

**Казмирчук В.Е.
Ковальчук Л.В.
Мальцев Д.В.**

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Рекомендовано Министерством здравоохранения
Украины как учебник для студентов высших
медицинских учебных заведений IV уровня
аккредитации

Данное пособие является ознакомительным
Коммерческое использование данного файла запрещено

Еще больше полезного и уникального
материала ищите в нашем сообществе
ВраЧитаЛЛа (самообразование врача)



ВраЧитаЛЛа

УДК 612.017-616-056.3](075)

ББК 52.54я73+54.1я73

К14

Рекомендовано
Министерством здравоохранения Украины
как учебник для студентов высших медицинских
учебных заведений IV уровня аккредитации
Протокол №2 от 12.04.05

Рецензенты:

Бутенко Г.Н., академик АМН Украины, член-корр. НАН Украины, заместитель директора по научной работе Института геронтологии АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор;

Белоглазое В.А., профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Крымского государственного медицинского университета им. С.Г. Георгиевского;

Прилуцкий А.С., профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Донецкого государственного медицинского университета.

Авторы высказывают искреннюю признательность Барна И. и сотрудникам кафедры клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Плахотной Д.В., Гуменюк Н.А., Мирошниковой М.И. за помощь в подготовке данного издания

Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В.

К14 Клиническая иммунология и аллергология./ Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. — К.: Феникс, 2009. — 524 с. — (На русском языке).

ISBN 978-966-651-730-5

В учебнике изложены основы современных знаний по клинической иммунологии и аллергологии. Детально рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики, терапии и профилактики иммунодефицитных заболеваний, атопии и псевдоатопии, аутоиммунных болезней, сепсиса, иммунозависимого бесплодия, опухолей, иммунопролиферативных болезней, патологии внутренних органов.

В учебнике имеется отдельный раздел, посвященный возрастным аспектам клинической иммунологии. Работа предназначена для студентов и преподавателей медицинских вузов, научных сотрудников, широкого круга практикующих врачей.

УДК 612.017-616-056.3](075)

ББК 52.54я73+54.1я73

ISBN 978-966-651-730-5

© Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2009
О Феникс, оформление, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание.....	5
Перечень условных сокращений.....	11
Список лауреатов Нобелевской премии по иммунологии.....	12
Вступление.....	13

Часть ff Основы клинической иммунологии. 17

Глава I. Три уровня защиты от патогенов.....18

§1. Трансформация представлений об иммунитете в историческом аспекте.....	18
§2. Антигены, суперантигены и адьюванты.....	19
§3. Роль физиологических барьеров в запоете от патогенов.....	22
§4. Роль факторов врожденного иммунитета в защите от патогенов.....	26
1. Стратегия и тактика распознавания патогенов факторами врожденного иммунитета.....	26
Резюме.....	33
2. Компоненты врожденного иммунитета.....	33
2.1. Гуморальные факторы врожденного иммунитета.....	34
2.2. Клеточные факторы врожденного иммунитета.....	46
Резюме.....	60
§5. Роль факторов приобретенного иммунитета в защите от патогенов.....	61
1. Структура и функции системы приобретенного иммунитета.....	61
1.1 Понятие об иммунокомпетентных клетках.....	61
1.2. Этапы созревания иммунокомпетентных клеток.....	62
1.3. Органы иммунной системы.....	63
1.4. Гуморальное и клеточное звенья приобретенного иммунитета.....	65
1.5. Цитология клеточного звена приобретенного иммунитета.....	66
1.6. Цитология гуморального звена приобретенного иммунитета.....	69
Резюме.....	77
2. Стратегия и тактика распознавания патогенов факторами приобретенного иммунитета (рецепторы антигенного распознавания).....	78
Резюме.....	85
3. Цитоки новая система организма.....	86
4. Антигены главного комплекса гистосовместимости.....	91
§6. Иммунная система кожи.....	94
§7. Иммунная система слизистых оболочек (мукозальный иммунитет).....	104
1. Иммунная система желудочно-кишечного тракта.....	105
2. Иммунная система бронхо-лёгочного тракта.....	107
§8. Механизм иммунного ответа.....	109
1. Инициация воспаления.....	109
2. Механизм миграции лейкоцитов в очаг пребывания патогена.....	110

3. Формирование очага воспаления, иммунологические и биохимические преобразования в нем.....	113
4. Генерализованные реакции при воспалении.....	115
5. Антигенная презентация.....	116
6. Вовлечение иммунокомпетентных клеток.....	118
7. Механизмы регуляции иммунного ответа.....	123
8. Иммунные механизмы торможения воспалительного процесса.....	124
9. Эффекторные механизмы иммунного ответа.....	125
10. Основные принципы иммунного ответа.....	131
Резюме.....	133
§9. Апоптоз как механизм рефляции иммунного ответа.....	134

Глава II. Функции иммунной системы.....145

§1. Общие положения.....	145
§2. Иммунная толерантность.....	145
1. Определение понятия "иммунная толерантность".....	145
2. Центральная Т-клеточная толерантность.....	146
3. Периферическая Т-клеточная толерантность.....	148
4. В-клеточная толерантность.....	152
5. Особые виды иммунной толерантности.....	153
6. Механизмы срыва иммунной толерантности.....	154
7. Терапевтические возможности.....	155
Резюме.....	156
§3. Основы противобактериального иммунитета.....	157
§4 Основы противовирусного иммунитета.....	163
1. Общие положения.....	163
2. Роль факторов врожденного иммунитета против вирусной инфекции.....	164
3. Факторы приобретенного противовирусного иммунитета.....	166
4. Заражение иммунокомпетентных клеток при вирусной инфекции.....	167
5. Роль вирус-индуцированного цитокинового дисбаланса в развитии и прогрессировании вирусной инфекции.....	167
6. Иммунопатология при вирусных инфекциях.....	169
7. Механизмы, с помощью которых вирусы избегают специфического действия иммунной системы.....	169
8. Иммунология герпетической группы вирусов.....	170
8.1. Вирус герпеса простого I типа.....	172
8.2. Цитомегаловирусная инфекция.....	173
8.3. Ветряная оспа и опоясывающий лишай.....	174
8.4. Вирус Эпштейна-Барр.....	174
§5. Основы противогрибкового иммунитета.....	176
§6. Основы противогельминтного иммунитета.....	181
§7. Основы антипротозойного иммунитета.....	185

§8. Основы трансплантационного иммунитета.....	187
§9. Иммунная память.....	191
§10. Иммуно-нейро-эндокринная регуляция функций организма.....	193

Часть 2. Основы возрастной иммунологии.....201

§1. Онтогенез иммунной системы.....	202
§2. Адаптационные механизмы иммунной системы новорожденного.	210
§3. Критические периоды становления иммунной системы.	215
§4. Иммунологические аспекты аномалий конституции.....	220
§5. Физиология и патология тимуса в детском возрасте. Тимомегалия как иммунологическая проблема.....	227
§6. Роль возрастной инволюции тимуса в изменении иммунной реактивности при старении.....	232

Часть 3. Основы лабораторной иммунологии.....241

§1. Принципы оценки иммунного статуса.....	242
§2. Лабораторные методы оценки иммунного статуса.....	248
1. Диагностические уровни лабораторной оценки иммунного статуса.....	248
2. Лабораторные методы исследования лимфоцитов.....	250
3. Оценка функционального состояния фагоцитов.....	255
4. Основные методы определения антител и антигенов.....	256
5. Методы исследования компонентов системы комплемента.....	258
§3. Принципы интерпретации данных общего анализа крови в практике клинического иммунолога.....	259
§4. Принципы интерпретации данных иммунограммы в практике клинического иммунолога.....	273
§5. Клинико-иммунологическая характеристика стадий острого воспалительного процесса.....	286

Часть 4. Клиническая иммунопатология.....289

Глава I. Дисфункции иммунной системы: иммунодефицитные заболевания и иммунная недостаточность.....290

§1. Определение, классификация и клинические проявления дисфункций иммунной системы.....	290
§2. Наследственные комбинированные иммунодефициты.....	299
§3. Наследственные иммунодефицитные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ.....	303
§4. Наследственные иммунодефицитные заболевания с поражением клеточного звена иммунитета.....	305

§5. Наследственные иммунодефицитные заболевания, обусловленные нарушением гуморального звена иммунитета.....	306
§6. Наследственные иммунодефицитные заболевания, связанные с количественными и качественными дефектами гранулоцитов.....	313
§7. Дефицит белков комплемента.....	315
§8. Приобретенные иммунодефицитные заболевания и вторичная иммунная недостаточность.....	318
§9. Принципы лечения иммунодефицитных заболеваний.....	320
§10. Профилактика иммунодефицитных заболеваний.....	328
§11. Вакцинация пациентов с иммунодефицитными заболеваниями.....	332
Резюме.....	333

Глава II. Клинико-иммунологические аспекты аллергии.

Дифференциальная диагностика аллергии и псевдоаллергии.....337

§1. Определение аллергии, классификация и стадии аллергических реакций.....	337
§2. Атопические (истинные аллергические) реакции.....	338
§3. Цитотоксические реакции.....	341
§4. Иммунокомплексные реакции.....	342
§5. Клеточные реакции.....	344
§6. Диагностика атопических заболеваний.....	345
§7. Короткая характеристика основных нозологических форм атопической патологии.....	349
§8. Псевдоатопическая патология.....	352
§9. Дифференциальная диагностика атопической и псевдоатопической патологии.....	356
§10. Принципы лечения атопических заболеваний.....	357
§11. Основные принципы терапии псевдоатопических реакций.....	364
Резюме.....	365

Глава III. Иммунологические аспекты

аутоиммунных заболеваний.....366

§1. Теории срыва иммунной толерантности.....	366
§2. Иммунопатогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия ревматоидного артрита.....	370
§3. Иммунопатогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия системной красной волчанки.....	378
§4. Иммунопатогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия инсулинзависимого сахарного диабета.....	382
§5. Иммунопатогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия рассеянного склероза.....	384

§6. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия миастении гравис.....	387
Резюме.....	398

Глава IV. Иммунология опухолей..... 399

§1. Общие положения.....	399
§2. Этиология опухолей.....	400
§3. Теории, развития опухолей.....	401
§4. Онкогены и антионкогены.....	403
§5. Морфогенез опухолей.....	406
§6. Особенности поверхностных структур опухолевых клеток.....	406
§7. Клеточные механизмы противоопухолевой иммунной защиты.....	408
§8. Гуморальные факторы противоопухолевой иммунной защиты.....	412
§9. Иммунная реакция организма на опухолевые антигены.....	413
§10. Факторы иммунорезистентности опухолевых клеток.....	415
§11. Иммунодиагностика опухолей.....	417
§12. Иммунотерапия опухолей.....	418
§13. Иммунопрофилактика опухолей.....	422
Резюме.....	423

Глава V. Иммунологические аспекты сепсиса..... 425

§1. Общие положения.....	425
§2. Этиология и иммунопатогенез сепсиса.....	427
§3. Механизмы развития синдрома системного воспалительного ответа при сепсисе.....	430
§4. Критерии клинической диагностики сепсиса.....	437
§5. Особенности течения сепсиса у детей.....	438
§6. Иммунотерапия сепсиса.....	439
Резюме.....	446

Глава VI. Иммунология репродукции..... 447

§1. Особенности системных и местных иммунных реакций при беременности.....	447
§2. Патогенез, диагностика и лечение иммунозависимого бесплодия.....	448
§3. Бесплодие, обусловленное иммунодефицитным заболеванием женщины.....	449
§4. Антигаметный иммунный конфликт.....	449
§5. Иммунные механизмы бесплодия, обусловленные повышенной гистосовместимостью супругов.....	451
§6. Бесплодие, обусловленное продукцией антиспермальных антител.....	452
§7. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунопрофилактика серологического конфликта "мать-плод" при беременности.....	453
Резюме.....	454

Глава VII. Иммунологические аспекты иммунопролиферативных заболеваний.....	455
§1. Иммунологические аспекты лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом.....	455
§2. Иммунологические аспекты лейкозов.....	457
§3. Иммунологические аспекты лейкоидных реакций.....	459
Резюме.....	463
Глава VIII Иммунные механизмы формирования патологии внутренних органов.....	465
§1. Иммунные механизмы формирования патологии органов желудочно-кишечного тракта.....	465
§2. Иммунные механизмы формирования патологии органов дыхания.....	469
§3. Иммунные механизмы формирования патологии органов сердечно-сосудистой системы.....	471
Резюме.....	476
Глава IX. Краткий фармакологический справочник иммуотропных средств.....	477
§1. Классификация иммуотропных средств.....	477
§2. Иммуотропные средства, усиливающие иммунитет.....	479
1. Иммуотропные препараты естественного происхождения.....	479
1.1 Препараты растительного происхождения.....	479
1.2. Препараты животного происхождения.....	482
1.3. Препараты бактериального происхождения.....	487
1.4. Препараты грибкового происхождения.....	491
1.5. Препараты бактериофагов.....	492
2. Иммуотропные препараты синтетического происхождения.....	493
3. Иммуотропные препараты рекомбинантного происхождения.....	499
3.1. Препараты интерферонов.....	499
3.2. Препараты колониестимулирующих факторов.....	505
3.3. Препараты эритропоэтинов.....	506
§3. Иммуотропные средства с иммуносупрессорной активностью.....	508
1. Цигостатики.....	508
2. Препараты глюкокортикоидов.....	510
Список рекомендованной литературы.....	512
Предметный указатель.....	517

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Русскоязычные сокращения:

АБТ — антибиотикотерапия

АГ — антиген.

АЗКОЦ — антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АПК — антигенпрезентирующая (представляющая) клетка

АТ — антитело

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота

Ауто АГ — аутоантиген

Ауто АТ — аутоантитело

БАВ — биологически активное вещество

ВИН — вторичная иммунная недостаточность

ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа

ГМ-КСФ — гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДК — дендритная клетка

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕК — естественный киллер

ЖКТ— желудочно-кишечный тракт

ИДЗ — иммунодефицитное заболевание

ИЛ — интерлейкин

ИФН — интерферон

КонА — конканавалин А

ЛПС — липополисахарид

МАК — мембранатакующий комплекс

МЕ — международная единица

МИФ — миграцию ингибирующий фактор

МСП — маннозосвязывающий протеин

Н-Хр — Н-холинорецептор

ОВИД — общий вариабельный иммунодефицит

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ПГЕ₂ — простагландин Е₂

РА — ревматоидный артрит

РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов

РНК — рибонуклеиновая кислота

РФ — ревматоидный фактор

СКВ — системная красная волчанка

СКОЦ — спонтанная клеточно-опосредованная цитотоксичность
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СРВ — С-реактивный белок
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
СТГ — соматотропный гормон
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТМ — тимомегалия
ТрА₂ — тромбоксан А₂
ТТГ — тиротропный гормон
ТФР-β — трансформирующий фактор роста бета
ФГА — фитогемагглютинин
ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа
ФХ — фактор Хагемана
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦИК — циркулирующий иммунный комплекс
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЭБВ — Эпштейн-Барр вирус

Англоязычные сокращения:

APUD — amine precursors uptake and decarboxilation (рус. — обратный захват и декарбоксилирование предшественников биогенных аминов)
CD — cluster of differentiation (рус. — кластер дифференцирования)
CD3⁺ — Т-лимфоциты
CD4⁺ — Т-хелперы
CD8⁺ — Т-киллеры
CD16⁺ — естественные киллеры
CD22⁺ — В-лимфоциты
CD54⁺ — лимфоциты, экспрессирующие молекулы адгезии ICAM-1
CLS — capillare leak syndrom (рус. — синдром повышенной сосудистой проницаемости)
CR — complement receptor (рус. — рецептор к комплементу)
DAF — decay accelerating factor (рус. - фактор, ускоряющий распад)
ICAM — intercellular adhesion molecule (рус. — молекула межклеточной адгезии)
IgA — immunoglobulin A
IgD — immunoglobulin D
IgE — immunoglobulin E
IgG — immunoglobulin G
IgM — immunoglobulin M
HLA — human leukocyte antigens (рус. — лейкоцитарные антигены человека)

LAK - lymphokine activated кШер (рус. — киллеры, активированные лимфокином)

LFA - lymphocyte function associated antigen (рус. — антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов)

MALT — mucosa-associated lymphoid tissue (рус. — лимфоидная ткань, ассоциированная с слизистыми)

MHC — major histocompatibility complex (рус. — главный комплекс гистосовместимости)

PAF - platelet activating factor (рус. — тромбоцитаактивирующий фактор),'

RANTES — regulated on activation normal T-cell expressed and secreted (рус. — регуляция активации экспрессии и секреции нормальных Т-клеток)

slgA - secretor IgA (рус. — секреторный IgA)

SIRS — system inflammatory responsive syndrome (рус. — синдром системного воспалительного ответа)

TIL — tumor infiltrating lymphocytes (рус. — лимфоциты, инфильтрирующие опухоль)

Th 1 — T-helper 1 (рус. — Т-хелпер 1 типа)

Th 2 - T-helper 2 (рус. — Т-хелпер 2 типа)

VCAM — vascular cell adhesion molecule (рус. — адгезионная молекула сосудистых клеток)

СПИСОК ЛАУРЕАТОВ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ ПО ИММУНОЛОГИИ

- 1901** Эмиль фон Беринг — за работы по серотерапии (пассивная иммунизация) и, прежде всего, за её применение в борьбе против дифтерии (1-ая Нобелевская премия по физиологии и медицине)
- 1905** Роберт Кох — за исследования и открытия, связанные с туберкулезом
- 1908** Илья Ильич Мечников и Пауль Эрлих — за теорию иммунитета
- 1912** Алексис Каррель — за работы по трансплантации сосудов и органов
- 1913** Шарль Рише — за работы по анафилаксии (фактически открытие аллергии)
- 1919** Жюль Борде — за открытия, связанные с иммунитетом против чужеродных клеток (начало неинфекционной иммунологии)
- 1928** Шарль Николь — за работы по брюшному тифу
- 1930** Карл Ландштейнер — за открытие групп крови и строения антигенов
- 1951** Макс Тейлер — за разработку вакцины против жёлтой лихорадки
- 1957** Даниель Бове — за исследования по синтетическим антигистаминным препаратам
- 1960** Фрэнк Бернет и Питер Медавар — за открытие приобретённой иммунной толерантности
- 1972** Джеральд Эдельман и Родни Портер — за расшифровку структуры антител
- 1977** Розалин Ялоу — за усовершенствование радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов
- 1980** Бари Бенацераф, Жан Доссе, Джордж Снелл — за открытие структур, кодируемых главным комплексом гистосовместимости (иммуногенетика)
- 1984** Нельс Эрне, Цезарь Мильштейн, Георг Кёлер — за теорию идиотипической цепи, за разработку метода получения гибридом (клеточная биотехнология)
- 1987** Сусуми Тонегава — за теорию генного контроля разнообразия антител (гены иммуноглобулинов)
- 1990** Джозеф Муррей и Доннал Томас — за работы по трансплантации органов и клеток человека
- 1996** Рольф Цинкернагель и Петер Дохерти — за работы по противовирусному иммунитету (двойное распознавание Т-лимфоцитами)

ВВЕДЕНИЕ

Во всём мире учение об иммунитете занимает одно из центральных мест в подготовке врачей всех специальностей. Это связано с тем, что иммунная система, стоящая на страже антигенного гомеостаза, является одной из важнейших систем адаптации организма.

Известно, что иммунные расстройства закономерно приводят к утяжелению течения острого процесса, генерализации, хронизации и рецидивированию различных заболеваний, что, в свою очередь, является причиной ряда патологических состояний. Неблагоприятная экологическая обстановка, стрессы, нарушения питания, некоторые лекарственные препараты, оперативные вмешательства и многие другие факторы снижают реактивность организма и его сопротивляемость инфекционным агентам.

В настоящее время разработаны доступные методы диагностики иммунодефицитных и иммунопатологических состояний. Существуют весьма эффективные способы их коррекции и иммунореабилитации. Сегодня нельзя признать лечение квалифицированным без учёта иммунного статуса больного, в связи с чем необходим определённый уровень подготовки клиницистов в области клинической иммунологии.

Вопросы клинической иммунологии должны занимать ведущее место в подготовке детских врачей, учитывая профилактическую направленность педиатрии в целом и вакцинопрофилактику — в частности.

Научные достижения в области клинической иммунологии позволили экспертам ВОЗ ещё в 80-е годы выделить её как самостоятельную дисциплину и дать ей определение, согласно которому **клиническая иммунология изучает заболевания, связанные с дисфункциями иммунной системы и заболевания, в которых иммунным реакциям принадлежит главенствующая роль.** В настоящее время клиническая иммунология представляет собой клиническую и лабораторную дисциплину, которая занимается обследованием, диагностикой и лечением больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающихся в результате нарушений иммунных механизмов, а также теми случаями, когда иммунологические манипуляции являются главной частью терапии или профилактики.

В 1986 году в разработанной ведущими медицинскими вузами (бывшего СССР) межкафедральной программе по иммунологии, выделен курс детской клинической иммунологии.

С целью подготовки специалистов для практического здравоохранения, соответствующих современному уровню медицинской науки, преподавание предмета клинической иммунологии в целом и курса детской клинической иммунологии в частности обосновано следующими достижениями в области прикладной иммунологии:

- наработкой большого количества иммунных тестов и методов иммунологического обследования, способствующих лучшей и ранней диагностике заболеваний, контролю эффективности их лечения;
- расширением знаний о роли иммунных механизмов в развитии заболеваний и возможности влияния на систему иммунитета, что значительно изменяют течение этих заболеваний;
- быстрым увеличением уровня выявления больных с ИДЗ разного генеза;
- выявлением заболеваний, связанных с иммунными нарушениями на ранних этапах становления иммунной системы для своевременной иммунокоррекции, иммунореабилитации;
- активным развитием иммунореабилитации и появлением новых методов, основанных на современных представлениях о функционировании иммунной системы;
- расширением возможностей терапевтического воздействия на иммунную систему часто и длительно болеющих детей с целью уменьшения их количества.

Значение клинической иммунологии в медицинском образовании постепенно возрастает и играет важную роль в подготовке любого специалиста. Становление и развитие иммунной системы в процессе созревания организма служит основой как возрастной устойчивости, так и склонности детского организма к заболеваниям бактериальной, вирусной, паразитарной природы, а также вариаций иммунопатологических состояний и реакций.

С успехами иммунологии связывают решение таких проблем, как применение новых высокоэффективных диагностических тестов и лечебных препаратов, профилактика и лечение ряда бактериальных и вирусных инфекций, расшифровка механизмов возникновения наиболее тяжёлых заболеваний человека (опухолей, аллергических, аутоиммунных, иммунодефицитных, в том числе СПИДа) Большие надежды возлагаются на медиаторы иммунной системы, которые относятся к лекарствам будущего. Успехи иммунологии широко используются на практике, в связи с чем клиническая иммунология становится ключевой дисциплиной современной медицины.

**ОСНОВЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ИММУНОЛОГИИ**

ЧАСТЬ

I

ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ ОТ ПАТОГЕНОВ

§1. Трансформация представлений об иммунитете в историческом аспекте

Термин **иммунитет** (*immunitas*) использовали ещё до нашей эры. Так, в Древнем Риме под иммунитетом поимали освобождение от уплаты налогов и выполнения повинностей.

Первое экспериментальное подтверждение защитных механизмов против инфекции получил английский врач **Э. Дженнер**, который провёл успешную вакцинацию против натуральной оспы. В дальнейшем **Луи Пастер** обосновал теорию вакцинации против инфекционных болезней. С того времени под иммунитетом стали поймать невосприимчивость к инфекционным агентам — бактериям и вирусам.

Понятия об иммунитете существенно расширились, благодаря работам **Н.Ф. Гамалеи** — оказалось, что в организме существуют защитные механизмы против опухолей и генетически чужеродных клеток. Фундаментальным стало открытие **И.И. Мечниковым** явления **фагоцитоза**. Он же впервые доказал возможность отторжения организмом собственных старых или повреждённых клеток. Открытие фагоцитоза было первым объяснением механизма уничтожения патогенов иммунными факторами. Почти одновременно с открытием клеточных механизмов **П. Эрлихом** были открыты гуморальные факторы иммунитета, получившие название **антител**. Начало клинической иммунологии связано с именем **О. Брутона**, описавшим клинический случай наследственной агаммаглобулинемии. Это было первое подтверждение того, что дефицит иммунных факторов может приводить к формированию болезни человека.

Обобщив накопленные данные, **Ф. Вернет** в середине XX столетия обосновал представление об иммунитете как о системе, совершающей контроль за постоянством генетического состава организма. Однако, согласно современным представлениям, иммунитет работает не на уровне генотипа, а с фенотипическими проявлениями наследственной информации. **Ф. Вернет** предложил **клонально-селекционную теорию** иммунитета, согласно которой на определённый антиген в иммунной системе происходит селекция (отбор) специфического лимфоцита. Последний путём размножения формирует клон иммуноцитов (популяцию идентичных клеток).

Одно из наиболее чётких и лаконичных определений иммунитета принадлежит **Р.В. Петрову**. **Иммунитет — это способ защиты от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетической чужеродности.**

Следует отметить, что сегодня к собственно иммунным реакциям относят лишь те, которые протекают с участием иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов). Такое название лимфоциты получили в связи с тем, что именно эти клетки компетентны в специфическом иммунологическом распознавании антигенов и обеспечении прицельной направленности механизмов непосредственного повреждения патогена.

§2. Антигены, суперантигены и адьюванты

Сегодня под **антигенами** поймают вещества или те формы веществ, которые при введении во внутреннюю среду организма способны индуцировать на себя иммунный ответ в виде продукции специфических антител и/или иммунных Т-лимфоцитов (Р.М. Хаитов). **Патогенами** принято называть целостные объекты (бактериальная клетка, вирус, частица пыли и т.д.), которые при попадании в организм приводят к патологическим изменениям в нём. Обычно патоген содержит множество антигенов.

Термин антиген (анти — против, ген — дискретная единица наследственности) расшифровывается как нечто, структура чего противоречит наследственной информации организма-хозяина. Такое название является не совсем корректным, поскольку собственные структуры макроорганизма также могут обладать антигенными свойствами. Их принято называть **аутоантигенами**. Правильнее считать, что антиген — это субстанция, способная связать антигенраспознающие рецепторы иммунокомпетентных клеток, т.е. антигенность определяется не столько внутренними свойствами самого антигена, сколько возможностями распознавания его (идентификации как антигена) клетками иммунной системы организма-хозяина. Поэтому более корректным является термин **иммуноген**, обозначающий, что при попадании в макроорганизм данное вещество способно вызывать на себя иммунный ответ. В частности, иммунная система обеспечивает синтез специальных гликопротеинов (**антител**), способных специфически связывать определённые иммуногены.

Представим, что в человеческий организм вторглась патогенная бактерия. Бактериальная клетка имеет множество поверхностных молекул, выполняющих самые разнообразные функции. Все они являются фенотипическим проявлением бактериального генома, т.е. все характеризуются чужеродностью. Но далеко не каждая из таких поверхностных структур обладает антигенными свойствами, поскольку как антигены идентифицируются лишь те молекулы, к которым на момент вторжения патогена имеются иммунокомпетентные клетки с комплементарными антигенраспознающими рецепторами. Поэтому антигенный спектр конкретного возбудителя определяется текущим состоя-

нием иммунной системы организма-хозяина и может несколько варьировать не только у представителей одного биологического вида, но и у конкретного организма в разные периоды онтогенеза. Это объясняет высокую индивидуальность иммунного ответа, так как иммунные реакции, направленные против разных структур патогена, не одинаково губительны для него.

По химической структуре антигены (иммуногены) могут быть белками, гликопротеинами, липопротеинами, полисахаридами, фосфолипидами и гликолипидами. Главное условие — достаточная молекулярная масса, в связи с чем антигены являются макромолекулами. В противном случае иммунная система даже не "проверяет" наличие антигенных свойств у чужеродной субстанции. Дело в том, что для активации лимфоцитов требуется предварительное разворачивание так называемых доиммунных реакций, к которым принадлежит деятельность **фагоцитирующих клеток**. Последние совершают захват целостных объектов или макромолекул и преобразуют их из корпускулярной (корпускула — частица) в молекулярную форму, доступную для распознавания иммунокомпетентными клетками.

Только в некоторых случаях можно индуцировать иммунный ответ на низкомолекулярные соединения. Для достижения должной молекулярной массы чужеродная низкомолекулярная субстанция должна конъюгироваться с макромолекулой организма-хозяина. Собственно иммуноген в таком случае называют **гаптеном** (неполным антигеном), а макромолекулу — **носителем**. В результате взаимодействия этих компонентов становится возможным распознавание всего образованного комплекса, имеющего достаточную молекулярную массу. При этом иммунный ответ направлен как против гаптена, так и против собственной макромолекулы, связавшей неполный антиген. Это может привести к иммунным реакциям самоповреждения, которые именуются **аутоиммунными**.

Сам процесс взаимодействия антигена с иммунной системой называется **иммунизацией**. В аллергологии аналогичное явление именуют **сенсibilизацией**. Для того, чтобы произошла иммунизация, поступившие антигены должны связаться с **антигенраспознающими рецепторами** лимфоцитов. Другие клетки организма не содержат антигенраспознающих рецепторов, а поэтому не могут обеспечить развитие специфического иммунного ответа. В связи с этим именно лимфоциты называют **иммунокомпетентными** клетками. Рецептор лимфоцитов не распознаёт всего антигена, а способен непосредственно взаимодействовать лишь с его отдельным фрагментом, названным **эпитопом** (для В-лимфоцитов) или **иммуногенным пептидом** (для Т-лимфоцитов). Ранее считали, что каждый антигенраспознающий рецептор способен взаимодействовать лишь с одной антигенной детерминантой специфической структуры (**принцип "один рецептор—один эпитоп"**). Именно с этим свойством связывали специфичность иммунного ответа. Согласно последним данным, каждый антигенраспознающий рецептор может взаимодействовать с несколькими антигенными детерминантами (эпитопами), обладающими определёнными структурными различиями. В то же время, принцип специфичности иммунного распознавания не утратил своего смысла. Дело в том, что имеет значение не сам факт связывания эпитопа, а сила взаимодействия между рецептором и антигенной

детерминантой, определяющаяся комплементарностью между этими молекулами. Хотя антигенраспознающий рецептор может связывать много эпитопов, максимальное соответствие, естественно, будет достигнуто только при взаимодействии с одним из них. Именно в этом случае и формируется сигнал, достаточный для активации лимфоцита и инициации иммунного ответа.

Следует отметить, что один и тот же антиген может индуцировать иммунный ответ разной силы в зависимости от условий, сопутствующих его проникновению в макроорганизм. Так, существуют вещества, повышающие эффективность распознавания антигенов иммунной системой. Они называются **адьювантами**. "Одновременное поступление антигенов с адьювантами существенно повышает силу иммунного ответа на антигены. Этот феномен широко используют в исследовательских и лечебных целях. Адьюванты могут быть естественными и искусственными. Например, естественными адьювантами можно считать **доиммунные цитокины** (медиаторы иммунных реакций), синтезируемые различными клетками в очаге поражения и вовлекающие лимфоциты в процесс распознавания поступивших антигенов. Классическим искусственным адьювантом является **адьювант Фрейнда**, представляющий собой смесь вазелиновых масел с инактивированными микобактериями туберкулёза.

Итак, антигены специфически распознаются антиген-распознающими рецепторами лимфоцитов, что и обеспечивает прицельную направленность иммунного ответа. В то же время, многие микроорганизмы содержат антигенные субстанции, которые нарушают механизм специфического распознавания, тем самым уменьшая эффективность иммунных реакций. Они были названы **суперантигенами**. Суперантигены связывают участки антигенраспознающих рецепторов, которые не отвечают за специфичность распознавания (а значит, являются одинаковыми у лимфоцитов разных клонов). Указанное свойство обеспечивает поликлональную активацию иммунокомпетентных клеток, что приводит к недостаточно прицельному иммунному ответу. Классическим примером суперантигена является **протеин М** стрептококков. Наличие суперантигенов является защитным механизмом патогенных микроорганизмов и существенно повышает их выживаемость в условиях иммунной агрессии.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Для реализации иммунного ответа антиген (иммуноген) должен быть генетически чужеродным.

2. Для того, чтобы иммунная система обратила внимание на генетическую чужеродность антигена, он должен быть макромолекулой или, по крайней мере, образовать высокомолекулярный комплекс с элементами собственных тканей макроорганизма.

3. Для корректного распознавания антиген должен пребывать в молекулярной форме, т.е. патоген должен быть предварительно преобразован из корпускулярной формы в молекулярную. Это подразумевает наличие доиммунных защитных механизмов, подготавливающих антиген для распознавания лимфоцитами.

4. Антигены не подлежат действию естественного отбора и являются случайными.

5. Так как антигены — случайные соединения, можно получить антитела к чему угодно и использовать их как специфические реагенты, способные связать что угодно.

6. Иммунитет не контролирует собственно генетический гомеостаз организма, поскольку геном как таковой не является объектом для действия иммунитета. Иммунная система по своей природе распознаёт субстанции, являющиеся фенотипическим проявлением генотипа.

§3. Роль физиологических барьеров в защите от патогенов

Три уровня защиты от патогенов. Для предотвращения развития инфекции в организме формируются три уровня защиты, последовательно вовлекающиеся в работу при поступлении патогена. Речь идёт о:

1) механических барьерах и физиологических особенностях систем, непосредственно контактирующих с окружающей средой;

2) врождённом (неспецифическом) иммунитете — системе факторов и клеток, способных совершать защиту от любого патогена, независимо от его свойств;

3) приобретённом (адаптивном) иммунитете — собственно иммунных реакциях, реализующихся, благодаря непосредственной деятельности иммунокомпетентных клеток или за счёт синтеза ими защитных факторов — антител.

Принципиальной особенностью компонентов третьего уровня является строгая специфичность — все они направлены исключительно против конкретного патогена, при этом существует соответствие между дозой патогена и выраженностью адаптивных реакций.

Необходимость наличия трёх уровней защиты объясняется, во-первых, исходя из соображений **надёжности** — каждый из уровней, последовательно подключаясь в борьбу с патогеном, "подстраховывает" предыдущий. Так, при первичном поступлении микроорганизма на слизистые первыми срабатывают механические барьеры и физиологические реакции, при несостоятельности которых подключаются факторы врождённой резистентности, большинство из которых контролируется индуцибельной системой генной регуляции, а потому их уровень увеличивается и достигает максимума по мере накопления патогена. Если и эти механизмы окажутся недостаточно эффективными, вовлекаются собственно иммунные реакции. Таким образом, если первично патоген был вынужден противостоять только первому уровню защиты, то в последующем он ведёт борьбу со всеми тремя, что существенно снижает его шансы на успех.

Кроме обеспечения надёжности, при функционировании 3-х уровней защиты реализуется **принцип экономности**. Наиболее энергоёмкими являются иммунные реакции, а наименее — первый уровень защиты, поскольку выполнение своих непосредственных обязанностей кожей, слизистой дыхательных путей

и желудочно-кишечного тракта обеспечивает одновременно и формирование чрезвычайно неблагоприятных условий для вторжения патогена. Таким образом, сначала используются самые "дешёвые" механизмы защиты (хотя и недостаточно специфические), при несостоятельности которых подключаются более энергоёмкие процессы. Кроме этого, за счёт первых двух линий защиты количество патогена уменьшается или предупреждается быстрое его нарастание, что в дальнейшем требует меньше иммунокомпетентных клеток и антител, а также выигрывается время, необходимое для подключения иммунных реакций.

И, наконец, при реализации трёх уровней защиты достигается **принцип прилепмости**. Так, например, макрофаги, захватывая и обезвреживая патоген, перерабатывают его в такую форму (иммуногенные пептиды), которую могут распознать иммунокомпетентные клетки (так называемая **презентация антигена**, речь о которой пойдёт ниже). А лимфоциты, активированные иммунными пептидами, выделяют цитокины (медиаторы иммунных реакций), рецепторы к которым имеются на макрофагах.

Большинство патогенов обезвреживается на первом уровне защиты, к которому принадлежат кожные покровы, слизистые оболочки дыхательной, мочеполовой систем и желудочно — кишечного тракта.

Кожные покровы в неповреждённом состоянии являются непроницаемыми для большинства патогенов. При этом имеет значение наличие многослойного плоского ороговевающего эпителия с формированием слоя постоянно слущивающихся роговых чешуек, вместе с которыми с поверхности кожи удаляются многочисленные патогены. Большое значение имеет деятельность сальных желёз, в состав секрета которых входят ненасыщенные жирные кислоты с антимикробными свойствами — формируется так называемая жирно-кислотная мантия, с нарушением функции которой связано развитие многих заболеваний кожи (в первую очередь, грибковых). Так, при гормональном дисбалансе развивается себорея, характеризующаяся гиперпродукцией кожного сала нарушенного состава, что способствует активизации условно-патогенной микрофлоры и формированию акне. Следует отметить, что на поверхности кожи существуют многочисленные непатогенные микроорганизмы, составляющие ощутимую конкуренцию патогенным видам. Поскольку сапрофитных микробов гораздо больше, нежели патогенных, время от времени попадающих на поверхность кожи, последние встречаются со значительными трудностями при колонизации кожных покровов (конкуренция за рецепторы адгезии). Кроме этого, представители нормальной микрофлоры целенаправленно синтезируют вещества с повреждающим эффектом — так называемые бактериоцины. Следует отметить, что конечные продукты метаболизма сапрофитов могут быть вредными для патогенных микробов. Эти вещества вместе с секретом кожных желёз формируют низкий рН кожи, крайне неблагоприятный для размножения патогенных штаммов. Таким образом, нормальный биоценоз кожи является чрезвычайно мощным барьером, защищающим от патогенных микроорганизмов.

Верхние дыхательные пути имеют извилистый ход (особенно в начальных отделах), что создаёт условия для формирования турбулентностей воздушного потока и оседания взвешенных в нём частичек на слизистую. Последняя по-

крыта секретом слизистых желёз, который находится в постоянном движении, благодаря активности мерцательного эпителия (так называемый мукоцилиарный клиренс). Таким образом, микроорганизмы, осаждающиеся на поверхность слизистой оболочки, быстро и эффективно удаляются — предотвращается прикрепление патогенных микроорганизмов к поверхности слизистой, а значит, формирование входных ворот инфекции. Если же такие механизмы преодолеваются, включаются рефлекторные акты — чихание и кашель, которые на фоне усиленной секреции способствуют удалению патогена в окружающую среду. Эпителий дыхательных путей постоянно самообновляется, поверхностные клетки, к которым возможно прикрепление патогенов, слущиваются и благодаря мукоцилиарному клиренсу удаляются наружу. В связи с высоким доступом кислорода к слизистой формируются чрезвычайно неблагоприятные условия для размножения анаэробных микроорганизмов. Следует обратить внимание и на конкуренцию со стороны нормальной микрофлоры, колонизирующей верхние дыхательные пути. Лёгочный сурфактант не только противодействует поверхностному натяжению и способствует сохранению расправленного состояния альвеол, но и имеет противомикробные свойства — является механическим барьером, а также ограничивает подвижность микроорганизмов. Так, у новорождённых с гиалиновой пневмонией существует повышенный риск развития пневмонии в связи с нарушением синтеза сурфактанта.

В секрете слюнных желёз содержатся противомикробные вещества — тиоцианаты. Следует отметить, что проксимальные отделы ЖКТ покрыты многослойным эпителием, имеющим значительную толщину, и лишь в более дистальных отделах появляется однослойный эпителий, легко проницаемый для патогенов. Но вместе с уменьшением толщины защитного клеточного слоя резко усиливается секреция слизи — гликопротеиновой решётчатой структуры, задерживающей многие микробные объекты, в том числе — микроорганизмы. Правда, большинство патогенных микробов способны синтезировать муциназу для преодоления слизистого барьера, но при этом выигрывается время, за которое гидрофильная слизь обеспечивает быструю диффузию бактерицидных веществ (например, лизоцима, пероксидаз). Задержка продвижения микроорганизма и повышение содержания бактерицидных веществ способствует эффективной элиминации инфекционного агента. Низкие значения pH желудочного сока достигаются, благодаря высокому содержанию хлороводородной кислоты и является чрезвычайно неблагоприятной средой для большинства микроорганизмов, особенно имеющих галофильные свойства (оптимальная среда — щелочная). В частности, подобными свойствами обладает холерный вибрион (оптимальное pH=7,6-8,0). Поэтому лица с нормальной кислотностью и моторикой желудка имеют низкий риск заболеть холерой, а у лиц с гипоацидными состояниями развитие болезни возможно и при минимальной инфицирующей дозе возбудителя. Предотвращает прикрепление микроорганизмов к слизистой моторика ЖКТ и секреторная активность желёз. Пищеварительные ферменты также являются агрессивными факторами для микробов. Выраженными бактерицидными свойствами обладает жёлчь, благодаря высокому содержанию жёлчных кислот. Большое значение имеют конкурентные взаимоотношения с представителями нормальной микрофлоры пищеварительного тракта. Бактериоцины, синтезированные

кишечными микроорганизмами, не только проявляют бактерицидный эффект, но и могут угнетать выработку факторов патогенности инфекционными агентами. В частности, нормальной микрофлорой синтезируются вещества, избирательно блокирующие синтез энтеротоксина патогенными штаммами *E. coli*. Лишённый факторов агрессии, патогенный микроорганизм гибнет, поскольку не выдерживает конкуренции за субстрат с сапрофитной микрофлорой, которая располагает более эффективными путями метаболизма.

Слизистую оболочку влагалища заселяют молочнокислые бактерии (палочки Дедерлейна), а в поверхностном эпителии содержится большое количество гликогена. При физиологическом слущивании клеток эпителия гликоген становится доступным микрофлоре и метаболизируется ею до молочной и пировиноградной кислот, что формирует низкие значения pH в половых путях. Кроме того, для предотвращения инфицирования половых путей имеют значение свойства шейки матки (анатомический барьер и слизистая пробка), перистальтические сокращения маточных труб и работа мерцательного эпителия, выстилающего их слизистую, а также циклическое отслоение функционального слоя эндометрия (вместе с возможными патогенами, которые успели фиксироваться на его поверхности), наличие зародышевого эпителия, покрывающего яичники. Но последние два фактора могут способствовать проникновению патогена, поскольку при десквамации эндометрия оголяется его базальный слой и сосуды, а во время овуляции в месте доминантного фолликула нарушается целостность зародышевого эпителиального слоя.

В мочевыводящих путях имеет значение слабокислая реакция мочи и её нисходящее движение, что способствует элиминации и удалению патогенов в окружающую среду. Сложная система сфинктеров предупреждает возникновение мочевых рефлюксов, что предотвращает восходящее распространение инфекции. Исходя из вышесказанного, логично заключить, что при нарушении уродинамики (из-за врождённых аномалий, уролитиаза) возникает повышенный риск развития инфекционных заболеваний мочевыводящих путей и пиелонефрита.

Мочевыводящие пути покрыты особым типом эпителия — переходным. В переходном эпителии эпителиоциты располагаются в один слой (т.е. каждая клетка контактирует с базальной мембраной), однако их ядра находятся в разных плоскостях за счёт неодинаковой высоты клеток. Таким образом, при гибели одной из клеток, контактирующих апикальной поверхностью с просветом мочевыводящих путей, базальная мембрана не оголяется, поскольку остаётся прикрытой более низкой клеткой, вершина которой не достигает просвета. За счёт указанных особенностей создаётся достаточно надёжный барьер от инфекционных агентов всего из одного слоя клеток.

Следует отметить, что физиологические барьеры работают в тесном сотрудничестве с факторами врождённой резистентности, поскольку тут достигается высокая концентрация лизоцима, лактоферрина, содержатся дендритные клетки и макрофаги. Кроме этого, на слизистые поступают IgA, здесь могут появляться иммунокомпетентные клетки, специфические антитела других классов. Поэтому на уровне физиологических барьеров происходит интеграция всех трёх звеньев защиты, потенцирующих друг друга.

§4. Роль факторов врождённого иммунитета в защите от патогенов

1. Стратегия и тактика распознавания патогенов факторами врождённого иммунитета

Иммунная система традиционно разделяется на **врождённый** и **приобретённый** компоненты, каждый из которых наделён специфической функцией и ролью. Однако собственно иммунитетом сегодня принято называть только те процессы, которые реализуются при непосредственном участии иммунокомпетентных клеток (по старой терминологии — приобретённый иммунитет). Приобретённый иммунитет организован вокруг двух классов специализированных клеток — **Т-лимфоцитов** и **В-лимфоцитов**. Т-клетки развиваются в тимусе, в связи с чем и получили своё название. В-лимфоциты являются тимуснезависимыми, поскольку развиваются в красном костном мозге. Название этих иммунокомпетентных клеток происходит от бурсы (*Bursa*) Фабрициуса птиц, где происходят активные В-клеточные реакции.

Каждый лимфоцит содержит только один структурно уникальный рецептор к определённому антигену, а репертуар антигенных рецепторов на всех лимфоцитах чрезвычайно большой и разнообразный. Объём и разнообразие такого репертуара увеличивает вероятность встречи специфического лимфоцита с тем антигеном, который может избирательно связаться с его рецепторами, запуская тем самым активацию и пролиферацию этой клетки. Данный процесс, названный **клональным отбором лимфоцитов**, объясняет большинство основных свойств иммунной системы. Клональная экспансия лимфоцитов, способных специфически реагировать на антиген, является абсолютно необходимой для генерирования эффективного иммунного ответа.

Однако для продукции достаточного количества клеток клона и их дифференцирования до эффекторных клеток необходимо от 3 до 5 суток, что даёт большинству патогенных микроорганизмов больше чем достаточное время для смертельного повреждения организма-носителя. Поэтому существуют доиммунные механизмы защиты, называемые **врождённым иммунитетом**, или **врождёнными механизмами резистентности**. Эффекторные механизмы врождённой защиты, которые включают антимикробные пептиды, фагоциты, альтернативный путь активации комплемента, после момента инфицирования активируются немедленно и быстро угнетают размножение инфекционного агента. За счёт таких процессов осуществляется сдерживание развития инфекции до того времени, когда созреют соответствующие лимфоциты. Это и является главной функцией врождённого иммунитета. Однако накапливается всё больше данных о том, что врождённые механизмы резистентности специфичны, играют намного более существенную роль в иммунной защите.

Сравнительная характеристика стратегий распознавания антигенов факторами врождённого и приобретённого иммунитета. Главное различие между компонентами врождённой резистентности и иммунокомпетентными клетками состоит в механизмах и рецепторах, используемых для распознавания антигена. Гены антигенраспознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов генерируются на всём протяжении развития организма. Так как эти гены не получены по наследству, а случайно сформированы самим организмом, они не предназначены для распознавания каких либо конкретных антигенов. Лимфоциты, наделённые полезными рецепторами (т.е. специфическими к антигенам болезнетворных микроорганизмов), отбираются при клональной селекции позже, после встречи с соответствующими антигенами. К сожалению, такие рецепторы не могут наследоваться, хотя они могли бы дать определённые преимущества потомкам. Независимо от того, насколько полезными могли бы быть те или иные рецепторы, последние должны быть повторно "изобретены" каждым последующим поколением.

Так как специфические места рецепторов, непосредственно взаимодействующие с антигеном (так называемые **антиген-связывающие сайты**), образуются в результате случайных генетических механизмов, репертуар рецепторов таков, что они могут реагировать не только с патогенными микроорганизмами, но и с безвредными естественными, и собственными антигенами. В этих случаях активация иммунного ответа будет вредной для организма, поскольку иммунные реакции к подобным антигенам приведут к развитию аллергических или аутоиммунных болезней.

Возникает вопрос: каким образом иммунная система определяет происхождение антигена и принимает решение о необходимости инициации иммунного ответа против него? Недавно полученные данные демонстрируют, что именно врождённые механизмы защиты играют главную роль в решении этой проблемы. Считают, что в процессе эволюции врождённые факторы резистентности появились раньше приобретённых. Определённые формы врождённой защиты существуют среди всех многоклеточных организмов. В отличие от приобретённого, врождённое распознавание антигена основывается на генетически закодированных рецепторах. Это означает, что специфичность каждого рецептора является наследственным признаком. Преимущества этих закодированных рецепторов состоят в том, что они развиваются под влиянием естественного отбора и имеют определённую специфичность к наиболее типичным антигенам микроорганизмов среды обитания. Проблема состоит в том, что геном каждого организма имеет ограниченное количество генов. Человеческий геном, например, содержит не больше 100 тысяч генов, большинство из которых не имеют никакого отношения к иммунологическому распознаванию. А вместе с тем существует огромное множество разнообразных антигенов, требующих специфического распознавания. Следует отметить, что существует 10^{14} и 10^{18} разнообразных соматически генерированных иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов и Т-клеточных рецепторов соответственно. При этом общее количество рецепторов, задействованных во врождённых ме-

ханизмах распознавания, как считают, измеряется лишь сотнями. Кроме этого, микроорганизмы чрезвычайно разнообразны и могут видоизменяться намного чаще, нежели любой из их хозяев. Таким образом, геном является недостаточно ёмкой системой для обеспечения достаточного репертуара рецепторов ко всем антигенам. Поэтому врождённые механизмы резистентности, основываясь на наследственном материале, не в состоянии распознать каждый возможный антиген, а, скорее всего, сосредотачиваются на некоторых наиболее распространённых (типичных, шаблонных) структурах, представленных среди большинства микроорганизмов. Такие структуры называют **патоген-связанными молекулярными шаблонами**, а рецепторы к ним — **шаблонраспознающими рецепторами**. Наиболее типичными примерами таких патогенсвязанных молекулярных шаблонов являются следующие структуры: **бактериальные липополисахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральная вирусная РНК и глюконы**.

Хотя приведённые соединения значительно отличаются по химической структуре, они всё же имеют принципиальные общие свойства. Во-первых, такие молекулы продуцируются только патогенными микроорганизмами, но не их хозяевами. Например, определённые по структуре липополисахариды синтезируются только бактериями, а потому взаимодействие рецепторов шаблонного распознавания с такими липополисахаридами сигнализирует макроорганизму именно о бактериальном вторжении. В то же время, факторы врождённой резистентности не могут установить, какая именно бактерия проникла в организм, т.е. распознавание является недостаточно специфическим, а потому — несовершенным. Во-вторых, патогенсвязанные шаблоны являются жизненно важными структурами для возбудителя или определяют его патогенность, поэтому последний не может избавиться от них, дабы избежать распознавания и элиминации. И, наконец, такие молекулы являются инвариантными, т.е. присутствуют у всех представителей определённых классов патогенных микроорганизмов. Например, все грамотрицательные бактерии содержат поверхностные липополисахариды, поэтому соответствующий рецептор шаблонного распознавания хозяина может выявить присутствие в организме фактически любой грамотрицательной бактерии, несмотря на какие-либо её специфические признаки.

Шаблонраспознающие рецепторы. Шаблонраспознающие рецепторы содержатся на так называемых **профессиональных антигенпредставляющих клетках**, к которым принадлежат **дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты**. При этом экспрессия таких рецепторов не является клональной. Это означает, что все рецепторные молекулы одного типа имеют идентичные свойства. Напомним, что каждый клон иммунокомпетентных клеток несёт антигенраспознающий рецептор уникальной структуры. Как только шаблонраспознающие рецепторы идентифицируют патогенсвязанный молекулярный шаблон, сразу же запускаются эффекторные механизмы, что объясняет высокую кинетику механизмов врождённой резистентности. Высокая скорость реагирования обусловлена совмещением распознающей клеткой функций клетки-эффектора (т.е. той клет-

ки, которая непосредственно повреждает патоген). Например, макрофаг распознаёт патогенсвязанный молекулярный шаблон, в связи с чем активируется и немедленно производит фагоцитоз распознанного патогена.

Функционально рецепторы шаблонного распознавания разделены на три класса: **секреторные, клеточные и сигнальные**. **Секреторные** шаблонраспознающие рецепторы функционируют в качестве опсонин, связываясь с микробными шаблонами и помечая их для последующего распознавания системой комплемента или фагоцитами. Следует отметить, что **опсонинами** называют своеобразные биологические "метки", которые, фиксируясь на различных объектах, облегчают их распознавание факторами врождённой резистентности. Наиболее известный секреторный рецептор шаблонного распознавания — **маннозосвязывающий лектин** (лектин — это белок, способный связывать углеводы), который синтезируется в печени и циркулирует в плазме крови в поиске патогенов. Этот белок принадлежит к кальцийзависимому семейству лектинов и функционирует как компонент так называемой острофазовой реакции (см. "Компоненты врождённого иммунитета").

Клеточные шаблонраспознающие рецепторы находятся на поверхности фагоцитов. Если такие рецепторы распознают патогенсвязанный молекулярный шаблон на микробной клетке, они инициируют захват фагоцитом носителя такой шаблонной молекулы с формированием специфической эндоцитарной вакуоли — **фагосомы**. В последующем фагосома сливается с лизосомой с образованием **фаголизосомы**, где и происходит деструкция патогена. В результате расщепления захваченного объекта пептиды патогена представляются в составе молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса на поверхности макрофага (либо другой антигенпредставляющей клетки) для распознавания специфическими рецепторами иммунокомпетентных клеток.

Маннозосвязывающий лектин макрофага является его клеточным шаблонраспознающим рецептором. Этот белок распознаёт углеводы с высоким содержанием манноз, что является характерным для поверхностных структур микроорганизмов, и обеспечивает их фагоцитоз макрофагами. Другой клеточный шаблонраспознающий рецептор макрофагов — так **называемый фагоцитарный рецептор к липополисахаридам** (рЛПС) — связывается со стенками бактериальных клеток, обильно содержащих липополисахаридные субстанции. В частности, этот рецептор используется селезёночными и печёночными макрофагами для удаления микробных клеток из кровотока.

Сигнальные шаблонраспознающие рецепторы при взаимодействии с шаблонами активируют внутриклеточные молекулярные каскады, стимулирующие экспрессию многих генов иммунного ответа, кодирующих структуру провоспалительных субстанций. К этой группе относятся **toll-like рецепторы (TLR)**. Расшифрован сигнальный путь, запускающийся такими рецепторами при распознавании микробных липополисахаридов (рис. 1). Сегодня известно 11 разновидностей TLR антигенпрезентирующих клеток, способных распознавать шаблонные структуры микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), простейших, растений и даже собственного организма (табл. 1).

Таблица 1. Toll-like рецепторы и соответствующие молекулярные шаблоны
(по Shizuo, Akira, Kiyoshi, Takeda, 2004 г.)

Рецептор	Молекулярный шаблон	Носитель шаблона
TLR1	Триацил, липопептиды, растворимые факторы	Бактерии, в частности микобактерии и <i>Neisseria meningitidis</i>
TLR2	Липопротеины-липопептиды Пептидогликаны, липотейхо- евые кислоты	Разнообразные патогены Гр+бактерии
	Липоарабиноманнан, фенол- растворимый модулин	Микобактерии, <i>Staphylococcus epidermidis</i>
	Гликоинозитолфосфолипиды Порины	<i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Neisseria</i>
	Атипичные липополисахариды	<i>Leptospira interrogans</i> , <i>Porphy- romonas gingivals</i>
	Зимозан	Грибки
	Белки теплового шока 70 кД	Макроорганизм
TLR3	Двухспиральная РНК	Вирусы
TLR4	Липополисахариды Таксол	Гр-бактерии Растения
	Fusion-белок	Респираторно- синцитиальный вирус
	E η ve I оре - протеин	Вирус опухоли молочной железы
	Белок теплового шока 60 кД	<i>Chlamydia pneumonia</i>
	Белок теплового шока 70 кД Фибронектин тип III Гиалуриновая кислота	Макроорганизм
	Гепаран сульфат Фибриноген	Макроорганизм
TLR5	Флагеллин	Бактерии
TLR6	Диациллипептиды Липотейхоевые кислоты Зимозан	Микоплазмы Гр+бактерии Грибки
TLR7	Односпиральная РНК	Вирусы
TLR8	Односпиральная РНК	Вирусы
TLR9	СрG (цитозин — гуанозин фосфат), содержащие ДНК	Бактерии и вирусы
TLR10	Не установлены	Не установлены
TLR11	Не установлены	Уропатогенные бактерии

Цитоплазматический каскад, включаемый активированным TLR, может разворачиваться как по **My088-зависимому** (рис. 1), так и по **MyB88-независимому**

пути. MyD88 является белком, адаптирующим различные TLR к идентичному цитоплазматическому молекулярному каскаду клеток, в связи с чем получил название **белка-адаптера**. В первом случае (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR9) конечным результатом реализации каскада является высвобождение мощного провоспалительного посредника — **нуклеарного фактора** κB , который обеспечивает синтез доиммунных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12), стресс-белков, костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40), хемокинов (в частности ИЛ-8), антиапоптотических белков (см. "Апоптоз как регулятор иммунного ответа"). При реализации MyD88-независимого пути (TLR3 и TLR4) конечным результатом является синтез ИФН α/β и костимулирующих молекул.

Таким образом, уже на уровне системы врожденной резистентности имеет место дифференциальный подход к типу ответа при разных формах патогенов. Так, при внеклеточных патогенах (бактерии) реализуется MyD88-зависимый путь активации клетки, а при внутриклеточной инфекции (вирусы) — MyD88-независимый.

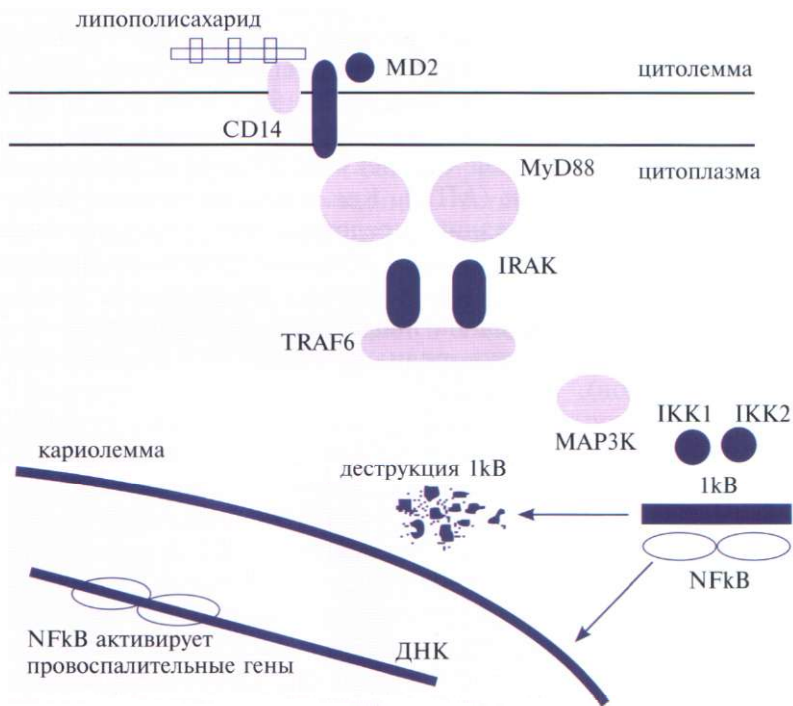


Рис.1. MyD88-зависимый цитоплазматический молекулярный каскад, инициируемый активацией toll-like рецептора при распознавании бактериального липополисахарида

Бактериальный липополисахарид взаимодействует с плазмменным белком, именуемым липополисахарид-закрепляющим. Именно он передаёт обнаруженный липополисахарид CD14-рецептору антигенпредставляющих клеток. Для того, чтобы полноценно отреагировал toll-like рецептор необходимо также присоединение белка MD2. Таким образом, комплекс распознавания липополисахарида имеет, по крайней мере, три компонента — CD14, собственно TLR и MD2. При активации TLR происходит вовлечение в каскад белка-адаптера MyD88, работающего с внутренней стороны цитолеммы. При

этом активируется цитоплазматический молекулярный каскад, приводящий к высвобождению **нуклеарного фактора** κВ. Последний мигрирует в ядро, где активирует провоспалительные гены.

Врождённое распознавание и контроль иммунного ответа. Как указывалось выше, иммунная система располагает огромным разнообразием рецепторов для распознавания практически любого существующего в природе антигена. Но в связи с тем, что их антигенраспознающие рецепторы сгенерированы наугад, некоторые из них способны специфически связываться с инертными субстанциями окружающей среды или же со структурами собственного организма (так называемыми **аутоантигенами**). Вполне ясно, что реакции иммунной системы на аутоантигены недопустимы. Поэтому защитные процессы организованы так, что иммунокомпетентные клетки не могут самостоятельно распознать антиген. Именно сигналы, вызванные распознаванием патогена механизмами врожденной резистентности, управляют активацией собственно иммунных реакций, т.е. иммунная система реагирует на болезнетворный микроорганизм только после распознавания его факторами врожденной резистентности. Так, например, Т-лимфоциты используют свои антигенраспознающие рецепторы для связывания с лигандом в виде иммуногенного пептида, содержащего в комплексе с молекулой HLA II класса на мембране антигенпредставляющих клеток (АПК). Как известно, этот процесс получил название **антигенной презентации** (представления антигена). Первичное распознавание антигена врожденными факторами резистентности является достаточно надёжным, поскольку их рецепторы не сгенерированы случайным образом, они основываются на наследственном материале и направлены исключительно против чужеродных субстанций (патогенсвязанных молекулярных шаблонов). Но вместе с тем, распознавание врожденными механизмами резистентности имеет существенные недостатки, связанные с ограниченностью генов, кодирующих их рецепторы (недостаточный объём генома человека). Поэтому такие механизмы способны распознать сравнительно скромное количество антигенов, хотя и наиболее распространённых среди патогенных микроорганизмов. Весь антигенный арсенал возбудителя можно распознать только при помощи иммунных реакций, поскольку иммунокомпетентные клетки содержат практически неограниченное разнообразие антигенраспознающих рецепторов. Это означает, что наиболее адекватную защиту против конкретного патогена обеспечивают именно механизмы приобретённого иммунитета.

Учитывая приведённые данные, следует поймать, что иммунокомпетентные клетки сами по себе не умеют отличать "своеё" от "чужого", так как их рецепторный аппарат не отражает специфики генома организма-хозяина. Поэтому для корректного иммунного ответа они требуют активации со стороны факторов врожденной резистентности. Как указывалось, рецепторы антигенного распознавания Т-лимфоцитов способны взаимодействовать с антигеном, если он представлен в виде иммуногенного пептида в комплексе с молекулой HLA II на мембране антигенпрезентирующей клетки. Экспрессия молекулы главного

комплекса гистосовместимости (HLA) указывает Т-лимфоциту на организменную принадлежность АПК, т.е. на то, что информация об антигене получается из надёжного источника.

Однако следует заметить, что фагоциты могут захватывать и презентировать компоненты собственных тканей (при разрушении старых клеток, при воспалительных реакциях), что не исключает возможности аутоиммунных реакций. Поэтому защитные системы организованы таким образом, что описанное взаимодействие является недостаточным для полноценной активации иммунокомпетентных клеток. Наоборот, если взаимодействие между антигенпредставляющей клеткой и ЛгЛимфоцитом ограничится лишь приведёнными компонентами, то иммунокомпетентная клетка переходит в состояние **анергии** (бездеятельности) или подвергается **апоптозу** (запрограммированной гибели). Для полноценной активации Т-лимфоцита необходимо дополнительное взаимодействие между его молекулой CD28 и молекулами CD80 (или CD86) антигенпредставляющей клетки. Такие взаимодействия называются **костимулирующими**.

Установлено, что активация toll-like рецепторов является ключевым механизмом, вызывающим появление костимулирующих молекул на поверхности антигенпредставляющих клеток после взаимодействия с патогенсвязанными шаблонами. Поскольку молекулярные шаблоны содержатся лишь на патогенных микроорганизмах, toll-like рецепторы стимулируют появление CD80 и CD86 только в присутствии инфекции. Собственные антигены не распознаются подобными рецепторами и потому не вызывают экспрессию костимулирующих молекул. Описанный механизм гарантирует активацию лишь антигенспецифических Т-лимфоцитов, а аутореактивные клетки (если таковые выжили после созревания в тимусе) пребывают в состоянии анергии и на протяжении своего существования не вступают в действие.

Резюме. Случайная генерация чрезвычайно разнообразного репертуара антигенраспознающих рецепторов позволяет иммунной системе распознавать и тонкоспецифически реагировать практически на любой существующий антиген. Однако цена такого разнообразия — неспособность самостоятельно отличить чужеродные антигены от собственных, реакция против которых является недопустимой. В то же время, система врождённого иммунитета продуцирует достаточно ограниченное количество рецепторов, специфических лишь к типичным (шаблонным) микробным структурам. Распознавание таких структур приводит к захвату и разрушению патогена, презентации его пептидов иммуноцитам, а также вызывает появление костимулирующих молекул, выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов и антиапоптотических белков, инициирующих развитие воспаления и дальнейшее разворачивание иммунных реакций.

2. Компоненты врождённого иммунитета

К компонентам врождённого иммунитета относятся клеточные и гуморальные факторы, указанные в табл. 2.

Таблица 2. Основные факторы врождённого иммунитета

Гуморальные факторы:	Клеточные факторы:
лизоцим; комплемент; - цитокины (ИФН - α/β и ФНО- α); калликреин-кининовая система; фактор Хагемана; естественные антитела; острофазовые белки; пептиды-антибиотики; эйкозаноиды; тромбоцитактивирующий фактор.	— нейтрофилы; — моноциты; — макрофаги; — естественные киллеры; — дендритные клетки; — эозинофилы; — базофилы крови; — тучные клетки; — тромбоциты; — эритроциты.

2.1. Гуморальные факторы врождённого иммунитета

Гуморальные факторы системы врождённого иммунитета являются группой белков и полипептидов, секретируемых различными клетками организма. Они могут быть разделены на крупномолекулярные белки, наделённые ферментативной активностью (лизоцим, компоненты комплемента), вещества, связывающие необходимые для бактерий нутриенты — так называемые **антинутриенты** (лактоферрин, трансферин, церулоплазмин), вещества, направленные против определённых составляющих микробов или их продуктов (**коллектины** [маннозосвязывающий протеин], **пентраксины** [С-реактивный белок], **сывороточные предшественники амилоида**), а также сравнительно низкомолекулярные полипептиды (менее 100 аминокислотных остатков), к которым относятся **дефензины** (пептиды-антибиотики). Ниже приведено описание основных гуморальных факторов системы врождённого иммунитета.

Лизоцим (мурамидаза) — фермент, синтезируемый и секретируемый нейтрофилами, моноцитами и макрофагами. Он содержится во всех биологических жидкостях организма (слюне, слезах, ликворе, плазме крови) и обуславливает их бактерицидные свойства. Лизоцим расщепляет **муреин**, входящий в состав клеточной стенки бактерий. Это и приводит к лизису микроорганизмов.

Комплемент является системой, состоящей из **собственно белков комплемента, мембранных рецепторов** к комплементу, плазменных и мембранных **регуляторов активности** комплемента.

Собственно белки комплемента — это ряд гликопротеиновых и белковых факторов плазмы крови, включающий 9 различных компонентов. Они образуют мультиферментный молекулярный каскад, при котором продукт одной реакции является субстратом для последующей. При этом происходит постепенное наращивание литического потенциала, и первоначально слабый иницирующий стимул приводит к мощному конечному противомикробному эффекту.

Основные источники комплемента — гепатоциты и макрофаги. Кроме этого, компоненты комплемента вырабатываются в селезёнке, кишечнике и красном костном мозге, а также лимфоэпителиальными клетками в очаге воспаления.

Существует два механизма (пути) активации комплемента: **классический** и **альтернативный**.

Классический путь активации комплемента связан с образованием **иммунного комплекса** (антиген-антитело), для чего необходимо 5-6 дней. Начинается он с первого компонента комплемента (C1), который взаимодействует своим Fc-рецептором с антителами иммунного комплекса, перекрёстно связывая несколько их Fc-фрагментов. Поэтому более удобным для активации комплемента является IgM, содержащий сразу 5 Fc-участков (см. "Структура и функции системы приобретённого иммунитета").

C1 компонент состоит из 3 субкомпонентов — **q, г и s**. Активированный C1q изменяет свою конформацию и приобретает свойство связывать C1г, который при активации взаимодействует с C1s. Образованный комплекс **C1qrs** вовлекает в каскад C4-компонент, от которого отделяется фрагмент C4а. Оставшийся фрагмент **C4b** повторно фиксируется на антителе или мембране клетки-мишени, после чего присоединяет фрагмент **C2а**. При этом отщеплённый C2b высвобождается и поступает в плазму крови. Комплекс C4b-C2a является **C3-конвертазой**, и вся дальнейшая судьба комплемента определяется именно этим ферментом. Рецепторы к фрагментам C3-компонента содержатся на многих клетках, поэтому он является самым активным компонентом системы. Именно на этом компоненте объединяются классический и альтернативный пути (рис.2).

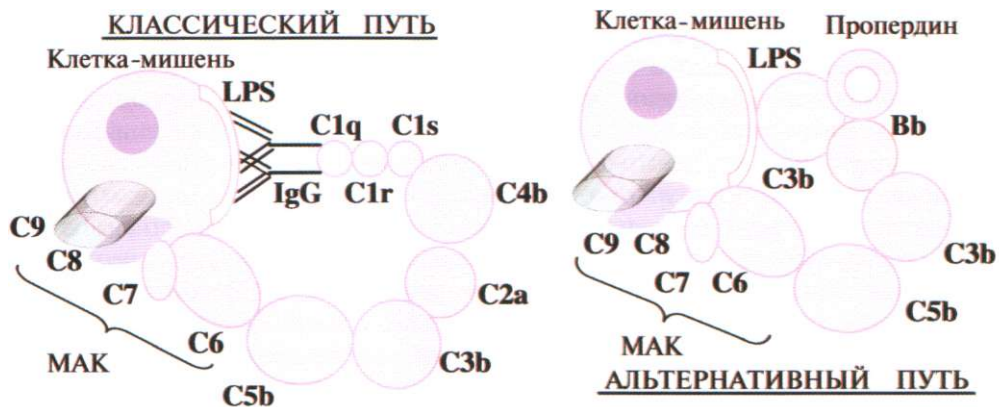


Рис. 2. Принципиальная схема путей активации комплемента

Классический путь активации комплемента инициируется перекрёстным связыванием C1q компонентом комплемента по крайней мере двух Fc-участков смежных антител класса G, фиксированных на клетке-мишени. Свободные антитела не могут связывать C1q, так как их Fc-участки имеют конформационные отличия. В результате вовлечения в каскад ряда промежуточных компонентов (C4b, C2a, C3b, C5b) происходит образование мембранатакающего комплекса (C6, C7, C8, C9), в котором непосредственной эффекторной функцией обладают C8 и C9. **Альтернативный путь** инициируется взаимодействием C3b компонента (продукта спонтанного гидролиза C3) с липополисахаридами (LPS) бактериальной клетки. При этом активированный C3b присоединяет фактор Bb, а пропердин стабилизирует образованный комплекс. В результате вовлечения в

каскад ряда промежуточных компонентов (СЗЬ, С5Ь) происходит образование мембранатакующего комплекса (МАК).

Впоследствии при расщеплении третьего компонента СЗ-конвертазой образуется **конвертаза 5 компонента комплемента** (С4b-С2a-С3b), которая связывает С5 и расщепляет его на С5a и С5Ь. С5a поступает в плазму, а **С5Ь** принимает участие в дальнейшей активации каскада. Последующие компоненты при активации не расщепляются. В дальнейшем последовательно активируются компоненты С6-С9, которые фиксируются на поверхности мишени, формируя **мембранатакующий комплекс (МАК)**. При этом С8 углубляется в фосфолипидный бислой цитолеммы клетки-мишени и образует патологическое отверстие в ней, а несколько компонентов С9 полимеризуются внутри образованного отверстия, составляя морфологический субстрат стенок патологической поры. Это предотвращает закрытие сформированного канала (рис. 2).

Поскольку внутриклеточная среда имеет высокую осмолярность, внеклеточная вода устремляется через патологические поры в цитоплазму. В связи с этим внутриклеточное давление постоянно увеличивается, что приводит к критическому нарастанию напряжения цитолеммы и последующему разрыву клетки. Описанный механизм именуется **осмотическим лизисом** и справедлив для клеток с упругими внешними покровами (например, вирусинфицированные или опухолевые клетки). Бактерии имеют ригидную клеточную стенку, предотвращающую резкое изменение размеров клетки. Поэтому считают, что наряду с осмотическими механизмами бактериальные агенты гибнут в связи с утратой через образованные поры эссенциальных (стратегически важных) метаболитов, а также вследствие нарушения физиологической ионной асимметрии между цитоплазмой и внеклеточной средой. Поскольку клетки-мишени активно сопротивляются комплемент-опосредованному лизису (осуществляют эндоцитоз или экзоцитоз участков мембраны, где содержатся патологические поры) описанная функциональная "иммобилизация" имеет существенное значение и в случае опухолевых или вирусинфицированных клеток.

Альтернативный путь (рис.2) активации начинается с СЗ компонента, а в последующем разворачивается подобно классическому. В роли инициаторов выступают **липополисахариды (LPS)** клеточных стенок бактерий или **зимозан** поверхностных структур грибов, с которыми взаимодействует СЗЬ-фрагмент — продукт спонтанного гидролиза всегда присутствующего в плазме крови компонента СЗ. В последующем фиксированный СЗЬ присоединяет так называемый **В-фактор**, который изменяет свою конформацию и становится чувствительным к действию определённого плазматического фермента (**Д-фактора**). Активированный В-фактор гидролизуется указанным ферментом, что приводит к высвобождению ВЬ— и Ва-фрагментов. Комплекс LPS-СЗЬ-ВЬ является нестойким, а поэтому требует стабилизации за счёт присоединения **пропердина** (фактора Р). Комплекс Р-СЗЬ-ВЬ является **СЗ-конвертазой** альтернативного пути активации комплемента. Факторы В, D и пропердин принадлежат к так называемой **пропердиновой системе**, являющейся стратегически важной для реализации альтернативного пути.

Цитолитическая активность комплемента при альтернативном пути активации определяется свойствами оболочки микроорганизма. Поскольку в данном случае нет необходимости в формировании иммунных комплексов, альтернативный путь реализуется сразу же после поступления патогена.

В последнее время выделяют также **лектиновый путь** активации комплемента. Осуществляется он за счёт так называемых **лектинов** — белков, способных связывать углеводы клеточных стенок бактерий. Классическим лектином является **маннозосвязывающий протеин** (см. ниже).

Наряду с многочисленными компонентами комплемента в плазме, крови циркулируют **I-эёлки** с антагонистическими свойствами, которые ограничивают активацию системы комплемента во время обезвреживания патогена. Один из наиболее важных — ингибитор первого компонента (**C1-ингибитор**), дефицит которого обуславливает повышенный риск развития ангионевротического отёка. Так называемый **фактор H** обеспечивает инактивацию C3b, способствуя его дальнейшему расщеплению на фрагменты C3c и C3d, а **фактор I** разрушает C3b и C4b.

Как видно, сразу 2 плазменных фактора нейтрализуют C3b. Это необходимо для корректной работы альтернативного пути, так как избыток указанного фрагмента обуславливает необоснованную гиперактивацию комплемента, вызывающую самоповреждение. Уже отмечалось, что инициация каскада происходит именно за счёт C3b, образующегося при спонтанном гидролизе C3. Следует отметить, что спонтанный гидролиз всегда носит ограниченный характер, что предупреждает возможную гиперактивацию системы. В то же время, под действием C3-конвертазы фрагмент C3b образуется в количестве, достаточном для инициирования нового каскада, при разворачивании которого высвобождается дополнительная порция C3b. За счёт указанной положительной обратной связи комплемент наращивает литический потенциал при неизменном количестве патогена. Однако, если описанный процесс не контролируется надлежащим образом, вполне возможна необоснованная гиперактивация комплемента по альтернативному пути и, как следствие, повреждение собственных тканей. Причём потенцировать альтернативный механизм может и C3b, высвободившийся в результате параллельно реализующегося классического пути активации. Поэтому для корректной работы всей системы необходима адекватная инактивация образующегося C3b.

Различают 4 типа **рецепторов** к компонентам комплемента (complement receptor, **CR** — I, II, III, IV). **Рецептор первого типа** (CR_I) содержится на поверхности антигенпрезентирующих клеток и эритроцитов. Он опосредует захват патогена, к которому присоединены опсонины C3b и C4b. Связывание эритроцитами иммунных комплексов обеспечивает их транспорт в печень и селезёнку, где содержатся макрофаги. **Рецептор второго типа** (CR_{II}) экспрессируется на В-лимфоцитах и фолликулярных дендритных клетках. Он принимает участие в фиксации указанными клетками иммунных комплексов в зародышевых центрах фолликулов лимфатических узлов, обуславливая дальнейший соматический гипермутагенез иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов и формирование В-клеток памяти (см. ниже). CR_{III} и CR_{IV} по своей природе принадлежат к β-интегринам (адгезионным молекулам) и являются специфичными для iC3b (инактивированного под влиянием фактора H) и C3d. Указанные рецепторы содержатся преимущественно на фагоцитах и вы-

полняют двоякую функцию. Во-первых, они способствуют миграции фагоцитов в очаг воспаления, поскольку могут взаимодействовать с адгезионными мембранными молекулами ICAM-1 и ICAM-2, экспрессия которых на клетках тканей является одним из ориентиров для направленного перемещения. Во-вторых, фагоциты после прибытия в очаг именно благодаря CR_m CR_{IV} распознают компоненты комплемента, способствуя фагоцитозу меченного опсонинами патогена.

Поскольку комплемент осуществляет достаточно неспецифическое распознавание, а мембранные структуры собственных клеток в норме претерпевают динамические изменения, существует потенциальная опасность комплемент-опосредованной аутоагрессии. Для её предотвращения в мембраны собственных клеток вмонтированы защитные белки, инактивирующие каскад комплемента. Речь идёт о **факторе, ускоряющем распад** (англ. *Decay accelerating factor, DAF*), который содержится на форменных элементах крови, эпителиоцитах и клетках эндотелия. Он усиливает катаболизм ключевых ферментов каскада — $C3$ — и $C5$ -конвертаз. К мембранным защитным белкам относится также **мембранный кофакторный протеин (MCP)**, являющийся кофактором в протеолизе $C3b$ и $C4b$ при помощи 1-фактора.

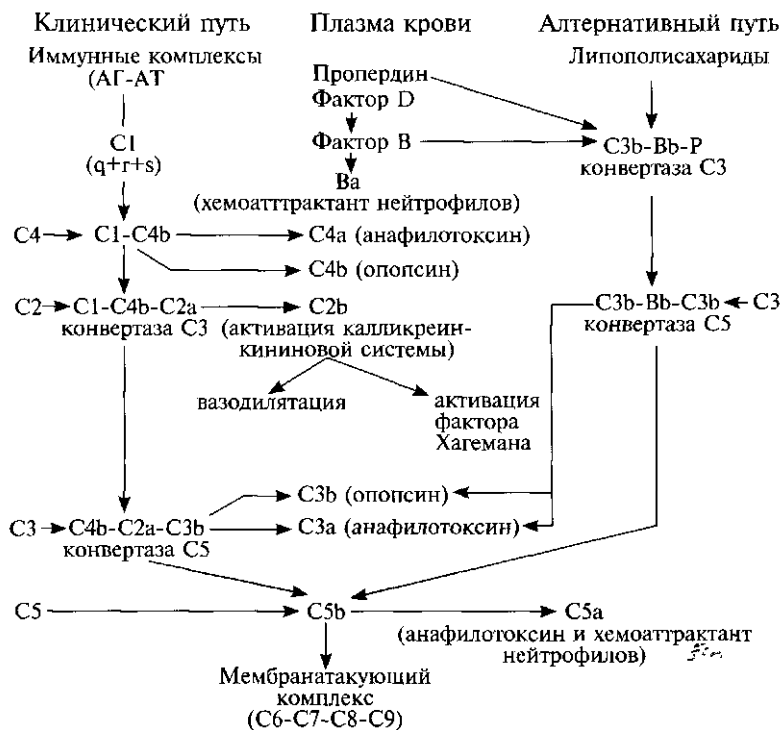


Схема 1. Обобщенная схема биологической роли системы комплемента.

На схеме показано, что активация каскада комплемента (как по классическому, так и по альтернативному пути) приводит не только к непосредственному повреждающему эффекту (мембранатакующие комплексы), но и сопровождается высвобождением большого количества биологически активных фрагментов, обеспечивающих развитие реакции воспаления.

При активации каскада комплемента в плазму высвобождается ряд фрагментов отдельных компонентов (C4a, C2b, C3a, C5a, а также C3b и C4b), выполняющих ряд важных функций. Таким образом, комплемент является очень экономной системой, так как даже побочные продукты реакции наделены выраженной биологической активностью. Они способствуют развитию воспаления в месте обезвреживания патогена. Так, фрагменты **C3a**, **C4a** и **C5a (анафилотоксины)** немедленно вызывают дегрануляцию тучных клеток, что приводит к высвобождению **гистамина** и развитию в месте пребывания патогена гиперемии, локальной гипертермии и отёка ткани. В то же время, **C5a** и **Ва (хемоаттрактанты)** способствуют поступлению нейтрофилов в очаг, т.е. развитию его клеточной инфильтрации. А фрагменты **C3b** и **C4b** выполняют роль **опсонинов**, облегчая распознавание и захват патогенов фагоцитами. Всё это приводит к формированию **экссудата**, сначала серозного, в котором преобладает плазменная жидкость, а затем — гнойного, в котором содержится большое количество тканевого детрита, погибших патогенов и разрушенных нейтрофилов. Высвобожденный фрагмент **C2b** способствует накоплению кининоподобных веществ, что приводит к усилению вазодилатации, обуславливает возникновение болевых ощущений, а также вызывает активацию **фактора Хагемана** (XII фактора системы свёртывания крови). С активацией последнего связано состояние гиперкоагуляции в очаге воспаления.

Таким образом, все классические признаки воспаления (покраснение, отёк, боль, локальная гипертермия и нарушение функции органа) могут развиваться даже вследствие разворачивания только лишь каскада комплемента.

Биологические эффекты системы комплемента:

1. Обеспечение цитолиза (разрушения модифицированных собственных клеток) и бактерицидности (деструкции бактерий). В этом смысле комплемент дополняет (лат. *complementare* — дополнять) действие лизоцима.
2. Образование анафилотоксинов (C3a, C4a и C5a), которые индуцируют высвобождение гистамина и других биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов, обуславливая развитие вазодилатации, плазморрагии и сокращения гладкой мускулатуры бронхов.
3. Реализация хемотаксического влияния на нейтрофилы, эозинофилы и моноциты, что приводит к клеточной инфильтрации очага воспаления.
4. Обеспечение адгезии, опсонизации и фагоцитоза, что способствует уничтожению патогенов.
5. Обеспечение резистентности к вирусам (фрагменты C1-C9 способны лизировать вирусы; C3b фрагмент является опсонином; отдельные компоненты комплемента блокируют пенетрацию вируса в клетку).
6. Участие в осуществлении клиренса иммунных комплексов, которые разрушаются как непосредственно комплементом, так и макрофагами селезёнки и печени, содержащими рецепторы к комплементу (в первую очередь, к C1q).
7. Обеспечение профилактики развития самоповреждения при воспалении, так как за счёт разрушения циркулирующих иммунных комплексов

предотвращается возможность развития иммунокомплексной патологии (гломерулонефрита, васкулитов).

8. Осуществление активации калликреин-кининовой системы и системы свёртывания крови (схема 1).

Калликреин-кининовая система. При проникновении чужеродных частиц (древесины, кусочков стекла, кварца и т.д.) во внешние покровы организма происходит микроповреждение капилляров, благодаря чему кровь получает временный доступ к внедрившемуся объекту. Поскольку инородная частица обычно отрицательно заряжена, на ней адсорбируется положительно заряженный **фактор Хагемана (ФХ)** ~ один из стартовых компонентов свёртывающей системы крови (схема 2). Известно, что ещё в плазме крови ФХ спонтанно диссоциирует с образованием небольшого количества фрагментов — ФХа и ФХб. Именно ФХа, будучи положительно заряженной молекулой, фиксируется на поверхности инородных частиц. Данный фрагмент обладает протеолитической активностью, субстратом которой является сам ФХ, а также **прекалликреин**. Прекалликреин под действием ФХа превращается в протеазу **калликреин**. Образованный калликреин резко усиливает высвобождение ФХа из ФХ и одновременно действует на новый субстрат — высокомолекулярный **кининоген**, от которого отщепляет короткий пептид — **брадикинин**.

Именно брадикинин и является эффекторным звеном системы. Он способен вызывать локальную вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости в очаге. Кроме того, брадикинин способствует высвобождению нейромедиатора **субстанции Р**, обуславливающей появление болевых ощущений. Благодаря эффекту брадикинина плазменные факторы (например, лизоцим, комплемент, фагоциты) поступают в очаг, формируя гнойный экссудат микроабсцесса. Они разрушают микроорганизмы, которыми было контаминировано инородное тело, а также пытаются уничтожить саму частицу. Поскольку чаще всего это невозможно, в микроабсцессе накапливается чрезмерное количество экссудата и он прорывается наружу. При этом инородное тело удаляется из организма. Роль фактора Хагемана также состоит в отграничении очага воспаления за счёт активации системы свёртывания.

Подобно комплементу, описанная система способна к самоусилению. Это обеспечивается за счёт формирования положительных обратных связей. Так, фиксированный ФХа вызывает дополнительное образование ФХа из ФХ (схема 2). Кроме этого, активированный калликреин также обеспечивает распад ФХ, при котором высвобождается ФХа, способный дополнительно фиксироваться на мишени и повторно активировать каскад на тот же патоген.

Чрезмерная активация системы предупреждается за счёт усиленной продукции **ингибиторов протеаз**, значительная часть которых является острофазовыми белками (см. ниже).

Поскольку многие инфекционные агенты являются отрицательно заряженными объектами, к ним возможно присоединение фактора Хагемана и последующее разворачивание всего каскада калликреин-кининовой системы. Кроме описанного механизма, кининоподобные молекулы могут вовлекаться в про-

цессы антимикробной защиты при активации комплемента по классическому пути. Как известно, для этого необходимы специфические антитела. Поэтому иммунная система способна повторно активировать калликреин-кининовую систему, снабжая её специфическим механизмом распознавания микроорганизмов и других патогенов.

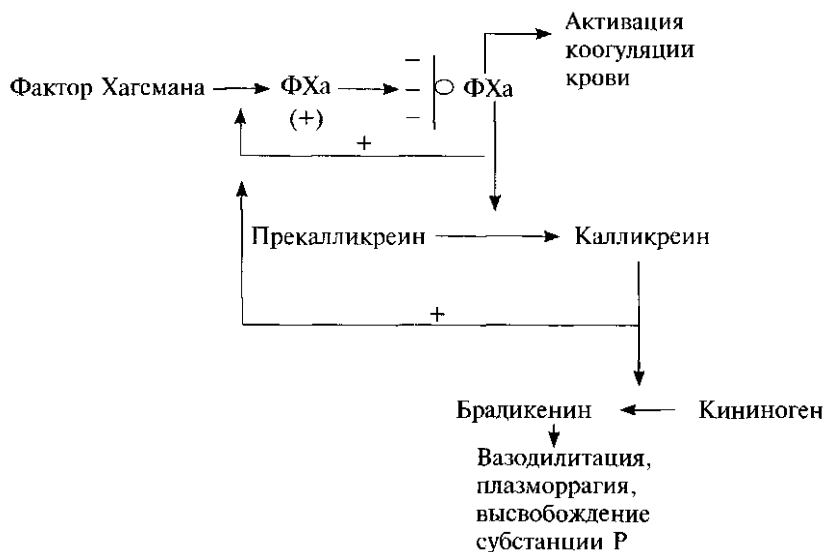


Схема 2. Принципиальная схема каскада калликреин-кининовой системы.

На схеме показано, что калликреин-кининовая система осуществляет неспецифическое распознавание патогенов за счёт фактора Хагемана (точнее, его фрагмента ФХа). Эффекторным звеном системы является пептид **брадикенин**, обеспечивающий развитие вазодилатации, повышение сосудистой проницаемости и высвобождение субстанции Р. Внутри системы функционируют многочисленные механизмы положительной обратной связи, позволяющие наращивать силу ответа при неизменном количестве патогена.

Острофазовые белки — это неоднородная группа белковых субстанций, которые интенсивно синтезируются при развитии острой фазы воспаления по принципу индуцибельной системы генной регуляции и являются важными компонентами врождённых механизмов резистентности. Почти все они вырабатываются гепатоцитами под влиянием доиммунных цитокинов макрофагов (в первую очередь, интерлейкин 6 [ИЛ-6], а также интерлейкин 1β [ИЛ-1β] и фактор некроза опухолей α [ФНО-α]).

Все острофазовые белки условно разделены на три группы (А, Б и В). В группу А включены **церулоплазмин** и **С3-компонент комплемента**. При развитии воспаления их содержание в плазме крови возрастает на 25-50% от исходного. Группу Б составляют **α₁-антитрипсин**, **α₂-антихимотрипсин**, **β₂-макроглобулин**, **гаптоглобин** и **фибриноген**. В острой фазе воспаления их уровень повышается в 2-3 раза. И, наконец, в третью группу включены **С-реактивный белок**, **маннозосвязывающий протеин**, **сывороточный белок амилоида А** и **интерлейкин 1β**. Их уровень при воспалении увеличивается почти в 1000 раз. Такие разнородные

белки объединены в единую группу, исходя из практических соображений — поскольку их содержание при воспалении резко возрастает, они используются на практике как лабораторные маркеры воспалительного процесса.

Острофазовые белки отличаются по механизму действия. Так, **церулоплазмин** относится к так называемым "антинутриентам" — эффективно связывает медь, предотвращая поступление этого микроэлемента в микроорганизм, а, например, **сывороточный белок амилоида А** используется для быстрого механического заполнения дефектов, образованных вследствие некротических процессов при воспалении. Многие острофазовые белки являются **ингибиторами протеаз** (например, α_1 -антитрипсин, α_2 -антихимотрипсин и β_2 -макроглобулин). Именно они инактивируют лизосомальные ферменты, высвобожденные из разрушенных клеток, нейтрализуют протеолитические энзимы, секретированные фагоцитами, а также обеспечивают корректную степень активации калликреин-кининовой системы и системы свёртывания крови. **Гаптоглобин** обеспечивает эвакуацию уцелевшего гемоглобина из очага воспаления, а **фибриноген** при экссудации в периваскулярное пространство образует фибриновые сгустки, составляющие преграду для быстрого распространения воспалительного процесса.

Таким образом, перечисленные острофазовые белки выполняют протективную роль, максимально ограничивая самоповреждение при воспалении, обуславливая наиболее прицельное, а значит, и экономное использование других факторов врождённой резистентности.

Вместе с тем, существуют белки острой фазы, задействованные в эффекторных механизмах врождённой резистентности. Из таких белков наиболее изученными являются **С-реактивный протеин** и **маннозосвязывающий белок**. Оба фактора синтезируются гепатоцитами и обладают, по крайней мере, двумя свойствами, которые определяют их противомикробную активность, — способностью к опсонизации и обеспечению активации комплемента.

Так, **С-реактивный белок** (рис. 3) является своеобразным прототипом антигена и имеет высокую тропность к фосфорилхолину, лецитину и подобным им молекулам, которые широко представлены среди поверхностных структур микроорганизмов. Такие же молекулы содержатся и на собственных клетках, однако они надёжно экранированы от распознавания. Связавшись с указанной молекулой, С-реактивный белок может выступать в роли опсонина, облегчая распознавание инфекционного агента фагоцитами, или активировать систему комплемента по классическому пути. Дело в том, что данный фактор способен связывать C1q компонент комплемента с поеледующим вовлечением всего каскада и формированием мембранатакующих комплексов.

Известно, что содержание СРВ резко возрастает при аутоиммунной патологии (в частности, при системных заболеваниях соединительной ткани). Бытует ошибочное мнение, что СРВ способствует аутоагрессии, хотя в действительности он призван ограничивать её. Установлено, что С-реактивный протеин совершает опсонизацию и обуславливает дальнейшее разрушение экстраклеточной ДНК и клеточного детрита, которые могут стать причиной аутоиммунной атаки ("*scavenger function*"). Кроме этого, СРВ осуществляет экранирование

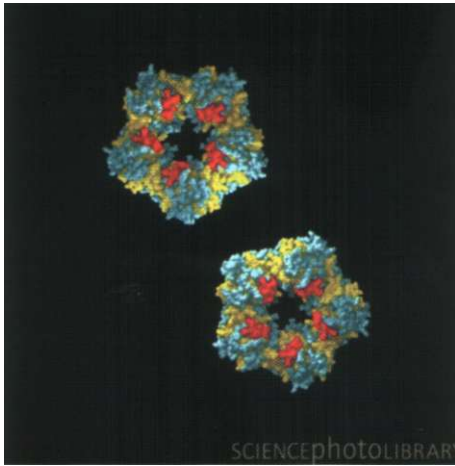


Рис. 3. Структура С-реактивного белка

Данный протеин работает вместе с так называемыми лектин-ассоциированными протеазами 1 и 2. Присоединение этого фактора к микробным лигандам активирует протеазы, которые расщепляют С2— и С4-компоненты комплемента. Продукты расщепления — фрагменты С2а и С4Ь — формируют С3-конвертазу, которая инициирует дальнейший молекулярный каскад комплемента. Таким образом, комплекс маннозосвязывающего протеина и его лектин-ассоциированных протеаз является аналогом С1-компонента комплемента. Но при этом активация комплемента происходит без участия иммунных комплексов, а, значит, начинается сразу же после поступления инфекционного агента в организм.

В последнее время установлена важная роль МСП в аутоиммунных реакциях. Низкая экспрессия этого белка может рассматриваться как фактор риска СКВ, что связано с нарушением клиренса иммунных комплексов, которые образуются при любой инфекции. С другой стороны, МСП играет ведущую роль в аутоагрессии при ревматоидном артрите (РА). Известно, что одной из причин иммунных расстройств при РА является синтез дефектного IgG, который не содержит остатка галактозы. Это приводит к оголению N-ацетилглюкозаминовых групп, которые распознаются МСП как чужеродные, что вызывает активацию комплемента и аутоповреждение.

Естественные антитела синтезируются постоянно, даже при отсутствии антигенной стимуляции, и принадлежат к первичному звену защиты от патогена. Считают, что синтез естественных антител осуществляют В,-лимфоциты. За счёт деятельности этих клеток образуется пул иммуноглобулинов, содержащий антитела практически к любому типичному антигену патогенных микроорганизмов ещё до момента антигенной стимуляции (априорно). Такие антитела принадлежат к классу IgM и являются полиреактивными. Исходя из указанных свойств, естественные антитела обладают достаточно низким средством к

наиболее распространенных аутоантигенных детерминант соединительной ткани (фибронектин, ламинин, поликатионные поверхности коллагена, липопротеины низкой и очень низкой плотности). Связываясь с этими лигандами, СРБ выполняет роль своеобразного "пластыря", прикрывающего аутоантигены от распознавания и презентации, или же обеспечивает их дальнейшее разрушение, что приводит к утрате антигенных свойств.

Маннозосвязывающий протеин (МСП) является лектином и взаимодействует с остатками маннозы на поверхности клеточных стенок бактерий, опсонизируя их для фагоцитоза моноцитами (макрофаги как более зрелые клетки имеют мембранные маннозосвязывающие рецепторы). Дан-

антигенам. Их функция состоит в немедленном связывании некоторого количества поступившего в организм антигена ещё до образования специфических антител. При этом естественные антитела выступают в роли опсоинов или активируют комплемент по классическому пути.

Интерфероны. Существует как минимум 14 вариантов **интерферонов-α** (продуктов лейкоцитов), несколько разновидностей **интерферонов-β** (продуктов фибробластов) и **интерферон-γ** (продукт Т-хелперов 1 типа и естественных киллеров).

Основное предназначение **интерферонов α** и **β** состоит в осуществлении защиты от вирусов. При вирусной инфекции поражённые клетки синтезируют эти интерфероны, которые поступают в межклеточное пространство и связываются с рецепторами соседних непоражённых вирусом клеток. После этого они влияют на гены, ответственные за синтез протеинкиназ, снижающих трансляцию мРНК и, соответственно, синтез белков капсида вируса. Также эти интерфероны инициируют синтез протеинов, угнетающих транскрипцию вирусных генов, и активируют латентную эндонуклеазу, приводящую к деградациии РНК (как вируса, так и клетки-хозяина). Таким образом, интерфероны α и β действуют на всех трёх уровнях синтеза белка — на собственно вирусную РНК как источник генетической информации, на процессы транскрипции и трансляции. Результат действия таких интерферонов состоит в образовании вокруг очага поражения барьера из клеток, не способных обеспечить репродукцию вируса.

Интерферон-γ выполняет функции специализированного иммунорегуляторного цитокина и не имеет прямой противовирусной активности. Однако он способен активировать естественные киллеры и макрофаги, принимающие непосредственное участие в разрушении вирусинфицированных клеток.

Установлены противоопухолевый, а также антибактериальный эффекты интерферонов.

Эндогенные пептиды-антибиотики. В человеческом организме синтезируются полипептиды, обладающие свойствами антибиотиков. Наиболее изученными являются так называемые **дефензины**, разделяемые на две группы (α и β), α-дефензины содержатся в гранулах нейтрофилов, а β-дефензины синтезируются эпителиоцитами дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. По химической природе дефензины разделяются на липофильные и гидрофильные. Принцип действия этих антимикробных полипептидов состоит во встраивании в клеточные мембраны бактерий или оболочки сложных вирусов, что приводит к нарушению целостности поверхностных структур атакованных патогенов.

Эйкозаноиды. В результате активации в мембрану тучной клетки (и многих других клеток) включается фермент **фосфолипаза A^α** которая изымает **арахидоновую** (эйкозотетраеновую) **кислоту** из фосфолипидного бислоя. В дальнейшем из этой полиненасыщенной жирной кислоты синтезируются так называемые **эйкозаноиды** — **простагландины** и **лейкотриены**, являющиеся медиаторами воспаления. В случае активации фермента **циклооксигеназы** (циклооксигеназный путь метаболизма) из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины, а в случае активации **липооксигеназы** (липооксигеназный путь) — лейкотриены (схема 3).

При воспалении первыми синтезируются лейкотриены, а позднее начинается продукция простагландинов. Следует отметить, что эйкозаноиды являются полифункциональными соединениями, предназначение которых не ограничивается обслуживанием воспаления. Так, простагландины почек принимают участие в регуляции системного артериального давления, выступая в роли депрессорных факторов. Биологические эффекты эйкозаноидов при воспалении можно свести к вазоактивному (более выражено у простагландинов), хемотаксическому (более характерно для лейкотриенов) и иммунорегуляторному действию.

Эйкозаноиды способны оказывать различное влияние на микроциркуляцию. В целом, они вызывают расширение артериол и сужение венул, что способствует гиперемии очага. Кроме того, они потенцируют эффекты БАВ (например, гистамина), которые повышают сосудистую проницаемость. Эти соединения также проявляют хемотаксическое влияние на клетки врождённой резистентности (нейтрофилы, моноциты) и поэтому вместе с C5a и другими хемоаттрактантами способствуют развитию клеточной инфильтрации очага. Установлено также, что эйкозаноиды угнетают пролиферацию зрелых иммунокомпетентных клеток, однако стимулируют созревание молодых форм лимфоцитов. Таким образом, указанные соединения не угнетают иммунный ответ, а лишь отодвигают во времени вовлечение иммунокомпетентных клеток, предоставляя время факторам врождённого иммунитета для работы с патогеном.

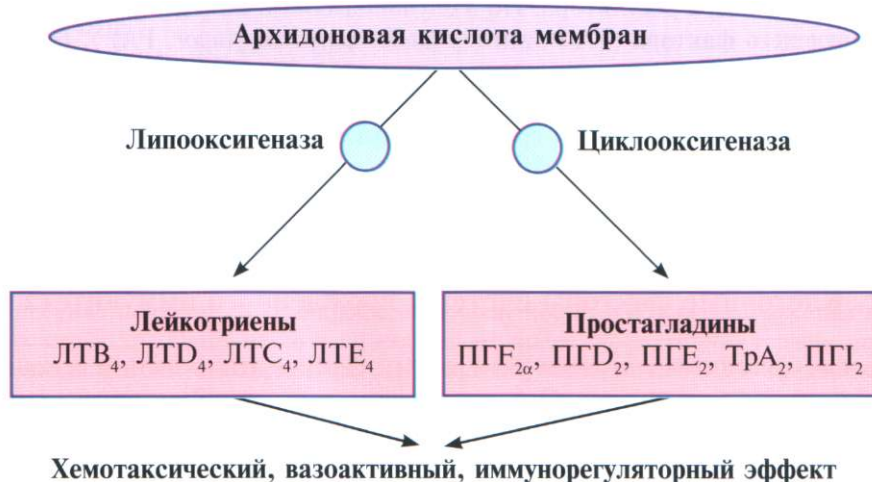


Схема 3. Пути метаболизма арахидоновой кислоты

На схеме показано, что метаболизм **арахидоновой кислоты** мембран возможен в двух направлениях. Один из них опосредован ферментом **циклооксигеназой** и приводит к образованию **простагландинов**, другой — ферментом **липооксигеназой** и обеспечивает накопление **лейкотриенов**.

Изучена роль эйкозаноидов в регуляции активности макрофага. Известно, что простагландин E₂(ПГЕ₂), синтезируемый самим макрофагом (аутокринный

механизм) или соседними макрофагами (паракринный механизм) угнетает активность этого фагоцита, а **лейкотриен В₄**, продуцируемый по тем же принципам, стимулирует макрофаг. Кроме того, ПГЕ₂ макрофагов способен угнетать зрелые Т-лимфоциты, что, вероятно, используется как отрицательная обратная связь во взаимодействиях между Т-лимфоцитами и макрофагами в реакциях цитотоксичности.

Сложность исследования биологических эффектов эйкозаноидов состоит в том, что их действие является непостоянным — они склонны к потенцированию эффектов тех медиаторов, высокая концентрация которых достигнута на момент выделения эйкозаноида. Так, простагландин Е₂ обычно вызывает дилатацию бронхов, однако в случае высвобождения на фоне действия **медленно реагирующей субстанции анафилаксии** он существенно усиливает бронхоконстрикторный эффект последней.

К поздним метаболитам арахидоновой кислоты относятся **простациклин** (ПГ₁₂) и **тромбоксан А₂** (ТрА₂), являющиеся физиологическими регуляторами микроциркуляции. Простациклин синтезируется эндотелием, вызывает вазодилатацию и снижение агрегационных способностей тромбоцитов, т.е. улучшает реологические свойства крови. Тромбоксан А² высвобождается активированными тромбоцитами, способствует усилению их агрегационных свойств и развитию вазоспазма. При воспалении, как правило, активируется синтез простациклина, поскольку многие БАВ вызывают вазодилатацию при посредничестве именно этого регулятора. Но в случае высокой концентрации **тромбоцитарного фактора активации** (ТАФ; англ. *Platelet activating factor, PAF*), равновесие в системе ПГ₁₂-ТрА₂ может смещаться в сторону тромбоксана. ТАФ является ярко выраженным провоспалительным медиатором, синтезируемым активированными тучными клетками и гранулоцитами (нейтрофилами, эозинофилами и базофилами). Указанный фактор активирует нейтрофилы, расширяет сосуды и спазмирует мышцы бронхов, а также способствует высвобождению тромбоцитарных БАВ (тромбоксана, серотонина, адреналина).

2.2. Клеточные факторы системы врождённого иммунитета

Система фагоцитов является основным эффекторным звеном механизмов врождённой резистентности. Она представлена двумя типами клеток: **макрофагами** (потомками моноцитов крови), и **микрофагами** (нейтрофилами).

Клетки моноцитарно-макрофагальной системы выполняют в организме двоякую функцию — принимают участие в запуске и регуляции механизмов иммунитета и обеспечивают непосредственную защиту от чужеродных веществ.

Макрофаги. Основным свойством макрофага (рис. 4) является способность к **фагоцитозу** — селективному эндоцитозу и дальнейшей деструкции объектов, содержащих патогенсвязанные молекулярные шаблоны или присоединённые опсонины (рис.5). Для выявления таких объектов макрофаги содержат на своей поверхности рецепторы шаблонного распознавания (в частности, маннозосвязывающий рецептор и рецептор к бактериальным липополисахаридам), а также рецепторы к опсонинам (например, к СЗБ и Fc-фрагментам антител). Фагоцитированный объ-

ект расщепляется (претерпевает **процессинг**) за счёт факторов агрессии, накопленных в фаголизосоме. Так, тут содержится около 60 высокоактивных гидролитических ферментов, однако они не могут расщеплять целостные объекты, например бактериальную клетку, а способны работать лишь с их фрагментами.

Таким образом, для эффективного ферментативного расщепления патоген должен претерпеть предварительную деструкцию до относительно инертных фрагментов. Такая деструкция патогена достигается за счёт вовлечения мощных неферментативных факторов агрессии, к которым принадлежат **активные метаболиты кислорода**, образующиеся в результате так называемого "**кислородного взрыва**", а также **галогенсодержащие бактерицидные вещества**, **активные азотистые метаболиты** и некоторые вспомогательные субстанции — **лизоцим** и **лактоферрин**. Как указывалось выше, лизоцим производит разрушение клеточных стенок грамположительных бактерий. Лактоферрин связывает железо, предотвращая его поступление в микроорганизм, а также способствует гидролитическим процессам.

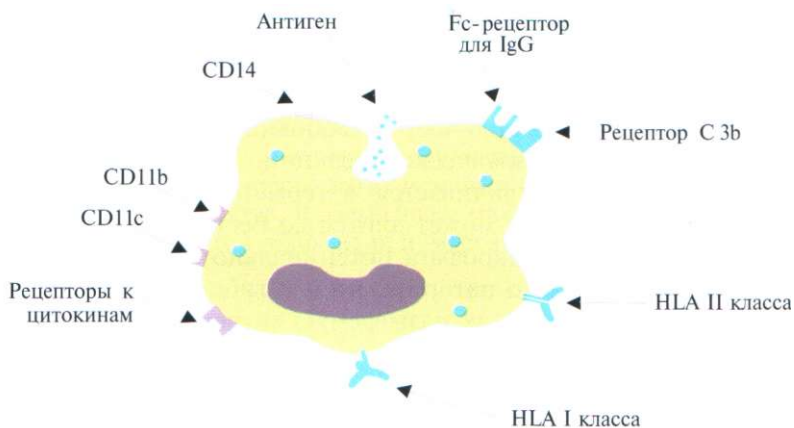
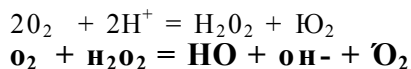


Рис. 4. Макрофаг и его поверхностные молекулы

На рисунке показано, что макрофаг содержит достаточно богатый арсенал поверхностных структур. Одни из них способствуют более эффективному распознаванию объектов для фагоцитоза (**рецепторы к Fc-фрагментам антител** и **СЗЬ-компоненту комплемента**), другие необходимы для осуществления антигенной презентации (**молекулы HLA II класса**), а третьи обеспечивают адгезионные свойства клетки (**CD11b** и **CD11c**) и чувствительность к регуляторным влияниям (рецепторы к цитокинам).

Считают, что при фагоцитозе объекта резко возрастает потребление макрофагом глюкозы — энергетического материала, необходимого для накопления достаточного количества фермента НАДФ-Н—оксидазы, с деятельностью которого и связано образование стартового активного метаболита кислорода — **супероксиданиона** (O_2^-). Супероксиданион — это молекула кислорода, содержащая неспаренный электрон (и поэтому — отрицательный заряд) и свободную валентность, т.е. является свободным радикалом — чрезвычайно реакционно способным агентом. В дальнейшем спонтанно (или за счёт деятельности супе-

роксиддисмутазы) происходит так называемая дисмутация супероксиданиона с образованием **перекиси водорода** (H_2O_2). При взаимодействии определённого количества молекул новообразованной перекиси водорода со свободными супероксидными анионами образуются ещё два метаболита — **гидроксильный радикал** (OH^\bullet) и **синглетный кислород** (O , или O_2). Таким образом, основными активными метаболитами кислорода, накапливающимися в фаголизосоме макрофага, являются перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород, а супероксидный анион выступает в роли стартового метаболита, инициирующего реакции свободнорадикального окисления.



Приведённые реакции демонстрируют образование гидроксильного радикала, перекиси водорода и синглетного кислорода — основных неферментативных факторов агрессии фагоцитов.

Описанные реакции происходят по принципу цепных — образование определённого количества свободных радикалов сопровождается активным окислением любых химических связей (даже стабильных при обычных условиях) с формированием ещё большего количества свободных радикалов, которые моментально вовлекаются в биохимические реакции. При этом количество активных молекул кислорода увеличивается в геометрической прогрессии. Гипотетически, указанный процесс может длиться до бесконечности, поэтому активация всего-навсего одного макрофага потенциально может привести не только к разрушению захваченного патогена, но и к гибели всего организма. В связи с этим макрофаг содержит так называемую **антиоксидантную систему**, обезвреживающую излишки свободных радикалов, превращая их в безопасные метаболиты. Так, **супероксиддисмутаза** способна превращать супероксиданион в молекулы воды и кислорода (при его взаимодействии с ионами водорода), а фермент **каталаза** расщепляет до воды и кислорода перекись водорода. Фермент **глутатионредуктаза** задействован в нейтрализации гидроксильных радикалов. За счёт указанных процессов в макрофагах поддерживается тонкий баланс между прооксидантными и антиоксидантными системами.

Галогенсодержащие бактерицидные метаболиты (в частности, **ОСГ** и O_1) образуются за счёт деятельности **миелопероксидазы**, катализирующей взаимодействие галогенов с H_2O_2 . При помощи **NO-синтетазы** синтезируется **оксид азота** (NO) и свободный радикал NO^\bullet . Активация **БНО-синтетазы** макрофага происходит преимущественно под действием **интерферона- γ** , что объясняет противобактериальную активность этого цитокина.

В дальнейшем вовлекаются гидролитические ферменты — протеазы, липазы и энзимы, расщепляющие углеводы. В мембране фаголизосомы активно работают водородные помпы, которые переносят H^+ внутрь органеллы. Уменьшение рН резко снижает резистентность фагоцитированного микроорганизма, а также повышает активность гидролитических ферментов.

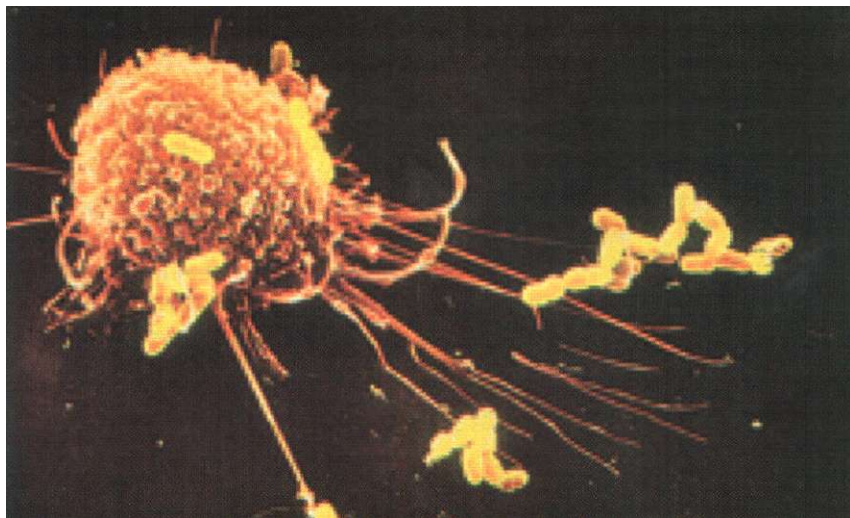


Рис. 5. Микрофотография макрофага, осуществляющего фагоцитоз патогенных бактерий (*автор фото L. Nilsson*)

На представленном снимке показан начальный этап фагоцитоза патогенных бактерий макрофагом, в основе которого лежит механизм специфического шаблонного распознавания чужеродных структур. В дальнейшем микроорганизмы будут поглощены клеткой и разрушены свободными радикалами и гидролитическими ферментами лизосомального аппарата.

Пока происходит разрушение захваченного объекта, на мембране макрофага существенно возрастает количество рецепторов шаблонного распознавания и рецепторов к опсонинам, что позволяет продолжать осуществление фагоцитоза, а также повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, вовлекаемых в процессы презентации (рекомендации) антигена иммунокомпетентным клеткам. Параллельно макрофаг производит синтез доиммунных цитокинов (в первую очередь, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухолей- α), привлекающих к работе другие фагоциты и активирующих иммунокомпетентные клетки, подготавливая их к предстоящему распознаванию антигена. Остатки патогена удаляются из макрофага путём экзоцитоза, а иммуногенные пептиды в комплексе с HLA II поступают на поверхность клетки для активации Т-хелперов, т.е. поддержания иммунного ответа.

Кроме указанных молекул макрофаги на своей поверхности экспрессируют рецепторы, обеспечивающие процессы адгезии (например, CD11c и CD11b), восприятие регуляторных влияний и участие в межклеточном взаимодействии. Так, есть рецепторы к различным цитокинам, гормонам, биологически активным веществам.

Хорошо известна важная роль макрофагов в так называемом асептическом воспалении, которое развивается в очагах неинфекционного некроза (в частности,

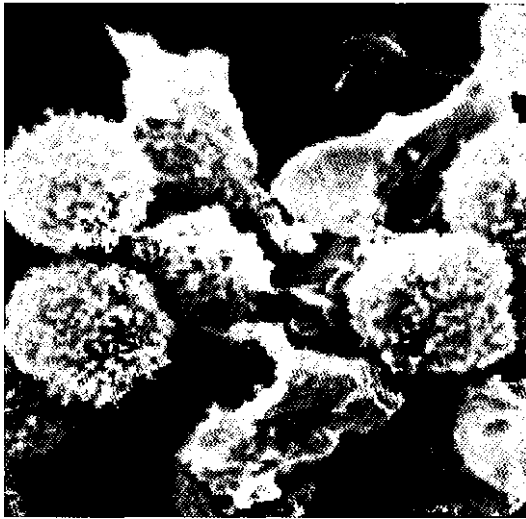


Рис. 6. Электронная микрофотография, демонстрирующая взаимодействие макрофага с большим количеством лимфоцитов (авторы фото М.Н. Nielsen и О. Werdelin)

На представленном снимке запечатлен момент, когда один макрофаг осуществляет одномоментную презентацию выделенных из чужеродного материала иммуогенных пептидов многочисленным компетентным Т-хелперам, обеспечивая тем самым поддержание эффективного иммунного ответа против определённого патогена.

течении воспаления приводит к похуданию. За счёт синтеза доиммунных цитокинов макрофаги способны угнетать синтез целого ряда продуктов в печени (так, ФНО- α угнетает синтез гепатоцитами альбуминов) и повышать образование острофазовых белков (в первую очередь, за счёт ИЛ-6), относящихся преимущественно к глобулиновой фракции. Подобная перепрофилизация гепатоцитов наряду с увеличением синтеза антител (иммуноглобулинов) приводит к снижению альбумино-глобулинового коэффициента, что используется как лабораторный маркер воспалительного процесса.

Кроме классически активированных макрофагов, речь о которых шла выше, выделяют субпопуляцию так называемых альтернативно активированных макрофагов, которые обеспечивают процесс заживления ран и репарацию после воспалительной реакции. Эти клетки продуцируют большое количество ростовых факторов — тромбоцитарного, инсулинового факторов роста, трансформирующего фактора роста β и фактора роста эндотелия сосудов. Альтернативно активированные макрофаги формируются под действием цитокинов ИЛ-13 и ИЛ-4, т.е. в условиях реализации преимущественно гуморального иммунного ответа.

ишемического). Благодаря экспрессии рецепторов к "мусору" (scavenger receptor) эти клетки эффективно фагоцитируют и обезвреживают элементы тканевого детрита.

Также именно макрофаги захватывают и перерабатывают инородные частицы (например, пыль, частицы металла), по разным причинам попавшие в организм. Трудность фагоцитоза таких объектов состоит в том, что они абсолютно лишены молекулярных шаблонов и не фиксируют опсонины. Для выхода из этой сложной ситуации макрофаг прибегает к следующему приёму. Он начинает синтезировать компоненты межклеточного матрикса (фибронектин, протеогликаны и др.), которыми обволакивает частицу, т.е. искусственно создаёт такие её поверхностные структуры, которые хорошо доступны распознаванию.

Установлено, что за счёт деятельности макрофагов происходит перестройка метаболизма при воспалении. Так, ФНО- α активирует липопротеинлипазу, мобилизирующую липиды из депо, что при длительном

Таким образом, макрофаги выполняют следующие функции:

1. Осуществляют фагоцитоз.
2. Процессорируют антиген, а затем рекомендуют (презентируют) его пептиды Т-хелперам, поддерживая осуществление иммунного ответа (рис. 6).
3. Выполняют секреторную функцию, состоящую в синтезе и выделении ферментов (кислые гидролазы и нейтральные протеиназы), компонентов комплемента, ингибиторов ферментов, компонентов межклеточного матрикса, биологически активных липидов (простагландинов и лейкотриенов), эндогенных пирогенов, цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.).
4. Оказывают цитотоксическое влияние на клетки-мишени при условии фиксации на них антител и соответствующей стимуляции со стороны Т-лимфоцитов (так называемые реакции антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности).
5. Изменяют метаболизм при воспалении.
6. Принимают участие в асептическом воспалении и разрушении инородных частиц.
7. Обеспечивают процесс заживления ран.

Нейтрофильным гранулоцитам присущи функции хемотаксиса, фагоцитоза и секреции. В отличие от других фагоцитов (макрофагов), нейтрофилы обычно не выполняют антигенпрезентирующей функции. В связи с этим они используются лишь в качестве клеток-эффекторов, что значительно упрощает их поведение. Следует отметить, что именно нейтрофилы первыми мигрируют в очаг воспаления, поскольку они наиболее чувствительны к **хемоаттрактантам** — веществам, привлекающим лейкоциты в зону воспаления. К хемоаттрактантам нейтрофилов относятся С5а, Ва, лейкотриены (особенно, лейкотриен В₄), а также специализированные цитокины — так называемые **хемокины** (α и β). Также следует учитывать, что нейтрофилы постоянно пребывают в пристеночном слое плазмы, будучи в любой момент времени готовыми покинуть сосуд и отправиться в очаг воспаления для обезвреживания патогенов.

Нейтрофилы способны к фагоцитозу, однако выполняют его менее эффективно, нежели макрофаги. Поэтому эти клетки часто называют микрофагами. Более типичной реакцией нейтрофила на патоген является высвобождение содержимого цитоплазматических гранул во внеклеточную среду. Это явление называют **дегрануляцией**. Нейтрофилы содержат два типа гранул (**первичные** и **вторичные**), где сосредоточены основные факторы агрессии клетки. Так, в первичных гранулах находятся **кислые гидролазы** (фукозидаза, нуклеотидазы, галактозидаза, маннозидаза и др.), **нейтральные протеиназы** (катепсин G, эластаза, коллагеназа), а также **катионные белки, миелопероксидаза, лизоцим и мукополисахариды**. Во вторичных гранулах нет кислых гидролаз, тут содержатся только факторы агрессии, активные в нейтральной и щелочной среде, — **щёлочная фосфатаза, лактоферрин, лизоцим и белок, связывающий витамин В₁₂**. Тактика нейтрофилов состоит в первоочередном высвобождении вторичных гранул, ферменты которых достаточно активны на ранних этапах воспаления, пока в очаге не развился ацидоз. Позже нейтрофил высвобождает первичные гранулы, кислые гидролазы которых активно функционируют при низком рН. Несмотря на такое обилие ферментов, самыми эффективными

факторами агрессии нейтрофилов всё же являются свободные радикалы, поскольку именно они обладают максимально выраженным деструктивным действием.

В последнее время продемонстрировано, что нейтрофилы образуют в тканевой жидкости своеобразные сетчатые плазменные структуры, получившие название экстрацеллюлярных плазматических ловушек (рис. 7, 8). Механизм их действия чем-то напоминает работу паутины. Нити подобных ловушек связывают и иммобилизируют микроорганизмы, а агрессивные агенты (свободные радикалы, токсические перекиси, гидролитические ферменты), которые высвобождает нейтрофил в плазматические нити, разрушают фиксированные объекты. Сам нейтрофил фагоцитирует лишь остатки микробов (так называемый микрофагоцитоз). Таким образом, нейтрофильные гранулоциты сочетают внеклеточный и внутриклеточный этапы деструкции патогенов. Формирование плазматических ловушек выгодно на начальных этапах воспаления, когда за максимально сжатые сроки необходимо охватить всю зону инфекционного поражения. Побочными эффектами внеклеточного разрушения объектов является повреждение собственных тканей и развитие выраженной интоксикации. На более поздних этапах воспаления, когда патоген уже хорошо известен, актуальным является качество и безопасность ответа, в связи с чем более важную роль играют макрофаги.

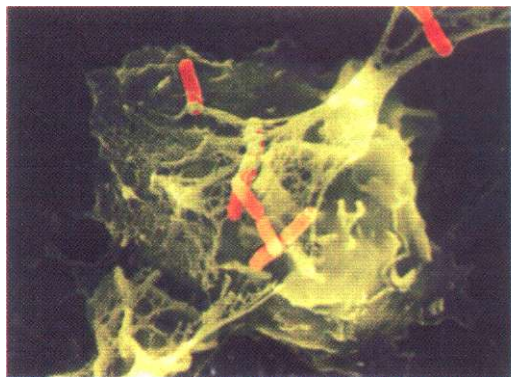


Рис. 7. Экстрацеллюлярные плазматические ловушки нейтрофилов (а)

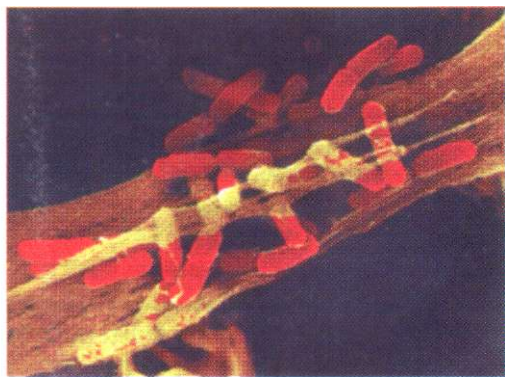


Рис. 8. Экстрацеллюлярные плазматические ловушки нейтрофилов (б)

Дендритные клетки. Ключевым компонентом врождённых механизмов резистентности является дендритная клетка. Исследования последних лет привлекли внимание к изучению дендритных клеток в связи с открытием на них так называемых toll-like рецепторов. Дендритные клетки кожи и слизистых покрывают организм тончайшей "паутиной", преграждая попадание патогенов в нижележащие ткани. Если считать, что именно факторы врождённой резистентности запускают иммунный ответ, то инициация и корректное разворачивание иммунных реакций было бы невозможно без участия дендритных клеток. Их способность к захвату и переработке патогена значительно уступает способности к антигенной презентации, которая совершается на нескольких порядков эффективнее, чем любыми другими АПК. Поэтому дендритные

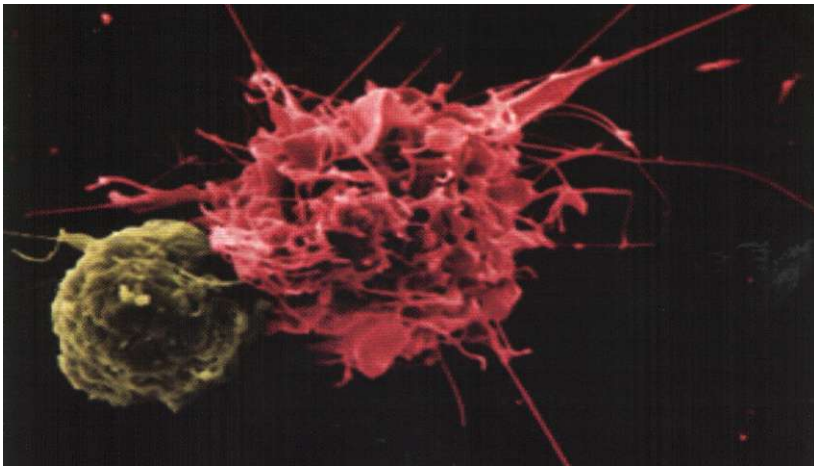


Рис. 9. Электронная микрофотография дендритной клетки и Т-лимфоцита в момент взаимодействия друг с другом в процессе инициации иммунного ответа (фото из <http://rakpochki.net/moscow.aspx>)

На микрофотографии представлена дендритная клетка (окрашена красным цветом) в момент взаимодействия с наивным Т-хелпером (окрашен серым цветом), во время которого осуществляется презентация антигена, проникшего в кожные покровы организма, и инициация специфического иммунного ответа. Хорошо видны многочисленные цитоплазматические отростки дендритной клетки, во много раз увеличивающие площадь её мембранной поверхности — зоны активного взаимодействия с различными патогенами.

клетки предназначены не столько для непосредственной элиминации патогена, сколько для инициации и регуляции Т— и В-клеточного иммунного ответа против него. Дендритные клетки, в отличие от макрофагов, не обременены функцией фагоцитоза, а потому могут всецело отдаваться обслуживанию иммунокомпетентных клеток при реализации иммунного ответа.

Для выполнения своих функций дендритные клетки обладают уникальной способностью активировать так называемые "наивные" Т-лимфоциты (зрелые иммуноциты, которые ещё никогда не встречались с антигеном). Кроме этого, следует обратить внимание на органную приуроченность дендритных клеток.

Так, дендритные клетки кожи (**клетки Лангерганса**) постоянно захватывают внеклеточные антигены (рис. 9). Когда рецепторы их шаблонного распознавания взаимодействуют с патогенсвязанными молекулярными шаблонами, эти клетки активируются и ведут себя как антигенпредставляющие. Эндогенные сигналы об опасности (синтез α -интерферона вирусинфицированными клетками или повышение уровня белков теплового шока в результате некротической гибели клеток) также активируют дендритные клетки. Активированные дендритные клетки мигрируют в ближайший дренирующий лимфатический узел, где они презентуют антиген Т-лимфоцитам. Перед этим антиген расщепляется внутриклеточно до коротких пептидов, которые встраиваются в

пептидсвязывающую борозду молекул HLA II класса. Затем образованный комплекс поступает на цитолемму дендритной клетки (рис. 10).

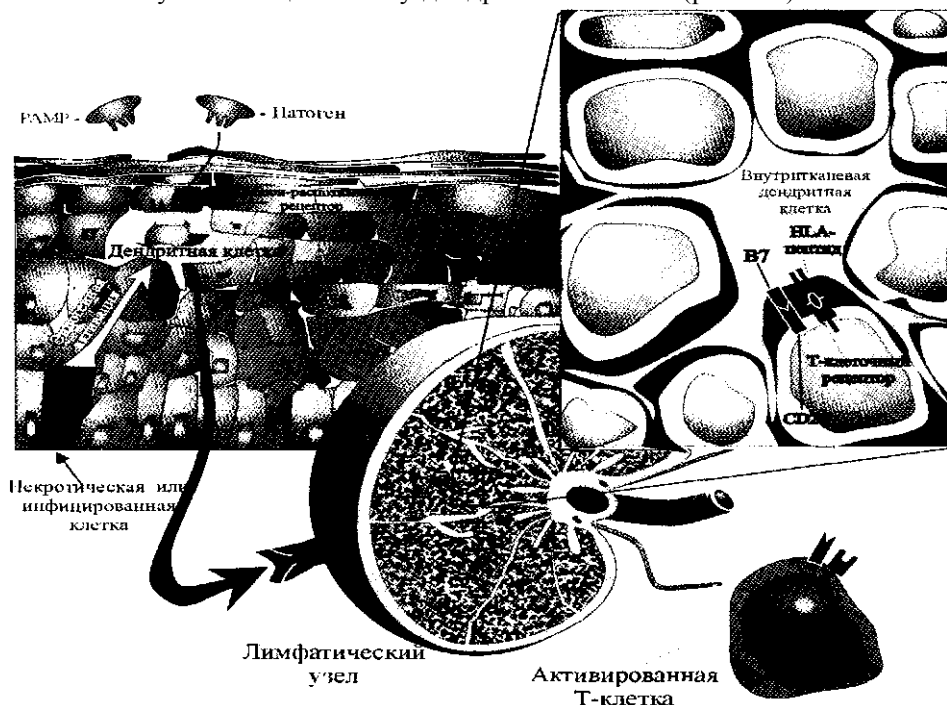


Рис. 10. Роль дендритных клеток в иммунном ответе

На рисунке показано, как инфицированные или повреждённые патогеном клетки ткани активируют дендритные клетки барьерных органов (клетки Лангерганса). Последние мигрируют в зону повреждения, где распознают патоген по его молекулярным шаблонам. Захватив определённую порцию патогена, клетки Лангерганса покидают очаг и мигрируют в регионарный лимфатический узел. На пути миграции они называются вуалевидными клетками. В лимфатическом узле прибывшие дендритные клетки презентуют антиген специфическим, но "наивным" (некомпетентным) Т-хелперам. Благодаря антигенной презентации наивные Т-клетки активируются и приобретают компетентность, способствуя инициации иммунных реакций.

На мембране дендритных клеток содержатся следующие **рецепторы шаблонного распознавания**: рецепторы к липополисахаридам, рецептору к маннозе, компоненты семейства молекул, именуемые toll-like. **Молекулярными шаблонами**, которые способны распознать дендритные клетки, являются манноза клеточных стенок, поверхностные липополисахариды грамотрицательных бактерий, тейхоевые кислоты, находящиеся на поверхности грамположительных бактериальных агентов. Кроме этого, дендритные клетки экспрессируют рецепторы к опсонинам (к Fc-фрагментам антител и СЗЬ-компоненту комплемента). Таким образом, указанные клетки снабжены достаточно мощным рецепторным арсеналом для осуществления распознавания патогена.

Следует отметить, что активация именно toll-like рецепторов заставляет дендритные клетки увеличивать экспрессию В7-костимулирующих молекул (известных как CD80 и CD86), которые являются дополнительными, но крайне необходимыми сигналами, определяющими активацию Т-лимфоцита при его взаимодействии с антигенпрезентирующей клеткой (АПК). Напомним, что взаимодействия антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцита с комплексом пептид — HLA II АПК является недостаточной для активации Т-лимфоцита, более того, может завершиться его апоптозом.

Во время миграции в регионарные лимфоузлы активированные дендритные клетки называют **вуалеподобными**. Они обнаруживаются в лимфе и в паракортикальной зоне афферентных лимфатических узлов. Именно эти клетки являются переносчиками антигена из кожи в лимфоидные органы.

Дендритные клетки селезёнки (**интердигитальные клетки**) находятся в Т-зависимых зонах - периартериолярных муфтах селезёнки. Они размещают свои отростки между Т-лимфоцитами и осуществляют презентацию антигенов иммуноцитам. Такие же клетки содержатся и в Т-зависимых зонах лимфоузлов.

В фолликулах селезёнки и лимфатических узлов находятся **дендритные фолликулярные клетки**, связывающие антигены или иммунные комплексы (**антиген-антитело-комплемент**) на своей поверхности, однако не поглощающие их. Это явление инициирует образование зародышевых центров в фолликулах селезёнки и лимфатических узлов. Зародышевые центры являются специализированными зонами иммунных органов, где разворачиваются В-клеточные реакции. Здесь так называемые **В₂-лимфоциты**, уже встретившиеся с антигеном и простимулированные Т-хелперами, производят переключение класса синтезируемых иммуноглобулинов, начиная продукцию IgG, IgA или IgE. Также именно здесь происходит **соматический гипермутагенез** антигенраспознающих рецепторов В-клеток. При этом формируется ряд В-лимфоцитов с определёнными различиями в структуре антигенсвязывающего сайта, специфического к данному антигену. Путём взаимодействия с фиксированным на поверхности дендритной клетки антигеном отбираются В-лимфоциты с наиболее соответствующими иммуноглобулиновыми рецепторами (а значит, и антителами) к его антигенным детерминантам. Именно таким В-лимфоцитам и будет обеспечена дальнейшая **клональная экспансия**. Кроме этого считают, что фолликулярные дендритные клетки, длительно сохраняющие антиген на своей поверхности, принимают участие в формировании иммунной памяти (см. § "Иммунная память").

Так называемые **тимические дендритные клетки** способны презентировать собственные антигены созревающим Т-лимфоцитам тимуса, принимая участие в формировании иммунной толерантности путём негативной селекции (высокоактивные аутореактивные Т-лимфоциты, "откликнувшиеся" на аутоантиген, в дальнейшем подвергаются апоптозу).

Следует отметить, что активированные дендритные клетки за счёт синтеза цитокинов могут влиять на определение преимущественного пути разворачивания иммунной реакции. Считают, что при синтезе ИЛ-12 последующие

иммунные реакции будут реализовываться по клеточному типу, а при преимущественном выделении ИЛ 4 или ИЛ-1 β будут активированы гуморальные реакции иммунитета.

Функции дендритных клеток:

1. Обеспечение антигенной презентации и инициации иммунного ответа.
2. Влияние на выбор преимущественного пути реализации иммунной реакции (по клеточному типу/по гуморальному типу).
3. Поддержание функциональной связи между местом пребывания патогена и иммунными органами.
4. Обслуживание В-клеточных реакций и участие в коррекции специфичности их иммуноглобулиновых рецепторов.
5. Участие в поддержании иммунной толерантности (причём, как центральной, так и периферической).
6. Участие в формировании иммунной памяти.
7. Непосредственное повреждение патогена (скромный вклад по сравнению с нейтрофилами и макрофагами).

Естественные киллеры (ЕК). Это большие гранулярные лимфоциты — низкодифференцированные потомки стволовой клетки. Различают **тканевые** и **циркулирующие** ЕК. Тканевые ЕК содержатся в печени и плаценте, обеспечивая поддержание иммунной толерантности к пищевым антигенам и антигенам плода соответственно. Для этого указанные естественные киллеры связываются с активированными лимфоцитами и инициируют каскад апоптоза в них, т.е. совершают киллинговый эффект. Циркулирующие ЕК обеспечивают защиту от спонтанно изменённых собственных клеток (в том числе — опухолевых), а также принимают участие в разрушении вирусинфицированных клеток.

Реакция, в которой принимает участие естественный киллер, называется **спонтанной клеточно-опосредованной цитотоксичностью (СКОЦ)**, поскольку для её реализации не требуется антител и комплемента. В то же время указанные клетки способны вступать и в реакции **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности**, поскольку содержат поверхностные Fc-рецепторы.

Механизм СКОЦ состоит в следующем (рис. 11). При помощи **киллингактивирующего рецептора** естественные киллеры взаимодействуют с олигосахарами ганглиозидов и гликозаминогликанов поверхностных структур клеток-мишеней. Поскольку такие молекулы являются "вездесущими", естественные киллеры потенциально могут повреждать практически любую собственную клетку. Естественно, этого в организме не происходит. Дело в -fbM, что активацию естественного киллера предупреждает **киллингингибирующий рецептор**, распознающий молекулы HLA I класса (только те разновидности, которые присущи конкретному организму). Поэтому клетки-мишени отбираются по экспрессии специфических молекул HLA I — при отсутствии такой экспрессии или же "чужой" структуре молекул гистосовместимости запускается киллинговый механизм (так называемый "поцелуй смерти").

Приведённые данные указывают на то, что ЕК активируются при нарушении баланса между триггерными рецепторами, реагирующими не только на

микробные продукты, но и на структуры активно пролиферирующих собственных клеток, и ингибирующими рецепторами, реагирующими на HLA-молекулы I класса ("метки" своего). Такое сочетание неспецифических триггерных и специфических ингибирующих рецепторов позволяет ЕК эффективно реагировать на широкий круг мишеней — от чужеродных микробов, ксеногенных и аллогенных клеток до собственных патологически изменённых или даже просто излишне активных клеток.

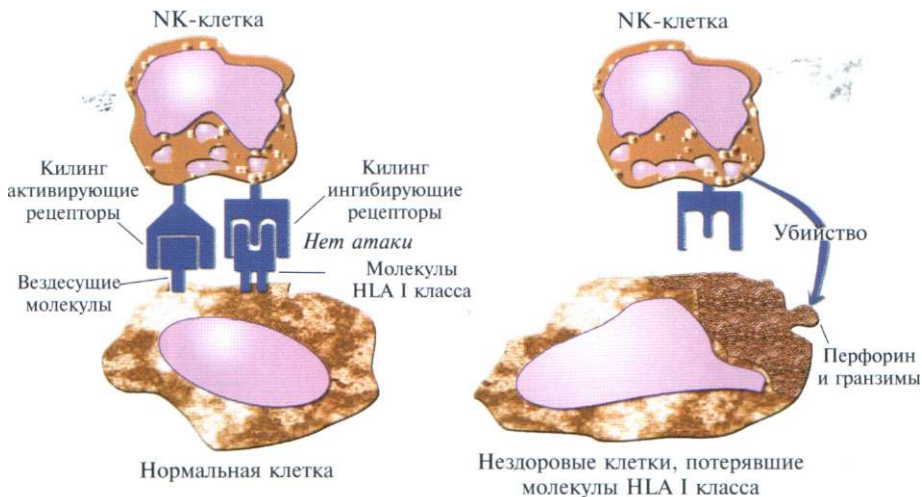


Рис. 11. Механизм распознавания потенциальных мишеней естественными киллерами

На рисунке показано, что в случае отсутствия молекул HLA I на поверхности клетки, последняя становится потенциальной мишенью для естественного киллера, осуществляющего неспецифическое распознавание широко представленных поверхностных структур ("ездесущих молекул"). При этом киллерный механизм (так называемый "полцелуй смерти") опосредован перфорином и гранзимами.

На мембране естественных киллеров содержатся рецепторы к γ -интерферону, ИЛ-2 и ИЛ-12, поэтому указанные цитокины способны активировать ЕК. Также естественные киллеры содержат кластеры CD 16 и CD56, по которым проводится лабораторная идентификация этих клеток.

Тучные клетки (тканевые базофилы). Эти клетки известны в качестве эффекторного звена атопических реакций, однако их вовлечение в иммунный ответ происходит при любой воспалительной реакции. Тучные клетки получили своё название в связи с наличием большого количества гранул, плотно выполняющих их цитоплазму (рис. 12). В этих гранулах содержится **гистамин** (биогенный амин, образующийся путём декарбоксилирования аминокислоты гистидина), **гепарин** (протеогликан, удерживающий путём ионных взаимодействий молекулы биогенного амина), некоторые **ферменты** (триптазы, химазы, карбоксипептидаза А) и **хемотаксические факторы**. Гепарин наделён не только антикоагуляционным, но и иммуномодулирующим действием. Основные

биологические эффекты гистамина состоят в повышении сосудистой проницаемости и вазодилатации в очаге его высвобождения. Сосудорасширяющий эффект связан с активацией синтеза **простациклина** и **оксида азота (NO)** эндотелиальными клетками. Повышение проницаемости сосудов возникает в связи с контрактивными изменениями цитоскелета эндотелиоцитов, что приводит к увеличению межклеточных промежутков. Это способствует плазморрагии и отёку тканей, а также облегчает диапедез фагоцитов и их поступление в очаг воспаления.

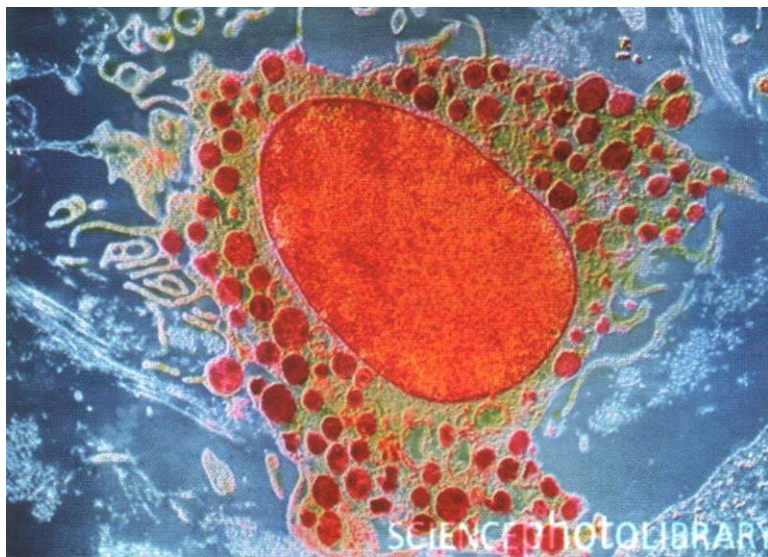


Рис. 12. Тучная клетка

Поверхность тучной клетки густо покрыта высокоаффинными рецепторами к Fc-фрагментам IgE. В случае первичного поступления антигена в организм происходит синтез специфических IgE (сенсibilизация к антигену), которые связывают соответствующие рецепторы тучных клеток константными областями, ориентируя наружу свои антигенсвязывающие сайты. Связанные антитела начинают выполнять функцию антигенраспознающих рецепторов тучных клеток. Таким образом, эти клетки не синтезируют собственные рецепторы антигенного распознавания, а "наимают" секреторные рецепторы В-лимфоцитов. При повторном поступлении того же антигена происходит его связывание с IgE, что инициирует дегрануляцию тучных клеток и высвобождение (либерализацию) гистамина, который оказывает описанный биологический эффект. Указанный механизм является вполне физиологическим и способствует быстрому развитию воспаления при повторном проникновении антигена.

Базофильные гранулоциты крови также содержат гранулы с гистамином и рецепторы к Fc-фрагментам IgE. Отличие их от тучных клеток состоит в локализации и сроках вовлечения в реакции против патогена. Так, тучные клетки

содержатся в рыхлой соединительной ткани различных органов, а базофилы циркулируют в плазме крови. Поэтому базофильные гранулоциты поступают в очаг только в случае формирования воспаления, а значит, выполняют свою функцию с определённым опозданием по сравнению с тучными клетками. В то же время, при первичном проникновении патогена в системную циркуляцию первыми вступают в действие базофилы крови.

Функции базофильных гранулоцитов крови:

1. Продуцируют, запасают и высвобождают гистамин.
2. Содержат значительное количество высокоаффинных рецепторов к IgE, что позволяет им вовлекаться в иммунный ответ.
3. Высвобождают активатор плазминогена, участвующий в регуляции количества фибрина.

Эозинофильные гранулоциты содержат гранулы с биологически активными веществами, а также способны к фагоцитозу и хемотаксису. Агенты, содержащиеся в эозинофилах выполняют различные функции, в том числе противоаллергическую, способствуя расщеплению БАВ, которые выделяются в раннюю фазу atopических реакций. Так, **гистаминаза** осуществляет расщепление гистамина, **арилсульфатаза В** — лейкотриенов, а **фосфолипаза D** — тромбоцитарного фактора. С другой стороны, именно эозинофилы опосредуют аллергические проявления в поздней фазе, т.е. их роль в аллергии неоднозначна.

Также эозинофилы играют важную роль в защите от гельминтов и простейших, принимая участие в реакциях **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ)**. Антитела при этом относятся к IgE, реже — к IgA. Механизм АЗКОЦ состоит в следующем. На мембране эозинофила имеются рецепторы к Fc-фрагменту IgE. Когда Fab-фрагмент IgE присоединяется к антигенной детерминанте гельминта, к Fc-фрагменту этого антитела фиксируется эозинофил, что активирует эту клетку к реализации цитотоксического эффекта.

Функции эозинофильных гранулоцитов:

1. Уничтожение гельминтов, токсоплазмы, хламидий, лямблий, листерий (АЗКОЦ).
2. Синтез фибринолизина.
3. Выделение веществ, стимулирующих синтез ДНК в фибробластах.
4. Продукция факторов, тормозящих дегрануляцию базофилов крови и тучных клеток.
5. Захват гранул, содержащих гистамин, сорбция последнего на своей поверхности и последующее его разрушение за счёт гистаминазы.
6. Инактивация провоспалительных лейкотриенов и тромбоцитарного фактора.
7. Потенцирование реакций поздней фазы atopии, что наряду с инактивационным воздействием на БАВ ранней фазы обеспечивает регуляторную функцию эозинофилов при atopии.

Тромбоциты являются активными переносчиками антигенов и иммунных комплексов, обладают выраженными цитотоксическими свойствами. Установлено, что тромбоциты содержат Fc-рецепторы и рецепторы к C1q-компоненту

комплемента, поэтому их активация возможна под влиянием иммунных комплексов, содержащих, как известно, и Fc-фрагменты антител, и C1q-компонент комплемента. При активации тромбоциты высвобождают биологически активные вещества (серотонин, адреналин, TrA_2), а также продуцируют свободные радикалы, катепсины, кислые гидролазы. Первые субстанции способствуют развитию реакции воспаления, а вторые — оказывают на патоген непосредственный повреждающий эффект. Чётко доказана цитотоксичность тромбоцитов при генерализованных протозойных инвазиях и гельминтозах с внутрисосудистым пребыванием патогена (например, шистосоматоз).

Эритроциты. Весьма интересна роль эритроцитов при инфекции. Известно, что мембраны эритроцитов чрезвычайно биологически активны и адсорбируют на своей поверхности большое количество "странствующих" в крови антигенов. Благодаря наличию рецепторов к Fc-фрагментам антител, C1q- и C3b-компонентам комплемента, эритроциты способны осуществлять иммунную адгезию частиц, нагруженных указанными структурами. При этом они выполняют дезинтоксикационную функцию, а также доставляют фиксированные патогены для макрофагов селезёнки и печени.

Сами эритроциты не способны уничтожить фиксированные патогены, поскольку лишены факторов агрессии. Поэтому они становятся мишенью для атаки других компонентов врождённого иммунитета, в частности тромбоцитов, которые могут образовывать тесные контакты с эритроцитами.

Известно, что в условиях анемии инфекции протекают более тяжело. Этот факт объясняется не только гипоксией, но и недостаточной функцией эритроцитов как компонентов врождённого иммунитета организма.

Резюме. Таким образом, компоненты врождённого иммунитета являются чрезвычайно разнородными по структуре, месту образования и функциональному эффекту. Их единственная общая черта — обеспечение противомикробной защиты на основании шаблонного распознавания. Сегодня склонны считать, что значение врождённой резистентности в борьбе с патогенами, по крайней мере, не меньше, чем собственно иммунных факторов. При этом основываются на следующих соображениях. Микробное вторжение в организм происходит практически каждую секунду, а клинически манифестные заболевания, при которых вовлекаются иммунные факторы, являются сравнительно редким событием. С другой стороны, без участия факторов врождённой защиты полноценная реализация иммунного ответа становится невозможной. Более того, как показали последние данные, выполнение таких ключевых и, казалось бы, специфических иммунных функций, как поддержание иммунной толерантности и обеспечение иммунной памяти, происходит в тесных взаимоотношениях с факторами врождённой резистентности и не могут быть корректно реализованы без их участия.

§5. Роль факторов приобретённого иммунитета в защите от патогенов

1. Структура и функции системы приобретённого иммунитета

Иммунная система — это совокупность лимфоидных органов, тканей и клеток, обеспечивающих биохимическую, структурную и функциональную индивидуальность организма путём элиминации из него носителей чужеродной генетической информации (П.Ф. Литвицкий, 1992).

Основная функция иммунной системы — осуществление иммунного надзора, то есть защиты организма от эндо- и экзогенных веществ, имеющих признаки чужеродной генетической информации. Выделяют центральные и периферические органы иммунной системы. **Центральными органами** являются тимус и красный костный мозг, а **периферическими** — селезёнка, лимфатические узлы, лимфоглоточное кольцо Пирогова, лимфоидная ткань кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы, аппендикс). В центральных органах зарождаются и развиваются клетки иммунной системы, а в периферических они функционируют, то есть специфически распознают разнообразные антигены. Таким образом, в центральных иммунных органах происходит антигеннезависимый этап созревания иммунокомпетентных клеток, а в периферических — антигензависимый.

Иммунная система не может пребывать в состоянии покоя, так как в организме постоянно отмирают старые клетки, появляются клетки с дефектами, сквозь защитные покровы непрерывно поступают антигены. Доказано, что постоянный контакт человека с окружающими микроорганизмами обеспечивает быстрое реагирование на антигены болезнетворных агентов. В то же время, длительное пребывание в изолированном пространстве (корабль, подводная лодка, космический аппарат) приводит к резкому снижению защитных сил организма.

1.1. Понятие об иммунокомпетентных клетках

Носителями иммунной функции являются **иммунокомпетентные клетки** (лимфоциты). В зависимости от места созревания различают тимус-зависимые (**Т-лимфоциты**) и тимус-независимые (**В-лимфоциты**) клетки. Буква "В" в названии последних происходит от сокращения названия иммунного органа птиц (бурсы Фабрициуса), где происходят активные В-клеточные реакции. Принципиальной особенностью иммунокомпетентных клеток является наличие на их поверхности специальных рецепторов для распознавания антигенов. Так, Т-лимфоциты содержат Т-клеточные антигенраспознающие рецепторы (ТАГРР), а В-лимфоциты — иммуноглобулиновые рецепторы (мономеры IgM). По химической структуре такие молекулы относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. Так, на поверхности любого В-лимфоцита содержится до 100000

иммуноглобулиновых молекул одной специфичности. От количества молекул, которые свяжутся с антигеном, зависит интенсивность активационного сигнала, поступающего в цитоплазму В-лимфоцита. Через 5-10 суток из одной активированной активно пролиферирующей В-клетки образуется до 1 миллиона клеток с иммуноглобулиновыми рецепторами идентичной специфичности. Так формируется **клон** (популяция идентичных клеток) специфических к данному антигену В-лимфоцитов. Параллельно образуется клон антигенспецифических Т-лимфоцитов. Таким образом, по своей природе иммунный ответ является **специфическим и клональным**.

1.2. Этапы созревания иммунокомпетентных клеток

Стволовая гемопоэтическая клетка красного костного мозга является предшественницей всех клеток крови, в том числе — клеток иммунной системы. Под влиянием цитокинов она способна или мигрировать в тимус, где превращается в Т-лимфоцит, или оставаться в костном мозге, где трансформируется в В-лимфоцит. Таким образом, направление дифференцировки стволовой клетки определяется ее специфическим микроокружением.

I этап созревания иммунокомпетентных клеток называется **этапом ранних предшественников**. На стволовых клетках появляются рецепторы, определяющие не только характер миграции клетки, но и процессы ее пролиферации. Если на стволовой клетке появляется **Л-цепь** (суррогатная легкая цепь иммуноглобулина), клетка дифференцируется в В-лимфоцит, а если **гликопротеин с молекулярной массой 33 кДальтон** (ГП 33 кД), она становится ранним предшественником Т-лимфоцита. При появлении таких поверхностных рецепторов запускается процесс интенсивной пролиферации предшественников лимфоцитов, в связи с чем на протяжении недели их количество увеличивается больше чем в 100 раз.

II этап созревания иммунокомпетентных клеток называется **этапом зрелых предшественников**. На этой стадии на предшественниках В-лимфоцитов появляется IgM в виде мономера, а на предшественниках Т-лимфоцитов — Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (ТАГРР). На этапе зрелых предшественников формируются лимфоциты, каждый из которых содержит рецептор только одной специфичности (к одному конкретному антигену). Важно отметить, что специфические Т— и В-лимфоциты образуются в организме априорно, еще до встречи со "своим" антигеном.

III этап — селекция (отбор) Т— и В-лимфоцитов, не способных реагировать с собственными антигенами. На этом этапе происходит устранение от возможного иммунного ответа аутореактивных лимфоцитов, то есть формирование **иммунной толерантности** (см. "Иммунная толерантность"). Процесс формирования иммунной толерантности состоит из двух этапов:

1) формирование иммунной толерантности в центральных органах иммунной системы путем делеции — разрушения аутореактивных Т— и В-лимфоцитов по механизму **апоптоза** (запрограммированной гибели клетки).

2) формирование иммунной толерантности в периферических органах путем индукции **анергии** — переведения аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в пожизненное состояние покоя (функциональной бездеятельности).

IV этап созревания иммунокомпетентных клеток состоит в формировании зрелых Т— и В— лимфоцитов, пребывающих в состоянии относительного покоя, но способных к иммунному ответу на специфический антиген.

1.3. Органы иммунной системы

Центральные органы

Красный костный мозг — центральный орган иммунной системы, выполняющий не только лимфопоэтическую, но и гемопоэтическую функцию в целом. Красный костный мозг содержит стволовые клетки крови (источник образования иммунокомпетентных клеток) и клетки лимфоидного ряда в начальных стадиях своего развития, окружённые сложной ретикулярной системой эпителиальных клеток, составляющих специфическое микроокружение созревающим иммуноцитам. Здесь начинают своё созревание как Т-, так и В-лимфоциты. В дальнейшем Т-лимфоциты покидают красный костный мозг и мигрируют в тимус, где проходят завершающие этапы антигеннезависимой дифференцировки этих клеток. Антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов полностью происходит в красном костном мозге.

Тимус — центральный орган иммунной системы, где происходят завершающие этапы антигеннезависимой дифференцировки Т-лимфоцитов. Морфологически в тимусе выделяют **медулярную** и **корковую зоны**. Из красного костного мозга незрелые Т-лимфоциты прибывают в корковый слой тимуса, а по мере созревания перемещаются в мозговую. Из мозгового слоя зрелые Т-клетки покидают тимус и отправляются в лимфатические узлы различной локализации. Условия антигеннезависимой дифференцировки созревающих Т-лимфоцитов обеспечиваются функционированием так называемого **гематотимического барьера**. Следует отметить, что большинство Т-лимфоцитов, прибывших в тимус, гибнут путём апоптоза. Выживают только те клетки, которые обладают средней степенью сродства к собственным антигенам. Аутореактивные Т-лимфоциты, слишком активно реагирующие при взаимодействии с собственными антигенами, а также функционально неполноценные Т-клетки, неспособные распознать аутоантигены, неминуемо гибнут. Таким образом, тимус является не только органом созревания Т-лимфоцитов, но и центром формирования иммунной толерантности организма.

Специфическое микроокружение для созревающих тимоцитов составляют тимические эпителиальные и дендритные клетки. Именно они экспрессируют аутоантигены для отбора функционально полноценных, но безопасных в отношении инициации аутоиммунных реакций Т-лимфоцитов.

Поскольку в центральных органах иммунной системы осуществляется антигеннезависимая дифференцировка (без контакта со специфическим антигеном), в них формируются хотя и полноценные в функциональном смысле,

иммуноглобулиновых молекул одной специфичности. От количества молекул, которые свяжутся с антигеном, зависит интенсивность активационного сигнала, поступающего в цитоплазму В-лимфоцита. Через 5-10 суток из одной активированной активно пролиферирующей В-клетки образуется до 1 миллиона клеток с иммуноглобулиновыми рецепторами идентичной специфичности. Так формируется **клон** (популяция идентичных клеток) специфических к данному антигену В-лимфоцитов. Параллельно образуется клон антигенспецифических Т-лимфоцитов. Таким образом, по своей природе иммунный ответ является **специфическим и клональным**.

1.2. Этапы созревания иммунокомпетентных клеток

Стволовая гемопоэтическая клетка красного костного мозга является предшественницей всех клеток крови, в том числе — клеток иммунной системы. Под влиянием цитокинов она способна или мигрировать в тимус, где превращается в Т-лимфоцит, или оставаться в костном мозге, где трансформируется в В-лимфоцит. Таким образом, направление дифференцировки стволовой клетки определяется ее специфическим микроокружением.

I этап созревания иммунокомпетентных клеток называется **этапом ранних предшественников**. На стволовых клетках появляются рецепторы, определяющие не только характер миграции клетки, но и процессы ее пролиферации. Если на стволовой клетке появляется **L-цепь** (суррогатная легкая цепь иммуноглобулина), клетка дифференцируется в В-лимфоцит, а если **гликопротеин с молекулярной массой 33 кДальтон** (ГП 33 кД), она становится ранним предшественником Т-лимфоцита. При появлении таких поверхностных рецепторов запускается процесс интенсивной пролиферации предшественников лимфоцитов, в связи с чем на протяжении недели их количество увеличивается больше чем в 100 раз.

II этап созревания иммунокомпетентных клеток называется **этапом зрелых предшественников**. На этой стадии на предшественниках В-лимфоцитов появляется IgM в виде мономера, а на предшественниках Т-лимфоцитов — Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (ТАГРР). На этапе зрелых предшественников формируются лимфоциты, каждый из которых содержит рецептор только одной специфичности (к одному конкретному антигену). Важно отметить, что специфические Т— и В-лимфоциты образуются в организме априорно, еще до встречи со "своим" антигеном.

III этап — селекция (отбор) Т— и В-лимфоцитов, не способных реагировать с собственными антигенами. На этом этапе происходит устранение от возможного иммунного ответа аутореактивных лимфоцитов, то есть формирование **иммунной толерантности** (см. "Иммунная толерантность"). Процесс формирования иммунной толерантности состоит из двух этапов:

1) формирование иммунной толерантности в центральных органах иммунной системы путем делеции — разрушения аутореактивных Т— и В-лимфоцитов по механизму **апоптоза** (запрограммированной гибели клетки).

соцированной со слизистыми (англ. — *MALT*), работающей до опеределённой степени автономно от системного иммунитета.

1.4. Гуморальное и клеточное звенья приобретённого иммунитета

Иммунитет разделяют на **гуморальный** и **клеточный**. Гуморальными реакциями иммунитета называют такие реакции, при которых происходит активация антигенспецифических В-лимфоцитов, последующая трансформация их в плазмбциты, синтезирующие антитела. Антитела непосредственно не повреждают носителя антигенов, но они могут выступать в качестве опсопинов и вовлекать компоненты врожденных механизмов резистентности (фагоциты, комплемент, естественные киллеры), совершающие непосредственное повреждение патогена. Таким образом, главной функцией гуморального звена иммунитета является защита от внеклеточных возбудителей (бактерий), к которым возможно обеспечение свободного доступа антител, а в гуморальных реакциях принимают участие тимус-независимые клетки (В-лимфоциты). В некоторых работах, указывается о возможности **внутриклеточного проникновения антител**. Так, установлено, что иммуноглобулины класса G способны к интранейрональному проникновению. При этом захват антител осуществляется преимущественно моторными волокнами в области синапсов, а перемещение захваченных иммуноглобулинов к телу клетки происходит путём ретроградного аксонального транспорта.

Клеточные реакции иммунитета осуществляются за счёт Т-лимфоцитов и обеспечивают непосредственное уничтожение изменённых клеток макроорганизма, в том числе и тех, которые содержат внутриклеточных возбудителей, а также обеспечивают регуляцию иммунного ответа в целом. Таким образом, основными функциями клеточных иммунных реакций являются следующие:

- защита против внутриклеточных паразитов (вирусов, грибковых агентов, некоторых бактерий, протозойных микроорганизмов);
- противоопухолевая защита;
- реализация трансплантационных реакций (реакции отторжения органов и тканей);
- осуществление реакции "трансплантат против хозяина"

Лимфоциты способны к **рециркуляции**. Суть рециркуляции состоит в периодическом выходе клетки из периферических иммунных органов для осуществления своеобразного "патрулирования" тканей организма. Наибольшую скорость рециркуляции имеют Т-лимфоциты и клетки памяти обоих типов. В то же время, одновременно рециркулирует лишь 0,2 — 0,3% всех лимфоцитов, а остальные пребывают в иммунных органах.

Согласно международной классификации, все основные антигенные маркеры лимфоцитов и других клеток иммунной системы объединены в группы и обозначены как **кластеры дифференциации**, или CD (англ. *clusters of differentiation*). Рецепторы CD — это антигены и прочие структуры, пребывающие на мембране клеток крови. Набор разных CD на отдельной клетке составляет уникальный

поверхностный фенотип, благодаря которому её можно выявить при помощи лабораторных методов. Следует отметить, что на разных стадиях дифференциации на одной и той же клетке появляются разные антигенные маркеры.

1.5. Цитология клеточного звена приобретённого иммунитета

Как указывалось выше, клеточные реакции иммунитета обеспечиваются Т-лимфоцитами. Важно отметить, что в отличие от В-лимфоцитов, Т-клетки распознают не натуральный антиген, а только его часть — так называемый **иммуногенный пептид**. Выделяют несколько субпопуляций Т-лимфоцитов: **Т-хелперы, регуляторные Т-лимфоциты, цитотоксические Т-клетки (Т-киллеры) и Т-клетки памяти**.

На поверхности всех Т-лимфоцитов находится ряд рецепторов: рецепторы к эритроцитам барана (CD2), CD3, который является составляющей частью антигенраспознающего Т-клеточного (ТАГРР) рецептора, а также рецепторы к митогенам, рецепторы к цитокинам (ИЛ-1, ИЛ-2), антигены HLA класса I. На субпопуляции хелперов дополнительно экспрессируется молекула CD4, а на цитотоксических лимфоцитах — CD8. Существуют и другие рецепторы, но мы остановимся на наиболее важных из них.

Антигенраспознающий рецептор по структуре очень похож на молекулу иммуноглобулина, но не идентичен ему: два константных участка "удерживают" его на цитоплазматической мембране, а два переменных участка принимают участие в распознавании антигена. Рецептор антигенного распознавания Т-лимфоцитов работает в комплексе с так называемой **CD3 структурой**, состоящей из 6 белков, которые передают активационный сигнал внутрь клетки при возбуждении рецептора антигенного распознавания. Таким образом, сигнал, переданный CD3 рецептором, запускает активационные иммунобиохимические процессы в Т-лимфоците. Отсутствие таких молекул приводит к развитию тяжёлого иммунодефицитного заболевания (рис. 13).

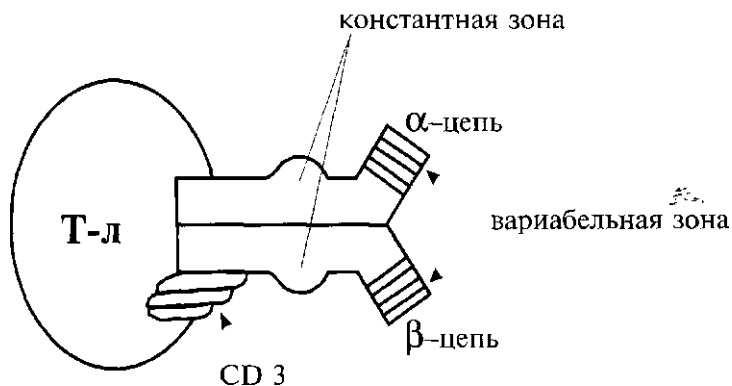


Рис. 13. Структура антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцита

CD2 — это поверхностный антиген, который выявлен на всех зрелых периферических Т-лимфоцитах. Существует методика для количественного определения Т-лимфоцитов (реакция розеткообразования), основывающаяся на взаимодействии с этим рецептором. CD2-рецептор принимает участие в процессе активации Т-клеток, что важно для пролиферации клеток в тимусе.

CD3 — структура, являющаяся сигнальной частью антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцита. Связывание пептида антигена, ассоциированного с молекулой главного комплекса гистосовместимости II, является специфическим сигналом для активации зрелой Т-клетки. При распознавании чужеродного антигена порученный сигнал по CD3 структуре передаётся внутрь клетки.

Рецептор к митогенам — при взаимодействии некоторых лектинов растительного происхождения (фитогемагглютина — ФГА и конканавалина А — Кон-А) возникает активация, трансформация и пролиферация Т-лимфоцитов в культуре *in vitro*. Это свойство используется для оценки пролиферативной активности Т-лимфоцитов (реакция бласттрансформации — РБТЛ).

CD4 — это молекула, которая пребывает на субпопуляции Т-хелперов и является необходимой для взаимодействия антигенраспознающего рецептора с молекулой HLA класса II. В связи с этим CD4-молекула получила название **корцептора**. CD4 корцептор стабилизирует комплекс HLA-II-иммуногенный пептид на поверхности антигенпрезентирующей клетки при взаимодействии его с Т-клеточным рецептором антигенного распознавания во время антигенной презентации. CD4 также является рецептором к ВИЧ-1.

CD8 — поверхностный маркер, экспрессируемый на мембранах цитотоксических Т-лимфоцитов. Молекулы CD8 выступают в роли **корцептора** во время взаимодействия антигенраспознающего рецептора Т-киллера с комплексом молекула HLA класса I — иммуногенный пептид, который экспрессируется на поверхности скомпрометированной клетки.

Ниже приведена краткая характеристика отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Т-хелперы (англ. *to help* — помогать), или CD4⁺ Т-клетки — это лимфоциты, выполняющие регуляторную роль при иммунном ответе, в буквальном смысле "помогая" размножению и дифференцировке клеток других типов. Существует по крайней мере четыре типа хелперов — Т-хелперы 0-го типа (**Th 0**), Т-хелперы 1-го типа (**Th 1**), Т-хелперы 2-го типа (**Th 2**) и Т-хелперы 3 типа (**Th 3**), которые отличаются по продукции интерлейкинов (ИЛ), а значит, по способности направлять иммунный ответ в определённое русло.

Так, Th 1 продуцируют ИЛ-2, интерферон- γ (ИФН- γ), факторы некроза опухоли α и β , активирующие цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры, тогда как Th 2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, что приводит к активации гуморального звена иммунитета. Th 3 продуцируют преимущественно интерлейкин 10 (ИЛ 10) и трансформирующий фактор роста β , что способствует угнетению иммунного ответа. Th 1 и Th 2 работают в некоторой оппозиции друг к другу, но при этом они являются неотъемлемыми компонентами единой системы иммунитета. Так, например, ИФН- γ , продуцируемый Th1, является антагонистом ИЛ-4, являющегося продуктом Th 2.

Спектр основных поверхностных молекул Т-хелпера приведён на рис. 14.

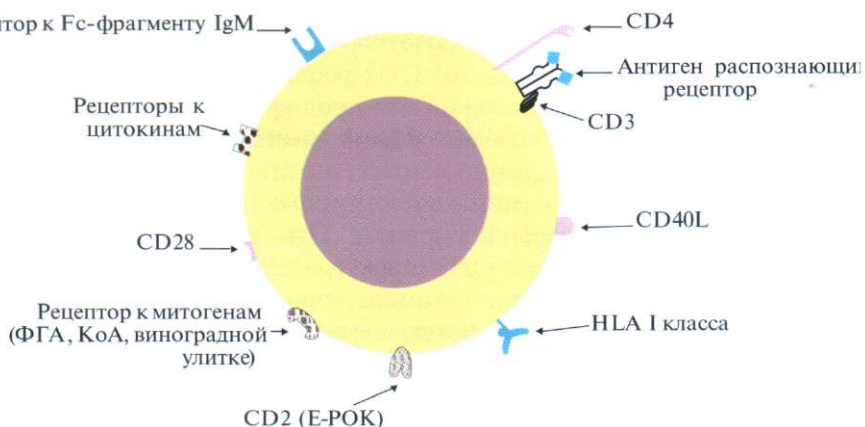


Рис. 14. Поверхностные молекулы Т-хелпера

Цитотоксические Т-лимфоциты, или Т-киллеры (от англ. *to kill* — убивать) — иммуноциты, наделённые непосредственными эффекторными функциями. Часто Т-киллеры называют $CD8^+$ Т-лимфоцитами, поскольку маркером этой субпопуляции служит корецептор CD8. Существуют по крайней мере две группы этих клеток, а именно: Тс-1 и Тс-2, каждая из которых продуцирует особенный комплект цитокинов.

В циркуляции цитотоксические Т-лимфоциты существуют в виде клеток-предшественников. Для их активации и созревания, что происходит при содействии Т-хелперов, необходимо определённое время (около 7-10 дней). Т-киллеры содержат антигенраспознающие рецепторы, поэтому они, как и Т-хелперы, способны к осуществлению специфического распознавания. При специфическом распознавании мишеней Т-киллеры выделяют **лимфотоксин (ФНО- β)**, **перфорин** и **гранзимы**, обеспечивающие апоптотическую или некротическую гибель скомпрометированных клеток. Функция этих белков подробнее описана ниже (см. "Механизм иммунного ответа").

Спектр поверхностных молекул цитотоксического Т-лимфоцита приведён на рис. 15.

Т-супрессоры. Сегодня не выделяют отдельной субпопуляции Т-супрессоров, поскольку было установлено, что супрессорной активностью при определённых условиях могут обладать практически все Т-лимфоциты и даже В-клетки. Особенно активными в этом отношении являются так называемые **регуляторные Т-клетки** ($CD4^+CD25^+$ Т-лимфоциты). Таким клеткам отводят особую роль в поддержании иммунной толерантности и ограничении иммунного ответа на экзогенные и эндогенные антигены, что предупреждает возникновение аллергических и гиперэргических реакций.

Т-клетки памяти образуются при любом иммунном ответе и существуют на протяжении длительного времени после его завершения (от нескольких месяцев до десятков лет). Благодаря этим лимфоцитам возникает вторичный им-

мунный ответ при повторном поступлении антигена, который по сравнению с первичным характеризуется более короткой латентной фазой, более интенсивным антителообразованием с преимущественной продукцией IgG, а также более высокой активностью цитотоксических Т-лимфоцитов.

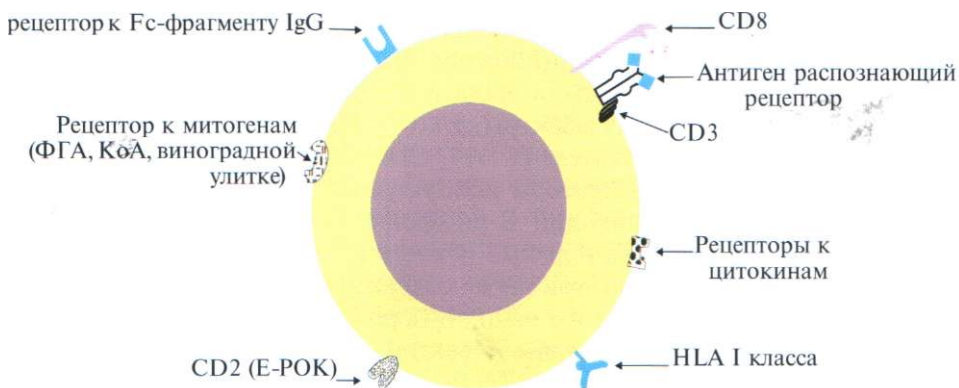


Рис. 15. Поверхностные молекулы цитотоксического Т-лимфоцита

Интраэпителиальные гамма/дельта Т-лимфоциты. Как указывалось выше, большинство Т-лимфоцитов периферической крови содержат антигенраспознающий рецептор (АГРР) в состав которого входят α - и β -цепи. Существуют также Т-лимфоциты, имеющие гамма-дельта (γ/δ) АГРР, так называемые **γ/δ Т-лимфоциты**. Эти клетки обеспечивают первую линию клеточного иммунного ответа слизистых оболочек и кожи. Установлено, что в процессе онтогенеза раньше образуются именно Т-клетки, содержащие γ/δ -рецептор. Например, у человека они появляются к 10 — 12 неделям развития. Эти клетки, выходя из тимуса, поступают, главным образом, в слизистые и кожу. Как известно, при проникновении возбудителя в эпителиоциты на поверхности последних появляются так называемые **белки теплового шока** (гены, кодирующие эти протеины находятся на коротком плече 6 хромосомы). В норме эти белки отсутствуют. Интраэпителиальные Т-лимфоциты распознают комплексы белки теплового шока — микробные пептиды на поверхности скомпрометированных эпителиальных клеток, причём распознавание осуществляется именно гамма и дельта цепями, входящими в состав антигенраспознающего рецептора. В дальнейшем эти Т-лимфоциты осуществляют цитотоксический удар по заражённым эпителиоцитам путём высвобождения перфорины и гранзимов.

1.6. Цитология гуморального звена приобретённого иммунитета

Гуморальный иммунитет обеспечивается **антителами** (иммуноглобулинами), синтез которых совершают активированные В-лимфоциты после трансформации в антителосинтезирующие клетки — **плазмоциты**. Выделяют следующие субпопуляции В-лимфоцитов: **В1-клетки** (продуцируют естественные антитела), **В2-клетки** (вырабатывают специфические антитела), **плазматические клетки** (конечная ста-

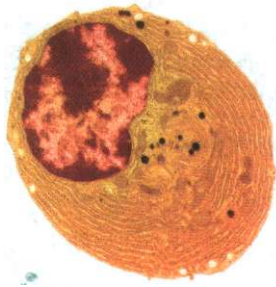


Рис. 16. Плазматическая клетка

для дифференциации В-лимфоцитов; непосредственный продуцент антител) (рис. 16) и **В-клетки памяти**.

Характерными особенностями В-лимфоцитов является наличие на их поверхности иммуноглобулиновых (**антигенспецифических**) рецепторов, а также рецепторов к третьему компоненту комплемента (С3) и к эритроцитам мыши. Кроме этого, на поверхности В-лимфоцитов имеются характерные антигенные маркеры, к которым получены моноклональные антитела (CD 19, CD20, CD21, CD22, CD23). Все эти рецепторы используются для лабораторной идентификации В-лимфоцитов, причём CD21 экспрессируют зрелые В-клетки.

На поверхности В-лимфоцитов также содержатся молекулы гистосовместимости II класса, что позволяет им исполнять роль **антигенпрезентирующих клеток** (см. ниже), имеются рецепторы к факторам роста и дифференцировки и рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов.

Остановимся на значении некоторых из них (рис. 17).

1) **Антигенраспознающие рецепторы** являются теми специфическими антителами, которые способен синтезировать данный В-лимфоцит. Каждый клон В-клеток несет на своей поверхности антигенраспознающий рецептор, являющийся специфическим лишь к одному из несчетного количества антигенов.

Имуноглобулины клеточной поверхности В-лимфоцита представлены в основном в виде IgM и IgD (в форме мономеров).

После взаимодействия рецептора с антигеном происходит дифференцировка В-клеток, что в конце концов приводит к образованию антителопродуцирующих (**плазматических**) клеток и клеток памяти. Плазматические клетки синтезируют специфические иммуноглобулины пяти классов.

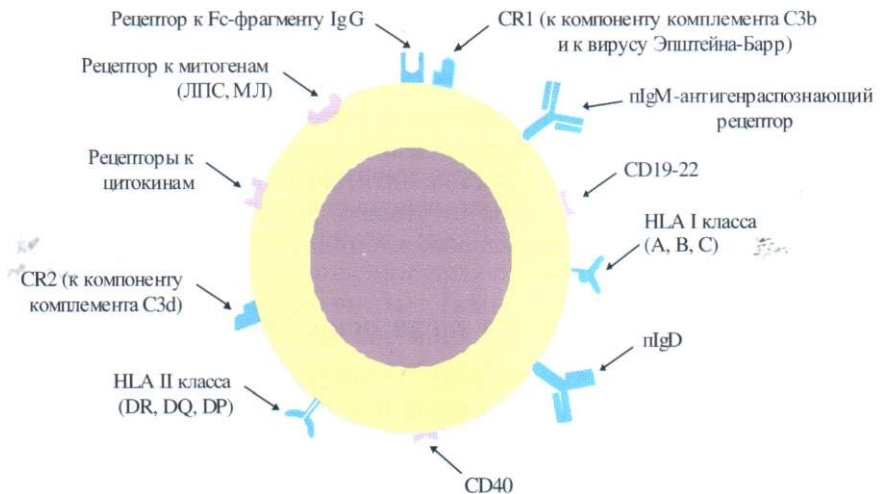


Рис. 17. Поверхностные структуры В-лимфоцита

2) **Рецепторы к компонентам комплемента** — молекулы, способствующие опсонизации, усилению трёхклеточной кооперации и процесса активации В-лимфоцитов, а также улучшающие межклеточное взаимодействие.

3) **Рецепторы к факторам роста Н дифференцировки.** Эта группа рецепторов предназначена для веществ-митогенов, вызывающих деление В-клеток и секрецию иммуноглобулинов. К специфическим митогенам В-лимфоцитов относятся липополисахарид и липопроtein грамтрицательных бактерий, а также декстран и вирус Эпштейна-Барр. В роли факторов роста и дифференциации В-клеток выступают вещества, продуцируемые Т-лимфоцитами и имеющие Шзвание интерлейкинов (в частности, интерлейкин-2 (ИЛ-2)).

4) **Рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов.** Антитела (иммуноглобулины) разных классов, присоединяясь к этому рецептору, могут ингибировать или стимулировать образование тех или иных антител.

Активация В-клеток происходит после взаимодействия их рецепторов антигенного распознавания со специфическим антигеном, поступившим в организм. Дело в том, что рецепторы антигенного распознавания этих клеток — не что иное, как те же антигенспецифические антитела, которые способен синтезировать данный В-лимфоцит. Такие антитела не секретируются клетками в тканевую жидкость, а остаются фиксированными на внешней поверхности мембраны В-лимфоцита и при связывании специфического антигена активируют В-клетку. Но этого стимула недостаточно для полноценной активации, поскольку формируется слабый по силе стимуляционный сигнал. Необходимым является дополнительное взаимодействие с активированным антигенспецифическим Т-лимфоцитом, именуемым **хелпером**, которое состоит в непосредственном контакте с Т-лимфоцитом и во влиянии синтезированных им иммунных медиаторов — **цитокинов**. Суть непосредственного контакта между двумя лимфоцитами состоит во взаимодействии комплекса иммуногенный пептид — молекула HLA II В-лимфоцита с антигенраспознающим рецептором Т-хелпера (т.е. в осуществлении антигенной презентации). Это является ведущим механизмом отбора наиболее специфических к антигену В-клеток. Также при контакте лимфоцитов происходит взаимодействие между молекулой CD40, которая активно экспрессируется на поверхности В-клетки после связывания специфического антигена, и CD40-лигандом (CD40L), появляющемся на мембране активированного Т-хелпера. Подобное взаимодействие создаёт костимулирующий сигнал, необходимый для полноценной активации иммунокомпетентных клеток. Важно отметить, что комплексообразование CD40-CD40L также необходимо для переключения плазматических клеток на синтез иммуноглобулинов другого класса.

Таким образом, для полноценной активации В-лимфоциты должны получить два сигнала — первый от специфического антигена при распознавании его иммуноглобулиновым рецептором, а второй от Т-хелпера путём антигенной презентации и взаимодействия молекул CD40 и CD40L. Первый сигнал свидетельствует клетке о наличии во внутренней среде антигенной детерминанты, которую способен распознать данный В-лимфоцит. Другой является своеобразным "разрешением" со стороны Т-хелпера на синтез специфических антител к ней. Описанные реакции являются основой так называемого **Т-зависимого синтеза антител**.

В отдельных случаях, когда в организм поступает патоген, являющийся полимером и состоящий из многочисленно повторяющихся мономеров с антигенными свойствами, возможна активация В-лимфоцита при непосредственном взаимодействии с антигенами без участия Т-клеток (так называемый **Т-независимый синтез антител**). В подобном случае взаимодействие многочисленных антигенов-мономеров патогена с иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцита на ограниченном мембранном участке создаёт достаточно сильный локальный стимуляционный сигнал для активации лимфоцита. Так как активационный сигнал достаточно сильный, необходимость в дополнительном взаимодействии с Т-хелпером отпадает. Следует отметить, что отсутствие Т-хелперной поддержки накладывает существенный отпечаток на качество иммунного ответа. Так, при Т-независимых иммунных реакциях синтезируются лишь иммуноглобулины класса М и не формируется иммунная память.

В-лимфоцитам свойственна слабая способность к рециркуляции, поэтому количество их в крови составляет не более 30%. Среди них преобладают клетки с коротким периодом существования, реже встречаются В-лимфоциты с продолжительной жизнью, относящиеся к пулу клеток памяти. Под влиянием антигенной стимуляции (при участии Т-клеток) большинство В-лимфоцитов превращается в бласты (**реакция бласттрансформации**). Реакция бласттрансформации является уникальным процессом, поскольку при этом зрелые клетки претерпевают трансформацию в обратном направлении к более молодым формам. Бласты активно пролиферируют, а потом превращаются в **плазматические клетки**, синтезирующие антитела. Поскольку плазмциты являются высокоспециализированными клетками, они не обладают способностью к митотическому делению. Часть клона превращается в **клетки памяти**. При повторной стимуляции антигеном они активируются намного быстрее, нежели исходные В-клетки, и обеспечивают интенсивный синтез огромного количества соответствующих антител.

Существует 5 классов иммуноглобулинов (антител): IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, которые отличаются по строению константных участков тяжёлых цепей и функциональными свойствами. Иммуноглобулины разных классов имеют общие черты строения (рис. 18, 19, 20).

Мономерная молекула иммуноглобулина имеет Y-образную форму и состоит из двух тяжёлых и двух лёгких цепей, которые обладают разной длиной и объединены дисульфидными связями. Цепи состоят из аминокислот определённой последовательности. Молекула иммуноглобулина G имеет два одинаковых **Fab-фрагмента**, каждый из которых состоит из всей-лёгкой и части тяжёлой цепи. Именно здесь содержится **антигенсвязывающий сайт** (участок). Хвостовая часть молекулы представлена одним **Fc-фрагментом** (константным участком), образованным продолжением тяжёлых цепей. При помощи константного участка иммуноглобулин связывается с рецептором к Fc-фрагменту мембран разных клеток (макрофагов, дендритных клеток). Конечные участки тяжёлой и легкой цепи Fab-фрагмента достаточно разнообразны (**вариабельны**) и являются специфическими к определённому антигену. Отдельные зоны этих цепей отличаются **гипервариабельностью** (особенным разнообразием).

Шарнирная зона, расположенная между двумя вариабельными и константным участком, позволяет свободно смещаться Fab-фрагментам относительно друг друга и относительно Fc-фрагмента, что имеет важное значение для эффективного взаимодействия антител с антигенными детерминантами возбудителей (позволяет пространственно "приспосабливаться" к антигену).

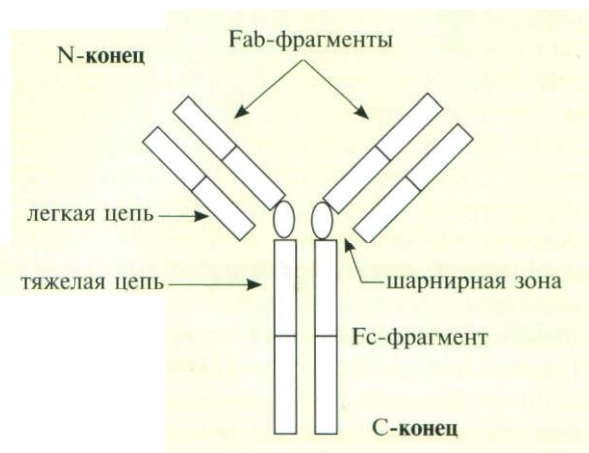


Рис. 18. Строение иммуноглобулина класса G

На рисунке показано, что молекула IgG состоит из двух тяжёлых и двух лёгких цепей. Свободные концы тяжёлых цепей формируют так называемый Fc-фрагмент, а противоположные концы, взаимодействующие с лёгкими цепями, — так называемый Fab-фрагмент, где содержится антигенраспознающий участок.

Как отмечалось выше, иммуноглобулины разделяются на **классы** и **подклассы (изотипы)** в зависимости от строения константных участков тяжёлых цепей. Отличия между указанными участками определяют особенности функциональных свойств каждого класса иммуноглобулинов.

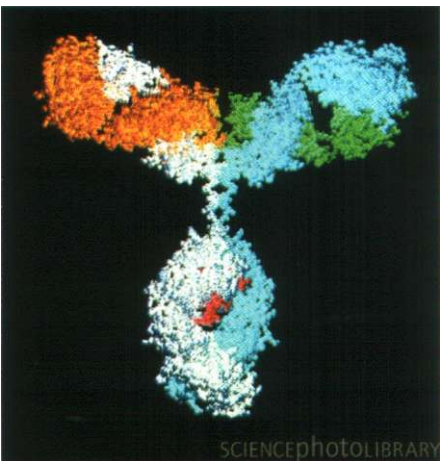


Рис. 19. Структура иммуноглобулина класса G

IgG — **мономер**, состоящий из двух тяжёлых и двух лёгких цепей. Такие антитела являются бивалентными, поскольку содержат лишь два Fab-фрагмента. Класс IgG имеет 4 изотипа: (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) (рис. 20), которые отличаются эффекторными функциями и специфичностью. Антитела к липополисахаридам относятся к субклассу IgG₂, антирезусные антитела — к IgG₄. Антитела субклассов IgG₁ и IgG₄ принимают участие в опсонизации. Для этого они специфически связываются посредством Fab-фрагментов

с возбудителем, а посредством Fc-фрагмента — с соответствующими рецепторами фагоцитов, что способствует фагоцитозу.

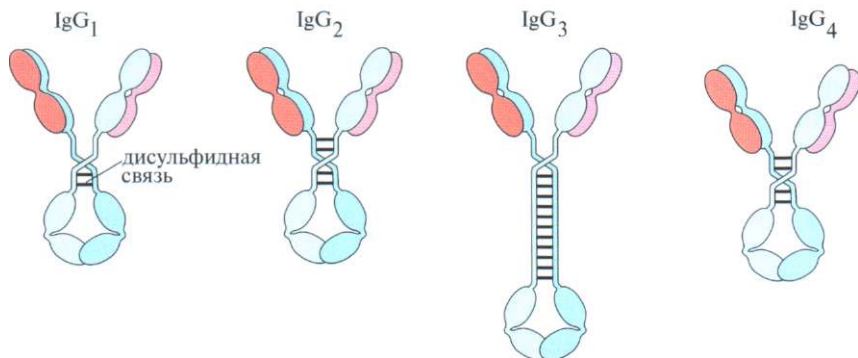


Рис. 20. Структура разных изотипов иммуноглобулина класса G

IgG составляет 70-75% общего количества иммуноглобулинов плазмы крови, проходит через плацентарный барьер, эффективно активирует систему комплемента.

К иммуноглобулинам класса G относятся антитела против большинства антигенов различной природы. В первую очередь, с этими иммуноглобулинами связывают защиту от грамположительных бактерий, токсинов, вирусов (например, от вируса полиомиелита, где IgG принадлежит ведущая роль). Он считается иммуноглобулином вторичного иммунного ответа.

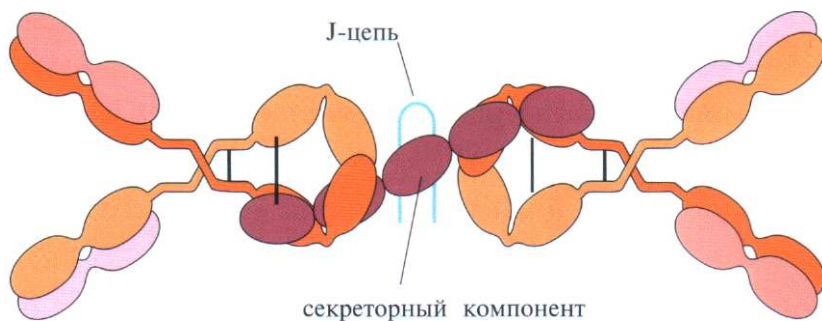


Рис. 21. Структура секреторного иммуноглобулина класса A_г

На рисунке продемонстрировано, что димерная молекула sIgA состоит из двух мономеров, гомологичных по структуре молекуле IgG и соединённых между собой J-цепью. Особенностью молекулы sIgA является наличие секреторного компонента (обозначен сиреневым цветом), защищающего её от энзиматического расщепления.

IgA может встречаться в форме **мономеров, димеров и тримеров**. Он имеет **сывороточную** (IgA, и AJ и **секреторную** формы, существенно отличающиеся между собой. Секреторный иммуноглобулин A (sIgA) является двумя молекулами сывороточного, объединёнными в единую молекулу **джоинг-цепью** и

содержащими **секреторный** (транспортный) компонент, который обеспечивает защиту от протеолитических ферментов (рис. 21). Секреторный компонент синтезируется эпителием слизистой оболочки, а поэтому содержится только в антителах, которые находятся на слизистых. Таким образом, sIgA пребывает в биологических жидкостях (молозиво, молоко, слюна, бронхиальный и желудочно-кишечный секрет, жёлчь, моча) и играет важную роль в формировании местных механизмов резистентности. Он противодействует массивному поступлению антигенов через слизистые оболочки, препятствует прикреплению бактерий к слизистым, нейтрализует энтеротоксины, способствует фагоцитозу. В реакциях гиперчувствительности немедленного типа он действует в качестве блокирующего антитела. Этот иммуноглобулин не проникает через плаценту и не способен активировать систему комплемента.

IgM — **пентамер**, состоящий из пяти молекул IgG, объединённых джоинг-цепью, поэтому он способен связать 10 молекул антигена (рис. 22). На долю IgM приходится около 10% общего количества иммуноглобулинов. К классу IgM относится основная масса антител против полисахаридных антигенов и антигенов грамотрицательных бактерий, а также ревматоидный фактор, гемагглютинины крови. Иммуноглобулины этого класса синтезируются в ответ на большинство антигенов на ранних стадиях иммунного ответа, то есть это антитела первичного иммунного ответа. В дальнейшем происходит переключение на синтез IgG (или антител другого класса), которые являются более специфическими и лучше проникают в ткани (имеют меньший размер). Но иммуноглобулин M лучше других антител активизирует систему комплемента. Он не проходит через плаценту, но синтезируется плодом.

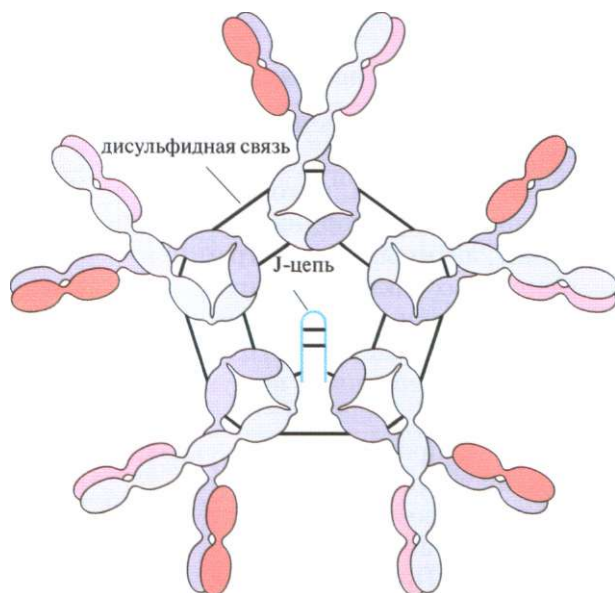


Рис. 22. Структура иммуноглобулина класса M

На рисунке показано, что молекула иммуноглобулина класса М имеет пентагональную структуру и состоит из 5 мономеров, гомологичных IgG и соединённых между собой дисульфидными связями. J-цепь имеет не только опорную функцию, но и способствует секреции данного иммуноглобулина на слизистые оболочки, где тот участвует в местном гуморальном иммунитете.

IgE — мономер, содержащийся в незначительном количестве в сыворотке крови. Этот иммуноглобулин берёт участие в защите от гельминтов и в аллергических реакциях немедленного типа. Защита от гельминтов осуществляется путём связывания IgE через Fab-фрагмент с возбудителем (гельминтом), а через Fc-фрагмент — с рецептором на эозинофиле. Таким образом происходит реакция **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ)**, приводящая к гибели гельминта. Роль IgE в аллергических реакциях немедленного типа описана в главе, посвящённой вопросам аллергии и псевдоаллергии.

В последнее время изучается физиологическая роль IgE в защите слизистых. Если инфекционный агент преодолевает преграду, образуемую IgA, то в роли следующей линии защиты выступают антитела, относящиеся к классу IgE. Они, связываясь с антигеном Fab-фрагментом, фиксируются Fc-фрагментом на мембранах тучных клеток и базофилов, что приводит к высвобождению биологически активных веществ. IgE не проникает через плаценту и не активирует комплемент.

IgD — антитела с точно неустановленной функцией. Известно лишь, что зрелость В-лимфоцитов определяется именно наличием мембранной формы этого иммуноглобулина. IgD не проникает через плаценту и не активирует комплемент.

Уровень иммуноглобулинов в плазме крови характеризует функциональное состояние В-звена иммунитета (табл. 4).

Таблица 4. Функциональное предназначение антител разных классов

Содержание в сыворотке (г/л)	Функции	Т созревания	т у ₂
IgM - 10% (0,5 - 2 г/л)	Бактериолизины, цитолизины, ревматоидный фактор, изогемагглютинины, антитела против грамотрицательных бактерий, шигелл, палочек брюшного тифа. Активирует систему комплемента. Принимает участие в первичном иммунном ответе.	до 1 года жизни	5 суток
IgG - 75% (7 - 20 г/л) Выделяют 4 изотипа	Антитела против вирусов, нейротоксинов, грамположительных бактерий, возбудителей столбняка, малярии. Активирует систему комплемента. Принимает участие во вторичном иммунном ответе и в образовании иммунных комплексов.	до 2 лет жизни	23 суток

IgA - 15% (0,7 - 5 г/л) Выделяют 2 изотипа	Изомагглютинины, антитела против вирусов, бактерий. Местный иммунитет — сывороточный и секреторный иммуноглобулины. Не активирует систему комплемента	до 12 лет жизни	6 суток
IgE (0,02-0,04 г/л)	Нормальные антитела очага альтерации. Активируют макрофаги и эозинофилы, усиливают фагоцитоз и активность нейтрофилов	до 15 лет	2 суток
IgD (0,000601-0003г/л)	Функция практически не изучена, обладают антивирусной активностью. Пребывают в ткани миндалин, аденоидов. Не активируют систему комплемента		3 суток

IgM и IgG синтезируются преимущественно в селезёнке и регионарных лимфоузлах внутренних органов, IgA — в диффузных скоплениях лимфоидной ткани и солитарных фолликулах слизистых оболочек, а IgE — преимущественно в регионарных лимфоузлах, слизистых оболочках и коже.

Таблица 5. Сравнительная характеристика Т— и В-лимфоцитов

Признак	Т-лимфоцит	В-лимфоцит
Характер поверхности	Малинообразная	Бархатная
Продолжительность существования	До 300 дней (в среднем — 4-6 мес)	От нескольких дней до нескольких недель
Антигенраспознающий рецептор	ТАГРР	Имуноглобулиновый (номер IgM)
Количество АГРР	В 100-200 раз меньше	В 100-200 раз больше
Форма распознаваемого антигена	Имуногенный пептид	Эпитоп натурального антигена
Скорость рециркуляции	Больше	Меньше
Рецепторы к опсонинам	Отсутствуют	Присутствуют

Резюме. Таким образом, антигенпрезентирующие клетки вовлекают в борьбу с патогеном собственно иммунные механизмы. Активация иммунного ответа осуществляется при посредничестве Т-хелперов, выполняющих координационную роль. От того, какой именно тип Т-хелперов сформируется после антигенной презентации, зависит преимущественное направление реализации иммунного ответа (по клеточному или гуморальному типу). Следует отметить, что иногда гуморальное и клеточное звено рассматриваются как альтернативные пути реализации иммунных реакций, что является ошибочной позицией.

ей. Дело в том, что для эффективного разворачивания гуморальных реакций необходимо вовлечение клеточного компонента, и, наоборот, эффективность клеточного иммунитета возрастает при параллельном синтезе специфических антител. Таким образом, гуморальное и клеточное звено являются не антагонистическими, а взаимодополняющими компонентами иммунной системы. Сравнительная характеристика Т— и В-лимфоцитов приведена в табл. 5.

2. Стратегия и тактика распознавания антигенов факторами приобретённого иммунитета (рецепторы антигенного распознавания)

В предшествующих разделах мы уже выяснили, каким образом происходит распознавание чужеродных агентов компонентами врожденных механизмов резистентности. Речь шла о **рецепторах шаблонного распознавания**, которые специфичны к наиболее типичным микробным структурам, а также о **рецепторах к опсонинам** — молекулам, "приспосабливающим" относительно бедный репертуар рецепторов врождённой резистентности к антигенному разнообразию возбудителей. В связи с существенным ограничением рецепторного ресурса врожденные механизмы резистентности реагируют однотипно на разные патогены, даже если последние существенно отличаются между собой. Так, например, защитные механизмы против *E. coli* и *S. typhi*, несмотря на существенные различия между этими микроорганизмами, в целом будут подобными. Наиболее адекватная защита возможна только после распознавания всех антигенных детерминант, которые содержит возбудитель, что позволяет определить оптимальную силу и направленность иммунного ответа относительно данного патогена. Такое высокоспецифическое распознавание осуществляют **рецепторы иммунокомпетентных клеток**. Поскольку эпитопов микробов чрезвычайно много, генов, содержащихся в геноме человека и кодирующих структуру антигенсвязывающих сайтов, катастрофически не хватает. Выход из этой ситуации один — продуцировать новые нуклеотидные последовательности на основе сравнительно небольшого количества генов антигенного распознавания за счёт многочисленных случайных перестроек — **рекомбинаций генетического материала (реаранжировки генов)**. Собственно процессы рекомбинации включают вырезание, перенесение, стыковку и модификацию полинуклеотидных последовательностей, что создает чрезвычайно большое разнообразие антигенраспознающих рецепторов.

Рецепторы антигенного распознавания лимфоцитов состоят из двух главных частей — **константной** (неизменной) и **варибельной**, которая является специфической к определенному антигену. Последняя уникальна у каждой клетки. Вполне ясно, что рекомбинации претерпевают именно те гены, которые кодируют варибельные участки рецепторов. Последние и формируют так называемые **антигенсвязывающие сайты**, непосредственно взаимодействующие с эпитопами патогена.

Рассмотрим процессы рекомбинации на примере формирования В-клеточного антигенраспознающего рецептора, который может находиться в виде двух

форм — **мембранной** и **секреторной**. В последнем случае синтезированный рецептор лишен участка, за счет которого он имеет возможность присоединиться к цитолемме клетки-продуцента. Поэтому этот рецептор вынужденно оставляет материнскую клетку и поступает во внутреннюю среду организма. Секреторные антигенраспознающие рецепторы В-лимфоцитов более известны под названием **антител** (иммуноглобулинов). Константные (неизменные) участка антител могут распознаваться разнообразными факторами врожденной резистентности. Поскольку антитела содержат переменные фрагменты, высокоспецифичные к конкретным антигенам возбудителей, факторы врожденной резистентности значительно "расширяют" собственные распознавательные возможности, которые, как известно, являются достаточно ограниченными. В этом и состоит главное предназначение антител.

Ген, который кодирует структуру переменного участка, получил название **V-гена** (англ. *variable* — разнообразный). Он состоит из трех сегментов — **У-сегмента** (собственно переменного), **D-сегмента** (дополнительного разнообразия) и **J-сегмента** (соединительного, англ. — *joining*). Особенностью V-гена является то, что изначально он не существует в геноме как целостная структура. В разных участках ДНК содержатся его составляющие сегменты (V, D и J), представленные многими вариантами. Так, установлено, что V-группа содержит до 1000 сегментов, D-группа — 10, а J — 4 сегмента. Тем не менее, для построения антигенсвязывающего сайта рецептора достаточно комбинации всего трех сегментов — по одному из каждой из указанных групп. Богатый набор различных вариантов одного и того же сегмента обеспечивает чрезвычайно широкие возможности для генетических рекомбинаций, в результате которых и создается V-ген.

Рецептор антигенного распознавания В-лимфоцита состоит из двух цепей — **тяжёлой** и **лёгкой**, которые отличаются по длине (а значит — и по молекулярной массе), в связи с чем и получили своё название. В построении антигенсвязывающих участков принимают участие обе цепи, а конечную (хвостовую) часть константного участка формирует одна тяжёлая цепь. Поэтому для синтеза рецептора необходимо создать по крайней мере два V-гена — для синтеза переменного участка тяжёлой и лёгкой цепи. Как уже отмечалось, изначально V-ген не существует как целостная структура, а представлен разрозненными фрагментами — V-, D- и J-сегментами, в которых сосредоточена информация о строении переменных участков рецепторов. За синтез константного участка отвечает так называемый **C-ген**, который также представлен несколькими сегментами, однако они содержатся в ДНК вместе. Именно продукты C-гена определяют классовую принадлежность антител. Известно 5 основных классов иммуноглобулинов — IgM, IgG (G_p , G_2 , G_3 , G_4 подклассы), IgA (A_p \ подклассы), IgE и IgD. Их C-сегменты обозначаются соответствующими греческими буквами. Эти сегменты располагаются в геноме в следующем порядке — C α , C δ , C γ_3 , C γ_2 , C γ_1 , C ϵ , C μ . Как будет показано ниже, такая последовательность и определяет порядок синтеза одим В-лимфоцитом иммуноглобулинов разных классов.

Принцип формирования V-гена состоит в случайном выборе по одному сегменту из каждой группы (V, D, J) и их пространственном сближении. При

этом все участки ДНК, расположенные между выбранными сегментами, вырезаются. Сначала выбираются D- и J-сегменты, а потом к образованному комплексу DJ присоединяется один из сегментов Y-группы. Образованная последовательность V-D-J и является V-геном. Возникает вопрос: на каком основании происходит выбор сегментов из указанных групп для формирования V-гена? Ответ — случайно. Случайность выбора обеспечивается активацией специальных ферментов — **рекомбиназ**, способных наугад выбирать по одному сегменту из каждой группы и присоединять их один к другому. Установлено, что подобные ферменты синтезируются по крайней мере на двух генах (RAG₁ и RAG₂), которые названы **рекомбинант-активирующими**. По выполняемой работе ферменты, задействованные в создании V-гена, можно разделить на **нуклеазы** (экзо- и эндо-), разрезающие цепи или изнутри (эндонуклеазы), или с конца (экзонуклеазы), **трансферазы**, которые осуществляют перенос сегментов или отдельных нуклеотидов, и **лигазы**, сшивающие компоненты новообразованных комбинаций, восстанавливая непрерывность нитей ДНК.

Как работают рекомбиназы? Сначала происходит пространственное сближение случайно избранных сегментов, в связи с чем участок ДНК, расположенный между ими, собирается в складку, названную "петлей". После этого образованная петля приобретает стабильную конфигурацию, удерживая выбранные сегменты друг возле друга. Дело в том, что участки ДНК между группами сегментов V-гена содержат симметрично расположенные комплементарные друг другу зоны. В связи с симметричностью расположения при образовании петли такие зоны оказываются напротив друг друга, а благодаря комплементарное™ нуклеотидного состава — соединяются между собой по принципу замка-молнии. Как только петля приобрела стабильную конфигурацию, нуклеазы отрезают ее с обеих сторон, а лигазы объединяют избранные сегменты V-гена, восстанавливая непрерывность цепи ДНК.

Поскольку количество V-сегментов является наибольшим, то случайный выбор именно сегмента этой группы главным образом и определяет разнообразие рецепторного репертуара. Кроме этого, V-сегменты являются наиболее длинными и кодируют около 95 аминокислотных остатков, в то время как, комплекс DJ — не больше 14. Поэтому большая часть варибельного участка построена именно из продукта V-сегмента. D-сегменты (от англ. — *diversity*) являются факторами дополнительного разнообразия. Реальное количество таких сегментов значительно увеличивается. Дело в том, что участок ДНК, где помещаются D-сегменты, может претерпевать транскрипцию в трех рамках считывания, одна из которых избирается случайно. При этом в условиях каждой рамки считывания полностью изменяется содержание всех сегментов D-группы, то есть "возникают" новые сегменты. Это обусловлено триплетностью генетического кода. При смещении начала транскрипции лишь на один нуклеотид, заново происходит условное перераспределение нити ДНК на тройки нуклеотидов, что изменяет состав всех триплетов, а значит, обуславливает дальнейший синтез полипептидной цепи принципиально нового аминокислотного состава. J-группа мало влияет на формирование разнообразия рецепторного аппарата, поскольку содержит ограниченное количество сег-

ментов. Тем не менее, именно эти сегменты соединяют переменный участок антитела с константным (отсюда и название).

Несмотря на то, что антитела отличаются между собой именно по структуре переменного фрагмента, большая часть этого участка идентична у всех иммуноглобулинов. Речь идет о **каркасной зоне**. Дело в том, что все сегменты V-гена, которые входят в состав одной группы (V, D или J), содержат одинаковые последовательности нуклеотидов, которые и определяют их групповую принадлежность. При трансляции стабильных групповых последовательностей V-гена и формируется каркасная зона переменного участка иммуноглобулина. Вместе с тем, каждый сегмент группы содержит специфические последовательности нуклеотидов, которые определяют его уникальность. Такие последовательности и обеспечивают формирование изменчивых участков. Поскольку весь фрагмент называется переменным, эти участки получили название **гиперпеременных (CDR)**. Всего их 3 — столько же, сколько и составляющих компонентов V-гена. Поэтому каркас делится гиперпеременными участками на 4 фрагмента. Каркасная зона и гиперпеременные образования имеют разное биологическое значение. Так, именно каркасная часть обеспечивает формирование гидрофильного канала, который находится между переменными участками тяжелой и легкой цепей антитела. Образованный канал работает относительно антигенных детерминант патогена подобно "капкану" и является одинаковым у всех иммуноглобулинов, то есть все антитела имеют общий принцип взаимодействия с патогеном. В этом и состоит биологическое значение каркасных зон. Специфичность связывания антитела (тип распознаваемого антигена) определяется гиперпеременными участками. Поскольку именно они сформированы случайным образом, каждая B-клетка будет обеспечена антигенраспознающим рецептором уникальной специфичности.

За счет случайных комбинаций сегментов образуется огромное количество разнообразных V-генов. Если учесть, что в формировании целостного рецептора принимает участие еще и легкая цепь, также образованная согласно описанным принципам, то количество разнообразных антигенсвязывающих сайтов увеличивается до 10^{11} . Тем не менее, даже такое число разнообразных комбинаций является недостаточным для эффективного распознавания эпитопов всех возможных патогенов. Для расширения разнообразия привлекаются дополнительные случайные механизмы, которые изменяют структуру места соединения V и D-сегментов (рис. 12). Вследствие удаления участка ДНК, который находится между случайно выбранными V— и D-сегментами, нуклеиновая кислота разрывается на две нити-фрагмента. На концах обращенных друг к другу фрагментов и помещаются соответственно V— и D-сегмент. Высвобожденные концы очень раимы, поскольку являются оголенными частями молекулы, а поэтому — потенциально чувствительными к деструктивным влияниям, что ставит под угрозу существования всей ДНК. Для стабилизации молекулы ферменты репарации наугад достраивают короткие нуклеотидные последовательности к оголенным концам — по две с внутренних концов нитей-фрагментов, поскольку ДНК, как известно, является двуцепочечной молекулой. Потом достроенные последовательности замыкаются "сами на себя" за счет формирования U—б^сложноэфирной связи между терминалями цепей ДНК. При этом оголенные концы исчезают. Образованная конечная структура получила

образное название "шпильки". Однако шпильки препятствуют восстановлению непрерывности ДНК, то есть соединению нитей-фрагментов между собой. Поэтому эндонуклеазы разрывают нуклеотидную последовательность в основе одной из ножек шпильки. За счёт этого снова высвобождается оголенный конец одного из полинуклеотидных цепей нити-фрагмента, а конец второго оказывается прикрытым полинуклеотидной достройкой двойной длины. На терминале второй нити происходят подобные изменения. Затем происходит репликация достроек на обеих нитях-фрагментах и соединение последних. Поэтому при соединении V— и D-сегментов между ними оказываются два участка случайных последовательностей (так называемые **Р-фрагменты**), которые определённым образом изменяют структуру будущего V-гена. Более того, во время объединения нитей-фрагментов, специальный фермент дезоксирибонуклеотидилтрансфераза успевает наугад встроить в место соединения еще несколько нуклеотидов, что приводит к дальнейшим изменениям в V-гене. Именно таким образом между Р-фрагментами формируется **Н-фрагмент** случайного состава — результат деятельности указанной трансферазы. Поэтому при формировании переменных участков рецепторов параллельно с комбинационными происходят и определенные мутационные изменения (**случайные последовательности и встроенные нуклеотиды**), за счет которых новообразованный V-ген не является простой суммой V-, D— и J-сегментов (рис. 23).

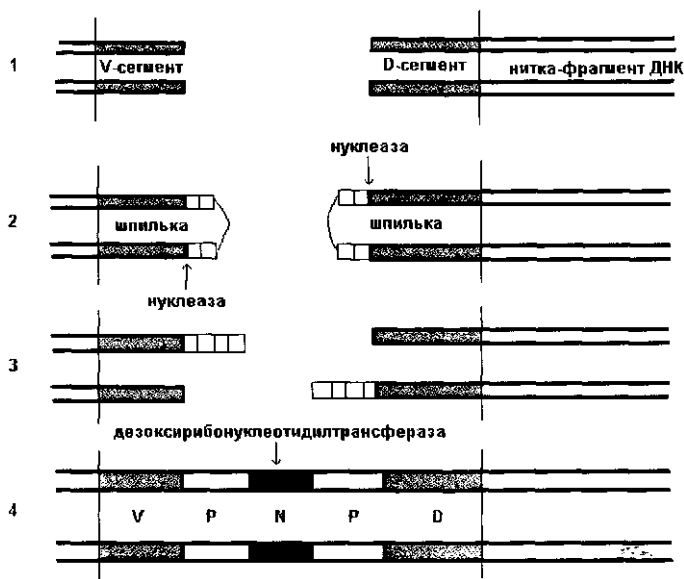


Рис 23. Формирование случайных последовательностей и встроенных нуклеотидов при соединении V— и D-сегментов

После того, как V-ген сформирован, процессы рекомбинации ДНК приостанавливаются, и начинается транскрипция новообразованной последовательности нуклеотидов, которая включает собственно V-ген, незадействованные сегменты V— и J-групп, сохранившиеся при сращении цепей, а так-

же — все С-сегменты. При этом получается так называемая **первичная РНК**. В дальнейшем первичная РНК претерпевает **сплайсинг** ("созревание") — все её С-сегменты и незадействованные V— и J-сегменты вырезаются, а остается лишь V-ген и Сс. При этом первичная РНК превращается в **РНК-предшественницу**. В процессе трансляции на такой РНК-предшественнице будет сформирована **тяжёлая цепь** будущего рецептора, который появится на поверхности лимфоцита вместе с суррогатной цепью. Последняя кодируется генами, которые не претерпевают перестройку. Экспрессия хотя бы такого антигенраспознающего рецептора необходима иммунокомпетентной клетке для взаимодействия с микроокружением и дальнейшего выживания. Дело в том, что взаимодействие с эпителиальными клетками, составляющими микроокружение, препятствует спонтанному апоптозу лимфоцита. Это означает, что выживают только те иммунокомпетентные клетки, которые способны распознавать структуры собственного организма. На этом этапе выбраковываются лимфоциты, содержащие дефектные антигенсвязывающие участки тяжёлых цепей. Поскольку процессы рекомбинации происходят наугад, клеток с такими рецепторами будет довольно много. В дальнейшем в процесс рекомбинации будут привлечены гены **легких цепей** антитела, которые и сменят суррогатные цепи на поверхности клетки. Следует отметить, что V-ген легкой цепи формирует лишь V- и J-сегменты. Таким образом получается первичный антигенраспознающий рецептор В-лимфоцита — **IgM-мономер** (рис. 24).

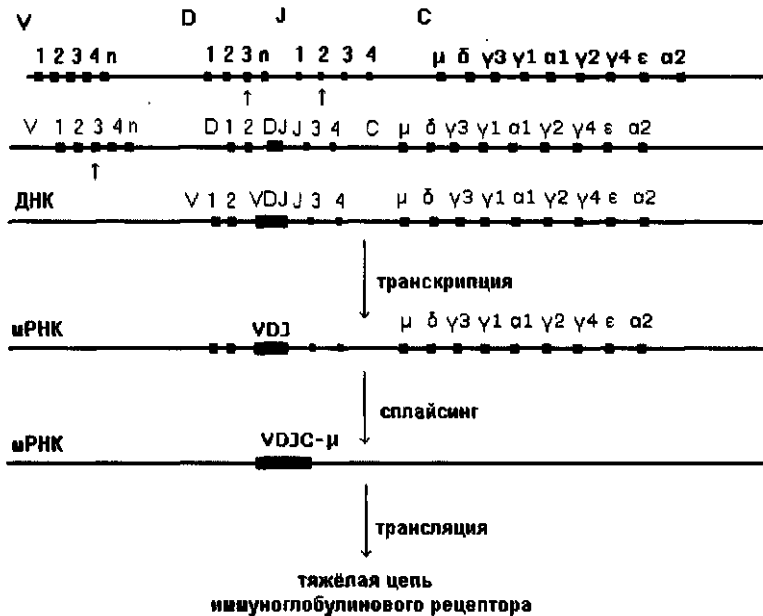


Рис 24. Рекомбинация генетического материала во время формирования рецепторов антигенного распознавания.

Стрелками указаны случайно выбранные рекомбиназами сегменты из V-, D- и J-пураi.

По мере созревания В-лимфоцит начинает экспрессировать **IgD-рецептор**. Синтез других рецепторов происходит лишь во время реализации иммунного ответа, поскольку для этого необходимо соответствующее цитокиновое влияние и контакт с активированным Т-лимфоцитом. Переключение на синтез антител другого класса происходит за счёт использования других С-сегментов, что приводит к изменению нуклеотидных последовательностей не в информационной РНК, как это было при созревании клетки, а на уровне ДНК. При этом снова активируются нуклеазы, выделяющие и приобщающие один из С-сегментов (соответственно цитокиновому профилю) к комплексу VDJ. Все другие С-сегменты, расположенные в цепи по правую сторону от избранного, вырезаются и навсегда утрачиваются В-лимфоцитом. Поэтому В-клетка не способна синтезировать, например, иммуноглобулин М после иммуноглобулина G, поскольку при синтезе последнего был утрачен сегмент С_μ, кодирующий константный участок IgM и находящийся по правую сторону от любого из С_υ сегментов. Но вполне естественным будет переход, в частности, с синтеза IgM на синтез IgG. Таким образом, В-лимфоцит, который синтезирует IgA⁺ уже не может синтезировать ни одного другого антитела, поскольку безвозвратно утратил все С-сегменты, кроме С_{α2}. Теперь мы можем объяснить, почему во время созревания В-клетки присоединение С-сегмента происходит на уровне РНК и синтезируется именно IgM. Сохранение всех С-сегментов ДНК позволяет В-лимфоциту в дальнейшем продуцировать любой класс антител. При этом все антитела данной В-клетки, независимо от их класса, будут содержать одинаковые антигенсвязывающие сайты, поскольку всё разнообразие V, D и J-сегментов утрачено ещё в период созревания. Изменяется лишь экспрессия С-сегментов (рис. 25).

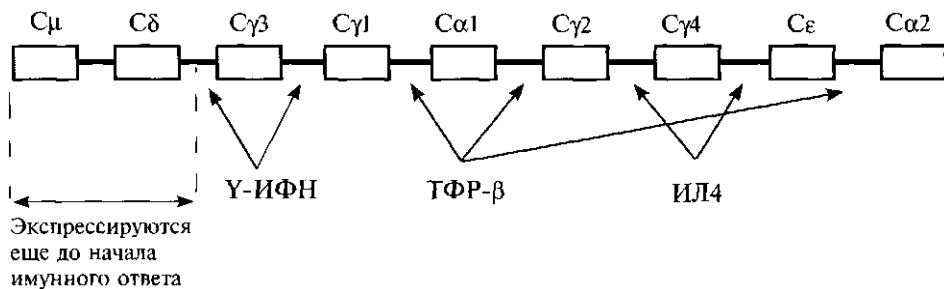


Рис. 25. Цитокиновая регуляция синтеза антител разных классов

Подобным образом формируются рецепторы Т-клеток. Они имеют общий с антителами принцип строения и также формируются на основании V-, D-, и J-сегментов соответствующих V-генов. Следует отметить, что Т-лимфоциты строят собственные рецепторы не из тяжелой и легкой, а из так называемых **α и β-цепей**. Такие рецепторы могут распознавать не натуральный антиген, а лишь его часть — **иммуногенный пептид**, который должен находиться в комплексе с молекулой HLA II класса на поверхности антигенпрезентирующей клетки. В случае отсутствия экспрессии молекулы главного комплекса гистосовместимости, α/β Т-лимфоциты не реагируют на антигенную стимуляцию. Следует

подчеркнуть, что антитела также не распознают всего антигена, поскольку они ограничиваются взаимодействием лишь с его фрагментами — **антигенными детерминантами** (эпитопами). Поэтому принципиальное отличие распознавания Т- и В-лимфоцитов состоит в носителе фрагмента антигена. Для Т-клеток роль носителя выполняет молекула гистосовместимости, а для антител — сам патоген. В то же время, существуют Т-клетки, которые формируют собственные рецепторы из γ — и δ -цепей. Такие лимфоциты, располагаясь на слизистых, препятствуют формированию входных ворот инфекции. Их γ/δ рецепторы, подобно антителам, способны распознавать "натуральный антиген, то есть антигенную субстанций", которая не прошла процессинг в антигенпрезентирующей клетке. Например, γ/δ Т-лимфоциты распознают так называемые стресс-белки (белки теплового шока). Последние синтезируются собственными клетками при поражении внутриклеточными паразитами, а также самими патогенами (например, микобактериями и кандидами) в случае агрессии со стороны факторов врождённой резистентности. При распознавании подобных структур γ/δ Т-лимфоцит начинает выполнять киллерную функцию, которая состоит в уничтожении инфицированной клетки или самого инфекционного агента. Лишь в редких случаях HLA-подобные молекулы (например, CD1) могут презентовать некоторые антигены (чаще всего — липиды и гликолипиды) для γ/δ Т-лимфоцитов.

Резюме. Процесс формирования рецепторов антигенного распознавания иммунокомпетентных клеток является проявлением комбинационной изменчивости. При этом нуклеотидные последовательности не формируются *de novo*, а происходит перегруппировка уже имеющихся фрагментов ДНК. Это явление получило название **рекомбинации генетического материала**, или **реаранжировки генов**. Правда, к комбинационным механизмам приобщаются процессы, подобные мутационным изменениям. Речь идет о случайных терминальных последовательностях, которые образуют два Р-фрагмента, и встроенных нуклеотидах, формирующих N-участок. Поэтому новообразованный V-ген не является простой суммой составляющих сегментов.

К собственно механизмам комбинаторики принадлежат следующие:

- 1) случайный выбор одной гомологической хромосомы из пары для рекомбинации сегментов V-гена;
- 2) случайный выбор одного сегмента из каждой группы (V, D, J);
- 3) случайный выбор рамки считывания участка D-сегментов; установлена возможность, по крайней мере, трех рамок считывания такого участка, причем в каждом случае полностью изменяется содержание всех сегментов группы (особенность триплетного кода);
- 4) случайное объединение субъединиц антигенраспознающего рецептора (тяжелой и легкой цепей В-лимфоцитов или α — и β -цепей Т-клеток), для любого из которых выполняются первые три механизма комбинаторики.

Следует отметить, что в организме существует много В-лимфоцитов с идентичными тяжелыми цепями и Т-клеток с одинаковыми β -цепями. Они являются результатом пролиферации незрелых лимфоцитов с удачными "пробными" рецепторами антигенного распознавания. Тем не менее, в иммунной системе каждый

лимфоцит обеспечен уникальным антигенраспознающим рецептором, поскольку для его образования нужен ещё другой компонент (соответственно — лёгкая цепь и α -цепь), которые также сформированы случайным образом. Объединение двух частей рецептора и создает комплекс уникальной специфичности.

За счёт таких процессов организм приобретает возможность продуцировать огромное количество рецепторов антигенного распознавания, а значит — способен распознать практически любой существующий в природе антиген. Поскольку антигенсвязывающие сайты сгенерированы наугад, они не предназначены для распознавания какого-либо конкретного возбудителя. Более того, большинство из сформированных рецепторов никогда не используется организмом, поскольку на протяжении существования к нему не поступают соответствующие по структуре антигены. Тем не менее, чрезвычайное разнообразие антигенраспознающих рецепторов обеспечивает готовность макроорганизма практически к любой антигенной агрессии, что, без сомнения, существенно повышает его шансы на выживание, поскольку поступление патогенов также является до определенной степени случайным явлением.

3. Цитокиновая система регуляции иммунного ответа

Прежде чем непосредственно перейти к механизмам иммунного ответа, следует остановиться на так называемых гормонах иммунной системы — цитокинах.

Цитокинами называют обширное семейство биологически активных пептидов, которые обладают гормоноподобным действием и обеспечивают взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, эндокринной и нервной систем. В зависимости от клеток-продуцентов различают интерлейкины, монокины и лимфокины. Совокупность цитокинов иммунной системы образует "каскад цитокинов". Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов "первого поколения" — фактора некроза опухолей α , интерлейкинов 1β и 6 , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, интерферона γ (цитокинов второго поколения). В свою очередь, цитокины второго поколения влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет вовлекать в реакцию всё возрастающее число клеток.

Основными продуцентами цитокинов являются Т-хелперы и макрофаги.

В процессе роста и дифференцировки клеток крови, а также развития иммунного ответа происходит модуляция (индукция, усиление, ослабление) экспрессии рецепторов, в результате чего меняется способность клетки отвечать на определённый цитокин. Модуляторами экспрессии рецепторов нередко служат сами цитокины, причём в некоторых случаях цитокин способен изменять экспрессию собственного рецептора.

Основные свойства цитокинов:

- синтез в процессе иммунного ответа;
- регулирующее действие на процесс иммунного ответа;
- проявление активности при очень низких концентрациях;
- являются факторами роста и дифференцировки клеток;

- способность одного цитокина выполнять несколько разных функций в широком круге тканей и клеток (плейотропный эффект);
- способность разных цитокинов оказывать сходные биологические эффекты (феномен дублирования);
- наличие многочисленных и самых разнообразных клеток-продуцентов.

Сегодня выделяют такие классы цитокинов:

- **интерлейкины** (выполняющие многочисленные функции);
- **интерфероны** (ограничивают распространение внутриклеточных инфекций и оказывают иммунорегуляторный эффект);
- **колониестимулирующие факторы** (регулируют дифференцировку и деление предшественников лейкоцитов);
- **хемокины** (регулируют миграцию клеток в очаг воспаления);
- **факторы некроза опухоли** (оказывают провоспалительный эффект и опосредуют индукцию апоптоза скомпрометированных клеток);
- **факторы роста** (регулируют пролиферацию разнообразных клеток, что способствует заживлению ран и восполнению дефектов, нанесённых воспалением).

Функции основных интерлейкинов представлены в табл. 6.

Таблица 6. Функциональная характеристика основных интерлейкинов

Цитокин	Клетка-продуцент	Эффект
ИЛ-1 (α , β)	Главный продуцент-моноциты (Мц), также макрофаги (Мф), глиальные клетки, эндотелий, фибробласты, кератиноциты	Является многофункциональным цитокином. Индуцирует продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов к ИЛ-2 на Т-хелперах. Вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы. Воздействует на ЦНС (лихорадка, сонливость, анорексия). Индуцирует продукцию ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов (КСФ). Не обладает видовой специфичностью. Активирует Т- и В-лимфоциты, ЕК, особенно активно — Th1 клетки. Типичный провоспалительный цитокин
ИЛ-2	Т-хелперы 1-го типа (Th 1)	Индуцирует пролиферацию Т-хелперов 1 типа по ауто- и паракринному механизму, благодаря чему считается фактором роста Т-клеток. Также способствует размножению и созреванию цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает функцию Мц и ЕК, индуцирует биосинтез ряда цитокинов, в частности, ИНФ- γ . Играет важную роль в апоптозе зрелых Т-клеток. Обладает частичной видовой специфичностью
ИЛ-3	Активированные Т-лимфоциты	Стимулирует пролиферацию стволовой клетки для всех ростков кроветворения

ИЛ-4	Th 2, тучные клетки, базофилы	Индукцирует пролиферацию Th 2 типа и В-клеток, стимулирует рост тучных клеток. Также усиливает экспрессию рецепторов к Fc-фрагменту IgE (CD23), переключает В-лимфоциты на синтез IgE. Антагонист гамма-интерферона
ИЛ-5	Th 2, Мц, эндотелий	Индукцирует дифференцировку и активность эозинофилов, усиливает секрецию иммуноглобулинов, переключает В-лимфоциты на синтез IgA. Усиливает дифференцировку В-клеток
ИЛ-6	В основном — моноциты	Многофункциональный цитокин. Усиливает продукцию белков острой фазы, усиливает дифференцировку В-клеток и продукцию иммуноглобулинов, является главным индуктором реакции острой фазы при воспалительном процессе.
ИЛ-7	Стромальные клетки костного мозга	Главный В-клеточный лимфопоэтин. Индукцирует пролиферацию предшественников В-клеток. Фактор роста тимоцитов и зрелых CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клеток. Усиливает продукцию ИЛ-2.
ИЛ-8	Моноциты, Т-клетки, фибробласты	Повышает хемотаксис нейтрофилов (Нф), экспрессию адгезивных молекул, усиливая прилипание мигрировавших клеток к эндотелиоцитам, увеличивает проницаемость сосудов, способствует дегрануляции нейтрофилов
ИЛ-9	Т-хелперы	Фактор роста Т-хелперов, стимулирует рост тучных клеток подобно ИЛ-4.
ИЛ-10	Th2 моноциты	Оказывает супрессорное действие, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов Т-хелперами 1-го типа (особенно гамма-интерферона и ИЛ-2).
ИЛ -11	Клетки стромы костного мозга, фибробласты, стимулированные ИЛ-1	Усиливает антителообразование, стимулирует мегакариоцитопоз
ИЛ-12 _c	Мц, Мф, В-клетки	Усиливает активность ЕК, повышает продукцию ИФН-γ. Усиливает пролиферацию и дифференцировку Т-хелперов I типа, но подавляет размножение Т-хелперов II типа.
ИЛ-13	Th 2	Индукцирует синтез IgE В-клетками и экспрессию CD23. Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов Мц (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8)

ИЛ-14	Т-лимфоциты	Стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов
ИЛ-15	Мононуклеары периферической крови, эпителиоциты	Действует на активированные Т- и В-лимфоциты, а также на ЕК, индуцируя их пролиферацию и дифференцировку
ИЛ-16	Т-киллеры	Аттрактант и фактор роста CD4 ⁺ Т-лимфоцитов
ИЛ-17	Т-хелперы	Стимулирует эпителиальные, эндотелиальные и фибробластические клетки секретировать цитокины: ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ИЛ-18	Клетки печени	Индукцирует продукцию ИФН- γ и усиление цитотоксичности ЕК

К провоспалительным цитокинам относятся ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО- α , а к противовоспалительным — ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

Гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор — альфа (GM-CSF-а) наряду с ИЛ-3 относится к ранним полипотентным гемопоэтическим факторам. Поддерживает ювенальный рост костномозговых предшественников гранулоцитов/макрофагов. Клетками-мишенями GM-CSF служат также зрелые гранулоциты, моноциты, эозинофилы. Он стимулирует антимикробную и противоопухолевую активность нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов, индуцирует биосинтез ими некоторых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, М-CSF). GM-CSF ингибирует миграцию нейтрофилов, способствуя их накоплению в зоне воспаления. Продукентами GM-CSF являются стимулированные Т-лимфоциты, моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки.

Гранулоцит колониестимулирующий фактор (G-CSF) является более поздним гемопоэтическим фактором, чем GM-CSF. Стимулирует рост колоний почти исключительно гранулоцитов и активирует зрелые нейтрофилы. Секретируется макрофагами, фибробластами, клетками эндотелия и стромы костного мозга. Клиническое применение G-CSF направлено на восстановление числа нейтрофилов в крови при лейкопении.

Макрофаг колониестимулирующий фактор (M-CSF) стимулирует рост макрофагальных колоний из костномозговых предшественников. Вызывает пролиферацию и активирует зрелые макрофаги, индуцируя биосинтез ими ИЛ-1 β , G-CSF, интерферонов, простагландинов, усиливая их цитотоксичность по отношению к инфицированным и опухолевым клеткам. Продукентами цитокина являются фибробласты, эндотелиальные клетки и лимфоциты.

Эритропоэтин является основным цитокином, регулирующим образование эритроцитов из незрелых костномозговых предшественников. Основным органом, в котором происходит образование эритропоэтина в процессе неонатального развития, является печень. В постнатальном периоде он продуцируется, прежде всего, почками.

Хемокины — специализированные цитокины, вызывающие направленное движение лейкоцитов. У человека описано больше 30 различных хемокинов.

Хемокины вырабатываются лейкоцитами, тромбоцитами, клетками эндотелия, эпителия, фибробластами и некоторыми другими клетками. Регуляцию продукции хемокинов осуществляют про— и противовоспалительные цитокины. Хемокины классифицируют в зависимости от местоположения в молекуле первых 2-х цистеиновых остатков. При этом различают следующие разновидности молекул:

- **α-хемокины** — хемоаттрактанты нейтрофилов (ИЛ-8, ИЛ-10 и др.);
- **β-хемокины** — принимают участие в развитии затяжного воспаления (RANTES, MIP-1, 2, 3, 4);
- **γ-хемокины** — хемоаттрактанты CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также естественных киллеров (лимфотактин);
- **фракталкин** — специфический для Т-лимфоцитов хемокин;
- **хемокины липидной природы** (в частности, тромбоцитактивирующий фактор).

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) является одним из центральных регуляторов врождённого иммунитета (наряду с ИЛ-1β, ИФН α и β). Проявляет множество биологических активностей, значительная часть которых аналогична ИЛ-1β. Длительное пребывание ФНО-α в кровотоке приводит к истощению мышечной и жировой ткани (кахексии) и супрессии кровотока. Многие биологические эффекты ФНО-α потенцируются ИФН-γ. Основными клетками-продуцентами цитокина являются макрофаги, секретирующие его при стимуляции бактериальными продуктами, а также естественные киллеры (ЕК).

Лимфотоксин (ЛТ, фактор некроза опухолей-β) является одним из первых описанных цитокинов. Спектры биологических активностей ЛТ и ФНО-α идентичны. Цитокин может играть роль в противоопухолевом, противовирусном иммунитете и иммунорегуляции. Клетками-продуцентами ЛТ являются активированные Т-лимфоциты.

Трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β) является полифункциональным цитокином, секретируется Т-лимфоцитами на поздних стадиях активации и оказывает супрессирующее действие на пролиферацию Т— и В-клеток. Может продуцироваться также макрофагами, тромбоцитами, почками, плацентой и т.д. Ингибирует образование цитотоксических Т-лимфоцитов и активацию макрофагов. В отношении полиморфноядерных лейкоцитов он выступает как антагонист провоспалительных цитокинов. Таким образом, он является элементом обратной регуляции иммунного ответа и, прежде всего, воспалительной реакции. В то же время он важен для развития гуморального ответа, а именно для переключения биосинтеза иммуноглобулинов на IgA. Также этот цитокин вызывает рост сосудов (стимулирует процесс ангиогенеза). Попытки терапевтического применения ТФР-β связаны, в первую очередь, с его способностью ускорять заживление ран.

Цитокины рассматриваются как перспективные терапевтические препараты. Многие из них успешно прошли клинические испытания в качестве противоопухолевых средств (ИЛ-2), стимуляторов гемопоэза (GM-CSF), средств для лечения atopических заболеваний (ИФН-γ).

4. Антигены главного комплекса гистосовместимости

Для реализации корректного иммунного ответа необходимо отличать "свое" от "чужого". Это свойство связано с системой генов, которые детерминируют синтез специфических для каждого организма молекул. Такие молекулы были открыты в конце 50-х годов прошлого века французским исследователем Жаном Доссе, благодаря их способности вызывать реакцию отторжения трансплантата при пересадке ткани в границах одного вида животных. Поэтому они были названы **антигенами гистосовместимости** или трансплантационными антигенами. Поскольку у человека такие молекулы были впервые выявлены на лейкоцитах крови, система человеческих антигенов гистосовместимости получила название **лейкоцитарных антигенов человека** (*Human Leukocyte Antigens*), сокращенно — **HLA**. Соответствующий участок на 6-ой хромосоме, где расположены гены, кодирующие антигены гистосовместимости, называется **HLA-комплексом**. У всех млекопитающих главный комплекс гистосовместимости называется МНС (англ. — *Major Histocompatibility Complex*). Различают три класса генов главного комплекса гистосовместимости (рис. 26).



Рис. 26 Основные классы молекул гистосовместимости человека и их функциональное предназначение

I класс включает локусы **A, В, С, Е, G, F**. Локусы **A, В** и **С** называются "классическими", поскольку кодируют хорошо изученные антигены гистосовместимости. Классические антигены I класса размещены на поверхности всех клеток организма, кроме нитей трофобласта. Именно они свидетельствуют про организменную принадлежность клеток. Для генов I класса присущ огромный полиморфизм. Так, локус **A** содержит 40 аллелей, **B** — 60 аллелей, а **C** — около 20. С этим связана уникальность набора HLA у каждого человека.

Роль антигенов I класса, которые кодируются локусами **E, G** и **F**, полностью не изучена. Известно, что на клетках трофобласта присутствуют молекулы, кодируемые только локусом **G**. Это считается одним из механизмов поддержания иммунологической толерантности организма матери к антигенам фетоплацентарного комплекса.

II класс содержит "классические" локусы DR, DQ, DP, кодирующие синтез соответствующих по названию молекул. Обычно антигены II класса находятся только на мембранах профессиональных антигенпрезентирующих клеток, к которым принадлежат дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты. Но под влиянием интерлейкина 2 и γ -интерферона они могут дополнительно появляться и на других клетках (в частности, на Т-лимфоцитах и клетках эндотелия сосудов). Антигены II класса также довольно полиморфны, особенно кодируемые локусом DR. Кроме перечисленных "классических" локусов, гены II класса включают еще 3 других — LMP (*Large multifunctional proteasa*, **большая многофункциональная протеаза**), TAP (*Transporter for antigen presentation*, **транспортёр для антигенной презентации**) и локус DM. Локусы LMP кодируют протеазы, осуществляющие "разрезание" макромолекул антигена и определяющие тем самым размер образованных иммуногенных пептидов. Локус TAP обеспечивает синтез транспортных белков, которые осуществляют доставку и "загрузку" таких иммуногенных пептидов в пептидсвязывающую бороздку молекулы HLA (в так называемый карман Бёркмана). Интересно, что оба гена обслуживают синтез молекул HLA I класса. Локус DM кодирует синтез белков, катализирующих замену "временного пептида" на специфический пептид, загружаемый в пептидсвязывающую бороздку HLA II класса в случае захвата антигенпрезентирующей клеткой антигена.

Гены **III класса** не кодируют собственно молекул гистосовместимости, но обуславливают синтез целого ряда эссенциальных биохимических структур, которые и определяют метаболическую уникальность каждого организма и индивидуальную активность факторов врождённой резистентности. В частности, они обеспечивают продукцию компонентов системы комплемента, цитохрома P450, принимающего участие в так называемом микросомальном окислении, а также белков теплового шока, факторов некроза опухолей и других молекул.

Все антигены гистосовместимости, содержащиеся на клетках конкретного человека, составляют его **HLA-фенотип**. Сегодня большинством лабораторий HLA-типирование проводится серологическим методом. По полученным данным можно с точностью установить организменную принадлежность исследуемых тканей. При этом имеет значение не только наличие, но и степень экспрессии HLA-антигенов на поверхности клеток. Она снижается в условиях многих неблагоприятных влияний на организм.

Установлено существование взаимосвязи между наличием некоторых генов в HLA-комплексе и склонностью к развитию разных заболеваний. Поэтому по данным HLA типирования можно установить риск возникновения определенных болезней у данного индивида.

Вполне ясно, что антигены HLA I и II классов отличаются по структуре. Молекулы I класса состоят из одной тяжёлой цепи, которая содержит 3 домена, и одной легкой, образованной лишь одним доменом. При этом только тяжёлая цепь имеет цитоплазматический участок и формирует пептидсвязывающую бороздку. HLA II класса формируют две одинаковые по молекулярной массе цепи, каждая из которых имеет контакт с цитоплазмой и принимает участие в формировании общей пептидсвязывающей борозды.

Молекулы HLA обоих классов синтезируются на гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, но в дальнейшем имеют разную судьбу. HLA I поступают в протеосомы, где пептиды, сформированные за счет деятельности LMP, загружаются в их пептидсвязывающую борозду молекулами-транспортерами (TAP). После этого комплекс HLA-пептид по внутриклеточным коммуникациям поступает в комплекс Гольджи и в везикулах, которые отшнуровываются от этой органеллы, перемещается в сторону внешней плазматической мембраны. Содержимое везикулы высвобождается наружу (экзоцитоз), а фрагмент мембраны, в который встроены новообразованные HLA I, входит в состав цитолеммы. Следует отметить, что пептиды для молекул гистосовместимости I класса всегда есть в наличии, поскольку формируются они из аутоантигенов, часть из которых расщепляется LMP еще до начала выполнения своих функциональных обязанностей в клетке.

Молекулы HLA II синтезируются в комплексе с так называемой инвариантной цепью, которая образует "временный пептид" (без пептида любая молекула гистосовместимости нежизнеспособна). В дальнейшем образованный комплекс поступает в лизосомы, где разрушается гидролитическими ферментами, а сформированные мономеры используются для повторного синтеза HLA II. Так происходит до тех пор, пока антигенпрезентирующая клетка (АПК) не захватит антиген. В таком случае образуется фаголизосома и именно сюда поступает комплекс HLA II-временный пептид. Под влиянием активированных белков DM временный пептид оставляет молекулу гистосовместимости, а на его место загружается иммуногенный пептид, образованный путем процессинга захваченного антигена. В дальнейшем фрагменты разрушенного антигена удаляются из клетки путем экзоцитоза. При этом мембрана экзоцитарной вакуоли, в которую встроены комплексы HLA II-иммуногенный пептид, сливается с цитолеммой и указанные комплексы оказываются на поверхности клетки. В таком состоянии АПК является готовой к осуществлению антигенной презентации.

Описанные постоянное разрушение и ресинтез молекул HLA II класса происходят в **дендритных клетках**. Хотя последние тратят энергию на, казалось бы, "бесмысленную" рециркуляцию HLA, они в любой момент времени пребывают в полной готовности к презентации антигена. Учитывая это, дендритные клетки можно сравнить с "автомобилем с включенным мотором" — следует лишь нажать на газ и он сразу же тронется. **Макрофаги**, в отличие от дендритных клеток, начинают синтез HLA II только после фагоцитоза объекта, поэтому они более медленно включаются в процесс антигенной презентации. Сэкономленную энергию макрофаг использует для синтеза целого ряда белков, необходимых для выполнения эффекторных функций. Напомним, что макрофаги совмещают функции антигенпрезентирующей клетки, фагоцита и клетки-эффектора в реакциях антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

§6. Иммунная система кожи

Кожа, плотно окутывая наше тело подобно мантии, защищает его от всевозможных неблагоприятных воздействий. Именно кожа является первым барьером на пути проникновения в организм человека различных чужеродных субстанций микробного и немикробного происхождения. И хотя кожные покровы постоянно инфицируются, клинически манифестные инфекционные заболевания развиваются чрезвычайно редко, что свидетельствует о наличии в коже достаточно эффективных механизмов защиты, основной целью которых является поддержание антигенного гомеостаза внутренней среды за счёт быстрой элиминации чужеродных субстанций ещё на самом раннем этапе их проникновения в организм. Действительно, в кожных покровах выявлено большое количество различных субпопуляций Т-лимфоцитов, что позволило ввести термин "**лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей**" (SALT, *skin associated lymphoid tissue*), который используется для обозначения системы регионарных лимфатических узлов и мигрировавших на периферию Т-лимфоцитов, осуществляющих функции местного адаптивного иммунитета кожи. Кроме этого, в коже содержится большое количество дендритных клеток, фагоцитов, естественных киллеров и гуморальных факторов врождённого иммунитета, поэтому в научных кругах всё чаще говорят о целой **иммунной системе кожи** (SIS, *skin immune system*), состоящей из врождённого и адаптивного (приобретённого) компонентов, и работающей до определённой степени автономно от системного иммунитета. Действительно, в коже могут самостоятельно происходить все необходимые этапы полноценного иммунного ответа на патоген без существенного вовлечения системных механизмов защиты. Речь идёт о первичном распознавании антигена, его фагоцитозе, антигенной презентации, клональной экспансии специфических Т-лимфоцитов и генерации эффекторных (повреждающих) иммунных реакций. Более того, последние открытия в клинической иммунологии чётко продемонстрировали, что в определённых условиях многие исходные клетки кожи (эпителиоциты, фибробласты, эндотелиоциты кожных капилляров) приобретают функцию иммунитета, причём каждая из них работает подобно профессиональным факторам врождённой резистентности организма, осуществляя фагоцитоз патогена, процессинг (расщепление) его антигенов и дальнейшую их презентацию Т-лимфоцитам. Эти поистине ошеломляющие данные позволяют с уверенностью говорить не просто об иммунной системе кожи, а о самой **коже как об отдельном периферическом иммунном органе человеческого организма**, выполняющем колоссальный объём работы по осуществлению иммунной функции, т.е. сохранению структурной, функциональной и биохимической уникальности каждого человека.

Уровни защиты от патогена в коже. В коже функционирует, по крайней мере, три уровня защиты, предотвращающие развитие инфекционных поражений организма. Во-первых, это неспецифический защитный барьер, который обусловлен наличием многослойного эпителия с поверхностным ороговевающим слоем, за-

селённым нормальной микрофлорой и покрытым так называемой жирнокислотной мантией, а также постоянным слущиванием чешуек и плотным сцеплением эпителиоцитов друг с другом. Этот барьер обычно достаточно эффективен в защите от сравнительно крупных патогенов (например, грибов или бактерий), однако зачастую оказывается недостаточно надёжным в случае вирусной инфекции. Так, недавно продемонстрировано, что вирус иммунодефицита человека способен проникать даже через неповреждённую кожу, протискиваясь в узких межклеточных промежутках, кратковременно образующихся в процессе пролиферации эпителиоцитов. С другой стороны, некоторые патогенные бактерии и грибки способны проникать внутрь клетки, преодолевая защитный барьер кожи в процессе миграции от одной клетки к другой. Более того, некоторые патогенные виды бактерий продуцируют многочисленные агрессивные ферменты, разрушающие эпителиоциты, расплавляющие волокна базальной мембраны и элементы межклеточного матрикса дермы, формируя себе путь инвазии во внутреннюю среду организма. Полученные факты повышают значимость специфических факторов иммунной защиты, которые составляют второй и третий барьеры кожных покровов. Именно на этих этапах происходит процесс распознавания патогена и формирования специфически направленного иммунного ответа. Так, факторы врождённого иммунитета составляют второй уровень защиты и осуществляют типовое, или шаблонное распознавание патогенов. Факторы адаптивного иммунитета включаются несколько позже и являются третьим, наиболее тонко реагирующим звеном.

Врождённый иммунитет кожи. Различают клеточные и гуморальные факторы врождённого иммунитета кожи, причём гуморальные факторы функционируют преимущественно в самых поверхностных слоях кожных покровов, а клеточные факторы локализуются несколько ниже и включаются в работу только в том случае, если патоген преодолел неспецифический защитный барьер и не был нейтрализован гуморальными факторами.

Особенностью кожи как иммунного органа является существенное преобладание врождённого иммунитета над адаптивным. В то же время, в системе врождённого иммунитета кожи значительно преобладают клеточные факторы.

К клеточным факторам врождённого иммунитета кожи относятся дендритные клетки, макрофаги, гамма/дельта Т-лимфоциты, тучные клетки, естественные киллеры и так называемые естественные киллерные Т-клетки, которые постоянно пребывают в кожных покровах. При необходимости в кожу могут мигрировать нейтрофилы и эозинофилы.

Внутриэпидермальная дендритная клетка (клетка Лангерганса, или белый отростчатый эпидермоцит) — основная фигура врождённого иммунитета кожи. Это наиболее эффективная антигенпрезентирующая клетка, получившая своё название из-за наличия множества цитоплазматических отростков, что создаёт определённое сходство с дендритами нейронов. Дендритные клетки составляют всего лишь около 2% клеток эпидермиса. При этом они тесно переплетаются друг с другом своими отростками, создавая тем самым в эпидермальном слое своеобразную защитную оболочку человеческого тела. Указанная сеть из дендритных клеток покрывает всю площадь кожи и эффективно улавливает любые антигенные субстанции, проникающие трансдермальным путём. Дру-

гими словами, сеть дендритных клеток проводит постоянное сканирование субстанций, поступающих во внутреннюю среду через кожные покровы, будучи в любой момент готовой инициировать иммунный ответ на возможный патоген. Следует помнить, что любой микроорганизм не может проникнуть в кровь через неповреждённую кожу, минуя систему дендритных клеток.

Кроме клеток Лангерганса в коже имеются более глубоко расположенные **дермальные дендроциты**, которые считаются незрелыми миелоидными дендритными клетками. Они активируются и окончательно созревают после взаимодействия с разнообразными патогенами, преодолевшими более поверхностно расположенный защитный барьер из внутриэпидермальных дендритных клеток.

Дендритные клетки осуществляют шаблонное распознавание, взаимодействуя со своими **клеточными шаблон-распознающими рецепторами** (например, рецептором к липополисахаридам или липотейхоевым кислотам бактерий) с наиболее распространёнными типовыми молекулами микроорганизмов (так называемыми молекулярными шаблонами). В результате такого распознавания происходит поглощение патогена и его дальнейшее переваривание (процессинг) внутри клетки. При этом дендритная клетка выделяет из захваченной молекулы короткий иммуногенный пептид, который является своеобразной "визитной карточкой" поступившего патогена. Выделение такого пептида — чрезвычайно интимный и важный процесс. Если расщепление патогена произойдёт некачественно и будет выделен нерепрезентативный иммуногенный пептид, это обесценит все дальнейшие иммунные реакции против конкретного патогена.

В последующем дендритная клетка встраивает выделенный пептид в собственную молекулу HLA II и презентует сформированный комплекс Т-лимфоцитам. Для этого она покидает кожные покровы и мигрирует в регионарный лимфатический узел. Антигенная презентация — ключевой процесс иммунного ответа. Это момент передачи информации о патогене от факторов врождённого иммунитета клеткам адаптивной иммунной защиты. Уникальность дендритных клеток состоит именно в том, что они способны активировать так называемые **наивные Т-лимфоциты**, т.е. клетки, которые ранее ещё никогда не встречались с антигеном. Таким образом, дендритные клетки инициируют иммунный ответ *de novo*. Вполне очевидно, что, если адекватно не сработает дендритная клетка, осуществление иммунного ответа против патогена окажется под угрозой.

Кроме этого, именно дендритная клетка принимает участие в индукции иммунной толерантности к собственным антигенам кожи, которые высвобождаются при травмах и воспалительных процессах. Дело в том, что распознавание через клеточные шаблон-распознающие рецепторы — недостаточное условие для дальнейшей полноценной антигенной презентации Т-хелперам. Дендритная клетка должна получить второй подтверждающий сигнал о действительной чужеродной природе захваченной субстанции. Для этого на поверхности таких клеток содержатся так называемые **сигнальные шаблон-распознающие молекулы**, среди которых выделяют **toll-like (TLR)** и **NOD** рецепторы. Они распознают исключительно молекулярные шаблоны микробного происхождения и предоставляют дендритной клетке подтверждающий сигнал о чужеродности патогена и целесообразности дальнейшей антигенной презентации. Результатом

этого является появление на поверхности дендритной клетки так называемых **костимулирующих молекул**, называемых **V7-структурой**. Если дендритная клетка осуществит презентацию антигена Т-хелперу без экспрессии костимулирующих молекул, то это приведёт к **анергии** (функциональной бездеятельности) Т-лимфоцита или даже вызовет его **апоптоз**. Таким образом осуществляется профилактика аутоиммунных повреждений кожи, поскольку клеточные шаблон-распознающие рецепторы могут распознавать некоторые аутоантигены, высвобождающиеся при некротической гибели эпидермоцитов.

Также дендритные клетки осуществляют профилактику аллергических реакций. Кроме непосредственной нейтрализации аллергенов, что не допускает их проникновение к тучным клеткам дермы, они содержат на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагментам IgE, благодаря чему осуществляют поглощение иммунных комплексов, в состав которых входят иммуноглобулины класса E, что, в свою очередь, предотвращает развитие атопической реакции.

Нарушение функции дендритных клеток не только приводит к развитию хронических инфекций кожи, но и небезопасно относительно возникновения аутоиммунных и аллергических болезней. В таком случае целесообразным является проведение этиотропной терапии, сущность которой состоит в использовании иммуностропных препаратов, восстанавливающих нарушенную функцию дендритных клеток (см. ниже).

Макрофаги кожи получили название **гистиоцитов**; их основное предназначение — осуществление фагоцитоза, антигенной презентации, поддерживающей уже начавшуюся иммунную реакцию, а также участие в реакциях антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В последнем случае макрофаги принимают участие в планомерном разрушении крупных патогенов (например, инородного тела или внутрикожной формы гельминта), которые из-за своих больших габаритов не могут быть фагоцитированы одной клеткой. Кроме того, макрофагам присущи функции хемотаксиса и секреции. Эти клетки также обеспечивают удаление тканевого детрита из зон повреждений и продуцируют ростовые трофические факторы, способствуя тем самым заживлению кожных ран.

Как известно, макрофаги являются производными моноцитов крови. В последнее время установлен интересный факт — оказывается, макрофаги кожи при необходимости способны трансформироваться в незрелые миелоидные дендритные клетки для восполнения дефектов в защитной дендритической сети кожных покровов, т.е. восстановления целостности сторожевой системы круглосуточного мониторинга поступающих антигенов.

При дефектах фагоцитарной активности гистиоцитов кожа становится чрезвычайно чувствительной ко многим бактериальным и грибковым инфекциям, однако в целом нарушается иммунный ответ на любой патоген, поскольку макрофаги поддерживают пролиферацию специфических Т-лимфоцитов за счёт осуществления антигенной презентации. Кроме того, отмечается плохое заживление ран.

γ/δ **Т-лимфоциты** совмещают в себе свойства компонента как врождённого, так и адаптивного звена иммунной системы. Эти клетки содержатся преиму-

щественно интраэпителиально и контролируют состояние близлежащих эпидермоцитов. γ/δ Т-лимфоциты ответственны за поддержание непрерывности эпидермального покрова и содержание клеток кожи в интактном, оптимальном состоянии. Если эпидермоцит подвергается повреждению, заражению вирусом или другим внутриклеточным агентом, на его поверхности появляются **белки теплового шока** — группа молекул, свидетельствующих о критическом состоянии клетки, однако о её неспособности к самостоятельному апоптозу. Благодаря наличию γ/δ антиген-распознающего рецептора указанные лимфоциты быстро распознают комплексы **"белок теплового шока — микробный пептид"** на поверхности заражённых эпидермоцитов и осуществляют мощный цитотоксический удар по скомпрометированным клеткам. С целью восполнения сформированного дефекта в эпителиальном пласте γ/δ Т-лимфоциты продуцируют трофические ростовые факторы, усиливающие пролиферацию клеток эпидермиса. Кроме того, γ/δ Т-лимфоциты способны напрямую распознавать некоторые **консервативные микробные молекулы** (например, молекулу этиламина), а также **микробные белки теплового шока** (например, у *S. albicans*) и осуществлять непосредственный цитолиз микроорганизмов. Чрезвычайно важна роль γ/δ Т-лимфоцитов в распознавании и нейтрализации молекул **суперантигенов**, которыми богаты многие условно-патогенные микробы, часто поражающие кожные покровы человека (например, *S. aureus*, *Sir. haemoliticus*, *C. albicans*). Это предотвращает лимфопролиферативные осложнения, которые могут быть вызваны микробами-носителями суперантигенов.

Дефицит γ/δ Т-лимфоцитов приводит к развитию хронических инфекций кожи, а также к нарушению процессов заживления ран. Такие пациенты особенно чувствительны к микробам, содержащим молекулы суперантигенов. В частности, практически неизлечимыми становятся стафило- и стрептодермии, а также — кандидоз кожи.

Естественные киллеры кожи уничтожают инфицированные, опухолевые, мутантные, старые, повреждённые и даже чрезмерно пролиферативно активные клетки кожи. Они не только осуществляют профилактику внутриклеточных инфекций и опухолевого роста, но и придают коже здоровый, молодой вид. Естественные киллеры распознают скомпрометированные клетки по отсутствию на их поверхности молекул HLA I (меток "своего"). Кроме того, эти клетки способны участвовать в реакциях антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, уничтожая разнообразные клетки (в том числе бактериальные и грибковые микроорганизмы), меченные антителами.

Дефицит естественных киллеров приводит к хронической* внутриклеточным инфекциям, преждевременному старению кожи, а также сопровождается высоким риском возникновения опухолей.

Естественные киллерные Т-клетки — малочисленная, но важная субпопуляция лимфоцитов кожи, содержащих инвариантный антигенраспознающий рецептор. При помощи этого рецептора они распознают микробные липиды, презентированные в составе молекул CD1 дендритными клетками и некоторыми непрофессиональными антигенпредставляющими клетками, повышая качество иммунного ответа за счёт осуществления цитотоксических и иммуно-

регуляторных эффектов. В частности, естественные киллерные Т-клетки могут восстанавливать утраченную толерантность к собственным антигенам, а также принимают участие в поддержании толерантности к аллергенам, предотвращая [реализацию атопических реакций.

При дефиците этих клеток повышается риск аллергических и аутоиммунных поражений кожи, а также — гиперэргических реакций на сравнительно небольшое количество патогена. Такие пациенты особо чувствительны к микробам, содержащих в своём составе много липидов и гликолицидов (например, к различным видам трепонем, микобактерий).

Тучные клетки содержатся в верхних слоях дермы, а также формируют значительные скопления вокруг кожных кровеносных сосудов. Эти клетки вызывают развитие защитной экссудативной воспалительной реакции в ответ на широкий спектр антигенов в условиях высокого риска контаминации внутренней среды организма. Обычно гиперактивность тучных клеток необходима при недостаточности других иммунных факторов кожи, из-за чего не происходит элиминация антигена на более ранних этапах его трансдермального проникновения (например, дефицит sIgA, дефекты в работе дендритных клеток и фагоцитов). Также такая бурная экссудация может понадобиться при внутриполостных формах кишечных гельминтозов; при этом достигается извержение паразита из организма вместе с обильными экссудативными массами.

В качестве рецепторов антигенного распознавания тучные клетки используют иммуноглобулины класса E, а их механизм индукции воспаления связан с дегрануляцией и высвобождением гистамина, гепарина, агрессивных ферментов и эозинофильного хемотаксического фактора, а также — с секрецией эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов) и целого ряда провоспалительных цитокинов, способствующих разворачиванию гуморальной иммунной реакции. Использование антигистаминных препаратов не обрывает развитие атопической реакции, поскольку нейтрализует только эффекты гистамина — лишь одного из многих провоспалительных веществ, вырабатываемых тучными клетками, однако даёт хороший косметический эффект. Кроме того, эти препараты блокируют защитную экссудативную реакцию и способствуют проникновению антигенов в сыворотку крови. Поэтому существует мнение, что одной из причин повышения распространённости системных васкулитов в современной популяции является ятрогенный фактор, а именно — необоснованно широкое использование антигистаминных препаратов в клинической практике.

Дефекты в работе тучных клеток слизистых оболочек и кожи могут predispose к формированию глистных инвазий и сочетанного появления симптомов атопического дерматита. Если тучные клетки недостаточно функционально активны, существует угроза формирования васкулитов и быстрой генерализации кожных инфекций. С другой стороны, патологическое состояние, известное как "недержание" гранул тучных клеток, может приводить к псевдоатопическим реакциям, клинически неотличимым от истинной аллергии. В таком случае наиболее эффективными являются стабилизаторы мембран тучных клеток.

Непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки кожи. Кератиноциты, фибробласты и эндотелиоциты кожных капилляров, ранее считавшиеся "молчащим большинством", сегодня признаны активными участниками иммунных реакций, происходящих в кожных покровах. Под влиянием цитокинов активированных дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов указанные клетки приобретают некоторые новые свойства, в частности, способность осуществлять эндоцитоз и переваривание патогенов, экспрессировать адгезионные молекулы, структуры HLA II и CD1, производить антигенную презентацию и продуцировать целый ряд цитокинов и хемокинов, тесно вовлекаясь в осуществление иммунного ответа.

Основными компонентами **гуморального звена врождённого иммунитета кожи** являются многочисленные эндогенные пептиды-антибиотики, секреторный иммуноглобулин класса А (sIgA), лизоцим, лактоферрин, система α/β интерферонов и некоторые другие доиммунные цитокины, в частности, интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Эндогенные пептиды-антибиотики представляют собой противомикробные вещества с широким спектром активности, продуцируемые эпителиальными клетками кожи и фагоцитами. Среди собственных антибиотиков человеческого организма следует выделить дефензимы, кателицидины и дермоцидины. Эти вещества встраиваются в мембраны патогенных бактерий, грибков и внешние оболочки сложных вирусов, нарушая при этом их целостность и проницаемость. Благодаря таким эффектам пептиды-антибиотики осуществляют бактериостатическое, бактерицидное, фунгицидное и противовирусное действие на самых ранних этапах проникновения патогена в организм человека.

Кроме этого, эндогенные антибиотики принимают участие в развитии воспалительной реакции; активации и привлечении Т-лимфоцитов, выступая в роли хемоаттрактантов; индукции процессов ангиогенеза и реэпителизации, играя критически важную роль при заживлении кожных ран; способны нейтрализовать липополисахариды клеточной стенки бактерий (эндотоксины), препятствуя развитию тяжёлого системного воспаления при локальных инфекционных процессах в кожных покровах. Таким образом, пептиды-антибиотики совмещают в себе прямые противомикробные свойства чрезвычайно широкого спектра действия с выраженными иммунорегуляторными и трофическими эффектами. О подобных свойствах препаратов антибиотиков, широко используемых в клинической практике, нам остаётся только мечтать.

Дефицит эндогенных антибиотиков является причиной хронических бактериальных, грибковых и вирусных заболеваний кожи. Кроме того, установлена причинная роль кателицидинов при атопическом дерматите, когда имеется существенный дефицит этих факторов иммунитета; красном плоском лишае, при котором продуцируются аномальные молекулы эндогенных антибиотиков; а также — псориазе, когда кателицидины реагируют на собственную изменённую ДНК, способствуя развитию аутоиммунного процесса.

Секреторный иммуноглобулин А является важным компонентом местной специфической защиты кожи. Он совмещает в себе возможности фактора как врождённого, так и приобретённого иммунитета. Это антитело построено по

общему для всех иммуноглобулинов типа и состоит из двух мономеров, гомологичных IgG и соединённых между собой так называемой J-цепью. Теоретически одна димерная молекула sIgA может одновременно связать сразу 4 антигена. Особенностью молекулы sIgA является наличие **секреторного компонента**, который продуцируется эпителиальными клетками кожных желез в процессе внутриклеточной миграции сывороточного IgA на поверхность кожного покрова. Этот компонент защищает sIgA от энзиматического расщепления протеазами патогенных микроорганизмов, а также от действия собственных гидролитических ферментов в очаге воспаления. При помощи антигенраспознающих участков (так называемых паратопов), содержащихся в Fab-фрагментах молекулы, sIgA способен специфически распознавать разнообразные антигены (эпитопы), при этом каждая молекула sIgA специфична лишь к одному из множества антигенов. Индивидуальный состав молекул sIgA разной специфичности определяется иммунной памятью человека, т.е. индивидуальным опытом его взаимодействия с микроорганизмами среды обитания. Как правило, к периоду завершения полового созревания кожа человека уже взаимодействовала со всеми наиболее распространёнными микроорганизмами ареала обитания, поэтому индивидуальный состав sIgA зрелых людей вполне соответствует тем рискам, которые несёт конкретная среда обитания организма.

Однако молекула sIgA может также осуществлять шаблонное распознавание патогенов, что сближает её с факторами врождённого иммунитета, причём в этом случае нет необходимости в предварительной иммунизации к конкретному антигену, поскольку распознавание осуществляется априорно. В частности, терминальные олигосахаридные (маннозосодержащие) участки тяжёлых цепей sIgA могут распознавать определённые групповые антигены бактерий — так называемые **патоген-связанные молекулярные шаблоны (PAMP, pathogen associated molecular patterns)**. Например, это могут быть маннозо-специфические лектины фимбрий бактериальных клеток. Считается, что шаблонное распознавание особо важно в детском возрасте, когда объём иммунной памяти чрезвычайно мал. Также такой вариант нейтрализации патогена чрезвычайно полезен при повторном инфицировании давно забытым микроорганизмом, против которого уже не поддерживается эффективная иммунная память.

Основной эффект sIgA состоит в нейтрализации патогенных бактерий, грибов, вирусов, микробных токсинов и агрессивных ферментов. При этом образованные иммунные комплексы смываются с поверхности кожи вместе с ороговевшими чешуйками эпидермиса. sIgA может функционировать как внеклеточно, где связывает микробные клетки и вирусные частицы, предотвращая их адгезию к эпителию, так и внутриклеточно, где нейтрализует белки и гликопротеины вирусов, блокируя их внутриклеточную репродукцию уже в области входных ворот инфекции. Кроме того, sIgA обладает опсонизирующей активностью, облегчая последующий фагоцитоз меченных патогенов.

Дефицит sIgA является причиной хронических бактериальных, грибковых и вирусных заболеваний кожи. Кроме того, недостаточность этого фактора лежит в основе развития атопического дерматита и бронхиальной астмы. Также установлено, что у таких больных чрезвычайно высок риск развития ряда аутоиммун-

ных болезней, в частности ревматоидного артрита, системной красной волчанки и дерматомиозита. Все эти данные красноречиво демонстрируют общность происхождения инфекционных, аллергических и аутоиммунных болезней человека и этиологическую роль иммунодефицитных заболеваний в их развитии.

Лизоцим является ферментом, расщепляющим муреин клеточной стенки бактерий, оказывая при этом бактерицидный эффект. Источниками синтеза лизоцима являются макрофаги кожи. Этот фактор врождённого иммунитета наиболее эффективен против грамположительных бактерий, клеточная стенка которых состоит из толстой трёхмерной муреиновой решётки. Лизоцим также способен разрушать муреин грамотрицательных микроорганизмов, однако требует при этом содействия со стороны других факторов врождённого иммунитета (например, дефензимов), которые должны разрушить поверхностную мембраноподобную оболочку и обеспечить доступ лизоцима к элементам клеточной стенки. В последнее время установлены противогрибковые и даже противовирусные эффекты лизоцима, однако конкретные молекулярные механизмы такого воздействия остаются до конца не изученными.

Дефицит лизоцима является причиной хронических бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, но всё же отмечается наибольшая склонность к формированию инфекций, вызванных грамположительной микрофлорой (стрепто- и стафилодермии), поскольку иные эффекты лизоцима перекрываются другими гуморальными факторами иммунитета.

Лактоферрин является продуктом фагоцитов и способен связывать ионы железа, необходимого для метаболизма бактерий и грибов, осуществляя тем самым выраженные бактериостатические и фунгостатические эффекты. Кроме того, лактоферрин может вызвать агглютинацию (склеивание) бактерий, оказывая нейтрализующее действие и препятствуя адгезии микроорганизмов к клеткам кожных покровов. В последнее время продемонстрированы бактерицидные эффекты лактоферрина, однако их молекулярные механизмы всё ещё неясны.

Дефицит лактоферрина предрасполагает к формированию хронических бактериальных и грибковых инфекций кожи, но наибольшая предрасположенность отмечается к грибковым патогенам, для обмена веществ которых ионы железа имеют эссенциальную (незаменимую) роль.

Интерфероны альфа продуцируются любой инфицированной клеткой кожи и воздействуют на другие, рядом расположенные клетки, вызывая в них резистентность к заражению. Особенно эффективны интерфероны альфа в случае вирусных инфекций кожи. Сущность индуцированной ими резистентности состоит в блокаде ферментов, задействованных во всех ключевых этапах вирусной репродукции — репликации, транскрипции и трансляции нуклеиновых кислот.

Благодаря интенсивной продукции интерферонов, вокруг небольшой группы первично заражённых вирусом клеток формируется широкая зона резистентных клеток, что приводит к резервации патогена и создаёт благоприятные условия для его дальнейшей элиминации. В частности, последний эффект связан с интерферон-индуцированным повышением экспрессии молекул HLA I на поверхности заражённых клеток, что делает их более чувствительными для распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Низкая продукция интерферонов альфа является причиной хронических вирусных поражений кожи человека. При этом также повышается риск возникновения кожных опухолей, что обусловлено хорошо известными противоопухолевыми эффектами интерферонов, связанными с потенциацией активности естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и, как указывалось ранее, с повышением экспрессии HLA I на поверхности клеток опухоли.

Интерфероны альфа оказывают также противобактериальное действие, усиливая активность NO-синтазы макрофагов и, соответственно, эффективность фагоцитоза и цитотоксичности этих клеток. Поэтому при наличии показаний препараты альфа интерферонов могут быть достаточно эффективны в лечении хронических бактериальных инфекций кожи.

Интерфероны бета продуцируются кожными фибробластами преимущественно на завершающих этапах иммунного ответа, когда происходит восстановление повреждений кожного покрова, вызванных микробной инвазией и воспалительной реакцией. Эти цитокины оказывают противовоспалительное действие, снижая активность и пролиферацию иммунных клеток, а также — проницаемость кожных капилляров.

Фактор некроза опухоли альфа является провоспалительным цитокином, который синтезируется практически всеми клетками кожи в случае их повреждения инфекцией, а также механическими, термическими или радиационными факторами. В особо больших количествах ФНО- α продуцируется макрофагами и нейтрофилами, а на более поздних этапах — Т-хелперами 1 типа. Это так называемый "мастер-цитокин", способный самостоятельно индуцировать разворачивание всего каскада провоспалительных цитокинов кожи. В частности, ФНО- α , продуцируемый повреждёнными эпидермоцитами, активирует дендритные клетки, резидентные макрофаги и естественные киллеры ещё до момента их взаимодействия с патогеном, оказывая мобилизирующее действие на систему врождённого иммунитета кожи. С другой стороны, посредством взаимодействия с мембранной молекулой p55 этот цитокин способен напрямую вызывать апоптоз инфицированных и опухолевых клеток, способствуя прерыванию инфекционного процесса или роста опухоли на самых ранних этапах их развития.

Дефицит синтеза ФНО- α может приводить к тяжёлым, преимущественно бактериальным инфекциям кожи, при которых высока опасность генерализации инфекционного процесса. В частности, критическая роль этого цитокина в противобактериальном иммунитете продемонстрирована на опыте применения инфликсимаба, препарата моноклональных антител к ФНО- α , который используется для подавления воспаления у больных с ревматоидным артритом. Оказалось, что основным побочным эффектом данного препарата, нейтрализующего эффекты ФНО- α , оказались тяжёлые, а порой — даже фатальные септические осложнения, что значительно ограничивает его клиническое использование.

Адаптивный иммунитет кожи. Считается, что здоровая кожа не содержит В-лимфоцитов. Большинство же имеющихся лимфоцитов представлено Т-клетками, 90% из которых расположено вокруг посткапиллярных венул

папиллярных сосудистых сплетений или приурочено к кожным придаткам. Интраэпидермальные, субэпидермальные и прочие "свободные" лимфоциты, представленные преимущественно цитотоксическими клетками, составляют менее 10% от общего пула кожных иммуноцитов, однако выполняют огромный объём работы по уничтожению скомпрометированных клеток и поддержанию антигенного гомеостаза кожных покровов. Следует отметить, что иммунорегуляторный индекс в коже гораздо ниже, нежели в системной циркуляции, что связано с повышенным удельным весом цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD8. Так, иммунорегуляторный индекс сосочкового слоя дермы составляет в среднем 0,96, а ретикулярного — 0,99. Также обращает внимание малое содержание регуляторных Т-клеток (менее 5%), которые, как известно, угнетают иммунный ответ, что соответствует современным представлениям о коже как, прежде всего, об эффекторном органе иммунитета. Кроме того, даже в относительно спокойной обстановке большинство кожных периваскулярных Т-лимфоцитов пребывают в активированном состоянии, что доказывается высокой экспрессией молекул HLA-DR и рецепторов к интерлейкину 2. Это значит, что иммунные клетки кожи пребывают в постоянной готовности к осуществлению специфического ответа на патоген.

§7. Иммунная система слизистых оболочек (мукозальный иммунитет)

В процессе эволюции произошло выделение "иммунной системы" слизистых из общей иммунной системы, однако между ними остается тесная связь. Поверхность слизистых тканей человека составляет огромную площадь (около 300-400 кв. м.) На иммунное обеспечение этого пространства требуется большое число клеток и молекул. IgA — это основной эффекторный иммуноглобулин в слизистых тканях. Так, в сутки в секреторные жидкости вырабатывается около 40 мг/кг секреторного IgA. Системный и секреторный синтез IgA составляет около 66 мг/кг/день, т.е. выше, чем всех иммуноглобулинов других изотипов, вместе взятых.

Запуск и развитие иммунной реакции в слизистых не ограничивается отдельной слизистой поверхностью, а распространяется на многие из них. Иммунизация через один из участков (например, перорально) приводит к выработке антител (в частности, IgA) во всех слизистых тканях (**феномен "иммунной солидарности слизистых"** — рис. 27).

В слизистых тканях находятся все клетки иммунной системы, необходимые для запуска иммунного ответа: диффузные скопления Т— и В-лимфоцитов, дифференцированных плазматических клеток, антигенпредставляющих клеток (макрофаги и другие), а также эффекторных клеток — тучных клеток. Антиген, поступающий через слизистые ткани, может вызывать системный

иммунный ответ (продукция антител и цитотоксических Т-лимфоцитов) или системную толерантность (**пероральная толерантность** — состояние иммунной толерантности на антигены, которые проникают в организм через слизистую ЖКТ).

Главными эффекторными клетками в слизистых тканях являются $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты. Уровень их достигает 80% от всей популяции Т-лимфоцитов в организме. Рассчитано, что соотношение между лимфоцитами и клетками эпителия, в частности ЖКТ, составляет в среднем 4:10.

1. Иммунная система желудочно-кишечного тракта

Эволюционно иммунная система ЖКТ появляется значительно раньше, чем другие органы иммунитета. Центральные органы иммунной системы в онтогенезе формируются из кишечной ткани, из 3-го и 4-го глоточных карманов развивается тимус.

К иммунной системе слизистых ЖКТ относятся пейеровы бляшки, аппендикс, солитарные лимфатические фолликулы, что в целом составляет **лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми**. Миндалины лимфоидного кольца Пирогова представляют собой пограничные ткани между верхними дыхательными путями, носоглоткой и желудочно-кишечным трактом.

Благодаря уникальной способности иммуноцитов к миграции и рециркуляции, все органы иммунной системы (центральные и периферические) функционируют как единое целое. Другой особенностью иммунной системы ЖКТ является то, что она постоянно контактирует с огромным количеством микробного материала и служит первым барьером для инфекций.

В иммунной системе ЖКТ условно можно выделить зоны — **индуктивную и эффекторную**. Индуктивная состоит из пейеровых бляшек, аппендикса и регионарных лимфатических узлов, где происходит распознавание, презентация антигена и формирование антигенспецифических Т— и В-лимфоцитов. Эффекторная зона состоит из собственной пластинки (*lamina propria*) и эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника, где происходит синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами и цитокинов моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и естественными киллерами.

В настоящее время известно, что пейеровы бляшки играют исключительно важную роль в иммунной системе ЖКТ. Как и другие лимфоидные образования, они состоят из Т— и В-зон. Для них характерна уникальная морфологическая структура — **фолликулярно-ассоциированный эпителий**, главной чертой которого является наличие так называемых **М-клеток**. Эти клетки образуют ниши, в которых находятся макрофаги, Т— и В-лимфоциты. Главная роль М-клеток — это захват и транспорт антигена внутрь пейеровых бляшек. Захват М-клетками антигена происходит с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза или фагоцитоза. Установлено, что транспорт как растворимых, так и корпускулярных антигенов М-клетками, является важнейшим фактором в индукции иммунного ответа лимфоидными клетками ЖКТ.

Интраэпителиальные лимфоциты имеют следующие особенности:

1. Наличие большого количества $CD8^+$ клеток (до 75%).
2. Наличие среди $СВЗ^+$ Т-лимфоцитов популяции клеток, несущих γ/δ антигенраспознающие рецепторы (до 40%).

В lamina propria содержится большое количество **В-лимфоцитов**. Недавно было установлено, что В,-лимфоциты отличаются от обычных В-лимфоцитов (так называемых V_2 -лимфоцитов). Именно эти клетки осуществляют синтез **естественных антител**, относящихся к факторам врождённой резистентности. Функциональные отличия В,-лимфоцитов:

1. наличие Т-клеточного маркера — молекулы $CD5$;
2. высокая плотность поверхностных IgM ;
3. низкая плотность поверхностных IgD ;
4. преимущественный синтез IgM и IgA низкой аффинности;
5. перекрестно реагируют с полисахаридами и липидными антигенами бактериального происхождения.

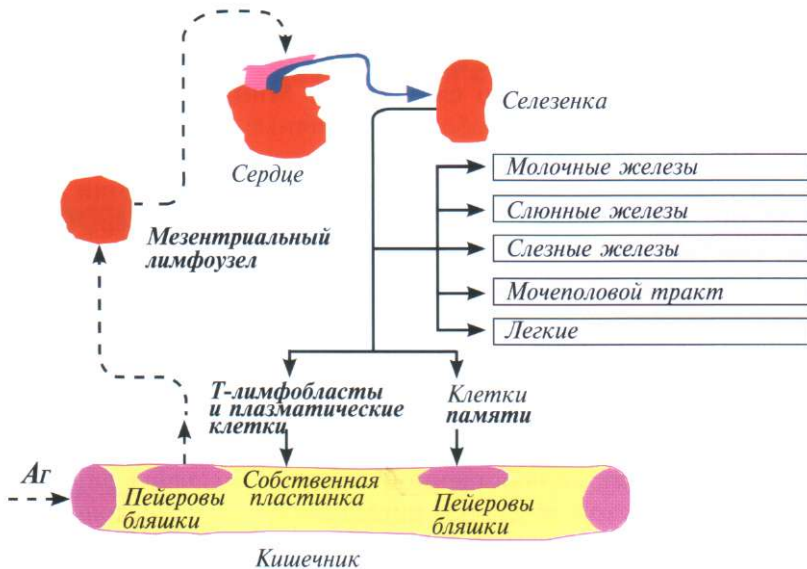


Рис 27. Принципиальная схема реализации "солидарности слизистых" при иммунном ответе

На рисунке показано, что в результате распознавания антигена Т- и В-лимфоцитами пейеровых бляшек, активированные иммунocyты мигрируют в регионарные мезентриальные лимфоузлы, а затем проникают в кровоток и, наконец, в селезенку. Именно здесь происходит активная пролиферация и дифференцировка антигенспецифических иммунокомпетентных клеток, которые в дальнейшем расселяются во все слизистые, а не только в исходную слизистую оболочку (в слизистые ЖКТ, бронхо-лёгочной системы, урогенитального тракта, слюнных и слёзных желёз, молочных желёз).

Способность к миграции иммунокомпетентных клеток ЖКТ в десятки раз выше, чем в других органах иммунной системы. После того как антиген из

просвета кишечника доставлен с помощью М-клетки в пейерову бляшку, макрофагом, он представляется Т— лимфоцитам. Для В-лимфоцитов антигенная презентация не нужна, поскольку благодаря своим иммуноглобулиновым рецепторам они могут взаимодействовать с натуральным антигеном. Активированные Т— и В-клетки покидают пейерову бляшку и по афферентному лимфатическому протоку попадают в мезентериальный лимфатический узел, откуда мигрируют в кровь, а затем поселяются в селезенке на несколько дней. Оттуда Т— и В-лимфоциты попадают в кровь и селективно поселяются в органах, имеющих слизистые оболочки: ЖКТ, дыхательная система, урогенитальный тракт (рис. 14). Т-лимфоциты поселяются в эпителиальном слое, а В-лимфоциты в — *lamina propria*, где они дифференцируются в плазмоциты, синтезирующие секреторный IgA.

Важная роль в захвате антигена и его презентации на слизистой поверхности отводится **дендритным клеткам**, которые взаимодействуют в последующем с антигенспецифическими наивными Т-лимфоцитами.

В настоящее время твердо установлено, что пейеровы бляшки тонкой кишки являются источником плазмоцитов, секретирующих IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. При этом плазматических клеток, секретирующих IgA, в слизистых в 10 раз больше, чем тех, которые секретируют IgG, и в 20 раз больше секретирующих IgM. Последнее дало основание для выделения особого автономного органа иммунной системы — **лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками** (*mucosa-associated lymphoid tissue* — MALT).

2. Иммунная система бронхо-лёгочного тракта

Большую роль в развитии и течении заболеваний лёгких играют нарушения в системе местной защиты лёгких, предохраняющей респираторный тракт от воздействия патогенных факторов и обеспечивающей саногенез в бронхолёгочной ткани.

Лёгкие в силу анатомо-топографических и функциональных особенностей подвергаются воздействию многочисленных неблагоприятных факторов окружающей среды. Ежедневно через лёгкие проходит около 10000 л воздуха, содержащего пыль, органические и неорганические частицы, микроорганизмы, резистентность к которым обусловлена эффективностью системы местной защиты.

Общность эмбриогенеза вилочковой железы с телебранхиальными тельцами, образующими так называемый "бранхиальный комплекс", ставит бронхолёгочную систему в тесную взаимосвязь с развитием главного органа иммунной системы — тимуса.

Одним из механизмов защиты лёгких является **сурфактантная система**, состоящая из фосфолипидов (фракции ненасыщенного фосфатидилхолина (лецитина), гликопротеидов, способствующих адгезии клеток к базальной мембране. Фосфолипиды сурфактанта обладают способностью активировать бактерицидность альвеолярных макрофагов, оказывать хемотаксическое действие. Антиоксидантная

активность сурфактанта имеет значение в защите стенок альвеол от повреждающего действия окислителей и перекисей. Секреторная активность альвеолоцитов II типа (гранулярных пневмоцитов или сурфактантобластов), стимулируется простагландинами, ацетилхолином, препаратом лазолван, а цитостатики и бета-адреноблокаторы оказывают угнетающий эффект на секрецию сурфактанта.

К гуморальному звену местной защиты относятся **иммуноглобулины: IgA, IgG, IgM**. Основная роль в защите трахеобронхиального дерева принадлежит **IgA**, относительное содержание которого в бронхиальном секрете значительно выше, чем в сыворотке. Местный синтез IgA плазматическими клетками подслизистого слоя индуцируется воздействием антигенов. Важная роль в противомикробной защите более дистальных отделов принадлежит **IgG**, количество которого совпадает с его содержанием в сыворотке крови. Содержание IgG, и IgG₂ в бронхиальном секрете и сыворотке одинаково, а количество IgG₃ и IgG₄ в бронхиальном содержимом выше, чем в сыворотке, что, вероятно, свидетельствует об их местном синтезе.

Одним из факторов гуморального звена местной защиты бронхиального дерева является **комплемент**. При **классическом** (иммунном) пути активации **комплекта** принимают участие IgG, IgM, иммунные комплексы, С-реактивный белок. Важнейшим компонентом классического пути является С3-конвертаза, анафилотоксины С3а и С5а, обладающие способностью увеличивать сосудистую проницаемость, вызывать бронхоспазм. Активатором **альтернативного** (пропердинового) пути **комплекта** являются IgA, бактериальные липополисахариды, а также ферментативный комплекс С3-конвертазы классического пути. В защите лёгочной ткани от инфекций имеет значение С3, при дефиците которого наблюдаются частые инфекционные осложнения.

Лизоцим — фермент, способный лизировать клеточную оболочку некоторых бактерий. Основными источниками лизоцима являются моноциты и нейтрофилы периферической крови. Среди всех органов лёгкие наиболее богаты лизоцимом. У недоношенных детей секреция фермента в 2 раза ниже нормы. Дефицит лизоцима может быть одной из причин бактериальных инфекций органов дыхания. При использовании препаратов, угнетающих фагоцитоз, происходит уменьшение секреции лизоцима.

Лактоферрин — один наименее изученных факторов гуморального звена, представляющий собой связывающий железо гликопротеин. Лактоферрин продуцируется железистыми клетками всех слизистых оболочек. Одно из основных свойств лактоферрина — бактерицидная активность по отношению к различным микроорганизмам из-за блокады поступления к ним ионов железа. В присутствии секреторного IgA не происходит связывания лактоферрина с поверхностью микроорганизма, что свидетельствует о кооперативном взаимодействии факторов гуморального звена.

Фибронектин — гликопротеин, относящийся к опсонинам, основным источником его являются альвеолярные макрофаги.

Различают **ИФН-α**, β и γ, их свойства зависят от клеточного источника продукции. Лейкоцитарный интерферон — интерферон-α, фибробластный — β-интерферон, иммунный — интерферон-γ. Биологическое значение интерферона состоит в угнетении размножения вирусов, осуществлении противоопу-

холевого и противобактериального действия (преимущественно ИФН- α и β), а также в иммуномодулирующем эффекте, усилении фагоцитоза (преимущественно ИФН- γ).

Ингибиторы протеаз — это факторы гуморального звена, защищающие слизистую от повреждающего действия протеолитических ферментов. Среди последних особенно активны эластаза, коллагеназа. Дефицит ингибиторов протеаз приводит к повреждению тканей легких протеолитическими ферментами. Система ингибиторов протеаз включает **с α -антитрипсин** и **α_2 -макрोगлобулин**. СС α -антитрипсин синтезируется в гепатоцитах и поступает в лёгкие из сыворотки крови. Это самый мощный фактор системы, так как на его "долю приходится до 90% от общей ингибиторной активности сыворотки.

Клеточное звено местной защиты — **альвеолярные макрофаги (АМ)** — часть системы фагоцитирующих мононуклеаров организма. Появление АМ к концу беременности свидетельствует о зрелости местных защитных механизмов. Под влиянием антигистаминных препаратов и повышения уровня цАМФ угнетается подвижность и поглотительная активность фагоцитирующих клеток, а активизируются эти функции под влиянием повышения уровня цГМФ и гистамина.

К клеточному звену местной защиты бронхо-лёгочной системы относятся также **нейтрофильные** и **эозинофильные гранулоциты**, которые составляют около 1% всей клеточной популяции.

Бронхоассоциированная лимфоидная ткань — это скопление лимфоидных узелков и лимфоидных агрегатов в различных отделах органов дыхания. Она является резервуаром иммунокомпетентных клеток, проникающих в просвет воздухоносных путей. До 70% таких клеток относятся к популяции Т-лимфоцитов и лишь около 7% — к В-лимфоцитам. Большинство В-лимфоцитов несут поверхностные IgM и IgD. Особенностью В-лимфоцитов бронхоассоциированной лимфоидной ткани является преимущественный синтез секреторного IgA — основного фактора гуморального звена местной защиты лёгких.

Нарушение функции Т-лимфоцитов бронхоальвеолярной лимфоидной ткани может вести, с одной стороны, к недостаточной активации АМ, а с другой — к нарушению кооперационного взаимодействия между Т— и В-лимфоцитами, способствующему снижению продукции антител.

§8. Механизм иммунного ответа

1. Инициация воспаления

Для обеспечения полноценного иммунного ответа патоген должен обладать, по крайней мере, двумя свойствами. Во-первых, ему необходимо адгезироваться на поверхности клеток макроорганизма, во-вторых, — оказывать прямой или опосредованный повреждающий эффект на клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса. Именно этими свойствами наделены

все патогенные микроорганизмы. В противном случае они не смогли бы проникнуть в макроорганизм и распространиться в нём в связи с барьерными функциями его тканей.

Первично организм реагирует на патоген развитием **воспаления** — неспецифической защитной реакции, опосредованной факторами врождённой резистентности, но инициированной самими повреждёнными клетками.

Наиболее часто микробной агрессии подвергаются клетки, выстилающие барьерные органы, а также клеточные элементы сосудов, содержащихся в них. Поэтому развитие воспаления чаще всего инициируют кератиноциты, эпителиоциты желудочного и респираторного трактов, фибробласты, а также эндотелиоциты капилляров кожи и собственной пластинки слизистых оболочек. В ответ на агрессию со стороны патогена в клетках макроорганизма активируются гены, обеспечивающие синтез так называемых **доиммунных цитокинов** (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12). Именно эти вещества активируют клетки врождённой резистентности (нейтрофилы и моноциты крови, тканевые макрофаги, дендритные клетки).

Синтез интерлейкинов — не единственный способ для поражённых клеток заявить о вторжении микробных агентов. Так, вирусинфицированные клетки вырабатывают **интерфероны** (α , β), обеспечивающие резистентность здоровых клеток к вторжению вируса. Важно, что наибольшая концентрация интерферонов достигается в месте повреждения, что создаёт вокруг очага репродукции вируса непреодолимый барьер из резистентных клеток, т.е. обеспечивает локализацию инфекции. Кроме этого, интерфероны активируют некоторые клетки (например, естественные киллеры), задействованные в противовирусной защите. С другой стороны, на поверхности повреждённых клеток появляются **белки теплового шока**, позволяющие вступать в действие так называемым интраэпителиальным γ/δ Т-лимфоцитам.

Таким образом, клетки разнообразных тканей, будучи повреждёнными патогенами, изменяют свой метаболизм с целью активации факторов врожденной резистентности, т.е. инициации воспалительной реакции.

2. Миграция лейкоцитов в очаг пребывания патогена

Хемотаксис, хемокинез и хемоаттрактанты. Принято считать, что первыми "откликаются" нейтрофилы, несколько позже в очаг прибывают макрофаги. Активация этих клеток состоит в интенсификации метаболизма-особенно тех путей обмена, которые обеспечивают продукцию факторов агрессии. Кроме этого, повышается экспрессия мембранных адгезионных молекул, за счёт чего поверхность активированных клеток становится "липкой". Также увеличивается их подвижность (**хемокинез**). Хемокинез обусловлен активацией актомиозиновых комплексов, содержащихся в цитоплазме. Для перемещения нитей актина по отношению к фибриллам миозина необходима энергия, сосредоточенная в молекулах АТФ, поэтому активированные фагоциты начинают усиленно потреблять глюкозу. В свою очередь, интенсивный метаболизм и повышенный хе-

мокинез обеспечивают возможность эффективного **хемотаксиса** (направленного перемещения) клеток врождённой резистентности в место пребывания патогена. Сам хемотаксис обусловлен действием так называемых **хемоаттрактантов** — специальных веществ, выделяемых клетками повреждённых тканей для привлечения фагоцитов. Ориентиром для их направленного перемещения служит так называемый **хемотаксический градиент**, обусловленный тем, что в месте продукции хемоаттрактантов их концентрация чрезвычайно высокая, а по мере удаления от очага постепенно уменьшается. Из курса физики известно, что градиентом называется векторная физическая величина, направленная в сторону увеличения количества-вещества. Согласно определению, во время поступлением воспалительный очаг фагоциты движутся по хемотаксическому градиенту.

Каким образом клетки врождённой резистентности "ощущают" разницу концентрации хемоаттрактантов? Следует отметить, что в активированных фагоцитах резко возрастает экспрессия мембранных рецепторов к хемотаксическим веществам, при этом происходит перемещение их на тот полюс мембраны, где концентрация хемоаттрактантов выше (т.е. на сторону, обращенную к очагу). Подобная рецепторная поляризация обуславливает переориентацию элементов цитоскелета (микротрубочек), что способствует выбору направления при перемещении во время работы актомиозиновых комплексов.

Обобщённые представления о механизме миграции лейкоцитов. Таким образом, вследствие высвобождения доиммунных цитокинов и продукции хемоаттрактантов фагоциты активируются и направляются в очаг инфекции. В спокойном состоянии нейтрофилы покоятся в пристеночном слое плазмы. При активации они начинают катиться вдоль стенки сосуда по направлению к воспалительному очагу. При этом поверхностные молекулы адгезии, экспрессия которых в активированных клетках резко возрастает, постоянно "сканируют" эндотелиоциты с целью идентификации зоны функционально активного эндотелия, соответствующей проекции воспалительного очага. В таких зонах созданы благоприятные условия для **экстравазации** фагоцита путём **диapedеза** (трансандотелиальной миграции) — протискивания между эндотелиоцитами и фибриллами базальной мембраны за счёт динамического изменения формы клетки. Речь идёт о наличии **адгезионных молекул** (селектинов, интегринов), останавливающих качение нейтрофила, и о повышенной сосудистой проницаемости, способствующей выходу клетки за пределы сосуда в воспалительный очаг.

Таким образом, в микроциркуляторном русле также происходят изменения, обуславливающие более быстрое и эффективное прибытие фагоцитов. Во-первых, развивается **вазодилатация** и через сосуды повреждённой патогеном ткани за единицу времени протекает больше крови, содержащей фагоциты и другие факторы врождённой резистентности, чем через соседние участки. Во-вторых, повышается **локальная сосудистая проницаемость** вследствие контрактильных изменений в эндотелиоцитах под влиянием высвобожденных БАВ — гистамина, простаглицлина, брадикинина. Эти клетки становятся более высокими, но и более короткими, что приводит к расширению межклеточных промежутков, куда и вводят свои псевдоподии прибывшие фагоциты. Возникновение вазодилатации и плазморрагии связано с активацией каскада комплемента по альтернативно-

му и лектинового пути; задействованием калликреин-кининовой системы, распознающей антигены за счёт фактора Хагемана; дегрануляцией тучных клеток (например, под влиянием ИЛ-1 β , C5a, C3a, продуктов деградации коллагена), а также с синтезом метаболитов арахидоновой кислоты.

Тонкие механизмы миграции лейкоцитов. Миграция лейкоцитов из плазмы крови в очаг пребывания патогена является одним из ключевых процессов при воспалении. В ходе миграции выделяют два этапа:

1. Этап трансэндотелиальной миграции, состоящий в фиксации лейкоцитов на эндотелии и последующем протискивании между клетками сосуда во внесосудистое пространство.
2. Этап миграции по внеклеточному матриксу внесосудистого пространства.

Этап трансэндотелиальной миграции. На миграцию лейкоцитов через эндотелий сосудов влияет, по крайней мере, 3 основных фактора:

1. величина поверхностного заряда взаимодействующих клеток. Чем ниже такой заряд, тем эффективнее миграция, так как менее выражено электростатическое отталкивание одноимённо заряженных клеток.
2. сила гемодинамического смыва в сосуде. Сила гемодинамического смыва в сосуде определяется объёмной скоростью кровотока. При этом чем больше сила гемодинамического смыва, тем менее эффективна миграция клеток.
3. экспрессия комплементарных молекул адгезии на мигрирующих лейкоцитах и эндотелии.

Исходя из этих требований, наиболее удобными для миграции являются посткапиллярные вены, где поверхностный заряд эндотелиоцитов низок, сила гемодинамического смыва невысока, а степень экспрессии адгезионных молекул достаточна.

Рассмотрим механизм миграции лейкоцитов при воспалении на примере наиболее мобильной клетки — нейтрофила. Миграцию нейтрофилов опосредуют адгезионные молекулы двух типов — **селектины** (на ранних стадиях) и **интегрины** (на более поздних). Движущей силой миграции нейтрофилов, как и других лейкоцитов, является продукция клетками очага воспаления **хемоаттрактантов**, воздействующих непосредственно на мигрирующие клетки, и **доиммунных цитокинов**, обеспечивающих повышенную экспрессию адгезионных молекул на эндотелии венул очага (формирование зоны так называемого функционально активного эндотелия).

Первая стадия трансэндотелиальной миграции нейтрофилов называется **краевым стоянием**. При этом мигрирующая клетка начинает катиться по поверхности эндотелиоцитов венулы. Качение обеспечивается взаимодействием селективных с углеводными молекулами. Нейтрофилы и эндотелиоциты экспрессируют оба типа адгезионных молекул, поэтому подобное взаимодействие является перекрёстным. Каждое связывание селектина с остатками углеводов замедляет скорость качения нейтрофила, поэтому в центре функционально активного эндотелия венулы, где экспрессия адгезионных молекул наиболее высока, нейтрофил останавливается. Второй стадией

трансэндотелиальной миграции является **активация** неподвижного нейтрофила под действием хемоаттрактантов (ЛтВ₄, С5Ь и др.), хемокинов (ИЛ-8, RANTES и др.), компонентов поверхности эндотелиоцитов. Суть активации состоит во включении генетической программы миграции нейтрофила. Затем происходит собственно **акт миграции**, чему содействует взаимодействие β_2 -HHтeтpHH0B нейтрофила (CR_{ni}, CR_{IV}, LFA-1 и др.) и адгезионных молекул эндотелия (ICAM-1). Если речь идёт об эозинофилах и базофилах, то со стороны эндотелия в качестве адгезионных молекул выступают VCAM-1. Протискивание нейтрофила между эндотелиоцитами завершается продукцией гидролитических ферментов, вызывающих локальное повреждение базальной мембраны (**стадия лизиса**).

Механизм **диапедеза** фагоцитов (протискивания между эндотелиоцитами) состоит в следующем. Эндотелиоциты сосудистой стенки фиксированы друг с другом боковыми поверхностями за счёт специфических адгезионных молекул (CD31). На цитолемме псевдоподии фагоцита, пытающегося совершить диапедез, появляются точно такие же молекулы, т.е. по специфике поверхностных структур он идентифицируется эндотелиоцитами как родственная клетка и принимается в состав эндотелиального слоя. Затем цитоплазма и ядро фагоцита перетекают по вмонтированной псевдоподии в экстравазальное пространство. Когда этот процесс завершается, на псевдоподии прекращается экспрессия указанных молекул, силы взаимодействия с соседними эндотелиоцитами ослабевают, и фагоцит изымает цитоплазматический отросток из стенки сосуда, оказываясь полностью перемещённым в экстравазальное пространство. Дальнейшее перемещение клетки обусловлено как растворимыми хемоаттрактантами, так и мембранными адгезионными молекулами, которые появляются на клетках повреждённой ткани и более точно указывают путь перемещения мигрирующим фагоцитам.

Этап миграции во внеклеточном матриксе. Покинув сосуд, нейтрофил продолжает миграцию в межклеточном матриксе повреждённой ткани. Для приспособления к новым условиям перемещения происходит изменение набора поверхностных молекул нейтрофила. При этом на его поверхности появляются так называемые **очень поздние антигены** (англ. *very late antigens*, VLA). VLA (β ,-интегрины) обеспечивают прикрепление к элементам межклеточного матрикса (фибронектину, коллагену и др.) и получили своё название в связи с поздним временем экспрессии (в завершающей фазе миграции).

3. Формирование очага воспаления, патофизиологические и биохимические процессы в нём

Прибывшие фагоциты распознают патоген по **опсонинам** (С3Ь, С4Ь, естественным антителам, С-реактивному белку и др.), густо покрывающим его поверхность, а также по **молекулярным шаблонам**, содержащимся в составе его поверхностных структур. Нейтрофилы совершают **фагоцитоз** — захват и

деструкцию распознанных объектов, однако более активно они секретируют факторы агрессии в межклеточное вещество для уничтожения патогенов, которые уклонились от фагоцитоза. При этом самым мощным деструктивным потенциалом обладают **свободные радикалы** (производные галогенов, кислорода, азота), причём они повреждают как сам патоген, так и элементы окружающей ткани и нейтрофилы-продуценты. Кроме этого, нейтрофилы гибнут из-за слишком интенсивного фагоцитоза, так как регенерация мембраны этих клеток не поспевает за расходом материала цитолеммы для построения фагоцитарных вакуолей. Тканевой детрит, фрагменты разрушенного патогена и, главным образом, погибшие нейтрофилы составляют субстрат **гнойного экссудата**, по периферии которого организуется **ограничительный вал** из вновь прибывших нейтрофилов и макрофагов.

Кроме формирования вала из клеток, ограничение очага происходит за счёт образования из растворимого фибриногена нитей **фибрина**, составляющих механическую преграду для распространения возбудителя. Последний процесс реализуется, благодаря высвобождению тканевого тромбопластина при повреждении ткани. Также локализации инфекции способствует **вазодилатация**, создающая гидростатический подпор, препятствующий проникновению патогена в циркуляцию. В обеспечении этого процесса играет роль и активация свётывающей системы за счёт **фактора Хагемана**, что ограничивает отток крови из капилляров очага. Повышение гидростатического давления в микроциркуляции на фоне возрастания онкотического давления в воспалительной ткани (за счёт экссудации белка) и повышения локальной сосудистой проницаемости приводит к тому, что плазменная жидкость устремляется в очаг инфекции — развивается **плазморрагия** и **воспалительный отёк** ткани. Излишки жидкости удаляются по лимфатическим сосудам, выполняющим роль дренажей. Таким образом обеспечивается своеобразная фильтрация очага воспаления плазменной жидкостью, содержащей многие антиинфекционные вещества (компоненты системы комплемента, лизоцим, естественные антитела и др.). В конечном итоге фрагменты разрушенного патогена попадают в коллекторы лимфатической системы — **лимфоузлы**, где они либо фагоцитируются макрофагами, либо специфически распознаются В-лимфоцитами. Оба типа клеток процессируют захваченный патоген, а затем представляют (презентируют) его Т-хелперам.

Параллельно с описанными процессами в очаге развивается **гипоксия** и **ацидоз**. Эти два состояния взаимосвязаны. Возникновение гипоксии обусловлено увеличением количества клеток на единицу площади, так как мигрировавшие фагоциты густо инфильтрируют ткань воспалительного очага. В развитие гипоксии также вносят вклад сосудистые изменения, вызванные доиммунными цитокинами и другими биологически активными веществами. Как уже указывалось, активированные фагоциты усиленно потребляют глюкозу. В условиях свободного доступа кислорода синтез АТФ при потреблении глюкозы происходит за счёт цикла трикарбоновых кислот (Кребса), конечными продуктами которого являются CO_2 и вода. Но в случае гипоксии фагоцитам приходится довольствоваться анаэробным гликолизом, конечными продуктами которого

являются **пировиноградная** и **молочная кислоты**. Накопление указанных кислот приводит к существенному снижению рН в очаге, т.е. ацидоз является результатом деятельности самих фагоцитов в условиях гипоксии. Кроме этого, накопление ионов H^+ происходит за счёт диссоциации угольной кислоты, своевременное выведение которой затруднено в связи с сосудистыми изменениями в очаге воспаления. Снижение рН губительно действует на живые патогены, существенно снижая их вирулентность. С другой стороны, кислые гидролазы, секретлируемые фагоцитами, максимально активны как раз при низких значениях рН.

Прибывшие макрофаги также задействуются в осуществлении фагоцитоза, причём эту функцию они выполняют гораздо эффективнее нейтрофилов. Кроме этого, макрофаги принимают участие в **презентации** (рекомендации) антигена иммунокомпетентным клеткам.

4. Генерализованные реакции при воспалении

Действие цитокинов лишь в начальных этапах воспаления ограничивается очагом, а позже распространяется на весь организм (генерализуется). Одновременно реализуется множество механизмов, способствующих недопущению генерализации инфекционного агента.

Принципиальным свойством макрофага является синтез мощных **провоспалительных цитокинов** (в первую очередь, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), которые, с одной стороны, поддерживают развитие воспалительной реакции, а с другой — активируют иммунокомпетентные клетки, готовя их к предстоящей антигенной презентации. Именно с высвобождением макрофагальных цитокинов связаны метаболические перестройки при воспалении и возникновение симптомов интоксикации.

Самым мощным цитокином этой группы является **фактор некроза опухолей α (ФНО- α)**. Он выполняет ряд важнейших функций:

- стимулирует фагоцитоз и продукцию свободных радикалов фагоцитами;
- усиливает экспрессию адгезионных молекул эндотелием (например, Е-селектина, ICAM-1);
- является хемоаттрактантом для макрофагов и клеток Лангерганса;
- увеличивает продукцию гепатоцитами белков острой фазы;
- активирует липопроотеинлипазу, способствуя тем самым мобилизации липидов из депо;
- действует на терморегуляторный центр (через высвобождение ПГЕ₂), повышая температуру тела.

Кроме этого, ФНО α способен самостоятельно индуцировать **апоптоз** скомпрометированных клеток путём взаимодействия с мембранным белком р55 (отсюда и не совсем правильное название данного цитокина).

Функции фактора некроза опухолей частично перекрываются ИЛ-1 β и ИЛ-6, поэтому тандем этих цитокинов практически неразрывно действует в очаге воспаления.

Так, **интерлейкин 1 β** (ИЛ-1 β) стимулирует Т-лимфоциты и повышает синтез ими интерлейкина 2 (ИЛ-2) и экспрессию рецептора к ИЛ-2. При действии ИЛ-1 β преактивированные В-лимфоциты усиливают пролиферацию, а также экспрессию поверхностных молекул HLA II и рецепторов к ИЛ-2.

Естественные киллеры также отвечают на действие ИЛ-1 β усилением экспрессии рецептора к ИЛ-2. У макрофагов усиливается фагоцитоз, синтез свободных радикалов, повышается экспрессия молекул HLA II, синтез ФНО- α , ИЛ-6 и самого ИЛ-1 β .

Эндотелиоциты под влиянием ИЛ-1 β усиливают экспрессию молекул адгезии, начинают повышенный синтез простаглицина, с чем связана вазодилатация и повышение сосудистой проницаемости.

ИЛ-1 β вызывает выброс биогенных аминов, в первую очередь гистамина из тучных клеток. В костной, хрящевой и мышечных тканях ИЛ-1 β индуцирует синтез протеиназ, что обуславливает развитие остеопороза, резорбции хряща, миомаляции. Данный цитокин также влияет на клетки миелоидного ряда, действуя синергически с ГМ-КСФ. Одновременно угнетается эритропоэз, так как ИЛ-1 β является антагонистом эритропоэтина. В таблице 7 перечислены основные эффекты ИЛ-1 β .

Таблица 7. Основные эффекты цитокина ИЛ-1 β

Мишень	Эффект
Т-лимфоциты	Повышение синтеза ИЛ-2, увеличение экспрессии рецепторов к ИЛ-2
В-лимфоциты	Усиление экспрессии HLA II
Естественные киллеры	Повышение экспрессии рецепторов к ИЛ-2
Макрофаги	Усиление фагоцитоза, продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, повышение экспрессии HLA II
Эндотелиоциты	Повышение экспрессии молекул адгезии и синтеза простаглицина
Тучные клетки	Выброс гистамина

ИЛ-6 оказывает некоторые контррегуляторные эффекты по отношению к ИЛ-1 β и ФНО- α , однако стимулирующее влияние на синтез белков острой фазы гепатоцитами позволяет отнести его к провоспалительным цитокинам.

5. Антигенная презентация

Это ключевой процесс в иммунном ответе. От того, каким образом произойдёт антигенная презентация, напрямую зависит дальнейшая судьба всех иммунных реакций, направленных против патогена. Основой для предстоящей презентации является предварительный фагоцитоз и **процессинг** ("переваривание") структур патогена (рис. 28). В процессе антигенной презентации выделяют следующие этапы:

- **фагоцитоз.**

Это основная функция макрофага, осуществляемая в большинстве случаев после предварительной опсонизации антигена. При этом в качестве опсоинов могут выступать иммуноглобулины (преимущественно IgG) и продукты С3-компонента комплемента, рецепторы к которым содержатся на мембране макрофага. Процесс опсонизации облегчает прикрепление фагоцитов и поглощение ими антигенного материала, что особенно важно для фагоцитоза инкапсулированных бактерий.

Для других антигенпрезентирующих клеток (АПК): В-лимфоцитов, дендритных клеток — первый этап антигенной презентации называется **рецептор-опосредованным эндоцитозом**, так как он не сопровождается образованием псевдоподий.

- **процессирование ("переваривание") антигена** осуществляется протеолитическими ферментами АПК. Набор протеолитических ферментов, способных расщепить белок в клетке носит название протеосома. Протеосом расщепляет белок до пептидов, состоящих из 9 — 20 аминокислот. Иммунный ответ развивается на иммунодоминантный пептид. Количество пептидов, образованных из одного чужеродного белка, может варьировать. Учитывая, что у каждого человека имеется уникальный набор протеолитических ферментов, становится понятным, что иммунный ответ на один и тот же антиген у разных людей может существенно отличаться.

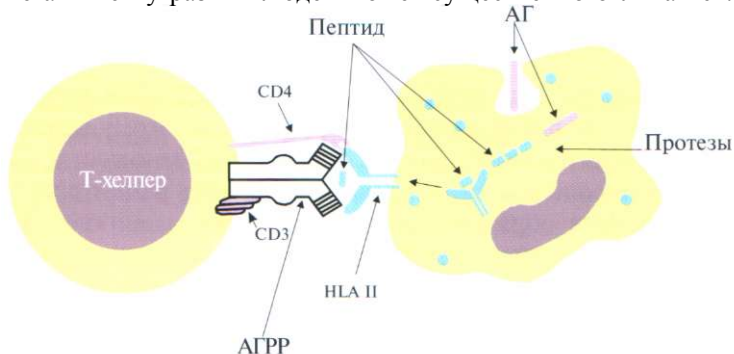


Рис. 28. Механизм антигенной презентации

На рисунке показано, что молекулярная основа антигенной презентации состоит во взаимодействии антигенраспознающего рецептора Т-хелпера с комплексом иммунодоминантный пептид — молекула HLA II класса АПК. Для стабилизации образованного комплекса необходима молекула CD4 Т-хелпера, выступающая в роли корецептора.

- **собственно презентация антигена.** Антигенпрезентирующие клетки (АПК) несут на своей поверхности антигены главного комплекса гистосовместимости HLA класса II. Пептид с участием транспортных белков подается на поверхность клетки в составе молекул HLA II класса. Обязательным условием является его расположение в пептидсвязывающей бороздке молекул HLA II. После этого Т-хелпер взаимодействует при посредничестве своего рецептора антигенного распознавания с комплексом иммуногенный пептид-молекула HLA II АПК. Этот процесс и назван **антигенной презентацией** (рис. 15).

Для антигенной презентации справедлив феномен **HLA-рестрикции** (ограничения), который заключается в том, что Т-хелперы распознают только тот пептид,

который подан (презентирован) АПК в комплексе с молекулами HLA II класса. Таким образом, Т-лимфоциты не способны самостоятельно распознавать антигены. Следует отметить, что чужеродный пептид будет распознан Т-хелперами только в том случае, если он представлен "своими" АПК, так как взаимодействие осуществляется лишь с теми молекулами гистосовместимости, которые присущи данному организму. Функция Т-хелпера, таким образом, ограничена (рестриктирована) по молекулам HLA класса II.

Следует отметить, что с молекулами HLA класса II "подаются" пептиды, образующиеся из внеклеточных микроорганизмов. Пептиды внутриклеточных патогенов комплексируются с антигенами гистосовместимости I класса и распознаются Т-киллерами, поэтому Т-киллеры рестриктированы по молекулам HLA I класса. Одновременное распознавание Т-клетками иммунодоминантного пептида и своих молекул HLA классов I или II, получило название **феномена двойного распознавания**.

Таким образом, процесс антигенной презентации знаменует начало собственно иммунных реакций.

6. Вовлечение иммунокомпетентных клеток

Для обеспечения эффективной реализации антигенной презентации значительно увеличивается **рециркуляция** лимфоцитов, поэтому через лимфоузлы, вовлечённые в патологический процесс, "проходит" множество лимфоцитов, каждый из которых содержит антигенраспознающие рецепторы лишь одной специфичности. Таким образом происходит подбор наиболее приемлемого спектра иммунокомпетентных клеток, антигенраспознающие рецепторы которых максимально соответствуют антигенному набору причинного возбудителя. Именно они и заселяют регионарные по отношению к очагу воспаления лимфоузлы. Воспалительная фильтрация — достаточно неспецифический процесс, в результате которого в лимфоузлы поступают структуры патогена, многие из которых лишены антигенных свойств.

Эта проблема решается за счёт **дендритных клеток** (ДК), являющихся самыми эффективными АПК. В коже и слизистых содержатся так называемые белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса). Они активируются под влиянием доиммунных цитокинов или при непосредственном захвате фрагментов патогена, содержащих молекулярные шаблоны. Эти клетки избавлены от необходимости совершать фагоцитоз, поэтому при захвате определённого количества патогена они покидают очаг и мигрируют в регионарные лимфоузлы. В процессе миграции их называют вуалеподобными клетками. Активированные дендритные клетки транспортируют иммуногенные пептиды, образованные ими путём процессинга захваченного антигена, к иммунокомпетентным клеткам лимфоузлов. Поэтому спектр задействованных иммуноцитов зависит от того, какие именно иммуногенные пептиды будут доставлены клетками врождённой резистентности для специфического распознавания. Следует отметить, что дендритные клетки, первично активи-

рованные инфекционными возбудителями и (или) воспалительными цитокинами, индуцируют лишь Т-хелперный ответ. Одновременно с рекомендацией антигена они экспрессируют костимулирующие молекулы (в частности, CD80 и CD86), необходимые для полноценной активации Т-клетки и защиты её от гибели (см. ниже). Адгезионные молекулы при этом выполняют неспецифическую роль — удерживают взаимодействующие клетки рядом друг с другом на протяжении некоторого времени, которое необходимо для осуществления всех специфических контактов (рис. 29).

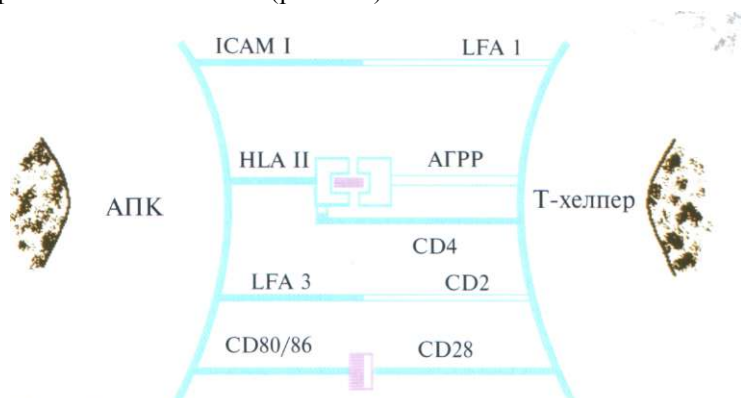


Рис. 29. Интерфейс взаимодействия антигенпрезентирующей клетки (АПК) с Т-хелпером ("иммунный синапс" в стадии созревания)

На рисунке показано, что взаимодействие между АПК и Т-хелпером осуществляется на трёх уровнях. Первый обусловлен взаимодействием адгезионных молекул (ICAM1 с LFA1, LFA3 с CD2) и является неспецифическим. Второй уровень — самый специфический и обусловлен распознаванием АГПП Т-хелпера комплекса пептид-HLAII на мембране АПК. Третий состоит во взаимодействии костимулирующих молекул (CD80 или CD86 с CD28), отменяющих спонтанный апоптоз Т-клетки. Кроме этого, взаимодействующие клетки обмениваются цитокиновыми влияниями.

Принципиально важным является то, что дендритные клетки наделены способностью активировать так называемые **наивные Т-лимфоциты** — иммуноциты, которые ещё никогда не встречались со "своим" антигеном. Благодаря этому свойству ДК способны инициировать иммунный ответ в целом. После взаимодействия с Т-хелпером ДК окончательно созревает и приобретает свойство активировать цитотоксические Т-клетки, В-лимфоциты и естественные киллеры.

В Т-клеточной зоне лимфоузлов осуществляется взаимодействие между интердигитирующими ДК (прибывшими вуалеподобными клетками), антигенспецифическими Т-хелперами и В-лимфоцитами. Это явление получило название "**трёхклеточной кооперации**". При этом одновременный контакт ДК, Т-хелпера и В-клетки является необязательным.

Сначала ДК активирует антигенспецифический Т-хелпер, представляя ему иммуногенный пептид в составе молекул HLA II класса. Как известно, антигенраспознающий участок рецептора Т-клетки имеет три гипервариабельные зоны (CDR), причём две из них более консервативны, нежели третья. В последнее

время установлено, что при помощи первых двух участков рецептор антигенного распознавания хелпера взаимодействует с боковыми участками молекулы HLA II, а при помощи третьего — собственно с иммуногенным пептидом. Таким образом, при антигенной презентации происходит распознавание как продукта патогена, так и собственных структур (фрагментов молекулы HLA II). Молекула **CD4** Т-хелпера лишь стабилизирует комплекс HLA II — пептид — АГРР Т-хелпера, не принимая непосредственного участия в рецепторном взаимодействии, поэтому CD4 называют **корцептгором**. В результате антигенной презентации специфический Т-хелпер активируется, что сопровождается повышением экспрессии мембранной молекулы CD40L.

В то же время антигенспецифическая В-клетка самостоятельно распознаёт антиген в натуральном виде, поскольку имеет для этого иммуноглобулиновые рецепторы. В-клетка захватывает распознанный антиген и процессирует его, а затем представляет активированному (компетентному) Т-хелперу в виде комплекса иммуногенный пептид — молекула HLA II. В результате подобной презентации происходит взаимодействие между CD40L Т-хелпера и CD40 В-клетки, что обеспечивает полноценную активацию В-лимфоцита. Кроме CD40L, на этом этапе необходимо влияние ИЛ-2 и, особенно, ИЛ-4, поэтому Т-хелперы 1 типа активируют В-клетки менее эффективно, чем Т-хелперы 2 типа (см. ниже).

Гуморальные реакции. После антигенной презентации В-лимфоциты покидают Т-клеточную зону, поскольку последующие этапы их преобразования происходят в герминативных центрах фолликулов лимфоузлов (В-клеточных зонах). Содержащиеся здесь фолликулярные ДК, благодаря наличию Fc-рецепторов и CR_{1r} накапливают на своей поверхности непротессированные антигены в виде иммунных комплексов. Повторное взаимодействие прибывших из Т-зон В-лимфоцитов с описанными антигенами обеспечивает более эффективную активацию и аффинную селекцию В-клеток путём гипермутационеза их иммуноглобулиновых рецепторов. При **соматическом гипермутационезе** рецепторов антигенного распознавания В-клеток происходит незначительная реорганизация антигенсвязывающих сайтов рецепторов на фоне пролиферации материнских В-клеток. Это приводит к возникновению целого ряда В-лимфоцитов с несколько отличными рецепторами к одному и тому же антигену. Путём повторных взаимодействий с антигеном, содержащимся на поверхности фолликулярной ДК, отбирается тот лимфоцит, иммуноглобулиновый рецептор которого наиболее комплементарен данной антигенной субстанции. Именно такой лимфоцит получает самый мощный активационный сигнал на дальнейшую пролиферацию, поэтому именно он и образует антигенспецифический клон В-клеток. В последующем такие клетки окончательно дифференцируются в **плазмоциты**, которые уже не способны к пролиферации. Эти плазматические клетки обеспечивают продукцию **антител**, причём сначала синтезируются только IgM. Хотя эти иммуноглобулины недостаточно специфичны, они имеют максимальное количество центров связывания антигена (5), что чрезвычайно важно на начальных этапах иммунного ответа, когда регистрируется наибольшее содержание свободного патогена. В последующем происходит переключение класса синтезируемых плазматической клеткой ан-

тител. Для этого необходимо соответствующее цитокиновое влияние и повторное взаимодействие CD40L антигенспецифического Т-хелпера с молекулой CD40, экспрессия которой сохраняется на мембране плазмочита. На рисунке 30 представлен интерфейс взаимодействия Т-хелпера с В-лимфоцитом.

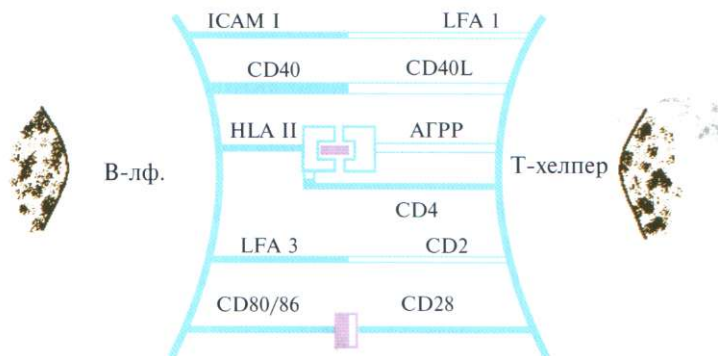


Рис. 30. Интерфейс взаимодействия компетентного Т-хелпера с В-лимфоцитом

На рисунке указано, что взаимодействие между Т-клеткой и В-лимфоцитом происходит также на трёх уровнях. Специфической чертой является контакт между CD40 В-клетки и CD40L Т-хелпера.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что гуморальный иммунный ответ на данный антиген может реализовываться как по **Т-зависимому механизму**, которому было уделено основное внимание в настоящей главе, так и по **Т-независимому пути**. В первом случае выработка антител (иммуноглобулинов) осуществляется после получения сигналов от АПК и Т-хелперов. Т-зависимый иммунный ответ осуществляется на большинство антигенов. Его особенностями являются продукция IgM, а затем — IgG, IgA, реже — IgE, наличие иммунной памяти.

На некоторые антигены, содержащие многократно повторяющиеся детерминанты (декстраны, липополисахариды и др.), осуществляется Т-независимый иммунный ответ. В этом случае полноценная активация В-лимфоцита достигается без привлечения Т-хелпера. В результате Т-независимого иммунного ответа продуцируется только IgM и не остается иммунной памяти. Следует отметить, что и Т-зависимый, и Т-независимый иммунный ответ являются специфическими, поскольку осуществляются на конкретный антиген.

При взаимодействии антигена с синтезированными IgM и IgG образуются **иммунные комплексы** (антиген-антитело), которые активируют систему комплемента. В дальнейшем иммунные комплексы поглощаются макрофагами, процессируются, и иммуногенные пептиды захваченного патогена представляются Т-хелперам. Таким образом происходит самоподдержание иммунных реакций до полной элиминации патогена.

Клеточные реакции. Выше были описаны так называемые гуморальные реакции иммунитета, реализующиеся при внеклеточных формах патогенов. Т-лимфоциты, задействованные в этих реакциях, называют **Т-хелперами 2 типа**.

Подобные хелперы продуцируют преимущественно ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10. В случае внутриклеточных патогенов и при возникновении опухолевых клеток реализуются так называемые клеточные реакции иммунитета. Т-клетки, задействованные в этих реакциях, получили название **Т-хелперов 1 типа**. Они продуцируют преимущественно ИЛ-2, ФНО- β , ИФН- γ . Таким образом, при разворачивании иммунного ответа происходит своеобразная **дихотомия** (раздвоение) в Т-хелперном звене. Следует отметить, что при любой иммунной реакции образуются одновременно оба типа Т-хелперов, но активация одного из них, как правило, существенно преобладает. Также необходимо заметить, что нет "чистых" Т-хелперов 1 и 2 типа, так как эти клетки частично наделены перекрёстными свойствами.

Чем же определяется выбор Т-хелперного пути? Во-первых, природой патогена, о чём уже шла речь выше. Также важна доза антигена. При действии высоких и низких доз индуцируется преимущественная дифференцировка Th 1, а при действии промежуточных доз — Th 2. Путь дифференцировки в определённой степени зависит от природы АПК и характера костимуляторов, вовлекаемых во взаимодействие. Важен цитокиновый фон, при котором реализуется дихотомия. Так, при преимущественном синтезе ИЛ-12 (макрофагами, дендритными клетками) активируются клеточные реакции (Th 1), а при усиленном синтезе ИЛ-4 — гуморальные (Th 2). Также имеет значение плотность экспрессии комплексов пептид-молекула HLA II на мембране АПК — при высокой плотности развиваются преимущественно Т-хелперы первого типа. Определённый вклад вносит микроокружение органов, где происходит дихотомия. Так, микроокружение лимфоузлов способствует дифференцировке Th 1 (влияние дегидроэпандростерона), а микроокружение слизистых оболочек благоприятствует развитию Т-хелперов 2 типа (действие 1,25-дигидроксивитамина D₃).

Между двумя типами Т-хелперов поддерживаются до определённой степени антагонистические взаимоотношения, так как ИФН- γ угнетает Th 2, а ИЛ-4 — Th 1. Но этот антагонизм является весьма относительным, поскольку Т-хелперы 1 и 2 являются скорее взаимодействующими компонентами сложной и разносторонней системы иммунитета.

Т-хелперы I первого типа способствуют не синтезу антител, а формированию цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Поэтому иммунные реакции, инициируемые такими хелперами, и получили название клеточных. Сегодня склоняются к мысли, что активированные цитокинами Т-хелперов 2 типа **наивные CD8+Т-клетки** (будущие Т-киллеры) могут самостоятельно взаимодействовать с АПК. При этом их антигенраспознающий рецептор взаимодействует с комплексами пептид-HLA I, появившимися на поверхности АПК (например, дендритных клеток), а молекула **CD8** стабилизирует указанное взаимодействие, выполняя роль **корцептора**. В данном случае необходимостью является экспрессия костимулирующих молекул. Их синтез АПК повышает под влиянием ИФН- γ Th 1 типа. В таком случае CD8+Т-клетка активируется и начинает синтез ИЛ-2, который по аутокринному механизму приводит к усиленной пролиферации клетки-продуцента. В случае недостаточного синтеза собственного ИЛ-2, вступает в действие соответствующий цитокин Т-хелперов

первого типа. После окончания пролиферации происходит дифференцировка образованного клона иммунных клеток. Так из наивной СОН⁺-Т-клетки формируется антигенспецифический компетентный Т-киллер, точнее **цитотоксический Т-лимфоцит**. Он распознаёт соответствующие комплексы пептид — HLA I на поверхности скомпрометированных клеток (например, опухолевых), выполняя цитотоксические функции по отношению к им. При этом взаимодействии уже не нужна экспрессия костимулирующих молекул.

7. Механизмы регуляции иммунного ответа

Механизмы самоусиления иммунного ответа. Отмечено, что сила иммунного ответа значительно превышает силу антигенного раздражения. Это предусматривает наличие механизмов самоусиления иммунного ответа. Среди множества таких механизмов следует выделять, по крайней мере, два важнейших.

Первый механизм опосредован ИЛ-2. Известно, что интерлейкин 2 является продуктом активированных Т-хелперов и выступает в роли их ростового фактора. После успешной антигенной презентации Т-хелпер начинает синтез ИЛ-2, вызывающего пролиферацию как самой клетки-продуцента (аутокринный механизм), так и соседних сходных клеток (паракринный механизм). При этом образуется количество Т-лимфоцитов, значительно превышающее антигенную нагрузку.

Второй механизм самоусиления реализуется в системе ИЛ-2 — ИЛ-12. ИЛ-2, продуцируемый Т-хелперами 1 типа, воздействует на макрофаги, усиливая продукцию ими ИЛ-12. Последний способствует преимущественному созреванию Т-хелперов 1 типа, которые, в свою очередь, продуцируют новые порции ИЛ-2. Благодаря этой положительной обратной связи происходит "закрепление" Th 1 пути иммунного ответа.

Механизмы самоограничения иммунного ответа. Известно, что макрофаги активируют антигенспецифические Т-лимфоциты путём осуществления антигенной презентации, продукции ИЛ-1 β и ФНО- α . Однако существует и отрицательная обратная связь, обеспечивающая корректную степень активации Т-лимфоцита. Один из её аспектов — синтез активированным макрофагом простагландина E₂ (ПгE₂), угнетающего Т-клетки. ПгE₂ оказывает неспецифическое воздействие на Т-лимфоциты, т.е. действует как на антигенспецифические, так и на антигеннеспецифические клетки. Поскольку относительно АГ-специфических Т-лимфоцитов ингибирующее воздействие ПгE₂ перекрывается антигенной презентацией, влияние указанного простагландина в значительной степени направлено именно на АГ-неспецифические, но активированные Т-клетки. Угнетение таких лимфоцитов предупреждает их запрограммированную гибель (см. "Апоптоз как регулятор иммунного ответа"), т.е. обеспечивает саногенетическую функцию.

Другой механизм отрицательной обратной связи состоит в продукции армиданными ИФН- γ макрофагами фермента, осуществляющего синтез витамина D₃ (кальцитриола) из предшественника. Синтезированный витамин D₃ оказы-

вает ингибирующее воздействие на Т-лимфоциты. Этот механизм обеспечивает ограничение роста гранулём. Поскольку гранулематозное скопление клеток формируется при резистентном к факторам агрессии макрофагов патогене, теоретически гранулёма в связке с постоянно поддерживаемым клеточным иммунным ответом имела бы неограниченный рост. Однако в действительности этого не происходит, поскольку макрофаги оказывают регулирующее воздействие на степень активации Т-лимфоцитов. Клинически значимым биохимический эффект синтезированного макрофагами кальцитриола становится в условиях длительного существования гранулём (при саркоидозе, туберкулезе). В таких случаях развивается гиперкальциемия и гиперкальциурия. Следствием указанных биохимических сдвигов является кальцификация сосудов и соединительной ткани внутренних органов, а также развитие нефролитиаза.

8. Иммунные механизмы угнетения воспалительного процесса

Сворачивание иммунной реакции происходит за счёт деятельности макрофагов, благодаря их уникальному свойству совершать антигенную презентацию без отрыва от очага пребывания патогена. Поскольку макрофаги продолжают выполнять функцию фагоцитоза и цитотоксичности, именно эти клетки располагают достоверной информацией о текущем состоянии патогена. В случае его элиминации происходит прекращение антигенной презентации и экспрессии костимулирующих молекул, продукции макрофагальных провоспалительных цитокинов и стимуляции выработки адгезионных молекул. А именно перечисленные факторы удерживают активированные лимфоциты от спонтанного апоптоза. Поэтому в случае выключения макрофага из работы, что бывает при полной элиминации патогена, происходит массовая гибель лимфоцитов, задействованных в осуществлении иммунной реакции. Выживают лишь **клетки памяти** — популяция антигенспецифических лимфоцитов, отличающихся резистентностью к спонтанному апоптозу. Именно эти клетки и обеспечивают более быстрый и эффективный иммунный ответ при повторном поступлении антигена. При сворачивании иммунных реакций макрофаги синтезируют преимущественно **трансформирующий фактор роста β** . Этот цитокин подавляет экспрессию ФНО- α и стимулирует хемотаксис фибробластов в очаг воспаления. С другой стороны, ТФР- β стимулирует продукцию фактора роста фибробластов, что обуславливает их активную пролиферацию, а также обеспечивает повышение функциональной активности этих клеток, т.е. способствует продукции ими компонентов межклеточного матрикса — коллагенов, фибронектина, протеогликанов. Также именно этот цитокин стимулирует выработку фактора роста нервов и активирует процессы неоангиогенеза в очаге. Кроме того, процесс сворачивания иммунного ответа происходит за счёт **ИЛ-10 Th 2**. Всё это обеспечивает протекание процессов репарации и устранение повреждений, нанесённых воспалительной реакцией.

9. Эффекторные механизмы иммунного ответа

Механизмы, при помощи которых происходит непосредственное повреждение патогена, называют **эффекторными**. Ниже описаны эффекторные механизмы иммунного ответа.

Спонтанная клеточно-опосредованная цитотоксичность. Данный эффекторный механизм обеспечивается **естественными киллерами (ЕК)**. Они содержат поверхностные **киллингактивирующие рецепторы**, относящиеся к классу лектинов. В связи с этим ЕК распознают остатки мембранных углеводов *ya* клетках-мишенях, "поскольку подобные молекулы являются "вездесущими", ЕК готовы проявить цитотоксичность практически к любой клетке организма. Для предупреждения аутоагрессии естественные киллеры снабжены так называемыми **киллингибирующими рецепторами**, которые распознают молекулы HLA I, причём только те разновидности, которые свойственны данному организму. Активация киллингибирующих рецепторов приводит к отмене цитотоксического эффекта. Таким образом, ЕК разрушает клетку в случае нарушенной экспрессии молекул гистосовместимости I класса. Такие изменения часто происходят в вирусинфицированных или опухолевых клетках для предотвращения атаки со стороны Т-киллеров, которые рестриктированы по HLA I. В этом случае в дело вступают ЕК и разрушают изменённые клетки.

Собственно эффекторный механизм состоит в высвобождении мономеров **перфорина**, которые полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии ионов Ca^{2+} , образуя тем самым стабильный трансмембранный канал. Цитоплазма любой клетки является гиперосмолярной по сравнению с тканевой жидкостью, поэтому внеклеточная вода устремляется через перфориновые отверстия внутрь клетки, что приводит к прогрессирующему нарастанию внутриклеточного давления и последующему разрыву клетки. Этот механизм называется **осмотическим лизисом** и по природе является **некрозом**. Следует отметить, что осмотический лизис не самый приемлемый для организма способ уничтожения изменённых клеток. Дело в том, что фрагменты погибших клеток вызывают развитие асептического воспаления, которое при массивном цитолизе приводит к гипертермии и появлению признаков интоксикации. С другой стороны, сами клетки-мишени активно сопротивляются осмотическому лизису. Так, ими осуществляется эндоцитоз тех участков мембраны, где содержатся вмонтированные перфориновые каналы. За счёт этого происходит восстановление целостности фосфолипидного бислоя цитолеммы и нивелируется перфориновый механизм повреждения.

Поэтому естественные киллеры располагают другим эффекторным механизмом, который реализуется параллельно с осмотическим лизисом. Он состоит в введении через образованные поры специальных ферментов — **гранзимов**, активирующих цитоплазматический **каспазный каскад**, что приводит к деструкции ДНК латентными эндонуклеазами. Если клетка-мишень совершает эндоцитоз фрагментов мембраны с порами, этим она только усугубляет своё положение, поскольку обеспечивает транспорт гранзимов вглубь цитоплазмы, где содержатся каспазы. По природе этот механизм гибели является **апоптозом** и

реализуется за счёт ресурсов самой скомпрометированной клетки. Когда такая клетка погибнет, причинный естественный киллер может уже оказаться в другом месте, проявляя цитотоксический эффект по отношению к новой мишени. В результате апоптотической гибели не развивается асептическое воспаление, так как образующиеся фрагменты клеток окружаются мембранами. Это бесспорное преимущество апоптотического киллинга. Недостатком его является зависимость от свойств самой клетки-мишени, так как, выделяя гранзимы, ЕК "полагается" на сохранённость системы апоптоза в ней. А известно, что зачастую злокачественная трансформация как раз и происходит в результате сбоя в программе самоликвидации клетки. Таким образом, каждый из механизмов (апоптоз и некроз) имеет свои недостатки, но их сочетание значительно повышает эффективность киллинга.

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКОЦ). В этом случае в роли эффекторных клеток выступают **макрофаги, естественные киллеры и эозинофилы**. Обсуждается участие нейтрофилов в данных реакциях. Известно, что все эти клетки могут вовлекаться в борьбу с патогеном первично, т. е. до вступления в действие иммунных факторов. Но в случае реакций цитотоксичности они активируются вторично — под влиянием Т-хелперов, причём макрофаги и естественные киллеры — Т-хелперов Т, а эозинофилы — Т-хелперов II типа. Имунокомпетентные клетки, образованные в результате реализации иммунного ответа, повторно "призывают" клетки врождённой резистентности на борьбу с патогеном, вооружая их специфичным механизмом распознавания мишеней. В связи с этим такие клетки-эффекторы (макрофаги, естественные киллеры, эозинофилы) называются **армированными**, или **рекрутированными**.

Синтезированные плазмочитами **специфические антитела** при избирательном связывании с антигенными детерминантами патогена "визуализируют" их для клеток врождённой резистентности. По сути, происходит своеобразная трансформация уникального спектра специфических микробных антигенов, недоступных для распознавания макрофагами, в набор стандартных Fc-участков собственных антител, к которым макрофаги имеют достаточное количество соответствующих рецепторов. Получается, что макрофаг, распознавая одни лишь Fc-фрагменты антител, стабильные по своей структуре, узнаёт весь арсенал поверхностных антигенов патогена, каким бы разнообразным и изменчивым он ни был. После идентификации мишени под влиянием цитокинов Т-хелперов I типа (в первую очередь, **γ-интерферона**) макрофаг активируется и секретирует факторы агрессии. Роль γ-интерферона состоит в увеличении активности **НО-синтазы** армированного макрофага, что приводит к повышению цитотоксического потенциала эффекторной клетки, а также в усилении экспрессии **Fc-рецепторов**, что обуславливает более эффективное распознавание мишеней. К основным факторам агрессии макрофага относятся — **фактор некроза опухоли-α (ФНО-α)**, а также свободные радикалы: **активные метаболиты кислорода** (O_2 , OH, H_2O_2 , OCl) и **оксид азота (NO)**. Высвобожденные свободные радикалы обладают мощным деструктивным действием не только на поражённые клетки (например, опухолевые или содержащие внутриклеточных паразитов), но и на внеклеточные формы патогенов. ФНО-α индуцирует **апоп-**

тоз клетки-мишени при взаимодействии с мембранным белком p55, а также инициирует образование свободных радикалов в митохондриях, что нарушает её энергетическое обеспечение и приводит к **некрозу**.

Когда макрофагам не удаётся нейтрализовать патоген, они сливаются между собой, образуя **гигантские клетки** (например, клетки Пирогова-Лангханса при туберкулёзе). При этом реализуется альтернативный путь обезвреживания патогена — его изоляция путём формирования **гранулёмы**. В центре гранулёмы, как правило, содержится **тканевой детрит** (результат действия свободных радикалов и протеолитических ферментов макрофагов), а также гигантские клетки, в которых-ц находится резистентный патоген. Чуть к периферий располагаются так называемые **эпителиоидные клетки** (предшественники гигантских), а совсем на периферии недавно мигрировавшие макрофаги, а также Т-хелперы I типа, вырабатывающие цитокины для активации макрофагов гранулёмы. Гранулёмы также могут содержать **плазмощиты**, пополняющие пул антител, необходимых для распознавания патогена. Ключевым лимфоцитарным цитокином, обуславливающим существование гранулёмы, является **миграцию ингибирующий фактор** (МИФ). Его действие направлено на макрофаги, прибывшие в очаг. МИФ уменьшает подвижность этих клеток, что предупреждает их миграцию из гранулёмы (например, для осуществления антигенной презентации). В то же время, МИФ вместе с γ -интерфероном активизирует макрофаги, в десятки раз повышая их литический потенциал. Поэтому армированные макрофаги приобретают возможность разрушать даже стойкие к обычному фагоцитозу патогены. Элиминация возбудителя приводит к разрешению воспаления и рассасыванию гранулёмы. При этом макрофаги начинают интенсивный синтез **трансформирующего фактора роста- β** (ТФР- β), который обеспечивает активацию и накопление **фибробластов** в очаге. Эти клетки интенсивно продуцируют элементы соединительной ткани, что приводит к репарации дефекта ткани. Остальные клетки гранулёмы погибают путём спонтанного апоптоза. Если интенсивность иммунного ответа намного превышает антигенную нагрузку, то описанные реакции переходят из разряда защитных в разряд повреждающих и называются **гиперчувствительностью замедленного типа**. В основном это связано с недостаточно эффективным разрушением возбудителей гигантскими клетками.

Естественные киллеры также содержат Fc-рецепторы, поэтому они способны распознавать клетки, на которых фиксированы антитела. Последние выступают в роли "наводчиков", указывая ЕК, какие именно мишени подлежат уничтожению. Таким образом, активация иммунных механизмов значительно расширяет распознающие возможности ЕК, а значит, позволяет более эффективно использовать их мощный цитотоксический потенциал. Для того, чтобы естественные киллеры активировались и начали поиск антител, необходимо стимулирующее влияние **γ -интерферона** и **интерлейкина 2** Т-хелперов I типа.

Эозинофилы принимают участие в защите от гельминтов и простейших. Если макрофаг работает преимущественно с IgG, то эозинофил содержит Fc-рецепторы к IgE и в меньшей степени - к IgA. Высокая концентрация антител обоих классов достигается на слизистых оболочках. Эозинофил активируется при антителоопосредованном распознавании мишени и сочетанном

влиянии интерлейкина 5, продуцируемого Т-хелперами II типа. В результате активации происходит дегрануляция клетки и высвобождение эозинофильной пероксидазы, катализирующей галогенизацию субстратов, а также главного основного протеина и эозинофильного катионного белка, токсичных для гельминтов.

В АЗКОЦ также принимает участие комплемент. Поскольку фиксация иммуноглобулинов на клетках-мишенях приводит к образованию комплексов АГ-АТ, происходит активация каскада по классическому пути. Следует отметить, что в большинстве случаев непосредственного повреждения собственных изменённых клеток не происходит, так как они сохраняют поверхностные протективные белки, инактивирующие каскад. В таком случае роль комплемента состоит в высвобождении опсоинов, фиксирующихся на клетках и облегчающих фиксации прибывших макрофагов.

Цитотоксический эффект Т-киллеров. Т-киллеры являются специализированными иммунными клетками, способными распознавать антигены поражённых клеток. Для этого последние должны быть представлены в виде иммуногенных пептидов в комплексе с молекулами HLA I (рис. 31). В отличие от ЕК, Т-киллеры обладают более прицельным действием, в связи с чем они опаснее для потенциальных клеток-мишеней. Кроме того, спектр цитотоксических механизмов у Т-киллеров шире, чем у ЕК. Так, кроме осмотического лизиса и индукции апоптоза при введении гранзимов, они экспрессируют Fas лиганд (FasL), который при взаимодействии с Fas-рецептором способен индуцировать апоптоз изменённых клеток.

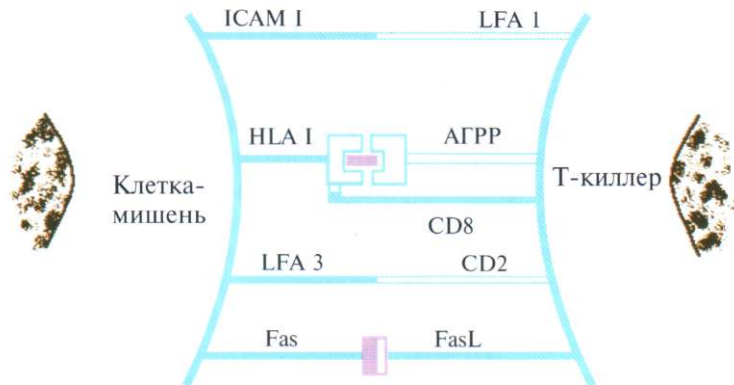


Рис. 31. Интерфейс взаимодействий Т-киллера с клеткой мишенью ("иммунный синапс" в стадии созревания)

Сначала Т-киллер присоединяется к клетке за счёт рецепторов адгезии (CD2, LFA-1). Такое взаимодействие является неспецифическим и прерывается, если АГРР не находит на поверхности клетки соответствующего комплекса HLA I-пептид. Если же специфическое распознавание произошло, Т-киллер начинает экспрессировать FasL, при помощи которого связывает Fas-рецептор клетки мишени и индуцирует её апоптоз. Если этот механизм не сработал, Т-киллер усиливает экспрессию адгезионных молекул, благодаря чему вплотную приближается к мишени, и высвобождает факторы агрессии — перфорин и гранзимы.

Экспрессия Fas-рецептора значительно повышается на клетках, находящихся в критической ситуации (а злокачественная трансформация или вторжение вируса как раз и являются такой ситуацией) в случае невозможности самостоятельной индукции апоптоза. Любая клетка содержит множество сигнальных подсистем, функционирующих до определённой степени автономно, а потому опухолевая трансформация или вирус не могут (во всяком случае сразу) совершить полный захват регуляторных механизмов клетки. При поражении клетки активация некоторых из таких подсистем приводит к экспрессии маркеров готовности к апоптозу, что обуславливает последующую элиминацию изменённой клетки. Так, например, рецептор Fas^α сигнализирующий о готовности клетки к апоптозу, распознаётся Т-киллером, который и включает механизм её самоликвидации. В противном случае цитотоксическая Т-клетка выделяет гранзимы и перфорин.

Возникает вопрос, каким образом сам Т-киллер защищается от своих же факторов агрессии? Дело в том, что цитотоксические лимфоциты накапливают агрессивные молекулы в специальных микрогранулах, где поддерживается низкое рН и почти отсутствуют ионы Ca²⁺, что удерживает перфорин и гранзимы от преждевременной активации.

Эффекторные функции Т-хелперов 1 типа. Эти клетки образуются при реализации клеточных механизмов иммунитета. Именно они выделяют **γ-интерферон**, активирующий клетки врожденной резистентности (макрофаги, естественные киллеры) к выполнению эффекторных функций. Кроме того, хелперы этого типа синтезируют **интерлейкин 2**, являющийся фактором пролиферации Т-киллеров. Поэтому Т-хелперы 1 способны подключать перечисленные клетки для выполнения непосредственного повреждающего эффекта. Но они способны и к самостоятельному цитотоксическому действию благодаря синтезу **фактора некроза опухоли-β** (лимфотоксина), который при взаимодействии с мембранным белком р55 способен инициировать каскад апоптоза распознанной клетки-мишени. В отличие от ФНО-α, лимфотоксин имеет более локальное действие. Вклад Т-хелперов 1 типа в непосредственное разрушение клеток намного скромнее, чем Т-киллеров, макрофагов или ЕК. Гораздо важнее их роль как клеток-регуляторов реакций цитотоксичности.

Антитела как эффекторные факторы. Известно, что завершающим этапом гуморальных иммунных реакций является синтез специфических антител. Сами по себе антитела не обладают непосредственным повреждающим эффектом, хотя и имеют некоторую ферментативную активность. Но им свойственно одно очень ценное свойство — возможность специфически распознавать патоген по имеющимся в нём антигенным детерминантам. Этого свойства лишены факторы врожденной резистентности, но зато они содержат рецепторы к **Fc-фрагментам** антител. Эти фрагменты являются константными (стабильными) участками иммуноглобулинов, и поэтому фактор врожденной резистентности может распознать антитело против любого антигена (при любой структуре антигенсвязывающего сайта). При взаимодействии со специфическим антигеном Fc-фрагмент претерпевает некоторую конформационную перестройку и становится доступным для распознавания Fc-рецепторами фагоцитов. Распознанные антитела облегчают фагоцитоз различных объектов макрофагами,

нейтрофилами и эозинофилами, выступая в роли **опсонин**ов. Причём при активации Т-хелперов (т.е. при развитии иммунного ответа) возможности распознавания макрофагов расширяются, поскольку они приобретают возможность взаимодействовать со свободными антителами, используя их в качестве своих антигенраспознающих рецепторов.

Именно антитела связывают циркулирующие в крови микроорганизмы и их фрагменты, образуя **иммунные комплексы** и способствуя их фагоцитозу макрофагами печени и селезёнки. Более того, Fc-фрагменты антител связывают C1q-компонент комплемента и активируют каскад по **классическому пути**, что приводит к непосредственному разрушению мелких фрагментов (компоненты комплемента являются ферментами) либо к деструкции клеток путём осмотического лизиса (при формировании **мембранатакующих комплексов**). Фагоциты печени и селезёнки содержат рецептор к C1q-компоненту, поэтому они могут захватывать микробные агенты, которые по каким-либо причинам избежали опосредованного комплементом лизиса.

Кроме этого, антитела обеспечивают реализацию **клеточной цитотоксичности** (см. выше), а также могут **нейтрализовать** патоген. Нейтрализация происходит в случае связывания антителами поверхностных структур агента, ответственных за проявление его патогенных свойств. Так, при связывании рецепторов адгезии и пенетрации вируса препятствует его проникновению в клетку-мишень вирус, хотя и пребывает в организме, но не может реализовать свои патогенные свойства. В последующем он распознаётся (опять-таки за счёт присоединённых антител) и разрушается факторами врождённой резистентности. Особенно выражена функция нейтрализации у секреторных IgA, которые не активируют комплемент по классическому пути. Связывая молекулы адгезии микробных агентов, они затягивают фиксацию последних к слизистой оболочке. Выигранное время используется для разрушения микроорганизма другими факторами (например, лизоцимом, комплементом) или просто для выведения их в окружающую среду с кишечным содержимым, благодаря перистальтике или за счёт мукоцилиарного клиренса бронхиального дерева. Подобным свойством обладают и IgE, что является их основным функциональным предназначением, и лишь у некоторых людей аллергенспецифические антитела этого класса провоцируют развитие атопических реакций.

Также антитела распознают и нейтрализуют при связывании бактериальные токсины, поэтому они являются важными факторами **естественной детоксикации** организма.

Таким образом, антитела выполняют роль своеобразных посредников между клетками-мишенями и факторами врождённой резистентности. Они необходимы для существенного расширения возможностей последних к антигенному распознаванию. Поэтому гуморальный иммунный ответ предназначен не столько для самостоятельного уничтожения патогенов, сколько для более разумного и целенаправленного использования достаточно мощного, но не совсем самодостаточного противомикробного потенциала факторов врождённой резистентности.

Таким образом, в результате иммунного ответа не формируются какие-либо новые эффекторные механизмы. Факторы врождённой резистентности обладают

мощным цитотоксическим потенциалом, который не реализуется в полном объёме на стадии первичной реакции из-за неспецифичности распознавания патогена. Поэтому сложные и длительные (5-6 дней) процессы взаимодействия, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, именуемые собственно иммунными реакциями, предназначены для наработки специфического механизма распознавания патогена для факторов врождённой резистентности и запоминания этого механизма на будущее. Вместе с тем, именно иммунные механизмы берут на себя функцию руководства всеми факторами, задействованными в борьбе с патогеном. Единственный компонент иммунной реакции, способный самостоятельно оказать повреждающий эффект, — цитотоксический Т-лимфоцит, но его эффекторный механизм мало отличается от такового у естественных киллеров, относящихся к факторам врождённой резистентности.

10. Основные принципы иммунного ответа

Следует обратить внимание на несколько важных моментов, являющихся принципиальными при реализации механизма иммунного ответа (рис. 32). Иммунной системой антиген распознаётся в двух формах — в натуральном виде иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцитов и в виде иммуногенного пептида антигенраспознающим рецептором Т-хелперов. Это является необходимым для осуществления корректного иммунного ответа. Известно, что именно факторы врождённой резистентности могут установить чужеродность патогена. Иммунокомпетентные клетки лишены этого свойства, что связано с особенностями формирования их рецепторов антигенного распознавания. Поэтому некоторые В-лимфоциты способны распознавать антигены, которые отнюдь не являются чужеродными. Но самостоятельно они не могут развивать иммунного ответа, поскольку требуют стимулирующих влияний со стороны активированных Т-хелперов, распознавших соответствующий иммуногенный пептид. Образование же пептида происходит за счёт деятельности факторов врождённой резистентности (макрофагов, дендритных клеток), поэтому активация Т-хелперов происходит при попадании чужеродного патогена.

В случае взаимодействия с Т-клеткой В-лимфоцит выступает в качестве АПК, презентуя иммуногенный пептид антигена, накануне специфически распознанного его иммуноглобулиновым рецептором. Если дендритные клетки взаимодействуют с наивными Т-лимфоцитами, т.е. по сути иницируют разворачивание иммунных реакций, то В-клетки совершают антигенную презентацию компетентным Т-хелперам — иммуноцитам, уже получившим информацию об антигене от других АПК. Поэтому В-лимфоциты не в состоянии вызвать иммунную реакцию на "свой" антиген, хотя и являются АПК, подобно макрофагам и дендритным клеткам. Активированные В-лимфоциты могут лишь содействовать направлению уже реализующегося иммунного ответа в сторону гуморальных реакций, сопровождающихся синтезом специфических антител.

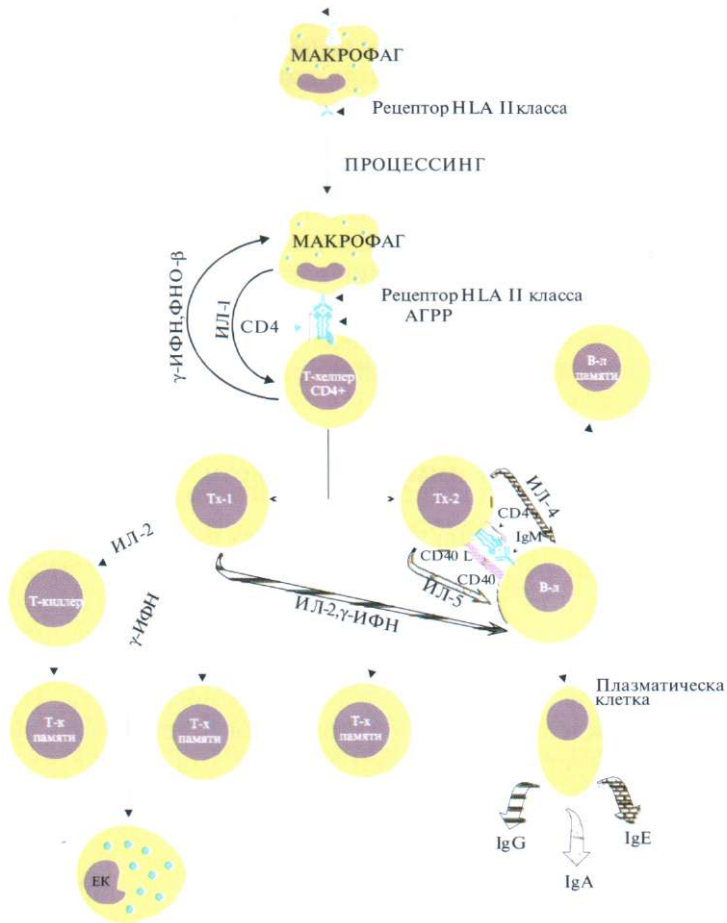


Рис. 32. Упрощённая схема иммунного ответа на патоген (объяснения в тексте)

По сути, антигенная презентация сообщает Т-лимфоциту о том, что во внутренней среде организма появились вещества (чужеродные или высвобожденные собственные), нарушающие привычный антигенный состав. Распознавание молекул HLA II сигнализирует о том, что антигенная презентация совершается собственной АПК, поэтому информация об изменении антигенного гомеостаза является достоверной. Следует отметить, что иногда может сложиться ситуация, при которой АПК будут презентировать некоторые собственные антигены (например, при массивном разрушении собственных тканей). Поэтому в иммунной системе работает ещё один принцип надёжности. Он обеспечивается необходимостью экспрессии коstimулирующих молекул при презентации антигена. Появление поверхностных коstimулирующих молекул свидетельствует о степени чужеродности распознанного объекта, и поэтому эти сигналы в значительной степени определяют

поведение Т-хелпера после антигенной презентации (активация, анергия или апоптоз). При отсутствии экспрессии костимуляторов Т-лимфоциты ограничиваются анергией (бездеятельностью), так как получают информацию о том, что хотя распознанная АПК субстанция и нарушает привычный состав антигенных структур организма, но не является достаточно чужеродной, чтобы принадлежать патогенным микроорганизмам. Поэтому развитие полноценного иммунного ответа против неё является нецелесообразным. Если же есть угроза формирования аутоиммунной реакции, что бывает, при презентации аутоантигенов на достаточном активационном фоне (в условиях действия провоспалительных цитокинов и экспрессии адгезионных молекул), то аутореактивные Т-хелперы при антигенной презентации претерпевают апоптоз (запрограммированную смерть). Дело в том, что провоспалительные цитокины наряду с активацией Т-клеток повышают их чувствительность к апоптозу. Таким образом обеспечивается эффективный механизм регуляции количества активно пролиферирующих клеток. Поэтому активированный иммуногенным пептидом аутореактивный Т-хелпер становится очень чувствительным к запрограммированной гибели, которую должны отменить, в первую очередь, костимулирующие молекулы. В случае нарушения в этой тонкой системе в лимфоците реализуется каскад апоптоза.

Из-за гибели антигенспецифической Т-клетки в рецепторном репертуаре образуется "дыра", и иммунная система становится неспособной развить полноценный ответ на данный антиген. Этот механизм лежит в основе **иммунной толерантности** — уникального свойства иммунной системы распознавать собственные антигены, но не реагировать на них развитием эффекторных механизмов.

Резюме. Таким образом, можно сформулировать основные условия реализации иммунного распознавания, которое является ключевым процессом в иммунном ответе:

1. АПК должна "сделать" оптимальное количество пептидов из чужеродного или собственного антигенного материала, а пептидсвязывающие бороздки её HLA II — быть в состоянии связать эти пептиды. Этот этап назван селекцией антигенных детерминант.
2. Иммунная система конкретного человека должна иметь достаточный репертуар Т-лимфоцитов, где содержался бы АГ-распознающий рецептор, способный распознать данный чужеродный пептид. Если же такие Т-лимфоциты отсутствуют (т.е. есть "дыры" в репертуаре Т-лимфоцитов), создаются условия, при которых иммунная система не способна распознавать некоторые антигены.
3. Предполагают, что с помощью пептидов и соответствующего цитокинового фона включаются механизмы запуска иммунного ответа с включением преимущественно Th 1 и Th 2.
4. Сила иммунного ответа зависит от характера пептида и молекул HLA, а также от степени соответствия между антигеном и максимально комплементарным антигенраспознающим рецептором, имеющимся в рецепторном репертуаре иммунной системы данного организма.

§9. Апоптоз как механизм регуляции иммунного ответа

Известно, что действие сильных повреждающих факторов вызывает **некроз** клетки. Гибель клетки в этом случае обусловлена избыточной внешней энергией (физической, химической или биологической), нарушающей её внутриклеточный энергетический баланс и приводящей к потере структурной целостности.

В последние годы растет интерес к запрограммированной гибели клеток, которую называют **апоптозом**. Важно поймать, что фактор, вызывающий апоптоз, не обладает достаточной энергией для непосредственного повреждения клетки. Он лишь включает её собственные механизмы самоуничтожения, т.е. апоптоз реализуется за счёт внутренней энергии клетки и является таким же неотъемлемым свойством живого как рост, пролиферация и размножение.

Термин "апоптоз" (гр. *apo* — полное, *ptosis* — падение, утрата) предложил в 1972 году J.F. Kerr, заимствовав его у Гиппократов, назвавшего так осенний листопад.

Апоптоз — генетически регулируемая программа клеточной гибели, которая имеет определенные морфологические критерии и биохимические маркеры. Эта программа очень важна для нормального развития многоклеточного организма, сохранения нормального числа полноценных и своевременного удаления поврежденных клеток.

Возможности регуляции клеточной жизни всегда вызывали большой интерес биологов и врачей. Если процессы пролиферации являются достаточно изученными, то точка зрения на регуляцию разрушения (умирания) клеток пока еще не оформлена в окончательном виде. В то же время, при многих состояниях нарушения именно этой программы становятся определяющими для течения заболевания.

Апоптоз имеет четко выраженные и достаточно хорошо изученные морфологические критерии: уменьшение размеров, сморщивание клетки, конденсация и фрагментация ядра, разрушение цитоскелета при сохранении целостности клеточной мембраны.

Когда процесс внутренней деградации завершён, клетка представляет собой совокупность фрагментов цитоплазмы, окружённых мембранами (т.н. "апоптотические тельца"). Изоляция внутриклеточного содержимого элементами цитолеммы является главной причиной отсутствия асептического воспаления при апоптозе. Таким образом, гибель клетки путём апоптоза¹ (**В** отличие от некротической) переносится организмом относительно "безболезненно". В последующем апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами, где макромолекулы погибшей клетки расщепляются до мономеров.

Сегодня установлено множество факторов, способных индуцировать апоптоз клетки. С другой стороны, некоторые воздействия могут повысить устойчивость к запрограммированной гибели (табл. 8).

Таблица 8. Физиологические и фармакологические факторы апоптоза
(по В.С. Новикову, 1996)

I. Ингибиторы апоптоза

1. Физиологические ингибиторы:

- факторы роста;
- экстраклеточный матрикс;
- лиганд CD40;
- нейтральные аминокислоты;
- цинк;
- андрогены;
- эстрогены;
- ИЛ 2,3,4,10;
- интерферон α .

2. Гены вирусов:

- E1B аденовируса;
- p35 бакуловируса;
- LAP бакуловируса;
- CтvA вируса коровьей оспы;
- BHRF1, LMP1 вируса Эпштейна-Барр;
- LVW5 вируса африканской свиной лихорадки;
- I 34.5 антиген вируса герпеса.

3. Фармакологические агенты:

- ингибиторы кальпаина;
- ингибиторы цистеиновых протеаз;
- индукторы опухолей: форболовые эфиры, фенobarбитал, α -гексохлороциклогексан;
- хелаторы кальция и антиоксиданты.

II. Индукторы апоптоза:

1. Физиологические активаторы:

- семейство ФНО: ФНО- α , Fas;
- трансформирующий фактор роста β ;
- нейротрансмиттеры: глутамин, дофамин, N-Memii-d-аспартат;
- устранение ростовых факторов;
- потеря контакта с матриксом;
- кальций;
- глюкокортикоиды;
- ИЛ 1,10;
- интерферон γ .

2. *Агенты, вызывающие повреждение:*

- воздействие температуры;
- вирусная инфекция;
- бактериальные токсины;
- онкогены тус, rel, E1A;
- опухолевые супрессоры: p53;
- цитотоксические Т-клетки;
- оксиданты;
- свободные радикалы;
- антиметаболиты.

3. *Агенты, связанные с лечением каких-либо заболеваний:*

- химиопрепараты: цисплатин, доксорубин, блеомицин, метотрексат, винкристин и др.;
- ионизирующее излучение;
- УФ-излучение.

4. *Токсины:*

- этанол;
- β -амилоидный пептид.

В иммунной системе апоптоз используется, по крайней мере, с двумя целями. Во-первых, как эффекторный механизм иммунных реакций, о чём шла речь в предыдущих главах. Здесь мы более подробно остановимся на второй функции апоптоза — регуляции иммунного ответа.

Апоптоз иммунокомпетентных клеток является неотъемлемым компонентом иммунных реакций. Установлено, что селекция антигенспецифических Т-Н В-лимфоцитов сопровождается массовой гибелью активированных, но антигеннеспецифических лимфоцитов. С другой стороны, результатом иммунного ответа является накопление избыточного количества антигенспецифических Т- и В-клеток, что ведёт к нарушению генетически детерминированного баланса клеток макроорганизма. Выравнивание клеточного баланса после удаления патогена обусловлено именно запрограммированной гибелью большей части антигенспецифических лимфоцитов.

Как уже указывалось, апоптоз является внутренним свойством клетки, своеобразной её реакцией на различные внешние раздражители. Поэтому неудивительно, что в любой клетке человеческого организма функционирует целая система апоптоза (рис. 33). Информация о структуре компонентов этой системы содержится в геноме и передаётся от поколения к поколению. Указанную систему условно можно разделить на три части. Первая — это совокупность мембранных рецепторов, способных воспринимать проапоптотические сигналы из внутренней среды организма. Вторая — это комплекс цитоплазматических посредников, передающих воспринятый рецептором сигнал внутрь клетки к эффекторному звену. Третья — это эффекторное звено апоптоза, т.е. те компоненты, активация которых приводит к непосредственной гибели клетки.

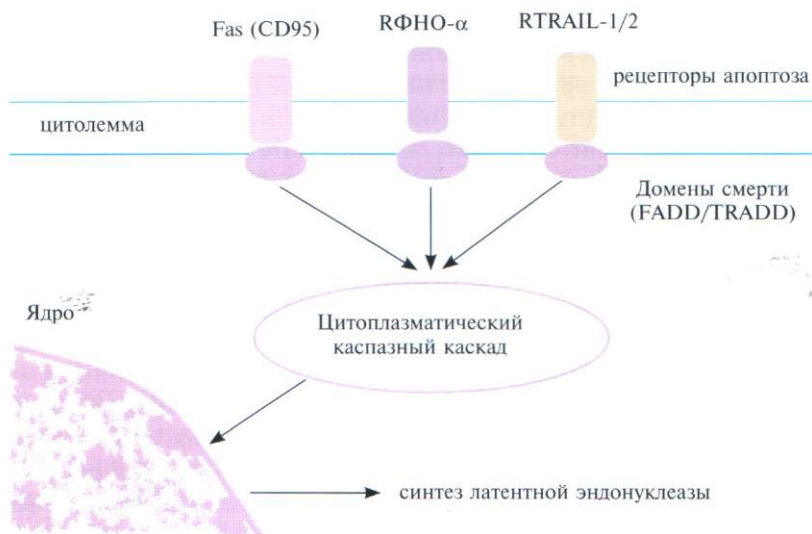


Рис. 33. Компоненты системы апоптоза клетки

На рисунке наглядно продемонстрированы основные компоненты системы апоптоза клетки: рецепторы апоптоза, цитоплазматические посредники (каспазы), латентная эндонуклеаза.

Сегодня открыт целый ряд рецепторов, воспринимающих проапоптотические сигналы. Это Fas (CD95), TNF-R1 (рецептор 1 типа к ФНО α), DR3 (WS1-1), DR4 (TRAIL-рецептор 1), DR5 (TRAIL-рецептор 2), DR6. Хотя указанные рецепторы приводят к одному и тому же биологическому эффекту, они относятся к разным семействам и поэтому отличаются по структуре. Так, Fas и TNF-R принадлежат к семейству рецепторов к ФНО, а молекулы DR — к антигенам гистосовместимости. Общность их биологического действия обусловлена природой молекул, связанных с цитоплазматической частью рецептора. Такие молекулы получили название доменов смерти. Именно они и приводят к активации апоптоза. Наиболее изученными доменами смерти являются молекулы FADD и TRADD.

Цитоплазматическими посредниками в системе апоптоза являются специальные ферменты, названные каспазами. Каспазы способны к последовательной активации друг друга и поэтому образуют своеобразный внутриклеточный каскад, включаемый доменами смерти. Домены смерти находятся на внутренней поверхности цитолеммы в неактивном состоянии. При активации рецептора, с которым функционально связан тот или иной домен, происходит изменение конформации обеих структур. Вследствие этого высвобождается активный центр домена, и он приобретает возможность взаимодействовать с каспазой 8 — инициатором всего каспазного каскада. Конечным компонентом этого каскада является каспаза 7. Именно этот фермент активирует латентную эндонуклеазу, оказывающую непосредственный повреждающий эффект на генетический материал клетки (разрывает ДНК в межнуклеосомных участках). Таким образом, эффекторным звеном системы апоптоза является латентная эндонуклеаза.

Следует отметить, что кроме цитоплазматических в клетке содержится комплекс **митохондриальных** посредников апоптоза. Известно, что разрушение митохондриального аппарата приводит к неминуемой гибели клетки, поскольку последняя лишается энергетического обеспечения. Для предотвращения некроза при повреждении митохондрий активируются указанные белки, обуславливающие более экономную апоптотическую гибель нежизнеспособной клетки. Таким образом, каскад апоптоза может реализовываться как по цитоплазматическому, так и по митохондриальному пути.

Fas-зависимый путь активации апоптоза. Считается, что взаимодействие **Fas** с **FasL** вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, но оказывает антиапоптотическое действие на покоящиеся Т-клетки. Чем же обусловлена указанная двойственность эффекта взаимодействия Fas/FasL? Как было установлено в последние годы, при действии на активированные иммунциты дополнительных стимулирующих факторов Fas/FasL-опосредованный апоптоз может отменяться. К таким стимулирующим воздействиям относятся активация лимфоцитов через **рецепторы антигенного распознавания** и через рецепторы к **ростовым факторам** (ИЛ-2, инсулину, эпидермальному и тромбоцитарному фактору роста, фактору роста нервов). Распознавание лимфоцитами **адгезионных молекул** (β -интегринов) также может привести к отмене Fas/FasL-опосредованного апоптоза.

Отмена апоптоза в указанных случаях обусловлена накоплением **протеинкиназы В** внутри активированной клетки. Этот фермент блокирует как митохондриальные (блокада проапоптотического белка Bad путём его фосфорилирования), так и цитоплазматические механизмы апоптоза (блокада каспазного каскада путём активации антагониста каспазы 9).

Таким образом, выживание иммунокомпетентной клетки при развитии иммунной реакции обуславливается специфичным распознаванием антигена с её стороны и воздействием активационного фона, сформированного в результате вовлечения компонентов врождённой резистентности (усиленная продукция факторов роста и адгезионных молекул).

Для полноценного антиапоптотического эффекта активированные Т-хелперы должны дополнительно получить **костимулирующие сигналы** от антигенпрезентирующей клетки (АПК). Они состоят во взаимодействии молекулы **CD28** Т-хелпера с **CD80** или **CD86** АПК. В случае такого взаимодействия Т-клетка существенно снижает экспрессию молекулы Fas, одновременно повышая продукцию цитоплазматического фактора **c-FLIP^s**. Этот фактор является структурным аналогом каспазы 8, но лишён специфической функции указанного фермента. Поэтому, встраиваясь в каспазный каскад, e-FLIP^s блокирует передачу проапоптотического сигнала, так как не способен активировать последующие каспазы.

Рецептор к ФНО α и его роль в индукции апоптоза. Фактор некроза опухолей α также способен оказывать двойственный эффект на активированные лимфоциты. С одной стороны, этот цитокин может вызывать апоптоз иммунокомпетентных клеток, с другой — способствовать выживанию клеток-мишеней. В настоящее время считают, что антиапоптотический эффект ФНО- α связан с накоплением внутриклеточного посредника **нуклеарного фактора κ B** (NF- κ B).

Таким образом, судьба клетки (выживание/апоптоз) зависит не только от внешних стимулов, но и от её внутреннего состояния.

Роль других рецепторов в регуляции апоптоза. Другие рецепторы (DR3, TRAIL-R, и TRAIL-R₂) широко представлены на лейкоцитах, гепатоцитах, опухолевых клетках, обуславливая их чувствительность к цитотоксическому действию CD4⁺-Т-лимфоцитов, CD8⁺-Т-клеток, ЕК, моноцитов. При этом проапоптотическое действие клеток-эффекторов усиливается в результате предварительной активации **интерферонами** (α и β), а также через **антигенраспознающие рецепторы**.

Семейство **интерферонов** оказывает существенное влияние на регуляцию апоптоза при вирусных и опухолевых заболеваниях. Так, γ ИФН обладает селективным действием на вирусинфицированные клетки, где он снижает уровень активности NF- κ B, чем способствует их апоптотической гибели. Одновременно этот цитокин понижает уровень экспрессии рецепторов TRAIL-1 и TRAIL-2 на поверхности рядом расположенных, но неинфицированных клеток, способствуя их выживанию, α/β ИФН усиливает цитотоксический потенциал Т-лимфоцитов по отношению к опухолевым клеткам. Это происходит путём повышения экспрессии молекул TRAIL, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами злокачественных клеток и вызывают их апоптоз.

В то же время, в опухолевых клетках срабатывают защитные механизмы. Один из них состоит в экспрессии "**рецепторов-ловушек**" (TRAIL-R₃ и TRAIL-R₄), которые лишены доменов смерти. Поэтому при взаимодействии с соответствующими лигандами цитотоксических лимфоцитов они отнюдь не активируют апоптоз клеток-мишеней. Более того, атака со стороны цитотоксического лимфоцита способствует ещё более активной пролиферации клетки-мишени, поскольку активация "рецепторов-ловушек" приводит к повышению продукции NF- κ B и антиапоптотического белка c-FLIP^S.

Роль апоптоза в регуляции численности иммунокомпетентных клеток. Покоящиеся CD3⁺-Т-лимфоциты для поддержания собственной жизнедеятельности требуют постоянного контакта с комплексами HLA-пептид аутоантигенов на поверхности клеток микроокружения. Кроме этого, выживать Т-лимфоцитам "помогают" цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и ИЛ-12). Благодаря указанным влияниям неактивные лимфоциты характеризуются относительно высоким уровнем экспрессии антиапоптотического белка **bcl-2** и низкой экспрессией молекул Fas и рецепторов к фактору некроза опухолей α . Таким образом, покоящиеся Т-клетки являются достаточно резистентными к запрограммированной гибели. Но стоит таким клеткам активироваться, как их готовность к апоптозу возрастает в десятки раз. Дело в том, что после специфической активации (с вовлечением антигенраспознающего рецептора) в цитоплазме Т-лимфоцитов резко снижается экспрессия белка bcl-2, а на мембране появляется значительное количество молекул Fas и рецепторов к ФНО- α .

Описанное явление имеет глубокий биологический смысл. Активированная клетка не только приобретает способность к усиленному делению, но и становится более чувствительной к регуляторным влияниям, ограничивающим пролиферацию. При помощи этого механизма в организме поддерживается стабиль-

ное количество клеток и обеспечивается профилактика новообразований. Иными словами, любая активированная иммунокомпетентная клетка неминуемо гибнет, поскольку становится крайне чувствительной к апоптозу. Реализация запрограммированной гибели осуществляется как при помощи взаимодействия Fas с FasL (мембранассоциированным или растворимым, отщепляемым от поверхности клеток-эффекторов металлопротеиназами), так и при действии ФНО- α , уровень которого значительно повышается практически при любом воспалении.

Возникает вопрос: если активированные Т-клетки гибнут, то каким образом осуществляется эффективный иммунный ответ? Дело в том, что при попадании чужеродных патогенов Т-лимфоциты получают дополнительные стимулы, временно отменяющие реализацию запрограммированной гибели. К ним относятся сигналы от **факторов роста** (например, ИЛ-2), **адгезионных молекул** и **костимуляторов**. Как только патоген уничтожается, Т-клетки перестают получать подобные сигналы и погибают путём апоптоза. Именно таким образом восстанавливается нормальное количество лейкоцитов после перенесённой инфекции.

Роль интерлейкина 2 в регуляции апоптотической гибели Т-клеток. Выше было указано, что ИЛ-2 является фактором роста Т-лимфоцитов. Исходя из функции, этот цитокин должен усиливать апоптотическую гибель Т-клеток, так как повышает частоту их деления. Фактически же выходит, что при адекватной антигенной нагрузке ИЛ-2, наоборот, повышает стойкость лимфоцитов к запрограммированной гибели. Сегодня этот феномен объясняют **теорией обратной связи** в контроле апоптоза Т-клеток. Согласно этой теории, ИЛ-2 стартово повышает чувствительность Т-лимфоцитов к апоптозу. Дальнейшая судьба клетки зависит от уровня антигенного и костимулирующего воздействия. В случае отсутствия антигенной стимуляции уровень секретируемого ИЛ-2 снижается, в результате чего Т-клетки подвергаются "**пассивному**" апоптозу, связанному с нехваткой указанного цитокина. Он обеспечивается митохондриальными механизмами запрограммированной гибели. Этот путь является нормальным механизмом ограничения иммунного ответа после гибели патогена. В случае избытка антигенного воздействия имеет место "**активный**" апоптоз Т-лимфоцитов. Дело в том, что чрезмерная стимуляция антигенраспознающего рецептора сопровождается такой же чрезмерной экспрессией рецепторов апоптоза (молекулы Fas и рецептора к ФНО- α). Поэтому пролиферативное действие ИЛ-2 не в состоянии перекрыть проапоптотические сигналы, поступающие в Т-клетку по указанным рецепторам. Механизм "активного" апоптоза обеспечивает ограничение гиперактивации антигенспецифического клона эффекторных клеток в случае массового представления антигена в организме¹ (например, при аутоиммунных реакциях, негативной селекции Т-клеток тимуса; реакции трансплантат против хозяина).

Роль костимулирующих молекул в регуляции апоптоза. Выше уже указывалось, что взаимодействие рецептора CD28 Т-хелперов с костимуляционными молекулами АПК (CD80 и CD86) приводит к отмене апоптоза активированной иммунокомпетентной клетки. Механизм этого феномена следующий. Активация CD28 обуславливает снижение экспрессии молекулы Fas на мембране Т-хелпера и способствует повышению концентрации цитоплазматического белка с-FLIP^s, оказывающего антиапоптотический эффект. Кроме этого, на

поверхности Т-клетки появляются рецепторы к инсулиноподобному фактору роста, что усиливает пролиферацию, вызванную ИЛ-2.

Другие костимулирующие молекулы (CD30 и CD40) также оказывают антиапоптотическое действие на Т-хелперы.

Степень чувствительности разных классов лимфоцитов к апоптозу. Чувствительность лимфоцитов разных классов к апоптозу существенно отличается. Так, Т-клетки более чувствительны к апоптозу, нежели В-лимфоциты. Это объясняется следующим образом. Активация рецептора антигенного распознавания Т-лимфоцита приводит к резкому повышению чувствительности клетки к запрограммированной гибели. В то же время, активация антигенраспознающего рецептора В-клеток обуславливает резистентность этих лимфоцитов к апоптозу. Указанные особенности имеют огромное значение в иммунном ответе. В организме существует большое количество аутореактивных лимфоцитов, способных распознавать собственные антигены. Но аутоиммунные реакции не развиваются, поскольку Т-клетки, активировавшиеся после распознавания аутоантигена, гибнут путём апоптоза. Хотя активированные В-лимфоциты способны выживать после взаимодействия со специфическим аутоантигеном, они не в состоянии развивать иммунный ответ без поддержки со стороны Т-хелперов.

Т-хелперы первого типа более чувствительны к апоптозу, нежели Т-хелперы второго. Эта особенность также имеет своё объяснение. Поскольку Th 1 способствуют развитию эффекторных механизмов, повреждающих собственные клетки (например, вирусинфицированные или опухолевые), необходим мощный регуляторный механизм, который ограничивал бы самоповреждение при гиперактивации указанных лимфоцитов.

Роль апоптоза в генезе заболеваний человека. Нарушение механизмов апоптоза лежат в основе патогенеза многих заболеваний. Эти заболевания можно разделить на две группы: болезни, связанные с ингибированием апоптоза, и заболевания, вызванные усилением апоптоза (табл. 9).

Диагностика апоптоза и повышенной готовности к апоптозу иммунокомпетентных клеток. Апоптоз, как и любой механизм, характеризуется стадийностью. Сначала формируется состояние лимфоцитов, обозначаемое как **повышенная готовность к апоптозу**. Состоит оно в усилении экспрессии рецепторов апоптоза. На второй стадии отмечается массовая гибель клеток, приводящая к формированию лимфоцитопении по данным общего анализа крови. Выяснить, какая именно субпопуляция лимфоцитов претерпела патологический апоптоз, можно при анализе иммунограммы. Лимфоцитопения на фоне активной инфекции — один из наиболее характерных признаков повышенного апоптоза иммунокомпетентных клеток. Однако на практике могут встречаться случаи, когда вопреки патологическому апоптозу иммунокомпетентных клеток лимфоцитопения регистрироваться не будет. Во-первых, если стартово отмечался высокий лимфоцитоз, присущий многим острым вирусным инфекциям, то внезапная гибель даже большого количества лимфоцитов может лишь незначительным образом отразиться на общем количестве иммунокомпетентных клеток. Кроме того, некоторые субпопуляции лимфоцитов являются относительно малочисленными (например, цитотоксические Т-лимфоциты), поэтому их апоптотическая гибель

мало влияет на общее количество иммунокомпетентных клеток. В же время, именно эти лимфоциты являются эффекторным звеном иммунного ответа, при недостатке которых обесцениваются все реализованные реакции иммунитета. Поэтому чрезвычайно важно проводить иммунологические исследования, за счет которых в динамике можно отслеживать уровни разных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. В-третьих, в условиях массовой гибели лимфоцитов иногда реализуется компенсаторный механизм, который нивелирует лимфоцитопению. Речь идет об интенсивном поступлении в циркуляцию так называемых "нулевых лимфоцитов" (недостаточно дифференцированных клеток). В таком случае лимфоцитопении не отмечается, однако иммунный дефект нарастает, поскольку О-лимфоциты, будучи функционально незрелыми, не в состоянии адекватно выполнять свои функции. Обнаружить повышенное содержание О-лимфоцитов можно с на основании иммунограммы (рис. 34).



Рис. 34. Основные этапы созревания лимфоцитов и регуляторная роль апоптоза при этом процессе

Таблица 9. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний человека

Патологически повышенный апоптоз	Патологически сниженный апоптоз
<ol style="list-style-type: none"> 1. СПИД. 2. Нейродегенеративные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Альцгеймера; • болезнь Гентингтона; • боковой" амиотрофический склероз; • паркинсонизм; • пигментный ретинит; • атрофия мышц спины. 3. Болезни крови: <ul style="list-style-type: none"> • миелодиспластический синдром; • апластическая анемия. 4. Ишемические повреждения: <ul style="list-style-type: none"> • инфаркт миокарда; • инсульт; • реперфузионные повреждения. 5. Токсические повреждения печени. 6. Заболевания почек: <ul style="list-style-type: none"> • поликистоз; • атеросклеротическое сморщивание почек. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Опухолевые заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • фолликулярные лимфомы; • гормонозависимые опухоли молочной железы, яичников, простаты. 2. Аутоиммунные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • системная красная волчанка; • гломерулонефрит. 3. Вирусные инфекции: герпетические, аденовирусные и др. 4. Заболевания, протекающие с гиперэозинофильным синдромом: <ul style="list-style-type: none"> • бронхиальная астма; • атопический дерматит. 5. Нейропролиферативные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • шизофрения; • аутизм.

В связи с указанной стадийностью, существует возможность "перехвата" реализации запрограммированной гибели на уровне формирования повышенной готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу. Для этого определяют специальные лабораторные маркеры повышенной готовности лимфоцитов к апоптозу (уровень клеток, экспрессирующих рецепторы CD95, TNF-R_p, DR-3, DR-4, DR-5, DR-6 и некоторые другие). Наиболее часто проводят определение одного из наиболее характерных рецепторов апоптоза — **молекулы CD95 (Fas)**. При высокой ее экспрессии, особенно при условии наличия иммунных дефектов, существует серьезная угроза апоптотической гибели лимфоцитов и ухудшения состояния больного. Однако наиболее информативным относительно диагностики повышенной готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу является не сам по себе высокий уровень экспрессии соответствующих рецепторов, а изменение интенсивности их экспрессии у одного больного. Именно поэтому целесообразным является проведение иммунологических исследований в динамике.

Как отмечалось выше, при завершении иммунного ответа происходит массовая апоптотическая гибель иммунокомпетентных клеток. Это явление вполне физиологическое. Патологическим является апоптоз в условиях активного, незавершенного инфекционного процесса. Поэтому результаты иммунограммы всегда необходимо интерпретировать в свете клинических данных.

Наличие стойкого иммунного дефекта является фактором риска патологического апоптоза, поскольку в связи со слабым иммунным ответом формируется недостаточный защитный фон для отмены апоптоза активированных иммунокомпотентных клеток. Назначение иммуностимулирующих средств таким больным необходимо проводить крайне осторожно и под тщательным контролем показателей иммунограммы.

ГЛАВА

ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

§1. Общие положения

Функции иммунной системы чрезвычайно многообразны, к ним можно отнести следующие:

1. Поддержание иммунной толерантности к собственным структурам.
2. Осуществление противоинфекционного и противоинвазивного иммунитета:
 - противобактериального;
 - противовирусного;
 - противогрибкового;
 - противогельминтного;
 - антипротозойного
3. Защита от формирования и роста опухолей.
4. Осуществление отторжения чужеродных тканей (трансплантационный иммунитет).
5. Формирование и поддержание иммунной памяти.
6. Участие в поддержании гомеостаза и регуляции обмена веществ. (иммунно-нейро-эндокринная регуляция).

§2. Иммунная толерантность

1. Определение понятия "иммунная толерантность"

Иммунологическая специфичность рецепторов антигенного распознавания Т- и В-лимфоцитов — результат случайных комбинаций многих генов, кодирующих структуру антигенсвязывающих участков. Теоретически возможно образование около миллиарда разнообразных рецепторов, включая и те, которые способны распознавать собственные антигены. Иммунные клетки с рецепторами, распознающими собственные антигены, называют **аутореактивными**. Совершенно ясно, что активация аутореактивных клеток, а, значит, повреждение собственных

тканей, является недопустимым. Для предупреждения иммуно-опосредованного самоповреждения реализуются механизмы поддержания иммунной толерантности.

Под иммунной толерантностью понимают фундаментальное свойство иммунной системы распознавать собственные антигены без развития эффекторных реакций против них вследствие уничтожения или инактивации соответствующих аутореактивных лимфоцитов.

Различают механизмы центральной толерантности, которые разворачиваются в центральных иммунных органах, и механизмы периферической толерантности, реализуемые, соответственно, в периферических лимфоидных органах. В зависимости от типа иммунных клеток выделяют В-клеточную и Т-клеточную толерантность.

2. Центральная толерантность Т-лимфоцитов

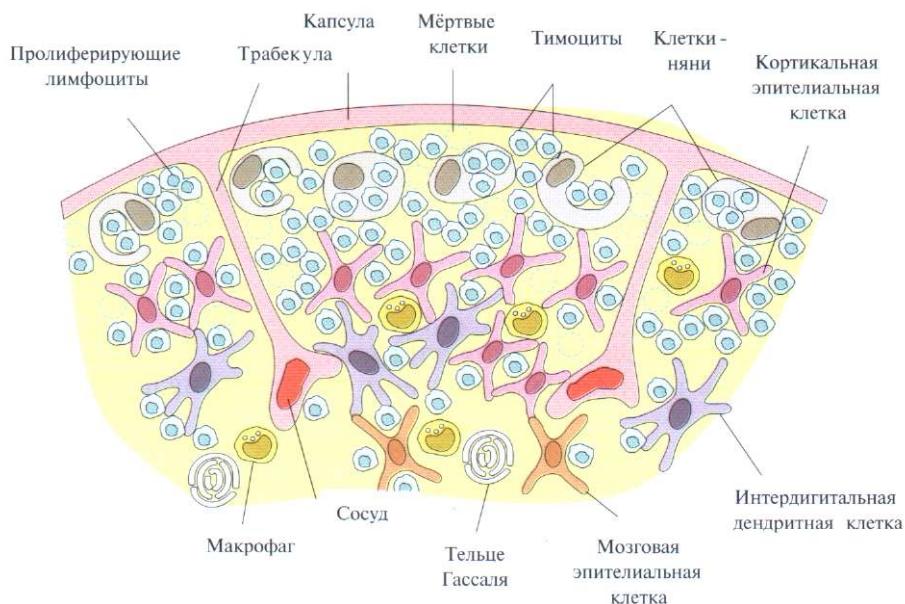


Рис. 35. Цитоархитектура паренхимы тимуса

На рисунке продемонстрирована тонкая цитоархитектура паренхимы тимуса человека при этом представлены основные участники механизма формирования центральной иммунной толерантности Т-лимфоцитов — клетки-"няни", интердигитальные дендритные клетки, макрофаги, кортикальные и медуллярные тимические эпителиальные клетки

Установлено, что стволовые клетки мигрируют из костного мозга в тимус, проникая в орган в зоне кортико-медулярного перехода. В дальнейшем прибывшие клетки перемещаются в поверхностный слой корковой зоны, где проходят начальные этапы дифференцировки под опекой так называемых клеток-нянь (рис. 35, 36). В дальнейшем пре-Т-лимфоциты спускаются вглубь

коркового слоя тимуса, где вступают в контакт с тимическими эпителиальными клетками. Последние экспрессируют молекулы гистосовместимости собственного организма и подвергают созревающие Т-лимфоциты процессу положительной (позитивной) селекции. Суть положительной селекции состоит в том, что выживают только те Т-лимфоциты, которые способны распознавать молекулы гистосовместимости собственного организма, что необходимо для их дальнейшего эффективного участия в иммунном ответе. Причём сохраняют жизнеспособность только Т-клетки со средим сродством к молекулам HLA I и II. Остальные клетки (а это большинство) подвергаются спонтанному апоптозу, поскольку не получают активационного сигнала на выживание.

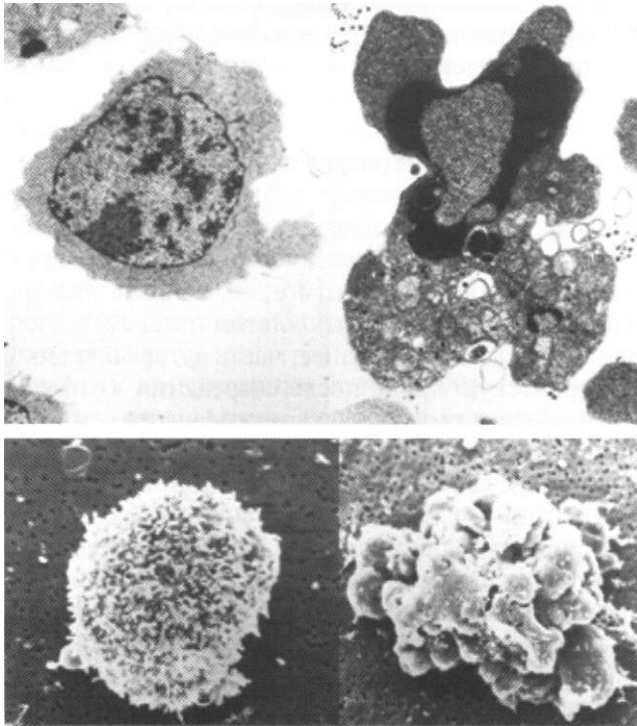


Рис. 36. Апоптоз аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе — основной механизм центральной иммунной толерантности (*авторы фото — В. А. Osborne, S. Smith*)

На рисунке содержатся микрофотографии здорового созревающего Т-лимфоцита, визуализированного при помощи световой микроскопии (а) и электронной микроскопии (в). Также представлены соответствующие изображения аутореактивной Т-клетки (б. и г.), погибшей в тимусе путём апоптоза. Нарушение механизмов положительной и отрицательной селекции Т-лимфоцитов в тимусе под влиянием разнообразных неблагоприятных факторов может быть причиной развития аутоиммунных болезней человека

В дальнейшем выжившие Т-лимфоциты опускаются в мозговой слой тимуса, где проходят этап отрицательной (негативной) селекции. При этом они взаимодей-

ствуют с **химическими дендритными клетками**, экспрессирующими комплексы молекул гистосовместимости с пептидами, полученными из разнообразных молекул собственного организма. В результате подобного взаимодействия выживают только те Т-лимфоциты, чей антигенраспознающий рецептор не способен распознавать указанные комплексы, а остальные гибнут путём **индуцированного апоптоза**, что достигается за счёт продукции глюкокортикоидов. За счёт механизма отрицательной селекции осуществляется профилактика аутоиммунных заболеваний.

В целом выживает лишь около 2—5% из всех клеток, прибывших в тимус для дифференцировки, что свидетельствует о чрезвычайно жёстком отборе Т-лимфоцитов и высокой степени надёжности механизма формирования центральной иммунной толерантности. Однако всё же в тимусе представлены не все имеющиеся аутоантигены, поэтому необходимо осуществление механизмов поддержания толерантности на периферии.

3. Периферическая Т-клеточная толерантность

Механизмы периферической толерантности включают непосредственное **уничтожение (удаление)** аутореактивных Т-лимфоцитов, **игнорирование** наивными Т-клетками имеющихся аутоантигенов, а также разные пути **регуляции** активности иммунокомпетентных клеток (рис. 37).

Игнорирование. Как указывалось ранее, часть аутореактивных Т-лимфоцитов поступает в периферическую кровь после созревания в тимусе. Тем не менее, такие лимфоциты не могут сразу приступить к выполнению своих обязанностей, поскольку являются "наивными" — недостаточно компетентными в связи с тем, что никогда не встречались с антигенами. Поэтому такие Т-лимфоциты не поступают сразу в ткани, где потенциально может находиться специфический аутоантиген, а мигрируют в периферические органы иммунной системы, где ожидают стимулирующих влияний со стороны антигенпрезентирующих клеток. Здесь аутореактивные клетки, лишённые стимулирующих влияний, остаются наивными до самой своей гибели. Таким образом обеспечивается **игнорирование** аутоантигенов специфическими клонами аутореактивных Т-лимфоцитов. Активация таких Т-клеток возможна, если антигенпрезентирующая клетка экспрессирует пептид аутоантигена в составе молекулы HLA II класса. Это может происходить тогда, когда собственные клетки гибнут и их фрагменты фагоцитируются. Тем не менее, в таком случае не происходит достаточной экспрессии на поверхности антигенпрезентирующих клеток так называемых **костимуляторных молекул** (в частности, компонентов В7-структуры — CD80 и CD86), поскольку их появление связано с активацией рецепторов шаблонного распознавания, которые, как известно, реагируют исключительно на экзогенные антигенные структуры — патогенсвязанные молекулярные шаблоны. В то же время, в условиях инфекции, особенно хронической, возможна продолжительная активация рецепторов шаблонного распознавания молекулярными шаблонами патогена, и на фоне высокой экспрессии костимуляторных молекул определенные аутореактивные клетки получают возможность активироваться. Поэтому инфекци-

онное воспаление часто сопровождается аутоиммунным компонентом, который исчезает практически сразу после стихания инфекции. Дело в том, что из-за отсутствия инфекционного возбудителя создаются такие **уровни аутоантигена, которые ниже порога активации Т-хелперов**, поскольку одновременно претерпевает естественную гибель лишь незначительное количество клеток. Кроме того, имеет значение снижение экспрессии костимуляционных молекул после элиминации патогенсвязанных молекулярных шаблонов. Вполне понятно, что поддержание допорогового уровня аутоантигенов во внутренней среде возможно, в основном, в случае их внутриклеточного расположения, ведь они скрыты* от иммунного надзора. Аутоантигены, располагающиеся на поверхности клеток; вполне доступны распознаванию. В таком случае для избегания аутоиммунных реакций срабатывает следующий механизм — **если уровень антигена очень высокий, происходит сворачивание иммунных реакций, направленных против этого антигена**. Поскольку собственных клеток, которые содержат аутоантигены, чрезвычайно много, данный механизм является достаточно эффективным. Следует отметить, что экзогенные антигены всегда поступают в организм в ограниченном количестве. Даже если носитель антигена является живой системой, способной к самовоспроизведению, количество патогена будет ограничено за счет факторов врожденной резистентности. Тем не менее, этот механизм имеет отрицательные последствия в случае возникновения опухолей. Новообразования, достигшие больших размеров, подвергаются значительно меньшему иммунному влиянию, нежели мелкие опухоли.

Чтобы не допустить транзиторных аутоиммунных атак, направленных на особенно функционально значимые органы, к механизмам поддержания "невежества" аутореактивных Т-лимфоцитов прибегается **изоляция аутоантигенов в забарьерных органах** (головной и спинной мозг, ткани глаза, яичек). Поскольку неповреждённые гистогематические барьеры этих органов являются непроницаемыми для иммунокомпетентных клеток, поддерживается "невежество" соответствующих аутореактивных Т-хелперов и обеспечивается игнорирование ими имеющихся аутоантигенов. Тем не менее, такой, бесспорно, эффективный механизм также может иметь отрицательные последствия, поскольку он действителен лишь при сохранности структуры биологических барьеров. В случае нарушения их проницаемости вполне возможна активация специфических клонов аутореактивных Т-клеток. Поскольку забарьерные аутоантигены незнакомы иммунной системе (их присутствие не учитывается при составлении "плана" обеспечения толерантности), транзиторные аутоиммунные реакции против них, не говоря уже об аутоиммунных заболеваниях, протекают намного тяжелее, чем в других случаях.

Таким образом, аутореактивные Т-лимфоциты не приведут к болезни, если останутся "невеждами" до конца своего существования или будут уничтоженными. В то же время, поддержание иммунологической "наивности" не всегда выгодно для организма. Так, некоторые патогены (в частности, папилломавирусы), имеющие высокий тропизм к периферическим тканям, также игнорируются иммунной системой. Это касается и микробов, при поражении которыми создается низкий уровень антигенных субстанций.

Удаление (делекция) аутореактивных Т-лимфоцитов. Как указывалась выше, презентация эндогенных пептидов без костимуляционных сигналов не активирует Т-лимфоциты, а приводит к их апоптозу. Другой механизм периферического уничтожения связан с недостатком факторов роста, которые должны активировать Т-клетки. Также гибель Т-лимфоцитов инициируется взаимодействием между Fas-рецептором (CD95) и Fas-лигандом (см. раздел "Апоптоз"). Fas-рецептор индуцирует апоптоз в Fas-положительных клетках. Т-лимфоциты экспрессируют оба типа молекул на поверхности мембраны, поэтому они могут быть как индукторами апоптоза, так и клетками-мишенями. Данный механизм реализуется следующим образом. Например, ткани передней камеры глаза экспрессирует Fas-лиганд, поэтому при поступлении в переднюю камеру глаза аутореактивных Т-лимфоцитов, являющихся CD95-положительными, происходит их апоптоз без повреждения ткани.

Регулирование. К механизмам регулирования активности иммунокомпетентных клеток принадлежат **анергия, запрещение, угнетение и отклонение.**

Анергия. Это состояние своеобразной бездеятельности Т-лимфоцита после распознавания специфического антигена. Анергия развивается, если Т-клетка, встретившаяся со специфическим пептидом, не получает дополнительных костимуляционных сигналов от антигенпрезентирующих и других иммунокомпетентных клеток, которые свидетельствовали бы об экзогенном происхождении антигена. В таком случае не создается общий активационный фон, а значит, указанные Т-лимфоциты, находясь в функциональном одиночестве, остаются "безразличными" к антигенной стимуляции.

Т-хелперы, не продуцирующие интерлейкин 2 при взаимодействии с антигеном, называются **анергическими.** Интерлейкин 2 является мощным провоспалительным цитокином, синтезирующимся Т-хелперами в случае распознавания специфического антигена (в том числе аутоантигена) и обеспечивающим привлечение к иммунному ответу многих клеток, что создаёт активационный фон, крайне необходимый для разворачивания иммунных реакций. В случае анергии Т-лимфоцит хотя и осуществляет специфическое распознавание иммуногенного пептида, не испытывает надлежащую активацию и не синтезирует интерлейкин 2, а потому не инициирует разворачивание иммунного ответа. Наоборот, Т-хелперы в подобном состоянии синтезируют интерлейкин 10, угнетающий активацию Т-клеток. За счет анергии аутореактивных Т-лимфоцитов поддерживается толерантность к большинству аутоантигенов.

Запрещение. Данный механизм связан с экспрессией молекулы CD 152 на мембране Т-хелперов. CD 152 имеет более высокое сродство к молекулам CD80 и CD86 антигенпрезентирующих клеток, чем CD28. Как известно, взаимодействие между CD28 и CD80 или CD86 создает мощный костимуляционный сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцита при взаимодействии его рецептора антигенного распознавания с комплексом пептид — молекула HLA II класса. Поскольку CD 152 обладает более высоким сродством к компонентам В7-структуры, наличие такой молекулы на поверхности Т-лимфоцита предупреждает реализацию костимуляционных влияний, то есть CD 152 "запрещает" активацию Т-хелперов.

Угнетение. Трансгенные мыши, имеющие Т-клеточный рецептор к собственному миелину, как правило, здоровы, ведь аутореактивные лимфоциты не проходят через гематоэнцефалический барьер, не встречаются со специфическим антигеном, а потому остаются навсегда наивными (некомпетентными). В то же время, энцефалит развивается после введения извне основного белка миелина с адьювантом (веществом, усиливающим иммунный ответ). Но через несколько недель возникает спонтанная ремиссия. Если эти трансгенные мыши были наследственно изменены и имели обедненный репертуар Т-лимфоцитов, энцефалит после иммунизации основным белком миелина не претерпевал спонтанную ремиссию, хотя на первый взгляд может показаться, что недостаток спектра Т-лимфоцитов приводит к ослаблению иммунного ответа. Данный феномен объясняют наличием среди Т-клеток лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25+, имеющих супрессорную активность благодаря синтезу интерлейкина 10 (ИЛ-10) и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β). Таким образом, даже в случае надлежащей стимуляции аутореактивных Т-хелперов со стороны антигенпрезентирующих клеток, конечный результат (активация или анергия) определяется и функциональным состоянием супрессорных Т-лимфоцитов.

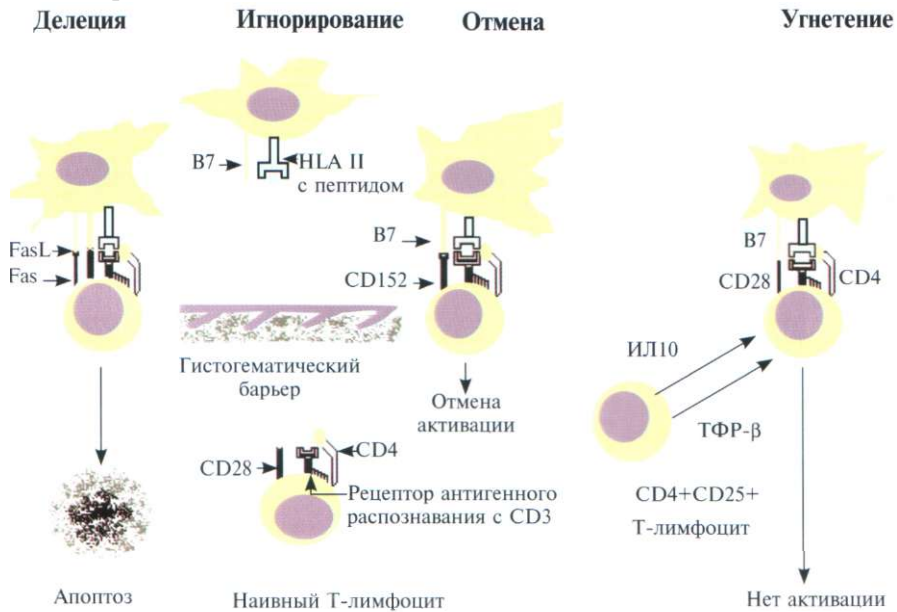


Рис. 37. Основные механизмы поддержания периферической Т-клеточной иммунной толерантности

На рисунке наглядно представлены основные механизмы периферической Т-клеточной толерантности, осуществляющиеся за пределами центральных органов иммунной системы [делеция, игнорирование, отмена активации (запрещение), угнетение].

Иммунное отклонение как механизм поддержания толерантности основывается на антагонистическом взаимодействии Th 1 и Th 2. Развитие таких заболева-

ний как сахарный диабет и болезнь Крона, опосредуемых аутореактивными Th 1, можно предупредить путём стимулирования аутоантигеном Th 2.

4. В-клеточная иммунная толерантности

Антитела к собственным антигенам организма называют аутоантителами. Повреждения, вызванные аутоантителами, встречаются при многих заболеваниях. При болезни Грейвса аутоантитела связываются с рецепторами к тиротропину на тироцитах, при вульгарной пузырчатке антитела синтезируются к эпидермальным адгезивным молекулам. Ранее считали, что антитела к внутриклеточным антигенам не вызывают патологических процессов и синтезируются только в случае повреждения ткани, когда высвобождаются внутренние антигены. На модели аутоиммунного артрита у животных это утверждение было опровергнуто. Перенесение аутоантител IgG к внутриклеточному антигену глюкозо-6-фосфатизомеразе от больного животного к здоровому вызывало развитие артрита у здорового.

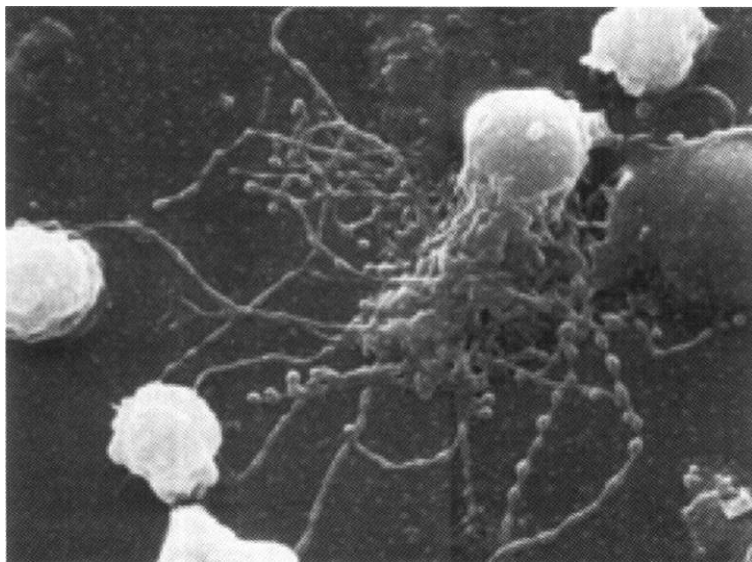


Рис. 38. Электронная микрофотография фолликулярной дендритной клетки во время взаимодействия с В-лимфоцитами в герминативном центре фолликула лимфатического узла (автор фото А. К. Szakal)

На микрофотографии содержится изображение фолликулярной дендритной клетки, презентующей на своих многочисленных длинных цитоплазматических отростках антигенные детерминанты патогена нескольким В-лимфоцитам. Вследствии этого будет выбрана специфическая В-клетка и запущен процесс соматического гипермутационного рецептора с целью повышения качества распознавания антигена. Нормальное функционирование данного механизма делает невозможным развитие аутоиммунных болезней в условиях молекулярной мимикрии.

К центральным механизмам В-клеточной толерантности принадлежит уничтожение аутореактивных молодых В-лимфоцитов в красном костном мозге путем апоптоза. Следует отметить, что аутореактивные В-лимфоциты, в отличие от Т-клеток, имеют шанс избежать апоптоза, если успеют осуществить редакцию нежелательного рецептора. **"Редакция рецепторов"**— это изменение специфичности иммуноглобулиновых рецепторов В-клеток после распознавания аутоантигена. Это явление может происходить только в тех незрелых В-клетках, которые на момент распознавания еще сохранили разнообразие V-генов. При этом после взаимодействия со специфическим аутоантигеном включаются ферменты крекомбиназы, приобщающие новый V-сегмент к комплексу DJ вместо скомпрометированного (рис. 38).

Так как определенных аутоантигенов, представляемых созревающим В-лимфоцитам для специфического распознавания, в костном мозге мало, создается возможность для выживания некоторых аутореактивных клонов. В таком случае должны сработать периферические механизмы индукции толерантности. **К ним принадлежат уничтожение аутореактивных В-лимфоцитов в Т-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки, а также функциональная инактивация их — анергия.**

Очевидно, все эти механизмы развиваются в связи с тем, что активированные аутоантигеном В-лимфоциты не получают второго стимуляционного сигнала от Т-хелперов. Следует отметить, что поддержание толерантности на уровне В-клеток осуществляется менее эффективно, чем среди Т-лимфоцитов, поэтому в организме существует много аутореактивных В-лимфоцитов, активно распознающих аутоантигены. Скорее всего, это обусловлено тем, что В-лимфоциты, в отличие от Т-клеток, могут самостоятельно распознавать натуральный антиген за счет иммуноглобулиновых рецепторов, а потому практически невозможно поддерживать их "невежество". Тем не менее, осуществления иммунного ответа не происходит, поскольку для эффективной активации В-клеток необходимо стимуляционное влияние со стороны Т-хелперов, которое состоит в секреции цитокинов и в непосредственном контакте между этими клетками. Так, у мышей, генетически модифицированных на синтез инородных белков (куриного лизоцима) на поверхности их тироцитов, формируются многочисленные В-клетки со специфическими рецепторами к лизоциму. Тем не менее, у них не обнаруживаются никаких признаков тироидита, что является следствием поддержания Т-клеточной толерантности.

5. Особые виды иммунной толерантности

Пероральная толерантность. При проникновении АГ через слизистую ЖКТ происходит преимущественное формирование Th 2, которые поддерживают синтез специфических антител. Параллельно Th 2 секретируют цитокины ИЛ-10 и ТФР-β, которые не только угнетают Th 1 реакции, но и оказывают общий противовоспалительный эффект. В частности, ТФР-β ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов, ЕК, цитотоксических Т-клеток и противодействует эффектам ФНО-α.

Толерантность к антигенам плода. Плод содержит антигены отца, однако материнский организм не реагирует на них развитием иммунных реакций. Причина этого — гормональные перестройки во время беременности, ведущие к преимущественному образованию Th 2. Иммунный же ответ против АГ плода является клеточным, т.е. опосредуется Th 1. К моменту родов защитный гормональный фон симаается и Th 1 реакции могут быть реализованы. В связи с этим с иммунологических позиций роды являются своеобразной реакцией отторжения трансплантата.

6. Механизмы срыва иммунной толерантности

Если механизмы иммунной толерантности оказываются неэффективными, развиваются иммунные реакции самоповреждения, названные **аутоиммунными**. В большинстве случаев, эти реакции имеют транзиторный характер, поскольку полноценный иммунный ответ может реализоваться только при надлежащей активации всех уровней иммунного ответа, а не только при сдвиге в отдельном звене. Как уже указывалось, условия для активации определенных аутореактивных клеток могут возникать в отдельные моменты онтогенеза. Тем не менее, в большинстве случаев активированные лимфоциты остаются в функциональном одиночестве и не могут развивать достаточный для клинической манифестации аутоиммунный ответ. Отсюда вывод, что аутоиммунные болезни являются следствием многоуровневых (возможно, взаимосвязанных) нарушений толерантности. Причинами срыва толерантности могут быть:

1. нарушение удаления аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе;
2. активация потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов инфекционными агентами.

Механизмы, при посредничестве которых инфекция провоцирует развитие аутоиммунных заболеваний, включают:

- а) высвобождение аутоантигенов при повреждении ткани инфекционным возбудителем;
- б) активация нескольких клонов Т-лимфоцитов суперантигенами;
- в) индукция синтеза провоспалительных цитокинов, создающих активационный фон для лимфоцитов;
- г) усиление экспрессии костимуляционных молекул благодаря активации Т_H1-рецепторов микробными шаблонами.
- д) молекулярная мимикрия — структурное сходство между микробными антигенами и собственными.

В последнее время механизм молекулярной мимикрии подлежит переосмыслению, поскольку установлено, что в норме один рецептор Т-лимфоцитов может распознавать несколько пептидов даже без выраженной гомологии между ими.

Следует отметить, что инфекция может выступать и в роли фактора, предупреждающего развитие аутоиммунных реакций путем активации протективных

клеток (супрессоров). Доказательством этого является следующий факт — частые инфекции на протяжении первого года жизни ассоциируются с достоверным снижением риска возникновения аутоиммунного диабета.

7. Терапевтические возможности

Цель терапии состоит в предупреждении реактивации Т-клеток и восстановления толерантности. Это является чрезвычайно сложной проблемой, поскольку срыв толерантности, как правило, является следствием многоуровневых нарушений, а потому терапевтическое влияние лишь на одно звено в большинстве случаев не приводит к ожидаемым результатам. Одним из направлений лечения является **парентеральное введение причинного антигена**, что оказывает иммуномодулирующее влияние. У 30% пациентов, получающих инфузии VIII фактора системы свёртывания крови, в плазме появляются антитела к препарату. Для того, чтобы устранить эффект антител, то есть индуцировать толерантность, необходимы продолжительные ежедневные инфузии больших доз VIII фактора. Эта терапия способна вызвать толерантность на 1 год у 80% пациентов. Кроме того, установлено, что постоянные инъекции ослабленного антигена индуцируют толерантность Т-хелперов и могут предупредить экспериментальный энцефалит. Были проведены клинические испытания парентерального введения пептидов, полученных из причинных аутоантигенов при сахарном диабете, аллергии, рассеянном склерозе. Профилактическая терапия при высоком риске развития аутоиммунного заболевания была эффективной, но успехи в лечении пациентов с установленным диагнозом довольно ограничены.

Согласно другому подходу, **пероральное введение причинного антигена** может индуцировать толерантность. Так, пероральный прием коллагена предупреждал коллагениндуцированный артрит у мышей, а оральное введение основного белка миелина или инсулина предупреждало развитие у животных энцефалита и диабета соответственно. Опять таки, результаты лечения уже сформировавшейся патологии не такие обнадеживающие.

Существуют пептиды, которые ингибируют активацию отдельных клонов Т-лимфоцитов. Они называются **антагонистами**. Назначение в качестве терапии антагонистов причинных пептидов предупреждало развитие аутоиммунного энцефалита у мышей. Недостатком этого метода является то, что иммунный ответ у людей поликлональный, а введенный пептид, ингибируя один клон, может стимулировать другой.

Терапия **растворимым CD152** предупреждает взаимодействие костимуляционных молекул CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках с рецепторами CD28 на Т-хелперах. Терапия CD152 облегчает течение системной красной волчанки, аутоиммунного энцефалита и артрита у мышей. Первая фаза клинических исследований показала эффективность этого препарата при лечении псориаза. Тем не менее, при таком лечении можно получить неожиданные результаты, поскольку сигнал, который передается за счет CD28, необходим также для активации **CD4+CD25+T-icicEТОК**, которые, как известно, ограни-

чивают аутоиммунные реакции. Поэтому оказалось, что блок CD28 костимуляционной молекулы у мышей с аутоиммунным диабетом скорее ухудшает, а не облегчает течение болезни.

T-лимфоциты можно разделить по цитокинам, которые они продуцируют. T-хелперы I типа синтезируют преимущественно ИЛ-2, γ -интерферон и фактор некроза опухолей- α , а T-хелперы II типа продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13. Так, рассеянный склероз и диабет I типа инициируют хелперы I типа, а атопические заболевания — T-хелперы II типа. Таким образом, **изменение баланса цитокинов** за счет цитокинсодержащих препаратов или индукторов синтеза цитокинов может быть вполне привлекательной терапевтической перспективой. Тем не менее, сложность проблемы состоит в том, что нет "чистых" клеток I и II типа — T-хелперы II типа частично наделены эффектами T-хелперов I типа и могут приводить к демиелинизации или разрушению панкреатических островков. Подобные перекрестные свойства имеют и T-хелперы I типа.

Клинические испытания эффективности **препарата ИЛ-10**, который имеет выраженные противовоспалительные свойства, показали обнадеживающие результаты при применении его у больных псориазом.

Моноклональные антитела к фактору некроза опухолей α , который является мощным провоспалительным цитокином, оказались эффективными при ревматоидном артрите и болезни Крона.

Наиболее радикальным является полное изменение репертуара иммунокомпетентных клеток, чего стараются достичь при **трансплантации аутологических стволовых клеток**. Трансплантация стволовых клеток осуществляется у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, системной красной волчанкой с переменным успехом.

Резюме

Отрицательный отбор является одной из форм поддержания иммунной толерантности, при которой иммунная система удаляет T-лимфоциты, распознающие собственные антигены в тимусе и потенциально способные спровоцировать аутоиммунную реакцию. Толерантность, индуцированная в тимусе или в красном костном мозге (для B-клеток) называется центральной. Тем не менее, несмотря на эти радикальные мероприятия, необходим еще второй механизм предупреждения аутоиммунных повреждений, поскольку многие тканеспецифические антигены не присутствуют в тимусе и в костном мозге или содержатся там в количествах, которые ниже порога индукции толерантности.

Механизмы, реализуемые в других органах, относятся к периферическим. Они дополняют механизмы центральной толерантности. Периферические механизмы поддержания толерантности, как считают, базируются на неполных сигналах активации лимфоцитов при контакте их со "своим" антигеном, — феномене, который приводит к состоянию определенного "безразличия", названного анергией. Анергия ассоциирована с ослаблен-

ной внутриклеточной передачей сигналов. С другой стороны, в основе формирования периферической толерантности могут лежать механизмы апоптоза аутореактивных лимфоцитов.

Многие аутореактивные В-лимфоциты подлежат клональному уничтожению или становятся анергичными, поскольку они созревают в красном костном мозге. Отрицательный отбор в костном мозге происходит в том случае, если В-лимфоциты сталкиваются с высокими уровнями собственных антигенов — в растворимом состоянии или в качестве элементов мембран клеток. Однако, уничтожение В-клеток может происходить и в периферических лимфоидных органах. Поскольку В-лимфоциты распознают натуральный антиген, HLA-молекулы не принимают участие в любом из этих процессов. Следует отметить, что к собственным антигенам, присутствующим в относительно низких концентрациях, иммунная толерантность часто поддерживается только на уровне популяции Т-клеток. Этого достаточно для поддержания толерантности, так как данный механизм отклоняет помощь со стороны Т-хелперов, которая является необходимой для продукции аутоантител В-лимфоцитами.

§3. Основы противобактериального иммунитета

О механизмах противобактериального иммунитета подробно шла речь в предыдущих главах, поэтому здесь мы остановимся лишь на его ключевых моментах.

Основным механизмом противобактериального иммунитета является **фагоцитоз**, осуществляемый нейтрофилами и макрофагами. Как известно, нейтрофилы производят также секретируют факторы агрессии (**свободных радикалов, протеолитических ферментов, антивитаминов, антинутриентов**) в тканевую жидкость для уничтожения бактерий, по разным причинам избегнувших фагоцитоза.

Этапы фагоцитоза:

1. Распознавание объекта фагоцитоза и фиксация на нем фагоцита

Механизм подобного распознавания неспецифичен и основывается на взаимодействии специальных мембранных рецепторов фагоцитов с патогенезвязанными молекулярными шаблонами, входящими в состав поверхностных структур бактериальных клеток. Чаще всего в качестве молекулярных шаблонов выступают **липополисахариды, остатки маннозы и липотейхоевые кислоты**. При этом важным есть не сам факт наличия молекул того или другого шаблона на поверхности клетки, а плотность их распределения на том участке поверхности бактерии, с которой непосредственно взаимодействует фагоцит. Так, единичные остатки маннозы могут встречаться и на собственных клетках организма, особенно при частичной потере поверхностных экранирующих молекул. В то же время, на бактериальных клетках содержится огромное количество остатков маннозы, что позволяет фагоциту плотно фиксироваться на бактерии и создает достаточный по силе активационный сигнал для перестройки цитоскелета в месте фиксации объекта и последующей его **интернализации** (поглощения). Следует отметить, что даже при высокой плотности

экспрессии молекулярных шаблонов захват объектов, опосредованный их распознаванием, во многих случаях является недостаточно эффективным.

Для решения этой проблемы в процессе иммунного ответа для фагоцитов нарабатывается новый способ распознавания объектов — с помощью **опсоинов-антител**. Он состоит в синтезе специфических антител к многочисленным и разнообразным поверхностным молекулам бактериальных клеток (антигенам). Синтезированные иммуноглобулины, фиксируясь своими антигенсвязывающими центрами на поверхностных молекулах (т.е. осуществляя специфическое распознавание), густо покрывают поверхность бактериальной клетки, "визуализируя" ее для фагоцитов.

Способность к опсонизации обусловлена уникальной структурой антител. Молекула иммуноглобулинов имеет два полюса: на одном из них располагается антигенсвязывающий сайт (**Fab-фрагмент**), специфический по своей пространственной структуре, а на другом — так называемый Fc-участок, идентичный у всех антител. При этом Fab-фрагмент привлекается к взаимодействию с антигеном бактериальной клетки, а **Fc-участок** молекулы оказывается ориентированным наружу и является вполне удобной мишенью для распознавания фагоцитом, тем более, что последний имеет в своем распоряжении соответствующие рецепторы (так называемые Fc-рецепторы). Таким образом антитела выполняют роль своеобразных "адаптеров", трансформируя уникальный антигенный спектр патогена в однообразный набор собственных Fc-участков, доступный для распознавания фагоцитами. Исходя из физико-химических представлений, взаимодействие рецепторов фагоцитов с опсоинами является более эффективным, нежели с молекулярными шаблонами, так как первые — собственные молекулы, а вторые — молекулы патогена.

Поскольку между опсоинами и рецепторами макрофагов существует определенная комплементарность (пространственное и физико-химическое взаимодействие), сам механизм фиксации фагоцита на объекте фагоцитоза получил название **zipперного** и напоминает действие замка-молнии.

2. Поглощение (интернализация) объекта фагоцитоза

Поглощение объекта фагоцитоза инициируется активационными сигналами, которые поступают внутрь фагоцитирующей клетки при взаимодействии ее рецепторов с опсоинами или молекулярными шаблонами. В основе процесса поглощения лежит перестройка цитоскелета фагоцита, который, как известно, определяет форму клетки. В результате подобной перестройки происходит втягивание (**инвагинация**) того участка мембраны, на котором фиксирован патоген. Таким образом последний поглощается все глубже внутрь цитоплазмы, пока не настанет момент, когда мембрана над ним сомкнется и он окажется окруженным своеобразным мембранным мешком, получившим название фагоцитарной вакуоли, или **фагосомы**. Важно отметить, что в фагосомах бактериальные клетки остаются вполне жизнеспособными. Снижение pH среды за счет усиленной работы протонных насосов, содержащихся в мембране фагосомы, чаще всего приводит лишь к инактивации микроорганизмов. Для их полного уничтожения необходимо поступление факторов агрессии, сконцентрированных в других органеллах, называемых **лизосомами**. Подобные механизмы составляют субстрат последующего этапа фагоцитоза.

3. Слияние фагосом с первичными лизосомами фагоцитов и разрушение патогена

Первичными называют лизосомы, содержащие факторы агрессии, но лишенные объекта фагоцитоза. При слиянии с фагосомами первичные лизосомы трансформируются в **фаголизосомы**, или вторичные лизосомы. Именно здесь с помощью как кислород-зависимых, так и кислород-независимых механизмов осуществляется деструкция захваченного патогена. К кислород-зависимым механизмам микробицидности фагоцитов относят повреждения патогенов с помощью **супероксиданиона, синглетного кислорода, гидроксильного аниона, перекиси водорода, иона хлора и гипохлорной кислоты (НСЮ)**. Следует отметить, что действие двух последних компонентов во многом аналогично действию хлорной извести (NaClO). К кислород-независимым механизмам относят эффекты **лактоферрина, лизоцима, катионных белков, катепсинов, дефензинов и протеиназ**, в основном направленных на грамположительные бактерии и оснoвывающихся на повреждении клеточной стенки и нарушении некоторых важных метаболических процессов.

4. Экзоцитоз фрагментов разрушенного патогена

Когда захваченная бактериальная клетка окажется полностью разрушенной на мелкие фрагменты, ее остатки удаляются из фагоцита путем **экзоцитоза**. При этом пептиды некоторых антигенов транспортируются на поверхность клетки, где связываются с молекулами гистосовместимости II класса, т.е. происходит подготовка к осуществлению антигенной презентации, которая обеспечивает как инициацию иммунного ответа, так и его дальнейшее поддержание. В этом заключается преемственность иммунных реакций, поскольку реализация механизмов, первично повреждающих патоген, одновременно является предпосылкой для включения дальнейших процессов, направленных на повышение качества механизмов противомикробной защиты.

Поскольку фагоцитоз является наиболее эффективным компонентом противобактериального ответа, защитные механизмы, осуществляемые бактериальными клетками, в основном направлены на данное звено. Речь идет о разных патоген-опосредованных реакциях, нарушающих третий этап фагоцитоза, поскольку это одновременно и важнейший, и наиболее чувствительный его механизм:

1. Блокада фаголизосомального слияния, что позволяет микроорганизму персистировать в фагосомах, которые, как известно, лишены факторов агрессии. Особенно эффективно этот механизм осуществляется микобактериями.
2. Резистентность к действию лизосомальных ферментов; довольно высокая у стафилококков и гонококков.
3. Способность быстро покидать фагосомы еще до момента их слияния с первичными лизосомами. Этим свойством наделены шигеллы и риккетсии.

В противобактериальном иммунитете кроме фагоцитов активное участие принимают и другие факторы врожденной резистентности: **лизоцим, компонент, С-реактивный белок, естественные антитела** и т.д. Порядок вовлечения тех или иных факторов определяется свойствами поверхностных структур бактериальных клеток.

Как известно, различают **грамположительные** и **грамотрицательные** бактерии, имеющие принципиальные различия в структуре поверхностных молекул. Грамположительные бактерии имеют мощную клеточную стенку, образованную трехмерной решеткой **муреина**. В связи с этим они чувствительны к действию **лизоцима**, который наделен активностью мурамидазы — фермента, разрушающего мурейн. Грамотрицательные бактерии имеют сравнительно тонкую клеточную стенку, представленную двумерной решеткой муреина, экранированного липидсодержащей мембраноподобной структурой. Таким образом, лизоцим лишен доступа к клеточной стенке грамотрицательных бактерий, которая, в сущности, более чувствительна к его действию, поскольку является однослойной структурой. В то же время, липополисахариды мембраноподобного слоя способны активировать **каскад комплемента по альтернативному пути**. С другой стороны, к поверхностным остаткам маннозы возможно присоединение **маннозосвязывающего протеина**, который также наделен способностью активировать комплемент. В любом случае, активация комплемента приводит к формированию патологических пор в экранирующей мембраноподобной структуре и к последующим ее локальным деструкциям, обусловленных как осмотическими процессами, так и эстеразной активностью самих компонентов комплемента. Через образованные дефекты лизоцим получает доступ к клеточной стенке и наносит последующий цитолитический удар. В результате разрушения клеточной стенки оголяется цитолемма бактериальной клетки, содержащая большое количество фосфорилхолина и лецитина, к которым возможно присоединение **C-реактивного белка**. Последний активирует каскад комплемента по классическому пути. Образование патологических пор в мембране бактерии является завершающим цитолитическим ударом. Таким образом, грамотрицательные бактерии более стойкие к действию факторов врожденной резистентности и требуют осуществления довольно сложных реакций для своей нейтрализации.

На примере обезвреживания грамотрицательных бактерий ярко демонстрируются сложные механизмы взаимодействия разных факторов врожденного иммунитета в процессе осуществления реакций противобактериальной защиты, а также обосновывается необходимость наличия большого количества качественно различных факторов. С этим связана некоторая громоздкость реакций естественного иммунитета, что не всегда экономично и эффективно.

Роль иммунокомпетентных клеток в осуществлении противобактериальной защиты заключается в синтезе **специфических антител** (гуморальные реакции, регулированные Т-хелперами 2 типа) и армировании макрофагов, в **реакциях антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности**, для чего необходимо формирование специфических Т-хелперов 1 типа. Поэтому иммунный ответ на бактериальные антигены реализуется преимущественно по **гуморальному пути**, но не исчерпывается им.

В то же время, на тип иммунного ответа существенным образом влияют свойства патогена, в частности, эффективность его противодействия фагоцитозу. В случае незавершенности фагоцитоза бактерии ведут себя как внутриклеточные паразиты, поэтому удельный вес клеточных иммунных реакций,

регулируемых Т-хелперами 1 типа, возрастает. Особенно он велик при бактериальных инфекциях, вызывающих развитие гранулематозного процесса (туберкулез, лепра, сифилис и прочие).

Возможность развития клинически манифестной бактериальной инфекции обусловлена наличием у бактериальных агентов факторов агрессии. Иммунные реакции прицельно направляют эффекторные механизмы противобактериальной защиты на факторы агрессии патогена, что значительно уменьшает вирулентность последнего.

Основные факторы патогенности бактериальных микроорганизмов:

1. Адгезины

Адгезины — это поверхностные молекулы белковой природы, которые обеспечивают прикрепление (адгезию) микроорганизма к рецепторам эпителия барьерных органов, т.е. содействуют формированию входных ворот инфекции. **Секреторные иммуноглобулины класса А (sIgA)** способны специфически связывать именно те поверхностные молекулы бактерий, которые наделены свойствами адгезинов, что обеспечивает устранение входных ворот инфекции. Кроме того, рецепторы на поверхности эпителиальных клеток содержатся в ограниченном количестве, поэтому сохранение **нормального биоценоза** барьерных органов чаще всего является залогом надежной профилактики бактериальных инфекций.

2. Капсула

Капсула бактериальных клеток является сравнительно тонким поверхностным слоем полисахаридной или полипептидной природы. Наличие капсулы существенным образом затрудняет начальные этапы распознавания бактерий:

- а) капсулы экранируют бактериальные структуры, активирующие систему комплемента, а также структуры, распознающиеся иммунокомпетентными клетками;
- б) гидрофильность капсул затрудняет их поглощение фагоцитами, а само капсульное вещество защищает бактерию от действия лизосомальных ферментов и токсических пероксидов фагоцитирующих клеток;
- в) большое значение имеет легкое отделение капсул от поверхности бактерий, в связи с чем при взаимодействии с подобными субстанциями фагоциты оказываются ложно связанными.

3. Подвижность

Наличие жгутиков обуславливает активную подвижность микроорганизмов, которая обеспечивает быстрое преодоление защитных барьеров (например, зоны низкого рН желудочного содержимого) и эффективное проникновение в межклеточные щели. Антитела, направленные против антигенов жгутиков, иммобилизируют бактериальные микроорганизмы.

4. Токсины

Различают два типа бактериальных токсинов: **экзотоксины** — субстанции, целенаправленно секретированные бактериями во внутреннюю среду макроорганизма, и **эндотоксины** — фрагменты поверхностных структур бактериальных клеток преимущественно липополисахаридной природы, высвобождаемые при разрушении микроорганизмов под влиянием факторов иммунной агрессии.

Экзотоксины проявляют высокую иммуногенность и вызывают образование специфических нейтрализующих антител, называемых **антитоксинами**. Особенно высокую биологическую активность имеют экзотоксины возбудителей ботулизма, столбняка, холеры, дифтерии. При указанных инфекциях для адекватной защиты необходим синтез специфических антител как против антигенов бактериальных клеток (**антибактериальный иммунитет**), так и против антигенов экзотоксинов (**антитоксический иммунитет**).

Бактериальные **эндотоксины** проявляют сравнительно слабое иммуногенное действие, а иммунные сыворотки не способны полностью блокировать их токсические эффекты, связанные преимущественно с генерализованным высвобождением биологически активных веществ различной природы. Нейтрализация эндотоксинов происходит за счет деятельности фагоцитов, в частности, макрофагов селезенки и печени. Эти клетки содержат так называемые **рецепторы к бактериальным липополисахаридам (rLPS)**, с помощью которых они "вылавливают" циркулирующие эндотоксины из кровеносного русла и расщепляют их до мономеров.

5. Экзоферменты

Способность бактериальных клеток секретировать некоторые ферменты во внутреннюю среду организма (лецитиназу, гиалуронидазу, коллагеназу и т.п.) значительно повышает их инвазивные свойства и увеличивает скорость преодоления слизистых, соединительнотканых и других барьеров. Связывание экзоферментов со специфическими антителами приводит к инаktivации первых, поскольку в результате формирования иммунного комплекса или непосредственно блокируются их активные центры, или изменяется их пространственная организация в связи с конформационной перестройкой всей молекулы. В дальнейшем образованные иммунные комплексы захватываются фагоцитирующими клетками.

6. Споры

Некоторые бактерии, называемые **бациллами**, под действием неблагоприятных факторов способны образовывать споры. В таком состоянии микроорганизм может долго находиться во внешней среде, не проявляя никаких признаков жизнедеятельности. Классическими примерами спорообразующих бактерий являются возбудители сибирской язвы и столбняка. Следует отметить, что споры резистентны и к действию иммунных факторов. С другой стороны, развитие манифестной инфекции возможно лишь в случае выхода микроорганизма из состояния споры в обычную вегетативную форму, вполне чувствительную к действию факторов иммунной защиты. /-:

Таким образом, надежным средством защиты почти против всех факторов агрессии бактерий являются специфические антитела, что объясняет высокую эффективность **иммуноглобулинотерапии** при бактериальных инфекциях. В связи с важной ролью фагоцитоза, эффективными являются также иммунотропные препараты, усиливающие фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. При бактериальных инфекциях, характеризующихся внутриклеточным размножением патогена (например, туберкулёз), возможно использование препаратов, усиливающих клеточный иммунитет.

§4. Основы противовирусного иммунитета

1. Общие положения

Особый интерес к иммунологии вирусных инфекций вызван уникальной характеристикой биологии их возбудителей. Вирус — облигатный внутриклеточный паразит, использующий для синтеза своих белков биохимический аппарат клетки-хозяина. В состав вируса входит **нуклеиновая кислота**, запакованная в белковую оболочку, которая называется **капсидом (простые вирусы)**. У **сложных вирусов** указанные структуры дополнительно окружаются **мембраноподобной оболочкой**.

Большинство патогенных вирусов проникает в организм человека через слизистые оболочки или попадает непосредственно в кровеносное русло. Кожа и слизистые — основные естественные барьеры для вирусного вторжения. К химическим барьерам относят желудочный сок и желчь, которые быстро уничтожают чувствительные к ним вирусы. После преодоления этих барьеров вирус размножается в первичном очаге и отсюда распространяется по всему организму, вызывая те или иные клинические проявления инфекции. Конечный результат болезни зависит от функциональной активности защитных механизмов организма, в первую очередь, факторов врождённой резистентности (схема 4).

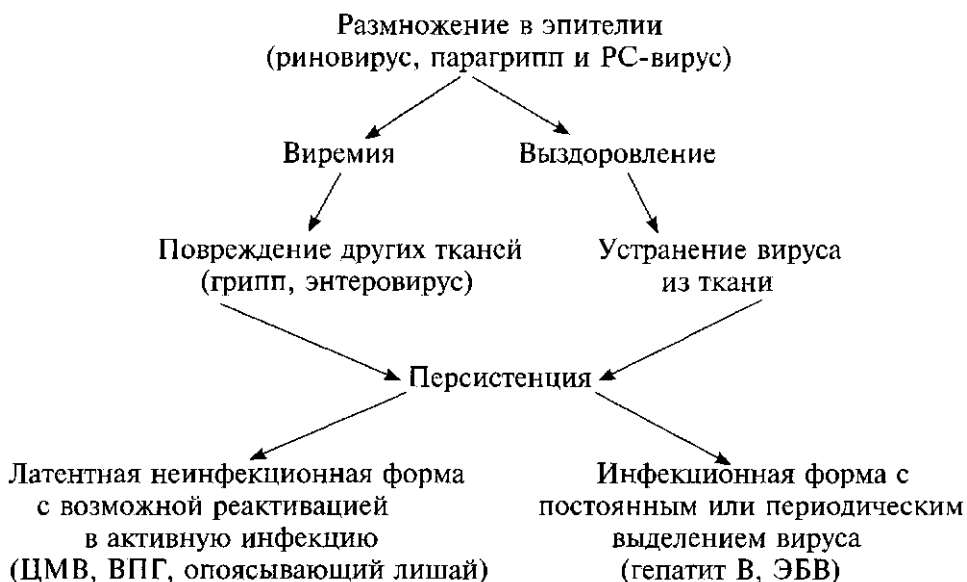


Схема 4. Варианты последствий вирусных инфекций после репликативной стадии

2. Роль факторов врожденного иммунитета против вирусной инфекции

Организм человека может быть **естественнорезистентным**, **естественновосприимчивым** или **специфически иммунным** к развитию той или иной вирусной инфекции.

В **естественнорезистентном** организме исключена возможность развития даже одного цикла репродукции вируса вследствие неспособности клеток такого организма обеспечить проникновение и депротенизацию вируса. Не происходит высвобождение вирусной нуклеиновой кислоты и размножения вируса. Указанная резистентность связана с отсутствием специфического клеточного рецептора для фиксации данного вируса. Так, например, отсутствие зрелых В-лимфоцитов у детей с болезнью Брутона делает невозможным инфицирование этих клеток вирусом Епштейна-Барр (ЭБВ). В то же время, человек невосприимчив ко многим вирусным инфекциям животных.

В **естественновосприимчивом** организме сначала не развивается специфический иммунный ответ, опосредствованный антителами и Т-лимфоцитами. Основная роль предоставляется факторам врожденной резистентности, а также физиологическим защитным реакциям. Так, повышение температуры тела стимулирует высвобождение интерферона и останавливает размножение вируса. Собственно иммунные факторы привлекаются только на 5-6 сутки инфекции.

В **специфически иммунном** организме главную роль в защите организма от вирусной инфекции играют специфические Т-лимфоциты и антитела (иммуноглобулины классов А, G, М), которые привлекаются сразу же после поступления вируса. При респираторных и кишечных вирусных инфекциях важным является местный иммунитет, а именно — секреторный IgА. У этого иммуноглобулина повышена авидность к вирусам, поэтому он эффективно предупреждает рецидивы инфекции у входных ворот. IgМ и IgG принимают участие в нейтрализации вирусов и их токсичных компонентов в крови.

Тяжесть течения вирусных инфекций зависит от функциональной активности факторов врожденной резистентности. Различия в течении вирусных инфекций определяются лишь в первые дни, когда еще не работают механизмы иммунитета (схема 5).

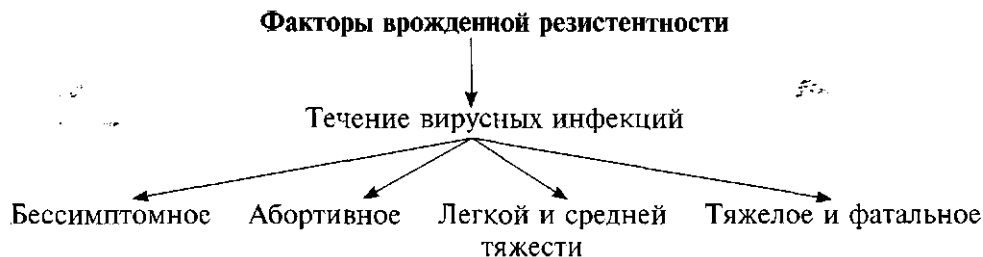


Схема 5. Влияние факторе врождённого иммунитета на течение вирусной инфекции

После проникновения в клетку вирус "снимает" свою оболочку, высвобождая нуклеиновую кислоту, которая либо встраивается в геном хозяина (ДНК-вирусы), либо угнетает транскрипцию клеточной ДНК, оставаясь в цитоплазме (преимущественно РНК-вирусы). В инфицированной клетке происходит репликация вирусного генома и сборка новых вирусов. При этом на ее мембране появляются молекулы вируса (патогенсвязанные шаблоны), которые становятся доступными для распознавания факторами врожденной резистентности. Последние обеспечивают первичное разрушение скомпрометированной клетки и осуществляют презентацию вирусных антигенов Т-хелперам, привлекая иммунные механизмы. Не исключено, что некоторым инфицированным клеткам удастся погибнуть путем апоптоза. Остатки таких клеток захватываются антигенпрезентирующими клетками (АПК), которые и инициируют иммунный ответ. После воспроизведения вирусного потомства клетки могут гибнуть путем некроза в связи с истощением внутренних ресурсов, что также вовлекает антигенпрезентирующие клетки (прежде всего, макрофаги и дендритные клетки). Кроме того, вирусы могут поражать сами антигенпрезентирующие клетки. В таком случае поражённые клетки экспрессируют два типа комплексов — HLA II-иммуногенный пептид и HLA I-иммуногенный пептид. С помощью первого АПК инициируют иммунный ответ, а с помощью второго направляют его эффекторный механизм на свое разрушение.

Врожденная противовирусная защита реализуется при посредничестве двух компонентов: **гуморального** (интерфероны, комплемент) и **клеточного** (естественные киллеры и макрофаги) (рис. 39).

Гуморальные факторы:

1. ИФН- α и ИФН- β синтезируются в инфицированной клетке и осуществляют противовирусную защиту соседних клеток путем активации генов с антивирусной активностью и последующим разрушением вирусной РНК. ИФН- γ выполняет роль иммунного цитокина, активируя макрофаги и естественные киллеры для осуществления противовирусной защиты.

2. Комплемент:

- вирус активирует комплемент классическим и альтернативным путями;
- комплемент осуществляет виролиз (лизис вируса) при условии высокой плотности экспрессии поверхностных антигенов вируса;
- компоненты комплемента опсонизируют вирус перед фагоцитозом;
- принимает участие в реакциях антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Клеточные факторы:

1. **Естественные (натуральные) киллеры (ЕК)** принадлежат к фракции больших гранулярных лимфоцитов, составляющих 5% лимфоузлов периферической крови. ЕК присуща спонтанная клеточно-опосредованная цитотоксичность относительно вирусинфицированных клеток. Естественные киллеры при распознавании мишеней не ограничены молекулами главного комплекса гистосовместимости и поэтому могут разрушать вирусинфицированные клетки, блокирующие экспрессию этих молекул. Так, при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции ЕК являются главным эффекторным механизмом защиты.

2. Макрофаги.

Роль макрофагов в противовирусной защите:

- оказывают прямой цитотоксический эффект по отношению к клеткам, зараженным РНК-вирусами (краснуха, клещевой энцефалит, грипп, паротит) и ДНК-вирусами (вирусы натуральной оспы и контагиозного моллюска);
- являются местом латентной персистенции для возбудителей; в последующем может развиваться вторичная вирусемия и заражение других клеток;
- являются местом продукции дочерних вирусов при ВИЧ-инфекции.

3. Связь врожденного и приобретённого противовирусного иммунитета

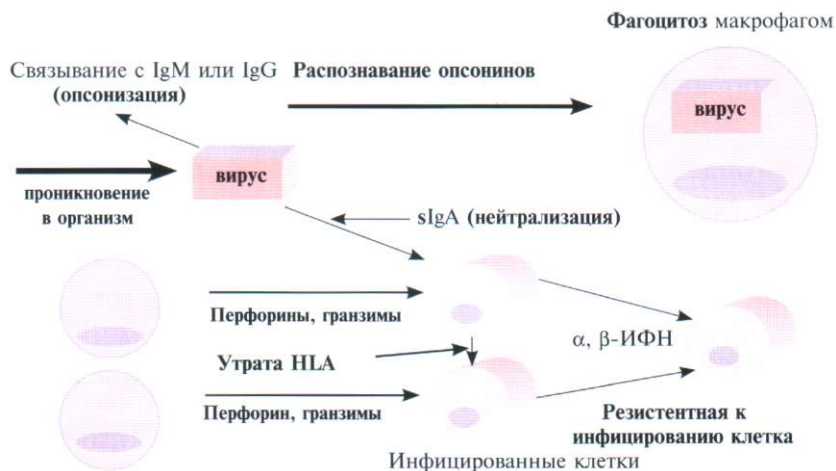


Рис. 39. Принципиальная схема противовирусного иммунитета

На рисунке показано, что в случае проникновения вируса через слизистые происходит связывание его вирионов с sIgA, что приводит к **нейтрализации** патогена. Если же вирус преодолел барьер, образованный sIgA, и проник в клетки, последние поддаются атаке со стороны специфических **цитотоксических Т-лимфоцитов**. Некоторые инфицированные клетки прекращают экспрессию молекул HLA I, что является защитным механизмом от Т-киллеров. Однако в этом случае они становятся удобной мишенью для **естественных киллеров**. При парентеральном проникновении вируса последний связывается специфическими IgM и IgG, выступающими в роли **опсонин**. Опсонины образованных иммунных комплексов распознаются **макрофагами**, которые фагоцитируют патогены.

4. Факторы приобретённого противовирусного иммунитета

1. Гуморальные иммунные реакции

Типы противовирусных антител.

- нейтрализующие антитела оказывают протективный эффект, связывая вирус и угнетая его активность;

- **блокирующие** антитела предупреждают взаимодействие возбудителя с рецепторами клеток;
- **комплементсвязывающие** антитела принимают участие в комплемент-зависимом цитолизе зараженных клеток и в разрушении вирусных оболочек;
- **антитела**, принимающие участие в реакциях **антителозависимой клеточно-опосредованной цито-токсичности**, обусловленной взаимодействием антител с экспрессированными на мембране клетки вирусными антигенами с участием комплемента и макрофагов.

Невосприимчивость к вирусным инфекциям обусловлена именно наличием антител. ^Вакцинопрофилактика наиболее эффективна при возбудителях со стабильным антигенным составом и ограниченным числом серотипов (вирусы кори, краснухи, ветряной оспы, эпидпаротита, гепатита В).

2. Клеточные иммунные реакции — важнейший механизм элиминации возбудителя вирусной инфекции.

- **Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)** с фенотипом CD8+ распознают и уничтожают клетки-мишени, содержащие комплексы антигенов первого класса гистосовместимости с вирусными пептидами;
- **Т-хелперы первого типа** индуцируют дифференцирование и пролиферацию ЦТЛ, а также активируют эти клетки. Благодаря частичному совместительству функций Т-клеток II типа, Т-хелперы I также содействуют размножению антителосинтезирующих клеток.

5. Заражение иммунокомпетентных клеток вирусами

Заражение вирусами иммунокомпетентных клеток и нарушение их функциональных свойств — основной механизм иммунодефицита при вирусных инфекциях. Вирусные агенты способны поражать самые разнообразные клетки иммунной системы:

- вирусы гриппа, простого герпеса, полиомиелита, кори — нарушают функциональную активность Т-клеток (их ответ на митогены);
- вирус иммунодефицита человека инфицирует Т-хелперы (CD4+Т-лимфоциты);
- вирус Эпштейна-Барр (ЕВ) поражает В-лимфоциты;
- Т-лимфотропный вирус человека заражает Т-лимфоциты;
- ВИЧ и ЦМВ персистируют в макрофагах.

6. Роль вирусиндуцированного цитокинового дисбаланса в развитии и прогрессировании вирусной инфекции

Цитокины, продуцируемые Т-хелперами первого типа (γ -ИФН, ИЛ-2), усиливают клеточный иммунитет, при котором активируются клетки с CD8+ рецепторами — Т-киллеры. Некоторые вирусные гены, имея сходство с генами

хозяина, облегчают репликацию вируса. Эти гены кодируют белки, которые используются вирусами для противодействия иммунным реакциям организма.

Варианты противодействия иммунной системе со стороны вирусов:

I. Синтез цитокиноподобных молекул, которые нарушают эффективный цитокиновый баланс при иммунном ответе:

- Вирус Эпштейна-Барр кодирует белок, аналогичный клеточному цитокину ИЛ-10. Как известно, этот цитокин является отрицательным регулятором ИЛ-12 и усиливает пролиферацию В-лимфоцитов. Вирусный ИЛ-10 в 100 раз более активен, чем клеточный ИЛ-10;
- Вирусы герпеса VIII типа содержат гены белков, аналогичных хемокинам и человеческому ИЛ-6;
- ЦМВ кодирует аминокислотную последовательность, гомологичную хемокинам β -класса.

II. Кодирование растворимого рецептора, гомологичного клеточным цитокиновым рецепторам. При этом значительная часть цитокинов используется на взаимодействие с псевдорецепторами.

- 1) γ -группа вируса герпеса продуцирует рецептор к ИФН;
- 2) вирус вакцины оспы кодирует рецептор к α/β ИФН;
- 3) в геноме ЦМВ закодированы три гомолога рецепторов цитокинов;
- 4) вирус герпеса 8 типа имеет ген, продукт которого тропен к ИЛ-8.

III. Кодирование белков, ингибирующих цитокины:

- 1) аденовирусы имеют четыре гена, в которых закодирован антагонистический механизм относительно действия фактора некроза опухоли- α . Вирусы содержат РНК-гены, продукты которых блокируют противовирусное действие ИФН;
- 2) вирус кори связывается с CD46, блокируя продукцию моноцитами цитокина ИЛ12, что может привести к генерализованной иммуносупрессии;
- 3) вирус герпеса нарушает процесс презентации антигена молекулами HLA I класса;
- 4) ЦМВ имеет ген, гомологичный антигенам HLA I класса. Пораженная клетка не распознается ЕК, которые в норме вызывают лизис клеток, не содержащих на своей поверхности молекул гистосовместимости I класса.

Цитокины и ВИЧ-инфекция. На начальной стадии ВИЧ-инфекции происходит нарушение нормального баланса цитокинов. У ВИЧ-инфицированных в начале «клинической» стадии болезни отмечаются своеобразные, изменения в процессе продуцирования цитокинов, а именно — переход на преимущественную продукцию Th 2 типа вместо Th 1 типа. Поэтому уровень Th 2-цитокинов (ИЛ 4, 5, 6, 10) повышается, а Th 1 — соответственно снижается. Эти сдвиги в синтезе цитокинов во многом обуславливают такие проявления ВИЧ-инфекции, как лимфоцитоз, неврологические поражения, истощение, и содействуют проникновению ВИЧ в CD4+T-клетки и лимфоузлы, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию иммуносупрессии и к развитию оппортунистических инфекций.

7. Иммунопатология при вирусных инфекциях

Среди иммунопатологических нарушений, имеющих место при вирусных инфекциях, следует выделить иммунокомплексные и аутоиммунные реакции, а также хронизацию инфекции вследствие преждевременной диссоциации иммунных комплексов.

I. Болезни иммунных комплексов

При вирусемии формируются иммунные комплексы, которые циркулируют по всему организму, могут депонироваться в тканях и вызывать воспалительный процесс (ЦМВ, ЭВБ, гепатит В).

- 1) Врожденная ЦМВ-инфекция сопровождается депонированием иммунных комплексов в почках и развитием нефропатии.
- 2) При гепатите В формируются иммунные комплексы, провоцирующие развитие артритов, васкулитов, гломерулонефрита, паротита.

Антитела могут вырабатываться на измененные под действием вируса клеточные структуры. Поскольку у таких клеток сохраняется морфологическое сходство с нормальными клетками, возможно возникновение и дальнейшее развитие аутоиммунных реакций. А при утрате контроля над ими — аутоиммунного процесса. Изменение пространственной структуры противовирусных антител может вызвать продукцию аутоантител к собственным иммуноглобулинам — так называемых **антиидиотипических** антител, которые образуются в небольших количествах и в норме.

II. Повреждение тканей вследствие активации противовирусного иммунитета.

При инфицировании вирусом гепатита В сам возбудитель непосредственно не вызывает гибели клеток печени. Гепатоциты разрушаются вследствие активации цитотоксических реакций, обусловленных CD8+Т-клетками. Экспериментальное заражение взрослых мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита приводит к их гибели, а у животных с иммуносупрессией развивается толерантность к этому вирусу или же хронизация процесса.

III. Самозаражение организма после диссоциации комплекса "вирус + антитело" и формирование хронической инфекции.

Излишек антител не всегда усиливает вирусинактивирующий эффект. Продолжительно циркулирующие иммунные комплексы могут приводить к заражению новых клеток вследствие высвобождения связанных вирусов. Комплексы IgG-вирус могут обуславливать заражение фагоцитов, которые их захватывают.

8. Механизмы, с помощью которых вирусы избегают специфического действия иммунной системы

1. **Интеграция вируса** в геном обеспечивает его длительную персистенцию и возможность инфицирования соседних клеток и их дочерних популяций.
2. **Межклеточная передача** вируса от клетки к клетке без вирусемии (герпес-вирус).

3. Заражение клеток, которые **не подлежат иммунному надзору** (нейронов, клеток хрусталика). При этом на мембранах инфицированных клеток отсутствует комплекс "HLA-вирусный пептид".
4. **Угнетение экспрессии** комплекса "HLA-вирусный пептид" (аденовирус).
5. **Антигенные мутации** в структуре белка gp-120 приводят к утрате способности ранее синтезированных антител связывать мутативные вирусы иммунодефицита человека.

9. Иммунология вирусных инфекций герпетической группы

Особое место в иммунологии вирусных инфекций занимает герпетическая группа оппортунистических вирусов. Термин "оппортунистический" употребляется в тех случаях, когда возбудитель пожизненно персистирует в организме человека без клинических проявлений инфекции, активируясь лишь при иммуносупрессии. От 60 до 95% население земного шара инфицировано одним или несколькими типами вируса герпеса. У иммунокомпетентных лиц инфекция существует в латентной форме. При наличии того ли иного нарушения в иммунной системе возможна реактивация инфекции. Некоторые из этих вирусов поражают клетки иммунной системы. Вопрос о причинно-следственных взаимоотношениях между герпесвирусной инфекцией и иммуносупрессией всё ещё остаётся невыясненным. Согласно одному взгляду, сначала происходит ослабление иммунитета под влиянием различных факторов, а в последующем — реактивация латентной вирусной инфекции, согласно другому — сначала имеет место поражение вирусами клеток иммунной системы, что в дальнейшем приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности.

Разнообразие клинических проявлений герпесвирусной инфекции обусловлена состоянием больного и особенностями конкретного вируса, а именно — его тропностью к определенным тканям. Первичное инфицирование вирусами сопровождается их репликацией в месте инвазии, а в дальнейшем происходит перемещение возбудителей периневрально или гематогенно. При снижении иммунитета происходит реактивация вирусной инфекции. Вирусы мигрируют периневрально в органы и ткани, вызывая специфическое поражение. В группе больных СПИДом в 80-х годах была документально зафиксирована связь между степенью иммуносупрессии и активацией оппортунистических инфекций:

- при количестве CD4⁺Т-лимфоцитов в 1мл крови меньше 500 клеток развиваются герпетические инфекции (герпес простой и опоясывающий), кандидоз;
- при количестве CD4⁺Т-лимфоцитов меньше 400 клеток в 1 мл — саркома Капоши (герпес вирус VIII типа), туберкулез;
- при количестве CD4⁺Т-лимфоцитов меньше 200-100 клеток в 1 мл — токсоплазмоз, криптококкоз, реактивация цитомегаловирусной инфекции, атипичный микобактериоз, первичная лимфома головного мозга. Эти данные свидетельствуют о том, что наиболее низкую вирулентность среди различных герпесвирусов имеет цитомегаловирус.

Клиническая классификация вирусов герпетической природы приведена в таблице 10.

Таблица 10. Клиническая классификация герпес-вирусов

Тип герпес-вируса	Острые заболевания	Рецидивирующие заболевание
Вирус простого герпеса I типа	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит	Герпес слизистой носа, кератоконъюнктивит
Вирус простого герпеса II типа	Генитальный герпес, герпес новорожденных, диссеминированный герпес	Генитальный герпес
Вирус <i>Varicella zoster</i>	Ветряная оспа, диссеминированная ветряная оспа	Опоясывающий лишай
Вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз, В-клеточная лимфопролиферация	Хронический мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфо-пролиферативные заболевания
Цитомегаловирус	Врожденные аномалии плода, цитомегалия при иммунодефицитах, мононуклеозоподобное заболевание	Цитомегалия (гепатит, пневмония, энцефалит после трансплантации органов), хореоретинит и нейроинфекция при СПИДе
Вирус герпеса VI типа	Эритема новорожденных	Системные болезни после трансплантации органов
Вирус герпеса VII типа	Внезапная экзантема грудных детей	Синдром хронической усталости, злокачественные новообразования
Вирус герпеса VIII типа	Саркома Капоши	–

Причины реактивации герпесвирусных инфекций:

1. Респираторные инфекции.
2. Продолжительное течение бактериальных инфекций органов дыхания, пищеварения, мочеполовой сферы.
3. Иммуносупрессивная терапия (цитостатики, глюкокортикоиды).
4. Физические факторы: ионизирующее излучение, солнечные ожоги, переохлаждение.

5. Нарушение нейроэндокринной регуляции (стресс, переутомление).
6. СПИД.
7. Протозойные инвазии, гельминтозы, туберкулез.
8. Белково-энергетическая недостаточность.

На современном этапе в диагностике вирусов герпеса наиболее часто используются **серологическими методами** [определение антител классов **G, M** и **A**] и постановкой **полимеразной цепной реакции** (определение вирусной нуклеиновой кислоты). Различают качественный вариант ПЦР, позволяющий установить лишь сам факт наличия вируса, а также полуколичественный (+, ++, +++, +++++) и количественный варианты метода, позволяющие оценить степень вирусной репликации.

Выявление антител класса G указывает лишь на факт наличия вируса в организме (в текущий момент или в прошлом) и не отвечает на вопрос относительно клинического значения инфекции. Выявление вирусспецифических IgM указывает на острое заболевание или активацию латентной инфекции.

Антитела класса M могут быстро исчезать из циркуляции или, наоборот, продолжительное время находиться в кровяном русле и этим затруднять диагностику. Поэтому повышение титра специфических антител класса G в сыворотке более, чем в 2 раза, при исследовании дважды с интервалом в 3 недели зачастую является решающим в диагностике активной инфекции.

Следует указать, что у иммуносупрессированных пациентов серологические методы могут быть неинформативными. Даже в случаях активной инфекции у них не происходит синтеза IgM и мало продуцируется IgG-антител; поэтому любой титр следует рассматривать как такой, который указывает на риск активной инфекции.

Современным требованиям клинической практики отвечают два метода определения вирусных антигенов: при помощи **моноклональных антител** и с применением **генодиагностики**. Последняя основывается на амплификации вирусспецифической последовательности ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

9.1. Вирус простого герпеса I типа

Перинатальное заражение вирусом простого герпеса происходит во время прохождения плода по родовых путях матери. Избежать такого заражения можно при проведении кесаревого сечения. Однако, вследствие имеющихся дефектов в амниотической оболочке вирус способен инфицировать плод и внутриутробно. Поражения возникают через 5-10 суток после заражения. При рождении у таких детей отмечаются микроцефалия и органомегалия.

Всё же следует отметить, что внутриутробное инфицирование вирусом происходит редко, так как его проникновение через плаценту затруднено и требует наличия у беременной вирусемии. В то же время, вирусемия возникает лишь при первичном инфицировании, которое во время беременности мало

вероятно, так как женщины до детородного возраста обычно уже заражены вирусом простого герпеса.

Дети до 10 месяцев от первичного заражения этой инфекцией защищены пассивным иммунитетом (IgG), полученным от матери. Инфицированность населения вирусом простого герпеса I типа достигает 98%. Поэтому считают, что если в периферической крови взрослого человека отсутствуют антитела к герпесу, то он просто является естественно резистентным к этой инфекции.

Наличие высокого уровня специфических антител в крови людей, инфицированных вирусом герпеса I типа в детстве, не препятствует в последующем рецидивам инфекции. Причины дефектности иммунитета при этой инфекции не выяснены. Известно только, что иммунная система не способна обеспечить стерилизацию организма от вирусных агентов. Предполагают, что в данном случае имеет место низкая avidность вируснейтрализующих антител. Кроме того, установлено, что вирусы группы герпеса целенаправленно угнетают иммунную систему. Продолжительная персистенция вируса в организме человека связана с его внутриклеточным сохранением в нейронах чувствительных ганглиев. Потенциальные нейротропные свойства вирусов могут быть одной из важных причин, которые содействуют их долговременному латентному существованию в организме человека.

9.2. Цитомегаловирусная инфекция

Вирус цитомегалии является одним из наиболее распространенных паразитов человека, которые в интранатальной (латентной) форме гнездятся в слюнных железах и почках у значительной части детей и взрослых (65%-85%). ЦМВ способен поражать все органы и ткани в разнообразных сочетаниях, вызывать бессимптомное вирусонительство или же клинически развернутое заболевание. Важно, что ЦМВ способен инфицировать иммунокомпетентные клетки.

Клинические проявления имеют место, главным образом, у новорожденных, инфицированных трансплацентарно, и часто состоят в развитии смертельной цитомегалии, с которой связано до 1% случаев смертей новорожденных. У выживших детей развивается микроцефалия. Гистологически в почках, слюнных железах, легких и мозговой ткани зараженных находят характерные гигантские клетки (отсюда — название вируса).

В условиях иммунодепрессивной терапии происходит реактивация латентной ЦМВ-инфекции с развитием интерстициальной пневмонии. У детей до 2 лет и у пожилых людей может регистрироваться цитомегаловирусная инфекция, обусловленная нарушением или невозможностью иммунного реагирования. Местные и генерализованные поражения ЦМВ наблюдаются у пациентов с неопластическими процессами, СПИДом, на фоне иммуносупрессирующей терапии после трансплантации органов.

9.3. Ветряная оспа и опоясывающий лишай

Вирусу ветряной оспы присуща строго внутриклеточная локализация, поэтому он не обнаруживается в тканевой жидкости. В случаях первичного инфицирования вирус выявляют в везикулярной жидкости генерализованных пузырьковых высыпаний.

У тех, кто перенес ветряную оспу, формируется пожизненный иммунитет, что исключает возможность повторного заражения. Однако у некоторых переболевших формируется пожизненная латентная инфекция, при которой вирус на протяжении десятилетий находится в дорсальных ганглиях спинного мозга. В неблагоприятных условиях у взрослых с ветряной оспой в анамнезе возможно развитие опоясывающего лишая с сегментарными везикулёзными высыпаниями на коже. При этом возбудитель герпес-зостер высоко контагиозен для тех детей, которые не болели ветряной оспой. Поэтому группа взрослых (0,3-0,5%) с клиникой опоясывающего лишая является дополнительным резервуаром инфекции.

9.4. Эпштейна — Барр вирус

Первичное инфицирование детей Эпштейна-Барр вирусом (ЭБВ) до 5 лет сопровождается стертыми проявлениями болезни или является бессимптомным. Первый контакт с вирусом в подростковом или более старшем возрасте может вызвать заболевание, известное как инфекционный мононуклеоз. У иммунокомпетентных лиц Эпштейна-Барр вирусная инфекция существует в латентной форме в эпителии слизистой ротоглотки и в В-лимфоцитах. У иммунокомпрометированных лиц развиваются заболевания лимфопролиферативной природы или возникают специфические опухоли (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома).

Осложнения инфекционного мононуклеоза:

- менингит, энцефалит, синдром Гийена-Барре;
- гепатит (транзиторное повышение трансаминаз в плазме крови), некроз печени, синдром Рея;
- фарингеальная, трахеальная обструкция вследствие увеличения и отека тонзилл и аденоидов;
- гемолитическая или апластическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз и гемофагоцитоз.

Эпштейна-Барр вирус индуцирует образование аутоантител, что связано с первичным поражением В-лимфоцитов. При активной инфекции синтезируются криоглобулины, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам. Появление этих антител может иметь транзиторный характер. Возбудитель индуцирует появление популяции реактивных Т-клеток (атипичных лимфоцитов) (рис. 40), а также обеспечивает поликлональную активацию В-клеток и последующую дифференцировку их в плазмциты, секретирующие полиморфные антитела с низкой avidностью к этим вирусам.



Рис. 40. Атипичный мононуклеар

Эти гетерофильные антитела реагируют с эритроцитами животных, на чём основывается диагностический тест Пауля-Бунеля. Тест может быть отрицательным у 50% детей до 14 лет. Гетерофильные антитела циркулируют на протяжении 4-х месяцев. Атипичные лимфоциты могут также встречаться при ЦМВ-инфекции, гепатитах, гриппе, кори, но наиболее характерны они именно для инфекционного мононуклеоза.

Во время острой инфекции вырабатываются иммуноглобулины класса М к вирусному капсидному антигену (VCA) и к так называемому раннему антигену (EA), циркулируют они 2-3 недели. Антитела к нуклеарному антигену (EBNA) не определяются до выздоровления. При благоприятном исходе инфекции исчезают сначала IgG-антитела к EA-антигену (через 3 месяца), а затем — к VCA (через 1 год), но пожизненно циркулируют IgG-антитела к EBNA. Хронический инфекционный мононуклеоз диагностируют в том случае, если симптомы сохраняются больше 1 года или развиваются лимфомы. При этом в крови констатируют высокие титры антител класса G к антигенам VCA и EA (табл. 11).

Таблица 11. Серологические изменения при разных формах ЭБВ инфекции

Характер инфекции	Серологические данные
Острая инфекция	Специфические IgM к EA и VCA при отсутствии других антител, со второй недели — возрастание титров специфических IgG к EA и VCA
Перенесённая в прошлом инфекция	От 3 мес. до 1 года: специфические IgG к EA и VCA в уменьшающихся титрах на фоне относительно стабильного содержания IgG к EBNA После 1 года: специфические IgG к EBNA при отсутствии других АТ к возбудителю
Хроническая инфекция	Специфические IgG к VCA в стартово высоких и возрастающих титрах на фоне стартово высокого содержания IgG к EBNA
Обострение латентной инфекции	Специфические IgG к EA и VCA в возрастающих титрах

§5. Основы противогрибкового иммунитета

Грибы являются сравнительно редкой причиной инфекционных заболеваний человека. Во-первых, данный факт связан с необходимостью серьезного иммунного дефекта для развития клинически манифестных форм грибковых поражений. Но это не является единственной причиной указанной особенности. Дело в том, что из-за особенностей метаболизма клетки грибов зачастую не способны выдерживать конкуренцию со стороны бактериальной микрофлоры, заселяющей барьерные органы макроорганизма. Поэтому грибковые инфекции чаще всего развиваются после мощной антибиотикотерапии, направленной на уничтожение антагонистической бактериальной флоры.

Макрофаги и нейтрофилы играют основную роль в избавлении макроорганизма от грибковых патогенов (рис. 41). Распознавание клеток грибов макрофагами может осуществляться непосредственно, благодаря наличию на их поверхности рецепторов шаблонного распознавания (в частности, маннозсвязывающего рецептора). В то же время, нейтрофилы распознают патогены при участии опсонин — антител и компонентов системы комплемента. Опосредованное опсонинами связывание обеспечивается рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и рецепторами к комплементу CR-1 (распознают C3b и C4b) и CR-2 (связывают iC3b и C3d). Экспрессия и тех, и других рецепторов повышается под действием ИЛ-15 и ИЛ-4 и снижается при выбросе активных веществ фагоцитами.

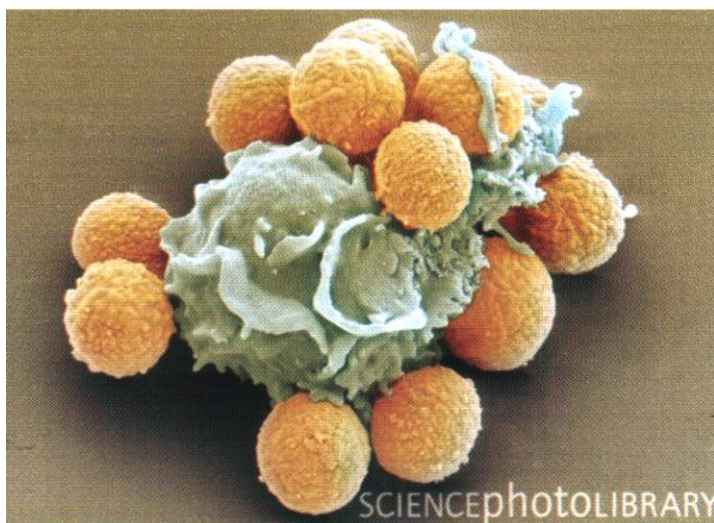


Рис. 41. Фагоцитоз макрофагом спор грибов

Непосредственный захват клеток грибов часто связан со значительными трудностями, обусловленными крупными размерами псевдогифы или истин-

ной гифы. Один фагоцит зачастую не способен захватить длинную нить, образованную грибковыми клетками. В таких случаях фагосома не формируется, а псевдоподии разных фагоцитов перекрещиваются друг с другом и совершают постепенное поглощение элементов гифы. При этом погружение патогена происходит за счёт компонентов цитоскелета (тубулиновых микротрубочек и микрофиламентов из G-актина).

Средства уничтожения захваченных грибковых клеток представлены активными метаболитами кислорода, галогенов, азота, многие из которых являются свободными радикалами. Подобные молекулы содержат неспаренный электрон на внешнем энергетическом уровне, поэтому являются мощными окислителями. Параллельно с **окислительными** в фагоцитах реализуются **неокислительные** механизмы повреждения патогена.

Деятельность ферментов, обеспечивающих синтез активных производных кислорода, стимулируется ГМ-КСФ, ИЛ-15 и ИФН- γ .

Система оксида азота фагоцитов в настоящее время рассматривается как один из основных фунгицидных механизмов. Индукция энзима **синтазы NO** происходит под влиянием ФНО- α и ИФН- γ . Первый цитокин продуцируется активированными фагоцитами и обеспечивает раннюю активацию фермента (до вовлечения иммунных механизмов). Второй, являясь продуктом Т-хелперов первого типа, многократно повышает литический потенциал армированных макрофагов. Угнетение системы оксида азота происходит под влиянием ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β . Первые два цитокина являются продуктами Т-хелперов второго типа, поэтому активация этих клеток способствует снижению противогрибкового потенциала иммунной системы. ТФР- β продуцируется макрофагами при сворачивании иммунных реакций.

Галогенпроизводные метаболиты фагоцитов образуются за счёт деятельности фермента **миелопероксидазы**. Дефицит этого энзима является одной из причин незавершённости фагоцитоза при грибковых инфекциях.

Ферментные системы синтеза свободных радикалов требуют наличия **ионов железа**. В то же время, железо является эссенциальным микроэлементом для грибковых паразитов. Поэтому, помимо прямого фунгицидного действия, окислительные системы оказывают и фунгистатический эффект, опосредованный через дефицит Fe^{2+} в очаге инфекции. Кроме этого, фагоциты секретируют лактоферрин, связывающий свободное железо, а ИФН- γ уменьшает доступ этого иона в клетки за счёт снижения экспрессии рецептора к трансферрину.

К неокислительным фунгицидным механизмам относятся **протеолитические ферменты** лизосомального аппарата фагоцитов, а также **дефензины, лизоцим, лактоферрин** и **низкий pH** в фаголизосомах.

Система комплемента на ранних этапах грибковых инфекций может активироваться как по **альтернативному** (например, за счёт зимозана дрожжевых грибов), так и по **лектиновому пути** (за счёт синтеза маннозосвязывающего протеина гепатоцитами), поскольку поверхность грибковых клеток содержит большое количество остатков маннозы. Позже (на 3-4 сутки) происходит реализация **классического пути** активации комплемента. Основанием для этого служит синтез специфических антител.

Роль **естественных киллеров** в механизмах противогрибковой защиты пока недостаточно изучена. Считают, что эти клетки могут как непосредственно взаимодействовать с грибковыми агентами, поскольку содержат лектиновые киллингаактивирующие рецепторы, так и обеспечивать инициацию клеточного противогрибкового ответа — за счёт секреции ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-2 они способны активировать развитие Th 1 реакций, которые усиливают фагоцитоз. Вряд ли ЕК обеспечивают постоянную регуляцию иммунного ответа, но они вполне способны направлять его в Th 1 русло на ранних стадиях инфекции.

Многочисленные исследования показали, что преимущественная активация **T-хелперов первого типа (Th 1)** ассоциируется с излечением от большинства грибковых инфекций. В то же время, повышенная активность **T-хелперов второго типа (Th 2)** ухудшает прогноз заболевания. Дело в том, что деятельность Th 2 приводит к подавлению активности Th 1-лимфоцитов, а значит, вызывает ослабление фагоцитоза — не происходит армирования иммунной системой макрофагов и нейтрофилов. Следует отметить, что роль T-хелперов второго типа при грибковой инфекции не является однозначной, так как синтез специфических антител обеспечивает более эффективное распознавание антигенов грибов клетками врождённой резистентности. Тем более, что ИФН- γ T-хелперов I существенно повышает экспрессию Fc-рецепторов на мембране фагоцитов. Поэтому при грибковых поражениях образуются оба типа хелперов, но для наиболее эффективного фунгицидного эффекта необходимо преобладание Th 1. Тем не менее, при реализации противогрибковых иммунных реакций иногда возникают периоды значительного преимущества Th 2. Это объясняется необходимостью контроля за избыточной деструктивной деятельностью фагоцитов, в ходе которой, как известно, поражаются и собственные ткани.

Основная функция **CD8⁺ T-лимфоцитов**, активированных цитокинами Th 1, состоит в уничтожении макрофагов с незавершённым фагоцитозом и с расположенными в цитоплазме клетками гриба. Как известно, T-киллеры рестриктированы по HLA I, и поэтому не в состоянии распознавать свободные грибковые клетки. Для того, чтобы активировались высокоспецифические, а значит, наиболее прицельно действующие цитотоксические лимфоциты, необходимо, чтобы патоген попал внутрь собственной клетки макроорганизма. В любой человеческой клетке работает специальная ферментативно-транспортная система, обеспечивающая экспрессию всех антигенов ("своих" и поступивших извне) на цитолемме в составе молекул HLA I. Таким образом клетка "отчитывается" черед иммунной системой об антигенном составе её внутренней среды. Грибы в большинстве случаев не являются внутриклеточными паразитами, поэтому их самостоятельная деятельность не приводит к включению в защиту T-киллеров. Но в организме есть клетки, которые сами активно захватывают различные объекты. Речь идёт о фагоцитах и дендритных клетках. За счёт деятельности подобных клеток становится возможной полноценная реализация клеточных механизмов иммунного ответа. Если фагоцитоз носит завершённый характер, то вовлечение T-киллеров является нецелесообразным, поскольку как цитотоксическая клетка макрофаг обладает гораздо более мощным по-

тенциалом, нежели $CD8^+$ Т-лимфоциты. Вместе с тем, многие виды грибов приспособились к фагоцитозу и обладают эффективными механизмами противодействия его заключительным фазам, наносящим непосредственное повреждение. В таком случае активированные цитотоксические Т-лимфоциты распознают специфические грибковые пептиды, содержащиеся на поверхности макрофагов в комплексе с HLA I и уничтожают клетки с незавершённым фагоцитозом. Так ценой гибели собственного фагоцита происходит уничтожение инфекционных агентов.

Кроме цитотоксического эффекта, $CD8^+$ Т-клетки путём синтеза ИФН- γ и ИЛ-2 стимулируют Т-хелперы первого типа и естественные киллеры, тем самым повышая эффективность фагоцитоза и угнетая Th 2 ответ.

γ/δ -Т-лимфоциты также способны к продукции ИФН- γ и стимуляции фагоцитоза. Особенность этих клеток заключается в том, что они самостоятельно распознают белки теплового шока (например, кандидные) и другие антигены, не нуждаясь в посредничестве антигенпредставляющих клеток.

При грибковых поражениях отмечается синтез специфических иммуноглобулинов всех классов. Секреция специфических **IgM** свидетельствует об остром периоде грибковой инфекции. В эксперименте доказано взаимодействие секреторных **IgA** с грибковыми протеиназами, маннанами поверхностных структур, белками теплового шока, дрожжевым киллерным токсином. Таким образом, эти антитела способны предотвращать патогенопосредованный лизис белков макроорганизма, препятствовать адгезии грибковых агентов и нарушать конкурентные отношения грибов с нормальной микрофлорой слизистых. Кроме этого, обнаружены иммуноглобулины, напоминающие рецептор к дрожжевому киллерному токсину, т.е. обладающие прямой фунгицидной активностью. Роль специфических **IgG** состоит в опсонизации грибковых клеток и активации комплемента по классическому пути. Часто обнаруживаются **IgE** к манновым и белковым антигенам грибов. Поскольку усиленная продукция IgE отражает активность Th 2, угнетающих противогрибковый клеточный иммунитет, обнаружение интенсивно растущего титра специфического иммуноглобулина E может служить прогностическим показателем неблагоприятного течения инфекции.

Принципиальная схема иммунного ответа при грибковых инфекциях представлена на рис. 42.

Как видно на рис. 42, макрофаги, совершая фагоцитоз грибковых патогенов, продуцируют ИЛ-12, что при последующей антигенной презентации обуславливает преимущественное формирование Т-хелперов I типа. В свою очередь, образованные Th 1 повторно активируют (армируют) макрофаги, естественные киллеры и нейтрофилы, существенно повышая их противомикробный потенциал посредством цитокиновой стимуляции (ИЛ-2 и ИФН- γ). Важно отметить, что повторное вовлечение клеток врождённой резистентности происходит в условиях достаточно высокой концентрации специфических противогрибковых антител (параллельно разворачивающиеся Th 2-реакции), т.е. эти клетки снабжаются механизмом специфического распознавания, которого они были лишены в период первичного взаимодействия с патогеном.

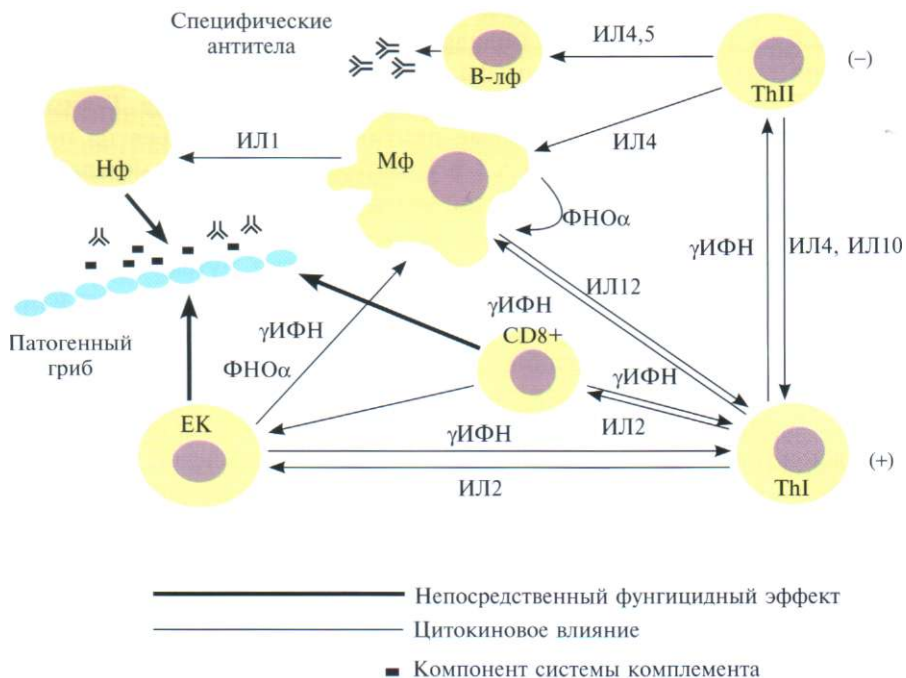


Рис. 42. Принципиальная схема иммунного ответа при грибковой инфекции

На рис. указано, что непосредственным фунгицидным эффектом обладают макрофаги, нейтрофилы, цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры. Также продемонстрировано, каким образом под влиянием цитокинов обеспечивается преимущественная активация Т-хелперов 1 типа, и в результате каких воздействий эти клетки обеспечивают активацию макрофагов, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Трудности реализации противогрибкового иммунитета связаны, по крайней мере, с двумя проблемами:

1. проблема фагоцитоза патогенных грибов, мицелий которых представлен длинными нитями;
2. проблема противодействия грибковых клеток, которые реализуют множество механизмов, позволяющих снизить эффективность иммунного ответа.

Динамическая структура клеточной стенки, способность к переключению фенотипов и секреции протеиназ позволяют грибам избегать действия множества противомикробных веществ и до определённой степени противостоять конкуренции со стороны бактериальной микрофлоры. Так, грибковые протеиназы способны расщеплять иммуноглобулины и компоненты комплемента. Собственные рецепторы iC3b и C3d при отсутствии рецептора к C3b позволяют некоторым грибковым патогенам нарушать реализацию каскада комплемента, обезцеливая его противомикробный эффект. Установлено, что *S. albicans* способна продуцировать каталазу, которая предотвращает действие перекиси водорода. Кроме этого, грибы конкурируют с клетками макроорганизма за же-

лезо, необходимое для реализации окислительных микробицидных механизмов макрофагов. Защитные механизмы грибковых микроорганизмов в данное время всесторонне изучаются во многих исследовательских центрах мира.

§6. Основы противогельминтного иммунитета

Особенности противогельминтного иммунитета обусловлены, прежде всего, спецификой возбудителей. Гельминты являются многоклеточными паразитами, поэтому уничтожение отдельных клеток возбудителя, на что направлена деятельность практически всех факторов иммунной защиты, зачастую не приводит к излечению. Поскольку яйца паразитов более чувствительны к действию иммунной системы, во многих случаях иммунитет обеспечивает лишь защиту от повторного заражения при сохранении первичной инвазии (**нестерильный иммунитет**).

При ИДЗ частота гельминтозов повышается, однако зависимость между иммунным дефектом и развитием инвазии не является прямой. Это обусловлено тем, что степень заражённости организма гельминтами зависит не только от эффективности иммунных реакций, но и от особенностей поведения человека и соблюдения им гигиенических норм. Более высокая частота гельминтозов у детей обусловлена как поведением ребёнка, так и возрастными особенностями иммунного статуса. **В** частности, у детей выше удельный вес **IgG₄**, который оказывает блокирующий эффект по отношению к **IgE** (о роли IgE см. ниже).

Наличие защитного поверхностного слоя (кутикула у аскарид, тегумент у шистосом) значительно ослабляет эффективность иммунных реакций. Большинство гельминтов располагается не непосредственно в тканях, а в полых органах (прежде всего ЖКТ), что создаёт значительные трудности для формирования ограничительного вала из иммунных клеток.

Для большинства гельминтов характерна смена различных стадий развития в одном организме, причём каждая из стадий (яйцо — личинка — половозрелая особь) характеризуется специфическим антигенным составом. Так, например, антитела против личинки аскариды являются неэффективными относительно половозрелых форм гельминта. Кроме того, паразит на разных стадиях развития может индуцировать иммунные реакции разной направленности (по Th 1 и Th 2 типу), что вносит определённый беспорядок в иммунный ответ. Так, против личинок *Ascaris lumbricoideus* реализуются преимущественно Th 1 — реакции в связи с тканевой локализацией паразита, а против половозрелой особи — Th 2 — реакции, что обусловлено внутриполостным пребыванием патогена. Сосуществование личинок и зрелых форм гельминта нарушает цитокиновый баланс иммунной реакции из-за одновременной продукции разнонаправленных цитокиновых комплектов (Th 1 и Th 2).

Ключевыми иммунными факторами в защите от гельминтов являются **специфические IgE, эозинофилы, макрофаги и тучные клетки** слизистых (рис. 43). Наи-

более изученными являются иммунные механизмы изгнания нематод из кишечника. В условиях инвазии паразитарные антигены поступают на слизистую ЖКТ, где захватываются макрофагами или дендритными клетками. Последние осуществляют антигенную презентацию Т-хелперам, которые дифференцируются преимущественно в Th 2. Th 2 путём продукции ИЛ-3 и ИЛ-4 активируют тучные клетки и вызывают их интенсивное деление. С другой стороны, Th 2 воздействуют на В-лимфоциты солитарных фолликулов (ИЛ-4, ИЛ-5), вызывая продукцию ими IgE. При этом активируются только антигенспецифические В-лимфоциты, которые на момент цитокинового воздействия уже провзаимодействовали с растворимыми антигенами гельминта.

Синтезированные специфические IgE покрывают поверхность тучных клеток, выполняя роль их рецепторов антигенного распознавания. Модификация поверхностных структур тучных клеток — ключевой механизм противогельминтной защиты. Благодаря IgE тучные клетки становятся похожими на В-лимфоциты, поскольку также содержат иммуноглобулиновые антигенраспознающие рецепторы. Принципиальное отличие состоит в том, что каждый клон В-лимфоцитов несёт рецептор лишь одной специфичности, а каждая тучная клетка одновременно содержит антитела практически ко всем основным антигенам паразита. Взаимодействие растворимых антигенов гельминта с IgE тучных клеток вызывает дегрануляцию последних, в результате чего происходит высвобождение **гистамина** и **фактора хемотаксиса эозинофилов**. Несколько позже выделяется комплект лейкотриенов, известный как **медленно реагирующая субстанция анафилаксии** (МРСА). Фактор хемотаксиса и МРСА привлекают эозинофилы в очаг пребывания гельминта, а ИЛ-5 Th 2 существенно повышает их цитотоксический потенциал. Гистамин путём повышения сосудистой проницаемости создаёт надлежащий доступ мигрирующих клеток. Кроме этого, благодаря повышенной сосудистой проницаемости в просвет кишки поступают компоненты комплемента и свободные IgE. Прибывшие эозинофилы атакуют клетки паразита, принимая участие в реакциях **АЗКОЦ**. Отдельные клетки гельминта могут подвергаться комплемент-опосредованному лизису. Специфические IgE не только обеспечивают АЗКОЦ, но и блокируют поверхностные молекулы гельминта, нарушая его метаболические процессы. Описанные механизмы называются **специфическими Т-зависимыми реакциями** противогельминтного иммунитета. Однако для эффективного протекания Т-зависимых процессов необходимо осуществление так называемого **неспецифического механизма** противогельминтной защиты. Последний состоит в активации макрофагов и нейтрофилов слизистой ЖКТ при фагоцитозе компонентов гельминта и продукции ими ИЛ-1 β и ФНО- α , которые усиливают моторику кишечника и повышают секрецию слизи бокаловидными клетками. Указанные механизмы способствуют быстрому изгнанию повреждённого иммунной реакцией гельминта.

Из вышесказанного следует сделать два важных практических вывода. Первый — эозинофилия при гельминтозах является не признаком аллергических реакций, а свидетельствует о напряжённости противогельминтного иммунитета. Эозинопения в условиях массивной обсеменённости гельминтами

является признаком иммунодефицитного заболевания. Второй — важным иммунологическим маркером гельминтозов является повышение уровня IgE в крови. В отличие от atopических реакций IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток при гельминтозах является чрезвычайно полезной, поэтому назначение антигистаминных препаратов является не только неоправданным, но и противопоказанным, поскольку способствует выживанию паразита.



Рис. 43. Макрофаг атакует аскариду

В обеспечении противогельминтного иммунитета могут играть роль и клеточные механизмы. Преимущественная активация Th 1 происходит при тканевой локализации паразита (например, половозрелая форма *Trichinella spiralis* или личинка *Ascaris lumbricoideus*). В этом случае также реализуются реакции АЗКОЦ, однако основную роль играют ИФН- γ и ФНО- α . В роли эффекторных клеток могут выступать как макрофаги, так и эозинофилы ("летучие" эозинофильные инфильтраты в легких при аскаридозе).

Иммуносупрессия при гельминтозах. Для большинства гельминтозов характерно развитие иммуносупрессии. Длительная массивная инвазия может приводить к возникновению ИДЗ, проявляющегося рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями, что уводит от мысли о гельминтозе. Нарушение иммунитета может быть вызвано метаболической иммуносупрессией, обусловленной токсическим воздействием конечных продуктов обмена гельминта. Кроме того, большое значение имеет специфическое угнетающее воздействие паразитов на иммунную систему человека. Например, личинки

Trichinella spiralis выделяют лимфоцитотоксический фактор, разрушающий иммунокомпетентные клетки. Цестоды и нематоды продуцируют простагландины, угнетающие воспалительные реакции. Филярии и шистосомы способствуют синтезу IgG₄, который блокирует защитный эффект IgE. Одним из основных механизмов иммуносупрессии при гельминтозах является высвобождение паразитами большого количества **свободных антигенов**. При этом свободные антигены связывают специфические антитела, оказывая блокирующее действие по отношению к им. Одновременно блокируются функции макрофагов, нагруженных специфическими иммуноглобулинами для распознавания патогенов. Связывание свободных антигенов с антигенраспознающими рецепторами незадействованных в иммунной реакции лимфоцитов может привести к индукции их анергии или даже апоптоза. Некоторые свободные антигены оказывают митогенный эффект на лимфоциты, приводя к поликлональной активации последних, что снижает специфичность иммунного ответа. И, наконец, свободные АГ могут стимулировать супрессорные Т-лимфоциты, продуцирующие ИЛ-10 и ТФР-β, которые угнетают иммунный ответ против гельминта.

Псевдоаллергические реакции и гельминтозы. Гельминты повышают частоту **псевдоаллергических реакций**. Причина этого — увеличение содержания и чувствительности тучных клеток, что является признаком иммунного ответа против паразита. Известно, что дегрануляция тучных клеток может происходить как благодаря специфическим механизмам (взаимодействие АГ-АТ), так и при действии неспецифических стимулов (псевдоаллергия, точнее — псевдоатопия). Псевдоаллергическая патология при кишечных гельминтозах проявляется в виде ринитов и синуситов (феномен иммунной солидарности слизистых), а также диспепсий в ответ на приём продуктов, содержащих либераторы гистамина. Часто диспептические расстройства сопровождаются кожными высыпаниями папуло-везикулярного характера. Существует прямая корреляционная связь между выраженностью псевдоаллергических проявлений и массивностью и длительностью гельминтной инвазии. Лечение псевдоаллергических реакций при гельминтозах должно проводиться не антигистаминными средствами, подавляющими иммунную реакцию против паразита, а противогельминтными препаратами. При этом следует учитывать, что при проведении противогельминтной терапии экссудативные изменения на слизистых могут воспаляться, что обусловлено не псевдоаллергическими, а специфическими иммунными механизмами, так как в результате разрушения паразита усиливается фагоцитоз его компонентов ^антигенная презентация -иммуногенных пептидов.

Побочные реакции медикаментозных препаратов и гельминтозы. Гельминтозы могут быть причиной "полиаллергии" на медикаментозные препараты. В основе таких реакций лежат псевдоатопические механизмы. В связи с этим пациенты с "аллергическими" реакциями на множество препаратов должны быть обследованы на предмет гельминтной инвазии. Если гельминтоз доказать не удаётся по техническим причинам, а вероятность его наличия высока, допустимо использование противогельминтных препаратов *ex juvantibus*. По-

скольку в основе побочного действия препаратов не лежат истинные аллергические механизмы, возможно повторное использование тех же лекарственных средств после эрадикации гельминта.

§7. Основы антипротозойного иммунитета

Как и при гельминтозах, иммунитет к простейшим направлен не столько на уничтожение паразита, сколько на предотвращение повторного заражения (реинвазии), т.е. носит **нестерильный** характер. Причина недостаточной эффективности иммунных реакций к простейшим объясняется как высокой изменчивостью и иммуносупрессорным воздействием возбудителей, так и свойствами иммунной системы, "настроенной" на распознавание бактериальных и вирусных молекулярных шаблонов.

Отдельную проблему составляют кишечные протозойные инвазии, не сопровождающиеся эффективным иммунным ответом против возбудителя. Более эффективный иммунный ответ развивается при пребывании паразита в крови, внутритканевой или внутриклеточной его локализации. Как и при гельминтозах, нет прямой взаимосвязи между наличием ИДЗ и развитием протозойной инвазии. Однако, на примере активации *Toxoplasma gondii* при СПИДе было показано, что частота клинически манифестных инвазий простейшими при снижении иммунного надзора всё же увеличивается.

Главным фактором агрессии простейших является продукция **гидролитических ферментов**. Эта особенность объясняется характером питания одноклеточных животных (внутриклеточное пищеварение). Особенно активной в продукции пищеварительных ферментов за пределы клетки является *Entamoeba histolytica*. Именно таким образом паразит приводит к формированию язв в кишечнике, а при проникновении в печень по системе портальной вены — обеспечивает образование так называемых амёбных абсцессов. Специфическое ("шоколадное") содержимое таких абсцессов формируется не за счёт деятельности нейтрофилов, которые способствуют образованию гнойного экссудата, а благодаря прямому литическому воздействию амёб (тканевой детрит).

Характер иммунных реакций против простейших зависит от пути проникновения их в макроорганизм и от места пребывания в организме. Возбудители, проникающие пероральным путём (амёбы, токсоплазмы, балантидии), вызывают первоначальный синтез специфических **IgM** и **IgG**, а затем — **IgA** и **IgE**, которые являются более специализированными иммуноглобулинами. Указанные процессы опосредуются Th 2. Патогены, проникающие непосредственно в кровоток (лейшмании, трипаносомы), вызывают активацию комплемента по альтернативному пути, облегчённый опсонинами фагоцитоз макрофагами селезёнки и печени, атаку со стороны тромбоцитов. Простейшие, размножающиеся внутри клеток организма, вызывают преимущественную активацию Th 1 и формирование CD8+

T—лимфоцитов (сиорозиты плазмодиев малярии — гепатоциты), а также комплемент-опосредованный лизис клеток (мерозоиты плазмодиев малярии — эритроциты). Таким образом, первичное звено противопаразитарной защиты при протозойных инвазиях составляют **макрофаги** (при любом проникновении паразита), **нейтрофилы** (при любом проникновении паразита), **тромбоциты** (при трансмиссивной передаче возбудителя) и **эозинофилы** (при пероральном проникновении паразита).

В дальнейшем активируются собственно иммунные реакции. Th 1 играют главную роль при внутриклеточном расположении паразитов (лейшмании, трипаносомы, токсоплазмы, плазмодии), а Th 2 — при внеклеточном расположении, что особенно характерно для кишечных инвазий (амёбы, лямблии, балантидии).

Роль антител при протозойных инвазиях чрезвычайно важна. При клеточных иммунных реакциях (лейшмании, тканевая шизогония при малярии) они обеспечивают разворачивание реакций АЗКОЦ, при гуморальных — оказывают нейтрализующее действие (например, блокируют рецепторы плазмодиев малярии для проникновения в эритроциты) и снижают устойчивость к фагоцитозу (например, за счёт блокады рецепторов *Trypanosoma cruzi*, при помощи которых паразит покидает фагосомы внутри макрофага). Именно антитела активируют комплемент по классическому пути (плазмодии, трипаносомы).

Разные иммунные факторы против патогенных простейших имеют принципиально разное значение для развития инвазии. Так, цитотоксические T-лимфоциты против плазмодиев малярии предотвращают повторное заражение возбудителем за счёт блокады стадии тканевой шизогонии в печени, а специфические антитела уменьшают выраженность лихорадочных периодов, благодаря нейтрализации плазмодиев в крови до их внедрения в эритроциты.

Поскольку простейшие являются более совершенными паразитами по сравнению с бактериями, их защитные механизмы намного эффективнее. Защита от действия системы комплемента состоит в отсоединении поверхностных структур паразита до момента образования МАК (лейшмании) или в наличии поверхностных ингибиторов комплемента (в частности DAF у трипаносом). Защита от фагоцитоза состоит в индукции блокады фаго-лизосомального слияния (*Toxoplasma gondii*), эвакуации из фагосомы до момента слияния с лизосомой и размножение в цитоплазме фагоцита (*Trypanosoma cruzi*) или в устойчивости к действию факторов агрессии за счёт продукции антиоксидантов (лейшмании). Особое значение имеет активное проникновение некоторых простейших в фагоциты (*Toxoplasma gondii*). Оказывается, что макрофаги реагируют на поступление патогена так называемым кислородным взрывом только при активном захвате со стороны фагоцита. Если же патоген сам проник в фагоцитирующую клетку, последняя зачастую не отвечает на вторжение усиленной продукцией свободных радикалов. Нарушение собственно иммунных реакций зачастую происходит за счёт продукции большого количества свободных антигенов. Кроме того, важным механизмом защиты от иммунной агрессии является образование **цист** (*Entamoeba histolytica*). Способность к цистообразованию обеспечивает хронизацию инвазии. Ещё одним механизмом снижения иммунной атаки является малая агрессивность паразита (лямблии, токсоплазмы).

§8. Основы трансплантационного иммунитета

Трансплантационный иммунитет — иммунные реакции, развиваемые организмом-реципиентом против антигенов пересаженной ткани или органа. В клинике реализация трансплантационного иммунитета проявляется **реакцией отторжения трансплантата**.

Интенсивность реакций трансплантационного иммунитета зависит от принадлежности пересаженной ткани. Различают **аутотрансплантаты** (ткани того же организма), **аллотрансплантаты** (органы и ткани представителя того же биологического вида), **ксенотрансплантаты** (ткани и органы представителей другого биологического вида) и **изотрансплантаты** (ткани и органы однояйцевого близнеца). Наиболее эффективной является ауто— и изотрансплантация, так как они сопровождаются минимальными иммунными реакциями. Однако в виду низкой частоты встречаемости близнецов на практике чаще используется аллотрансплантация.

Сразу следует отметить, что не существует каких-либо специфических механизмов трансплантационного иммунитета, поскольку пересадка органов и тканей в естественных условиях невозможна. Ещё одной особенностью трансплантационного иммунитета является низкое представительство механизмов врождённой резистентности, так как пересаженные ткани не содержат патоген-связанных молекулярных шаблонов и опсоинов. Возможно, именно этим можно объяснить некоторую несогласованность иммунных реакций, направленных против трансплантатов.

Различают **сверхострое** (в первые часы после пересадки), **острое** (в течение первых 2-х-3-х недель) и **хроническое** (спустя месяцы, годы) отторжение трансплантата.

Наиболее характерным является **острое отторжение** трансплантата. При этом предполагается, что первичным механизмом распознавания является антигенная презентация иммуногенных пептидов трансплантата либо дендритными клетками самого пересаженного органа, либо дендритными клетками организма-реципиента. Второй механизм можно вполне объяснить деятельностью естественных киллеров, которые уничтожают клетки трансплантата, поскольку те не содержат молекул HLA I класса реципиента. В то же время, первый механизм может показаться вполне неправдоподобным, так как Т-хелперы рестриктированы по HLA II класса и не могут активироваться при взаимодействии с "чужими" дендритными клетками, не воспринимая их в качестве антигенпрезентирующих агентов. Однако в популяции Т-клеток содержится небольшое количество лимфоцитов, антигенраспознающие рецепторы которых недостаточно специфичны и допускают взаимодействие с некоторыми чужими молекулами гистосовместимости.

После антигенной презентации происходит созревание и размножение Т-хелперов, несущих специфические рецепторы к антигенам трансплантата. При этом образуются преимущественно **Т-хелперы 1 типа**, т.е. иммунный

ответ разворачивается по клеточному пути с накоплением **цитотоксических Т-лимфоцитов**. Последние атакуют клетки трансплантата, уничтожая их путём апоптоза. Апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами, что способствует поддержанию иммунного ответа.

Прямое повреждающее действие оказывают цитокины Т-хелперов 1 типа (в частности **ФНО- α** и **ФНО- β**), поэтому эти клетки также до определённой степени можно считать цитотоксическими. **ИНФ- γ** , продуцируемый Т-хелперами 1, существенно повышает функциональную активность естественных киллеров и макрофагов, что способствует армированию этих клеток. Так как на фоне превалирующих клеточных разворачиваются и гуморальные реакции, синтезированные специфические антитела существенно расширяют распознающие возможности указанных факторов врождённой резистентности. Всё это обеспечивает разворачивание реакций **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности**. Указанный механизм является настолько эффективным (армированные макрофаги и естественные киллеры обладают огромным повреждающим потенциалом), что при его развитии шансов на выживание у трансплантата практически уже нет.

Хроническое отторжение развивается в том случае, когда проводимая иммуносупрессивная терапия предотвращает реализацию клеточных механизмов острого отторжения. При этом главную роль играют специфические антитела, которые, в первую очередь, распознают антигены эндотелия трансплантата (эндотелий сосудов, по сути, является барьерным органом трансплантата). Визуализация антигенов эндотелия для факторов врождённой резистентности (комплемента) приводит как к прямому повреждающему эффекту (**комплемент-опосредованная цитотоксичность**), так и развитию хронического воспалительного процесса за счёт высвобождения **анафилотоксинов, хемоаттрактантов, кининоподобных молекул**. Повреждающее действие усугубляется свободными радикалами и агрессивными ферментами прибывших клеток (макрофагов, нейтрофилов). Указанные процессы приводят к постепенному склерозированию микроциркуляторного русла и отмиранию клеток трансплантата.

Важно поймать, что относительно низкая интенсивность иммунного ответа и преимущественная активация гуморального звена при хроническом отторжении обусловлены "прессом" проводимой иммуносупрессивной терапии, блокирующей разворачивание клеточных реакций.

Сверхострое отторжение развивается при наличии в организме донора так называемых **предсуществующих антител**. Это иммуноглобулины против некоторых "чужих" разновидностей молекул гистосовместимости. Наличие таких антител свидетельствует о том, что данный организм уже встречался с чужеродными клетками представителя того же биологического вида. Указанная ситуация возможна после переливания препаратов крови или перенесённой беременности.

Циркулирующие предсуществующие антитела практически немедленно связываются с соответствующими молекулами гистосовместимости трансплантата, что приводит к **активации комплемента по классическому пути** (во-

влечение фагоцитов требует большего времени). Комплемент оказывает как прямое повреждающее действие на эндотелий, так и способствует развитию реакции острого воспаления. В результате разворачивания воспалительного процесса активируется система свёртывания крови (см. Раздел "Компоненты врождённых механизмов резистентности"), что приводит к тромбозу сосудов, питающих трансплантат, и некрозу последнего.

Все указанные реакции происходят очень быстро (в течении нескольких часов), что объясняется, по крайней мере, двумя причинами. Во-первых, сверх-острое отторжение является своеобразным результатом реализации иммунологической-памяти, кинетика механизмов которой очень высока (см. Раздел "Иммунологическая память"). Во-вторых, в первые часы после трансплантации ещё отсутствует надёжный медикаментозный иммуносупрессивный фон.

Поскольку трансплантаты содержат иммунокомпетентные и антигенпрезентирующие клетки ("клетки-пассажиры"), последние могут опосредовать иммунную агрессию против антигенов организма-реципиента (так называемые реакции "**трансплантат против организма-хозяина**"). Впервые подобные реакции были зарегистрированы при трансплантации красного костного мозга. Особенно активно они разворачиваются в условиях Т-клеточного дефицита организма-реципиента.

Принципы подбора донора при трансплантации. Наличие трансплантационного иммунитета предопределяет необходимость тщательного подбора донора. Основное правило при подборе донора гласит: **последний должен максимально соответствовать по набору молекул гистосовместимости организму-реципиенту.** На практике чаще всего изучают не весь набор молекул гистосовместимости, а лишь локусов А, В, С и DR. Для оценки степени гистосовместимости предложен специальный показатель — индекс гистосовместимости. Если донор и реципиент содержат одинаковые молекулы HLA лишь одного локуса, то их индекс гистосовместимости составляет 25%, если двух — 50%, трёх — 75%, четырёх — 100%. Также следует учитывать, что некоторые антигены системы HLA имеют общие черты строения, в связи с чем не вызывают реакцию отторжения друг друга (например, А1, А3 и А11). Наличие таких перекрёстно реагирующих антигенов может повысить степень гистосовместимости на 10-20%.

Также исследуют наличие **предсуществующих антител** в организме реципиента к основным разновидностям молекул гистосовместимости донора. При наличии таковых трансплантация органов и тканей данного донора противопоказана. Однако следует учитывать, что не все предсуществующие антитела одинаково опасны. Так, **тепловые антитела** (лабораторно определяются при $T=37^{\circ}\text{C}$), направленные против HLA I класса Т-лимфоцитов, действительно провоцируют развитие сверхострого отторжения. Однако **холодовые антитела** (лабораторно определяются при $T=8^{\circ}\text{C}$), направленные против HLA II класса В-лимфоцитов, напротив, наделены блокирующими свойствами. Это означает, что они, хотя и связывают соответствующие антигены, лишены способности активировать факторы врождённой резистентности (не наделены функцией опсопинов). Наличие таких антител значительным образом

затрудняет осуществление эффективного иммунного ответа из-за блокады фазы распознавания, так как они экранируют антигенные детерминанты трансплантата от агрессивных иммунных факторов. В связи с этим наличие холодowych предрасполагающих антител является благоприятным прогностическим фактором при трансплантации.

Параллельно исследуют наличие так называемых **антиэндотелиальных антител**, а также анализируют **иммунограмму** для интегральной оценки иммунного статуса реципиента. При интерпретации иммунограммы важную роль отводят оценке показателей клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоциты, ИЛ-2). Особенное внимание во время наблюдения за больными должен привлекать **иммунорегуляторный индекс (ИРИ)** — соотношение между уровнями Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Риск отторжения самый низкий, когда значение ИРИ приближается к единице. В случае повышения ИРИ (возрастание уровня Т-хелперов), риск отторжения пересаженного органа возрастает, что свидетельствует о необходимости усиления цитостатической терапии.

Лечение и профилактика отторжения трансплантата состоит в использовании **цитостатиков** (азатиоприна, сандимуна и др.) и **кортикостероидов**. Недостатками такого подхода являются высокая токсичность и формирование вторичной иммунной недостаточности, которая может приводить к формированию тяжёлых инфекционных осложнений.

Резюме. Не существует каких-либо специфических механизмов трансплантационного иммунитета, так как пересадка органов и тканей в естественных условиях невозможна. Основная проблема трансплантационного иммунитета (и преимущество для клиницистов) состоит в относительно низком представительстве механизмов врождённой резистентности в связи с невозможностью их прямой активации, так как аллогенный трансплантат лишён патогенсвязанных молекулярных шаблонов и опсоинов (за исключением случаев наличия предрасполагающих антител).

Основные эффекторные механизмы трансплантационного иммунитета приведены в табл. 12.

Таблица 12. Эффекторные механизмы трансплантационного иммунитета

- прямое действие цитотоксических Т-лимфоцитов;
- прямое действие цитокинов Т-хелперов 1 типа;
- комплемент-опосредованная цитотоксичность;
- антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (армированные макрофаги, естественные киллеры);
- фагоцитоз клеток-мишеней, нагруженных антителами и другими опсоинами (например, СЗЬ)
- прямое действие естественных киллеров;

§9. Иммунная память

Иммунная система обладает двумя по истине удивительными свойствами: специфическим распознаванием и **иммунной памятью**. Под последней понимают способность развивать качественно и количественно более эффективный иммунный ответ при повторном контакте с патогеном.

Иммунная память проявляется следующими признаками:

1. Более ранним иммунным ответом на повторное введение антигена (сокращение латентного периода на 2-3 дня).
2. Уменьшением дозы антигена, необходимой для достижения оптимального иммунного ответа.
3. Увеличением силы и продолжительности иммунного ответа за счёт более интенсивной продукции цитокинов (Th-1 или Th-2 профиля в зависимости от природы патогена).
4. Усилением образования антител за счёт формирования большего количества плазматических клеток и Т-хелперов 2 типа.
5. Повышением специфичности синтезируемых антител за счёт изначальной продукции IgG.
6. Усилением клеточных иммунных реакций за счёт более интенсивного образования цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов 1 типа.
7. Повышением специфичности распознавания иммуногенных пептидов Т-лимфоцитами за счёт увеличения аффинности их антигенспецифических рецепторов.

Следует отметить, что невозможность формирования иммунологической памяти является одним из характерных симптомов иммунодефицитных заболеваний.

Несмотря на достижения молекулярной биологии и генетики, на сегодня остаются до конца не изученными тонкие механизмы формирования иммунной памяти. Традиционно считается, что морфологическим носителем памяти в иммунной системе являются специализированные Т- и В-лимфоциты (так называемые **клетки памяти**). Как известно, при сворачивании первичной иммунной реакции на патоген происходит массовая гибель антигенспецифических лимфоцитов по механизму апоптоза. Причиной этого является снятие протективного фона (антигенная презентация, влияние адгезионных молекул, костимуляторов, цитокинов), оберегающего активированные иммунокомпетентные клетки от запрограммированной гибели. При этом в популяции лимфоцитов всегда присутствует небольшое количество антигенспецифических клеток, стойких к апоптозу. Именно они и являются источником клеток памяти. В клетках памяти, в отличие от других наивных лимфоцитов, содержится больше ингибитора апоптоза Bcl-2, что и объясняет их апоптозорезистентность, а также повышена экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. Клетки памяти пребывают в G₁-фазе клеточного цикла, т.е. они вышли из стадии покоя

(Gg-фазы) и готовы к быстрому превращению в эффекторные клетки при очередном попадании антигена.

В основном клетки памяти пребывают в иммунных органах в состоянии определённой бездеятельности, но время от времени (по непонятным механизмам) они покидают место своей обычной дислокации и рециркулируют в кровеносной и лимфатической системе. При этом они совершают своеобразное "патрулирование" периферических тканей, обеспечивая эндогенный надзор и защиту организма от повторного микробного вторжения. Рециркуляция клеток памяти через лимфатическую систему существенно усиливается при местном проникновении антигена и развитии воспалительной реакции.

Благодаря последним открытиям сложилось мнение, что одно только формирование клеток памяти является недостаточным фактором для развития полноценной иммунологической памяти. Исследователей всегда волновал вопрос о том, каким образом клеткам памяти удаётся выжить на протяжении длительного периода. Напомним, что иммунная память против некоторых инфекционных агентов (возбудителей кори, краснухи, эпидемического паротита и др.) сохраняется пожизненно. В последнее время было установлено, что антигены возбудителей, с которыми встречался макроорганизм на протяжении своего существования, могут длительно сохраняться в практически неизменённом виде. Факт постоянного контакта клеток памяти со специфическим антигеном может объяснить их длительное существование и резистентность к проапоптотическим сигналам.

Где же сохраняются антигены возбудителя? Известно, что дендритные клетки лимфатических узлов (в частности, фолликулярные дендритные клетки) способны фиксировать на своей поверхности иммунные комплексы за счёт образования неспецифических связей (через Fc- и СЗЬ-рецепторы). При этом интернализации указанных комплексов не происходит. Ранее считали, что этот механизм необходим только для обеспечения созревания аффинности иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов. Как известно, иммуноглобулиновые рецепторы распознают антиген в натуральном виде, с чем и связано отсутствие фазы поглощения фиксированных комплексов. В последнее время установлено, что дендритные клетки способны удерживать иммунные комплексы на протяжении длительного срока после окончания иммунного ответа, что может служить основой для формирования иммунной памяти. Недостатком этой гипотезы является факт неспецифического связывания антигена, что не объясняет селективность иммунной памяти (память развивается, только на отдельные антигены возбудителя, а не на любые его антигенные субстанции).

Согласно другой гипотезе, сохранение антигенов возможно путём их связывания с молекулами гистосовместимости I и II класса на антигенпрезентирующих клетках. При этом предполагается как прямой, так и непрямой (после процессинга) механизм связывания антигена с указанными поверхностными структурами, а сами молекулы гистосовместимости рассматриваются как специфические рецепторы. Учитывая многообразие молекул гистосов-

местимости II класса и их индивидуальный набор у каждого человека, предложенная гипотеза вполне объясняет как селективность иммунной памяти, так и организменные отличия в её длительности. Способность рецепторов главного комплекса гистосовместимости II класса напрямую связывать антигены доказана в многочисленных исследованиях.

Вероятнее всего, исследования ближайших лет позволят пролить свет на тонкие механизмы формирования иммунной памяти.

§10. Имуно-нейро-эндокринная регуляция функций организма

Бытует ошибочное мнение, что иммунная система предназначена, прежде всего, для противодействия микробному вторжению. На самом же деле иммунная система отвечает за поддержание гомеостаза, а именно — стабильности антигенного состава организма. Для выполнения этой функции иммунные клетки осуществляют постоянный контроль антигенного спектра организма. Доказательством этого является следующий факт — те иммунокомпетентные клетки, которые не могут распознавать собственные антигены, а, значит, не способны принимать участие в поддержании антигенного гомеостаза, уничтожаются еще в период созревания в тимусе (см. раздел "Иммунологическая толерантность"). При изменениях обычного антигенного состава организма включаются иммунные реакции, которые восстанавливают его. Поэтому иммунная система воспринимает инфекцию не как вторжение патологического агента, способного привести к повреждению, а как изменение уникального антигенного баланса организма, который должен быть восстановлен. Такой принцип функционирования позволяет рассматривать иммунную систему как регуляторную систему организма и сближает ее с другими регуляторными системами — нервной и эндокринной.

На протяжении последних десятилетий накоплен огромный фактический материал о существовании в организме интегральной регуляторной системы — **имуно-нейро-эндокринной**. Иммунная система, подобно нервной и эндокринной, способна получать информацию об изменении показателей гомеостаза (антигенного состава), фиксировать и клонировать информацию об антигене путём активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток. Сохраняется информация об антигене в иммунных клетках памяти — специальных Т- и В-лимфоцитах. Таким образом, носителями информации и клетками памяти в иммунной системе являются Т- и В-лимфоциты. Напомним, что носителями информации и клетками памяти в нервной системе являются нейроны.

Иммунная система распознает антигенный сигнал и с помощью цитокинов через кровотоки передает информацию центральной нервной системе, которая перерабатывает полученную информацию, а потом с помощью нервных импульсов и нейропептидов осуществляет передачу информации к органам и системам, в том

числе и к органам иммунной системы. В то же время, нервная система активирует так называемую гипоталамо-гипофизарную ось, что приводит к существенным перестройкам гормонального баланса организма. Гормональные сдвиги также накладывают ощутимый отпечаток на разворачивание иммунных реакций.

Итак, медиаторами иммунной системы являются цитокины, эндокринной - гормоны, а нервной — нейромедиаторы (например, ацетилхолин, норадреналин и др.). Ранее считали, что указанные медиаторы функционируют только в рамках своей системы. Однако оказалось, что иммунные клетки чувствительны не только к цитокиновым влияниям, а и к гормонам и нейромедиаторам, так как содержат достаточное количество соответствующих рецепторов. Нервные клетки, со своей стороны, чувствительны к продуцируемым лимфоцитами цитокинам. Так, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) действует на рецепторный аппарат терморегуляторного центра головного мозга, обуславливая развитие гипертермии. Более того, установлено, что иммунокомпетентные клетки, подобно нервным и эндокринным, синтезируют гормоны и нейромедиаторы, при посредничестве которых осуществляют регуляторные влияния на другие клетки. Вместе с тем, определенные цитокины наделены функцией гормонов (в частности, **миграцию ингибирующий фактор** — МИФ), а некоторые гормоны (например, окситоцин и вазопрессин) — функцией цитокинов.

Итак, между иммунной, нервной и эндокринной системами существует чрезвычайно тесная функциональная связь. Поэтому даже невозможно вообразить, чтобы активация одной из этих систем не приводила к существенным сдвигам в других. Именно поэтому все чаще речь идет о единой иммуно-нейро-эндокринной регуляторной системе организма.

Иммунный ответ — высокоспецифический процесс, однако его интенсивность в значительной мере регулируется нейрогуморальными факторами. Реализация центрально обусловленных изменений интенсивности иммунных реакций осуществляется при посредничестве парасимпатической и симпатической нервной системы. Эта регуляция осуществляется при помощи нейромедиаторов нервных окончаний, содержащихся в иммунных органах. Высвобожденные медиаторы (норадреналин, ацетилхолин и др.) взаимодействуют со специфическими рецепторами на поверхности иммунокомпетентных клеток. В результате такого взаимодействия происходит изменение конформации указанных рецепторов, что обуславливает открытие мембранных кальциевых каналов. Катионы кальция, поступающие в клетку, путём осуществления некоторых промежуточных реакций вызывают активацию встроенных в мембрану ферментов - **аденилатциклазы** или **гуанилатциклазы**. Принцип работы этих ферментов*одинаков, однако они отличаются по специфическому субстрату.

Аденилатциклаза влияет на аденозинмонофосфат. Последний содержится в цитоплазме и является производным аденозиндифосфата. Когда аденозиндифосфат используется в качестве источника энергии, его единственная макроэргическая связь между остатками фосфорной кислоты разрывается и образуется аденозинмонофосфат, не содержащий ни одной макроэргической связи, а потому лишённый энергетической ценности. Тем не менее, под влиянием активированной аденилатциклазы такая, казалось бы, "бесполезная" молекула

превращается в мощный регулятор клеточного метаболизма — так называемый **вторичный мессенджер** (передатчик), являющийся посредником между нейромедиатором (первичным мессенджером) и внутриклеточными ферментативными системами. Аденилатциклаза обеспечивает образование сложной связи между концами молекулы аденозинмонофосфата, в связи с чем формируется кольцевая структура — **циклический аденозинмонофосфат** (цАМФ), выполняющий функцию вторичного мессенджера. Установлено, что активация аденилатциклазы и образование цАМФ вызывает угнетение обменных процессов в лимфоцитах, а, значит, обуславливает супрессию их функции*

Другой Мембранный фермент, **гуанилатциклаза**, также формирует сложную связь между концами молекулы субстрата, но влияет на гуанозинмонофосфат. Образованный **циклический гуанозинмонофосфат** (цГМФ) стимулирует ферментативные процессы, активируя лимфоциты. Итак, те вещества, которые вызывают накопление цГМФ в лимфоцитах, содействуют их активации, а индуцирующие образования цАМФ, — соответственно, оказывают супрессорный эффект. Тем не менее установлено, что любой нейромедиатор может оказывать совершенно разное влияние на лимфоциты. Поэтому считают, что направленность влияния определяется не только природой нейромедиатора, но и исходным состоянием иммунокомпетентных клеток, которое определяется цитокиновым профилем, действием митогенов, стимуляцией со стороны антигенпрезентирующих клеток и др. Так, **катехоламины** оказывают в основном угнетающее влияние на пролиферацию Т-хелперов и ускоряют дифференцировку Т-клеток с супрессорной активностью. Ингибирование Т-клеточного звена приводит к снижению интенсивности антителогенеза, поскольку В-лимфоциты не получают надлежащего второго сигнала от Т-хелперов. **Ацетилхолин**, высвобождаемый из парасимпатических нервных окончаний, чаще выполняет роль стимулятора иммунного ответа, поскольку способен повышать продукцию гамма-интерферона (уИФН), а также интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), что стимулирует антигенпрезентирующие и Т-клетки.

Пептиды периферической нервной системы — **субстанция Р** и **соматостатин** — также принимают участие в регуляции иммунологических функций. Выявлено модулирующее влияние указанных веществ на реакции гиперчувствительности немедленного типа за счет влияния на эффективность дегрануляции тучных клеток и базофилов. Кроме того, их физиологические концентрации усиливают синтез гистамина тучными клетками. Субстанция Р стимулирует фагоцитоз, а также усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, поэтому нервные волокна, содержащие вещество Р, образуют тесные контакты с Т-лимфоцитами иммунных органов. В то же время, **соматостатин** угнетает деление Т-клеток. **Эндогенные опиоиды** (эндорфины, энкефалины) обладают широким спектром иммуномодулирующих влияний — потенцируют хемотаксис моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов и Т-клеток, принимают участие в регуляции синтеза супероксидных анионов макрофагами, а также осуществляют модулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Возможно, именно поэтому положительные эмоции содействуют улучшению функции иммунной системы.

Помимо нервных окончаний, в лимфоидных органах содержатся многочисленные регуляторные клетки, принадлежащие к так называемой **APUD-системе**. Это система специализированных клеток, которые распределены практически во всех жизненно важных органах и обеспечивают тонкую регуляцию их функций за счет синтеза биогенных аминов и пептидных гормонов. Иногда APUD-систему называют диффузной эндокринной системой, поскольку апудоциты расположены поодиночке, не образуя характерных скоплений (как, например, островки Лангерганса) и не формируя целостных органов. Спектр синтезируемых апудоцитами иммунных органов биологически активных веществ следующий:

- а) апудоциты тимуса — серотонин, мелатонин, катехоламины;
- б) апудоциты красного костного мозга — серотонин, мелатонин, соматотропный гормон;
- в) апудоциты селезенки — гистамин, серотонин;
- г) апудоциты лимфатических узлов — гистамин.

При посредничестве синтезируемых продуктов апудоциты влияют на течение иммунных реакций. Новый подход к оценке роли апудоцитов в иммунной системе связан с более глубоким изучением секреторной активности клеток в иммунных органах. Речь идет об **естественных киллерах**, которые по морфологическими характеристиками относятся к большим гранулярным лимфоцитам (как известно, классические лимфоциты являются агранулярными). Они способны совершать цитотоксическое влияние на клетки с нарушенной экспрессией молекул гистосовместимости I класса, что зачастую происходит при опухолевой трансформации или вирусном поражении. До сих пор окончательно не выяснено назначение гранул, содержащихся в цитоплазме этих клеток. Многочисленные электронно-микроскопические исследования указывают на определенную аналогию между гранулярными структурами естественных киллеров (ЕК) и секреторным аппаратом апудоцитов. В частности, в составе гранул ЕК выявлены биогенные амины. Можно предположить, что противоопухолевый эффект таких клеток не ограничивается прямым цитотоксическим действием, но и сопровождается дегрануляцией с высвобождением биогенных аминов, способных осуществлять выраженный супрессорный эффект на клеточную пролиферацию и рост опухоли. Таким образом цитотоксическое влияние естественных киллеров на конкретные опухолевые клетки перерастает в антипролиферативное действие на опухоль в целом.

Гормоны эндокринных желез при поступлении в кровь способны оказывать выраженное влияние на иммунную систему. Существенная роль гипофизарных гормонов в развитии иммунных реакций сегодня уже не вызывает сомнений. Установлено, что **адренокортикотропный гормон (АКТГ)** угнетает синтез антител, но стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. **Тиротропный гормон (ТТГ)** в физиологических концентрациях усиливает антителопродукцию, поэтому по данному эффекту является антагонистом АКТГ. Для реализации указанного действия ТТГ *in vitro* необходимо наличие Т-лимфоцитов в культуре клеток, поэтому считают, что усиление антителогенеза под влиянием гормона происходит при посредничестве Т-клеток. **Сомато-**

тропный гормон стимулирует деление и дифференцировку Т-цитотоксических лимфоцитов. **Окситоцин** и **вазопрессин** способны выполнять функцию интерлейкина 2 — провоспалительного цитокина, синтезируемого активированными Т-хелперами 1 типа. Гормон эпифиза **мелатонин** стимулирует функцию антителопродуцирующих клеток. Поэтому при недостатке света (например, при проживании в условиях полярной ночи) наблюдается угнетение иммунитета, прежде всего, антителогенеза. Подобный эффект осуществляется также при применении β -адреноблокаторов (например, пропранолола), поскольку последние угнетают функцию эпифиза. Фармакологические дозы **эстрогенов** и **андрогенов** вызывают уменьшение массы тимуса, снижение активности иммунокомпетентных клеток, в связи с чем приводят к угнетению гуморальных и клеточных иммунных реакций. **Прогестерон** оказывает антиглюкокортикоидный эффект, нарушая связывание глюкокортикоидов со специфическими рецепторами в цитоплазме иммунокомпетентных клеток. Гормоны щитовидной железы (**тироксин**, **трийодтиронин**) усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов, а также осуществляют стимулирующее влияние на цитотоксические Т-лимфоциты. **Паратироидный гормон** угнетает пролиферацию созревающих Т-клеток в тимусе. **Инсулин** не влияет на иммунные клетки при отсутствии достаточной антигенной стимуляции. Дело в том, что покоящиеся лимфоциты лишены рецепторов к инсулину. Но при антигенной стимуляции такие рецепторы появляются в достаточном количестве, что позволяет гормону осуществлять выраженное стимулирующее влияние на иммунные реакции. Стимулирующий эффект связан с усиленным поступлением глюкозы в иммунокомпетентные клетки, а, как известно, лимфоциты используют исключительно этот субстрат для покрытия энергетических потребностей. Недостаточное поступление глюкозы в иммунокомпетентные клетки — одна из основных причин снижения сопротивляемости к инфекциям при сахарном диабете. Также инсулин потенцирует влияние соматотропина на лимфоциты.

Глюкокортикоиды в больших дозах (стресс, терапевтические вмешательства) проявляют ощутимое противовоспалительное, иммуносупрессорное и антиаллергическое действие. Тем не менее, в физиологических концентрациях стероиды коры надпочечников являются скорее иммуномодуляторами, нежели иммуносупрессорами. Так, например, эти гормоны способны активировать не только вызванную присутствием антигена, но и спонтанную продукцию иммуноглобулинов. Важным моментом действия больших доз глюкокортикоидов является их способность осуществлять угнетающее влияние на процессы пролиферации иммунокомпетентных клеток, а также вызывать апоптоз Т-лимфоцитов. Установлено, что при стрессе резко уменьшается содержание клеток в тимусе, где происходит созревание Т-лимфоцитов. Тем не менее, определенное количество Т-клеток всегда остается. Это клетки с дефектными рецепторами к глюкокортикоидам, которые всегда присутствуют в популяции Т-лимфоцитов. Возможно, именно с активацией таких аутореактивных клеток и связаны некоторые случаи стероидорезистентности при лечении аутоиммунных заболеваний. Отрицательное влияние глюкокортикостероидов на пролиферативные процессы обусловлено угнетением синтеза интерлейкинов

1 и 2. Известно, что интерлейкин 1, продуцируемый активированными макрофагами, индуцирует синтез Т-хелперами интерлейкина 2, необходимо для процессов пролиферации иммунокомпетентных клеток. Кроме этого, глюкокортикоиды способны угнетать синтез целого ряда провоспалительных факторов - ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ФНО- α и многих других. Следует отметить, что указанные эффекты отменяются фактором ингибирования миграции макрофагов или же **миграцию ингибирующим фактором (МИФ)**, речь о котором пойдет ниже. Вместе с тем, глюкокортикоиды способны угнетать синтез МИФ Т-лимфоцитами, поэтому взаимоотношения в системе МИФ-глюкокортикоиды зависят от соотношений концентраций данных веществ. Подобно МИФ, ИЛ-1 β и ИЛ-2 в высоких концентрациях способны предупреждать антипролиферативное действие глюкокортикоидов, поэтому имеется возможность применения препаратов этих цитокинов для устранения последствий передозировки экзогенных глюкокортикоидов и проявлений гиперкортицизма. Довольно полезной является способность глюкокортикоидов стимулировать миелопоэз и вызывать нейтрофилёз. Поэтому стероиды можно применять при апластических состояниях, агранулоцитозе.

Как уже отмечалось, лимфоциты способны самостоятельно синтезировать гормоны. Поэтому иммунокомпетентные клетки можно рассматривать как эндокринные микрожелезы, причём — с полигландулярной активностью. На сегодняшний день доказана возможность синтеза лимфоцитами тиротропного и адренотропного гормонов, а также катехоламинов. С другой стороны, лейкоциты синтезируют нейромедиаторы и нейропептиды — субстанцию Р (эозинофилы), соматостатин (базофилы), адреналин, эндогенные опиоиды. Вряд ли синтезированные лимфоцитами биологически активные вещества достигают высоких концентраций в крови, но есть убедительные основания утверждать об их ощутимом местном эффекте.

В последнее время большое внимание приковано к **миграцию ингибирующему фактору (МИФ)**, который сочетает в себе функции цитокина, гормона и фермента. Это еще раз подчеркивает функциональное единство иммунной и эндокринной систем. МИФ может синтезироваться как клетками, задействованными в иммунном ответе (макрофагами, Т-лимфоцитами), так и кортикотропными клетками передней доли гипофиза. В первом случае высвобожденный МИФ действует местно, в второй — поступает в кровь и оказывает системное влияние. Как цитокин он угнетает миграцию макрофагов из очага воспаления и усиливает их фагоцитарную активность, а также обуславливает разворачивание реакций **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности**, в которых макрофаги осуществляют обезвреживание внутриклеточных паразитов. МИФ стимулирует синтез макрофагами ФНО- α и N0, которые и обуславливают прямой цитотоксический эффект. Учитывая такие свойства, данному цитокину предоставлена главная роль в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, морфологическим субстратом которых зачастую является образование специфических скоплений клеток (прежде всего, макрофагов), названных гранулёмами. Итак, действие МИФ направлено, в первую очередь, на макрофаги. Основными продуцентами цитокина

являются активированные Т-клетки, привлекающие макрофаги к обезвреживанию патогена, а также собственно макрофаги, активирующие подобные клетки, увеличивая тем самым пул фагоцитов в очаге воспаления.

Другой чрезвычайно важной функцией МИФ является его способность отменять иммуносупрессию и противовоспалительный эффект глюкокортикоидов. На другие эффекты стероидных гормонов МИФ не действует. Как провоспалительный цитокин МИФ стимулирует высвобождение ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, что обусловлено отменой стероидопосредованной супрессии их синтеза.

Не вызывает сомнений тот факт, что любое инфекционное заболевание является стрессовым фактором для организма, а потому сопровождается повышенным поступлением в кровь глюкокортикоидов, которые в высоких концентрациях оказывают мощный противовоспалительный и иммуносупрессорный эффект. Возникает вполне логичный вопрос: каким образом может реализоваться эффективный иммунный ответ, если в любом случае он разворачивается в условиях высокого содержания глюкокортикоидов? Дело в том, что активированные Т-лимфоциты продуцируют в окружающую тканевую жидкость МИФ, который и отменяет противовоспалительный и иммуносупрессорный эффекты глюкокортикоидов в месте воспаления. Другие эффекты гормонов, на которые МИФ не оказывает влияния (гипергликемия, глюконеогенез, гиперлипидемия), являются полезными для разворачивания иммунного ответа, поскольку обеспечивают экономную мобилизацию ресурсов для покрытия значительно возрастающих энергетических потребностей.

Также установлено, что под влиянием микробных липополисахаридов МИФ секретируется в кровь клетками передней доли гипофиза, осуществляя системное антиглюкокортикоидное действие, то есть, в сущности, выполняя функцию гормона. Интенсивность воспаления будет зависеть от баланса между "антивоспалительными" эффектами глюкокортикоидов и провоспалительными — МИФ.

Итак, МИФ выполняет роль физиологического контррегулятора глюкокортикоидной активности как в целом организме, так и внутри иммунной системы (рис. 44). Секреция МИФ кортикотропными клетками гипофиза стимулируется кортикотропин релизинг-гормоном. Важно, что концентрация кортикотропин релизинг-гормона, необходимая для высвобождения МИФ, является более низкой, чем такая для индукции секреции АКТГ (а значит, глюкокортикоидов надпочечниками). Из-за этого высвобождение МИФ предшествует высвобождению АКТГ, а потому системный МИФ не только отменяет, но и предупреждает иммуносупрессорное действие глюкокортикоидов при инфекции. Склоняются к мысли, что для надлежащего выделения МИФ недостаточно лишь релизинг факторов — также необходимы сигналы о разворачивании инфекционного процесса (например, влияние липополисахаридов бактерий). Поэтому при относительном покое МИФ не препятствует физиологическому действию глюкокортикоидов.

Указанными эффектами не ограничивается гормональная активность МИФ. Установлено, что данный фактор способен потенцировать глюкозоиндуцированную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также угнетать синтез ингибина клетками Сертоли семенников.

Сегодня многие исследования посвящены поискам практического применения препаратов МИФ и антител к нему. Положительное влияние препаратов МИФ установлено при лечении раневого процесса. Было выявлено, что МИФ содействует заживлению ран, привлекая к этому процессу макрофаги, фибробласты и кератиноциты. В то же время, ингибирование активности МИФ при помощи специфических антител может повысить терапевтический эффект глюкокортикоидов при воспалительных заболеваниях, а также содействовать устранению резистентности к стероидам при лечении аутоиммунной патологии, при которой зачастую имеет место нарушение обмена МИФ.

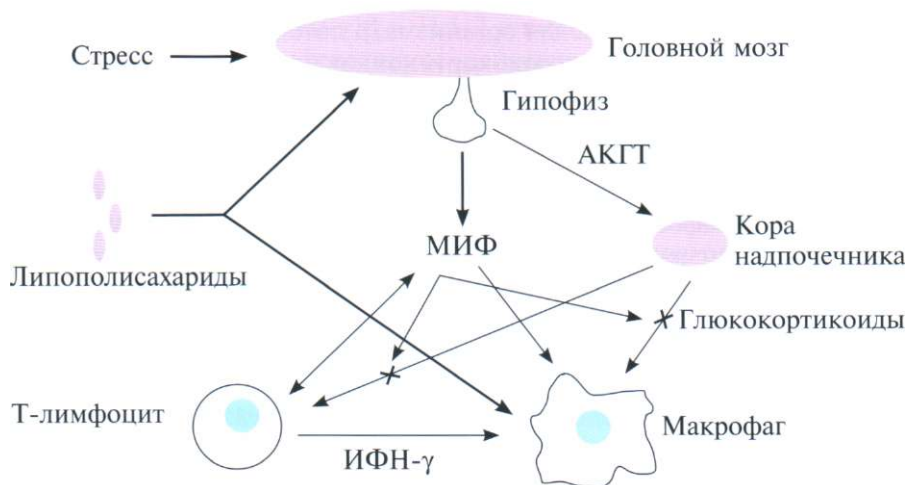


Рис. 44. Физиологическая роль МИФ при остром инфекционном процессе

На рисунке показано, что при остром инфекционном процессе происходит усиление продукции корой надпочечников глюкокортикоидов, которые оказывают супрессорное влияние на макрофаги и Т-лимфоциты. При этом предшествующая продукция МИФ кортикотропными клетками гипофиза предупреждает влияние указанных гормонов на клетки, задействованные в реализации иммунного ответа.

Известно, что экспериментальное введение мышам высоких доз бактериальных липополисахаридов вызывает все проявления септицемии и приводит к смерти подопытных животных. Предварительное введение антител к МИФ уменьшает смертность животных. Эти данные свидетельствуют о критической роли МИФ как провоспалительного цитокина в патогенезе септического шока. Другие исследования показывают, что при развитии острого респираторного дистресс-синдрома в эксперименте введение антител к МИФ отменяет накопление нейтрофилов в легочной ткани. Очевидно, этот эффект не прямой, поскольку МИФ не является хемокином для нейтрофилов. Тем не менее, при его блокаде угнетается синтез целого ряда провоспалительных цитокинов (ФНП-а, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) вследствие усиления действия глюкокортикоидов — как эндогенных, так и введенных извне.

**ОСНОВЫ
ВОЗРАСТНОЙ
ИММУНОЛОГИИ**

§1. Онтогенез иммунной системы

Становление иммунной компетенции начинается на ранних этапах эмбрионального развития и является генетически детерминированным процессом.

Иммунный статус новорожденного зависит, прежде всего, от иммуногенетических особенностей матери и отца, а также от особенностей течения беременности и родов, и только в последнюю очередь — от условий окружающей среды, то есть всех факторов, формирующих фенотип в постнатальном периоде.

Феномен оплодотворения имеет под собой иммунную природу, в частности на сперматозоиде имеется антиген МА-1, а на яйцеклетке — специфический рецептор к МА-1. В семенной плазме находится трофобласт — лимфоцит перекрестно реагирующий антиген (TLX), который, попадая в организм женщины, приводит к развитию иммуносупрессии и продукции блокирующих антител. Эти и многие другие факторы приводят к возможности оплодотворения.

Изменения, происходящие в иммунной системе матери, направлены, прежде всего, на обеспечение защиты эмбриона от иммунной агрессии, так как последний содержит многочисленные антигены отца. Эмбрион и плод не отторгаются лишь потому, что многими механизмами организма матери обеспечивается иммунная толерантность к их антигенам. Так, оплодотворённая яйцеклетка вырабатывает белок ранней фазы беременности, который, воздействуя на Т-лимфоциты, индуцирует иммуносупрессорный эффект. У забеременевшей женщины снижается количество Т-хелперов, Т-киллеров, естественных киллеров (ЕК) и повышается относительное количество Т-лимфоцитов, наделённых супрессорной активностью. При нормально протекающей беременности усиливается функция Т-хелперов 2 типа, которые путём выработки ИЛ-4 и ИЛ-10 приводят также к иммуносупрессорному эффекту. Из других наиболее важных механизмов, направленных на сохранение беременности, следует отметить, что клетки трофобласта не имеют классических антигенов гистосовместимости HLA I класса (локусов А, В, С), однако на них присутствует локус G, обладающий киллинг-ингибирующим эффектом для ЕК. Женский организм и плацента синтезируют ряд гуморальных супрессорных факторов (хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, глюкокортикоиды, прогестерон). Также плацента является сорбентом для анти-HLA антител. Известно, что в организме женщины продуцируются антитела против трансплантационных

антигенов мужа. Если бы не сорбционный эффект плаценты, плод погибал бы. Важное значение имеет и барьерная функция плаценты, поскольку последняя обладает свойством полупроницаемости. Это означает, что через плаценту проходят лишь отдельные молекулы. Так, от матери к плоду поступают IgG, а от плода к матери — лейкоциты, клетки трофобласта и эритроциты.

При нарушении функции плаценты (вследствие тяжёлого гестоза беременности, болезней почек, интоксикаций, инфекций и др.) повышается её проницаемость, что приводит к повреждению плода различной степени вплоть до его гибели. Также инфекции, перенесенные женщиной (особенно вирусные) на ранних сроках, приводят к активации Т-хелперов 1 типа, что сопровождается снижением иммуносупрессии и может привести к прерыванию беременности.

Далее еще раз представлены основные механизмы, направленные на поддержание иммунологической толерантности к антигенам плода в организме беременной женщины.

Механизмы иммунологической толерантности к антигенам плода в организме беременной женщины:

1. Белок ранней фазы беременности, который приводит к активации Т-лимфоцитов с супрессорными свойствами.
2. Трофобласт-лимфоцит перекрестно реагирующий антиген.
3. Отсутствие классических локусов антигенов гистосовместимости первого класса на трофобласте.
4. Наличие неклассического локуса G на трофобласте:
 - отсутствие трофобласт-специфических Т-киллеров;
 - активация супрессорной функции Т-лимфоцитов;
 - подавление функции ЕК;
 - регуляторная роль ЕК;
 - супрессия функции макрофагов.
5. Барьерная функция плаценты.
6. Плацента — сорбент анти-NLA антител.
7. Иммунорегуляторная роль плаценты за счёт синтеза:
 - хорионического гонадотропина;
 - плацентарного лактогена;
 - глюкокортикоидов;
 - простагландина E₂;
 - трансформирующего фактора роста β;
 - прогестерон-индуцированного супрессорного фактора, который:
 - подавляет функцию ЕК;
 - подавляет продукцию рецептора к ФНО-α;
 - усиливает функцию Т-хелперов 2 типа.
8. Усиление функции Т-хелперов 2 типа за счёт усиленной продукции:
 - ИЛ-4;
 - ИЛ-10;
9. Перестройка в Th II звене за счёт:
 - снижения продукции цитотоксических IgG2;
 - повышения продукции нецитотоксических IgG⁺

10. Снижение функции Т-хелперов 1 типа, что приводит к уменьшению уровня:

- ИЛ-2;
- ИФН- γ ;
- ФНО- α .

11. Действие супрессорных факторов плода — **супрессорного фактора трофобласта** и **α -фетопротеина**.

Становление иммунной системы плода. У плода имеет место поэтапное становление отдельных иммунных функций.

Гемопоэз начинает осуществляться в желточном мешке между 3 и 6 неделями внутриутробного развития. Именно здесь происходит пролиферация плюрипотентных стволовых клеток. Клетки, способные реализовывать неспецифические и специфические иммунные реакции, мигрируют в различные органы из общей базы гемопоэтической системы, т.е. стволовая клетка может мигрировать из желточного мешка в тимус, красный костный мозг, печень и селезёнку. Таким образом происходит разделение клеточных типов и становление стабильных клеточных линий, способных к клональной пролиферации. Образуются линии эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, мегакариоцитов и лимфоцитов. Лимфоидные органы закладываются и развиваются несколько позже кроветворных органов. При этом имеется определённое единство в анатомии этих органов, их развитии и функционировании. Первые лимфоциты обнаруживаются в периферической крови эмбриона на 7-8 неделе развития.

Естественные киллеры у плода появляются на 9-й неделе гестации, однако их функция во внутриутробном периоде недостаточна для элиминации клеток организма, инфицированных вирусами.

Т-лимфоциты выявляются в тканях плода приблизительно на 6-й неделе гестации сначала в печени и костном мозге, затем в тимусе и селезенке. Количество Т-лимфоцитов нарастает с увеличением срока беременности, но в момент рождения их количество ниже, чем у детей в постнатальном периоде и у взрослых. Функционально Т-лимфоциты плода тоже отличаются. Цитотоксическая функция Т-лимфоцитов начинает осуществляться с 14-й недели внутриутробной жизни. В это время на тимоцитах плода выявляются антигены тканевой совместимости. Пролиферативная активность Т-лимфоцитов в ответ на митогены (ФГА) достаточно высокая и не отличается от показателей у взрослых, тогда как цитотоксическая активность Т-лимфоцитов значительно ниже, чем у взрослых. Известно также, что во внутриутробном периоде, а затем в периоде новорожденноеTM и раннего детства преобладает супрессорная направленность Т-системы. Супрессорную функцию осуществляют не только клетки с фенотипом CD4+CD25+, но и другие, в частности циркулирующие незрелые тимоциты с маркерами CD1, CD10, CD11, а также ЕК. Недостаточно полноценная активность Т-системы иммунитета у плода обуславливает высокую его чувствительность к таким протозойным и вирусным инфекциям как краснуха, герпес, вирусный гепатит, токсоплазмоз, листериоз и др.

Зрелые В-лимфоциты выявляются в крови плода на 12-15-й неделе. Позже у них появляется способность к образованию плазматических клеток и продукции антител. Количество В-лимфоцитов у плода наибольшее на 28-й неделе гестации, в дальнейшем их количество снижается.

Синтез иммуноглобулинов у плода начинается с 17-20-й недели внутриутробного развития. Содержание IgG в крови к 20-й неделе беременности составляет в среднем 0,1 г/л, к 32-й неделе — повышается до 0,4 г/л, а у новорожденных уровень собственных IgG составляет 1 г/л. Однако у доношенных новорожденных высокий уровень IgG достигается не за счет синтеза собственного IgG, а в результате активного транспорта материнских IgG*4 через плаценту в последние недели беременности. Количество иммуноглобулинов у доношенных детей одинаково с показателями матери. Трансплацентарное проникновение материнских IgG обеспечивает защиту организма плода и ребенка первых месяцев жизни от инфицирования патогенными микроорганизмами (преимущественно грамположительными). IgG₂ не проходит через плаценту, поэтому у новорожденных высока частота грамтрицательной бактериальной инфекции. На протяжении 1-го полугодия жизни дети не болеют ветряной оспой, корью и некоторыми другими вирусными инфекциями, что связано с наличием защитных материнских антител.

IgM через плаценту не проходит, что также объясняет недостаточную защищенность новорожденного против грамтрицательных микроорганизмов. При контакте с чужеродными антигенами иммунная система плода увеличивает синтез TgM. Повышение уровня IgM в пуповинной крови выше 0,2 г/л свидетельствует об антигенной стимуляции плода или о внутриутробном инфицировании. Положительным моментом того, что IgM не проникает через плаценту, является отсутствие тяжелых последствий для плода при несовместимости с матерью по групповым эритроцитарным антигенам, поскольку к классу IgM относятся групповые изогемагглютинины.

slgA и IgE также не поступают от матери к плоду. Уровень IgA, синтезируемого плодом остаётся очень низким вплоть до рождения.

Выработка собственных иммуноглобулинов при физиологическом течении беременности незначительна.

Факторы врождённой резистентности. Факторы врождённой резистентности являются филогенетически более древними. Именно они берут на себя основную функцию защиты организма у детей первых дней и месяцев жизни до созревания более совершенных иммунных механизмов. Факторы врождённой резистентности выполняют функцию первого барьера защиты организма. Их значение очень велико в защитно-приспособительных реакциях новорожденного.

Фагоцитарное звено. Начиная с 12-18 недели гестации активность фагоцитоза по мере развития плода нарастает и к рождению ребёнка достигает уровня количественных показателей взрослого человека. Однако качественно фагоцитоз у новорожденного является незрелым. Поглотительная способность фагоцитов достаточно развита, но завершающая фаза несовершенна и формируется до 6-ти месячного возраста. Уровни катионных белков, лизоцима, лактоферрина, миелопероксидазы, участвующих в завершающей стадии фагоцитоза, поначалу сни-

жены, однако постепенно они повышаются. В связи с указанными особенностями у детей первых месяцев жизни не подвергаются фагоцитозу *Pneumococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, а стафилококки и гонококки даже сохраняют способность размножаться в цитоплазме фагоцитов. Этим и объясняется более высокая заболеваемость детей первых месяцев жизни.

Лизоцим. У новорожденного содержание лизоцима в слюне и сыворотке крови высокое и превышает уровень взрослого человека, причём наиболее богаты лизоцимом слюна, слёзы и сыворотка крови. Лизоцим у детей раннего возраста играет важную роль в местном иммунитете, действуя в содружестве с секреторными иммуноглобулинами.

Комплемент. Фетальная печень синтезирует биологически активные компоненты комплемента C₃ и C₄ уже на 8-й неделе беременности. Через плаценту белковые структуры комплемента не проникают, поэтому плод не может получить их от матери. У новорожденных активность системы комплемента низкая и составляет 50% активности взрослых. В первую неделю жизни уровень комплемента сыворотки крови быстро нарастает, а к концу первого месяца жизни уже не отличается от взрослых. Активация комплемента по классическому пути происходит под действием комплекса антиген-антитело при участии ионов кальция и магния.

Становление важнейших функций комплемента происходит позднее, чем развитие Т— и В-лимфоцитов. К 19-й неделе развития кровь плода содержит все компоненты комплемента, тем не менее опсонизирующая активность плазмы новорожденного недостаточна, что служит одним из существенных факторов, определяющих чувствительность организма новорожденного к инфекции.

Первым у новорожденного в защитные реакции включается альтернативный путь, позднее активизируется классический. Система активации по альтернативному пути у новорожденного незрелая. Толчком к активации альтернативного пути является быстрое нарастание пропердина в течение первой недели жизни.

Пропердин. Содержание пропердина у новорожденного низкое, однако в течение первой недели жизни нарастает, быстро достигая уровня взрослого.

Интерфероны. К моменту рождения способность плода к образованию интерферонов достаточно высока, но существенно снижается у детей первого года жизни. С возрастом способность к синтезу интерферонов постепенно повышается, достигая максимума к 12 годам. Вследствие этого у детей раннего возраста высокая восприимчивость к ОРВИ.

slgA не определяется в секретах новорожденного. В слюне они появляются у детей в возрасте 2-х месяцев, причём первым обнаруживается свободный секреторный компонент и только позднее — полная молекула slgA.

Закономерности онтогенеза органов иммунной системы:

- ранняя закладка в эмбриогенезе;
- к моменту рождения органы иммунной системы достигают достаточной морфологической зрелости;
- в раннем детском возрасте происходит быстрое увеличение их размеров, ускоренная дифференцировка лимфоидной ткани;

- происходит возрастная инволюция иммунных органов с замещением их паренхимы соединительной и жировой тканями.

Материнские факторы, влияющие на иммунологическую реактивность развивающегося организма:

1. Острые вирусные и бактериальные заболевания матери в первые три месяца беременности (краснуха, ветряная оспа, цитомегаловирус, вирус герпеса и др.).
2. Ранние гестозы беременности.
3. Угроза прерывания беременности в ранние сроки.
4. Обострение хронических очагов инфекции во время беременности.
5. Частый и длительный необоснованный приём лекарственных препаратов, особенно антибактериальных, гормональных, цитостатических, сульфаниламидных, противовоспалительных, иммуностропных и антигистаминных средств I поколения.
6. Патологически протекающие роды.
7. Вредности производства.
8. Большие стрессовые нагрузки.

Центральные органы. В центральных органах иммунной системы (красном костном мозге и тимусе) из стволовых гемопоэтических клеток дифференцируются лимфоциты (этап антигеннезависимой дифференцировки). Центральные органы иммунной системы расположены в хорошо защищённых от внешних воздействий местах. Так, костный мозг находится в костномозговых полостях, тимус в грудной полости позади широкой и прочной грудины. В центральных органах иммунной системы лимфоидная ткань находится в своеобразной среде микроокружения. В костном мозге такой средой является миелоидная ткань, в тимусе — эпителиальная ткань, развивающаяся из эмбриональной эпителиальной закладки 3-го и 4-го жаберных карманов.

Красный костный мозг закладывается на 4-5 неделе внутриутробного развития, а начинает своё функционирование на 11-12 неделе. Он является поставщиком самоподдерживающейся популяции полипотентных стволовых клеток для всех ростков кроветворения, из которых развиваются Т— и В-лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, тромбоциты. Именно в красном костном мозге происходит созревание В-клеток в зрелые В-лимфоциты, несущие поверхностные Ig.

Тимус (*glandula thymus*). В эмбриогенезе закладка тимуса впервые определяется в виде эпителиальных почек и представляет собой выпячивание, сохраняющее связь с жаберным карманом посредством *ductus thymopharyngeus*. Затем левая и правая закладки железы быстро увеличиваются в объёме, и вместе с зачатками щитовидных и парашитовидных желез и телебранхиальными тельцами образуют так называемый "бранхиальный комплекс". Вилочковая железа, как и другие бранхиогенные органы, развиваются из передней кишки. Тимус как орган закладывается и развивается ранее других (на 4-5 неделе внутриутробного развития) и оказывает решающее влияние на становление, структуру и функцию "периферических" органов этой системы. У эмбриона в 10 недель различают корковое и мозговое вещество, в петлях сети обнаруживаются окру-

глые свободные клетки. К 20-й неделе внутриутробного развития отмечается плотная инфильтрация железы как лимфобластами, так и средними и малыми лимфоцитами. Обильная васкуляризация железы начинается с конца 4-го месяца, когда вглубь закладки вырастают узкие тонкостенные сосуды, обильно ветвящиеся и образующие сплетение в мозговом веществе.

Лимфоциты тимуса (timoциты) появляются одновременно с образованием сетчатой основы органа. Количество их очень быстро увеличивается в начале 3-го эмбрионального месяца. По целому ряду свойств лимфоидные клетки вилочковой железы отличаются от обычных лимфоцитов, они несколько меньше лимфоцитов лимфатических узлов. Существуют различные точки зрения о происхождении тимоцитов, однако, наиболее вероятным является представление о заселении органа мигрирующими извне стволовыми клетками.

У новорожденного тимус хорошо развит, чётко видно деление на корковое и мозговое вещество с преобладанием коркового. В дальнейшем зона коркового вещества уменьшается, а мозгового — увеличивается. Здесь созревают две категории Т-лимфоцитов — иммунологически незрелые в корковом слое и иммунологически активные в мозговом. В мозговом веществе всё больше обнаруживается телец Гассала. С трёхлетнего возраста в центральных отделах телец Гассала отмечается гиалиноз.

Признаки возрастной инволюции тимуса можно найти уже в десятилетнем возрасте (уменьшение количества лимфоцитов в железе с редукцией коркового вещества, уменьшение телец Гассала, увеличение количества жировых клеток, появление соединительной ткани).

В формировании иммунной системы, её структуры и функции центральная роль принадлежит тимусу. Показано, что удаление вилочковой железы у новорожденных животных очень тяжело сказывается на остальных лимфоидных органах: в селезёнке продолжается эритро— и миелопоэз, образование лимфоидных фолликулов тормозится, лимфатические узлы атрофируются, лимфоидные элементы в них замещаются ретикулоэндотелиальными и плазматическими клетками. В периферической крови развивается лимфопения. Способность к иммунным реакциям различного типа при этом резко снижается. Тимэктомия в более поздние периоды жизни не ведёт к таким тяжёлым последствиям. Это позволяет считать, что вилочковая железа является центральным органом иммунной системы организма, определяющим её развитие и функционирование, особенно активно в фазе эмбриогенеза, стадии фетального развития, а также в период новорожденное™. Относительные размеры тимуса и продукция тимических гормонов становятся максимальными в антенатальном периоде к моменту [рождения, тогда как формирование лимфатических узлов и селезёнки особенно интенсивно происходит в постнатальном периоде.

Периферические органы. Все периферические органы иммуногенеза располагаются на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ или на путях следования их в организме. К периферическим органам иммунной системы относятся:

Лимфатические узлы. Закладка лимфатических узлов происходит на 3-4 месяце внутриутробного развития, причём вначале образуются шейно-подклю-

чные, лёгочные, ретроперитонеальные и паховые. Остальные группы лимфоузлов развиваются позже. К пятому месяцу развивается капсула лимфоузлов, окончательное их формирование (фолликулов, синусов, стромы) продолжается в постнатальном периоде. Лимфатические узлы осуществляют лимфопоез лишь со второй половины внутриутробного развития.

У детей первых двух лет жизни барьерная функция лимфатических узлов низкая, что объясняет в этом возрасте генерализацию инфекции (развитие сепсиса, менингитов, генерализованных форм туберкулёза и других). В возрасте 4-8 лет идёт энергичное развитие лимфоидной ткани. Заканчивается формирование-лимфатических узлов к 12 годам.

Селезёнка — закладка её в организме эмбриона происходит на 5-6 неделе, но функциональной зрелости достигает лишь через несколько лет после рождения. Клинические наблюдения за детьми, которым в раннем возрасте по каким-либо причинам была удалена селезёнка, показывают склонность таких детей к инфекционным заболеваниям, причём течение заболеваний отличается большей тяжестью. Полагают, что в пульпе селезёнки происходит синтез иммуноглобулинов и антител, подобный тому, который наблюдается в лимфатических узлах. Как и в лимфоузлах, в селезёнке происходит пролиферация лимфоцитов и плазматических клеток. В белой пульпе (лимфоидная ткань селезёнки) есть тимусзависимые и тимуснезависимые зоны. Зародышевые фолликулы содержат В-лимфоциты, а окружают их скопления Т-лимфоцитов. Фагоцитирующие клетки находятся с эритроцитами в красной пульпе. Кроме фагоцитоза, в селезёнке реализуется иммунный ответ на антигенные стимулы. Интенсивность иммунного ответа селезёнки зависит от характера антигена и от пути его поступления в организм. Клетки её, как и клетки лимфоузлов, обладают иммунной памятью. Мигрирующие из селезёнки в другие органы В-лимфоциты могут превращаться в клетки, продуцирующие антитела.

В селезенке чужеродные для организма вещества, собственные поврежденные клетки крови, красящие вещества и другие чужеродные белки переносятся в красную пульпу, где происходит их разрушение и утилизация. Селезенка как периферический орган иммунной системы имеет важное значение в формировании иммунологической толерантности. Селезенка является резервуаром В-лимфоцитов — до 70%.

Миндалины глоточного кольца начинают закладываться с 9-14-й недели, причём сначала нёбные и глоточная. Язычная и трубные миндалины закладываются соответственно с 24-25-й недели и 28-32-й неделе. Ткань миндалин содержит Т— и В-лимфоциты, макрофаги. Благодаря значительной поверхности миндалин (200 см²), макрофаги интенсивно взаимодействуют с антигенами. Путём миграции последних через кровь и лимфу "информация" поступает в центральные органы иммунной системы. В лакунах и криптах миндалин находятся Т— и В-лимфоциты, макрофаги, синтезируются иммуноглобулины различных классов, лизоцим, интерфероны, простагландины.

Всё это способствует осуществлению миндалинами местной защитной функции, в частности, противобактериальной и противовирусной защиты. К моменту рождения ребёнка миндалины уже сформированы, однако развитие

их продолжается до конца периода половой зрелости. Лимфоэпителиальные образования глоточного кольца выполняют важную роль в организме в качестве "информационного поста" и регулятора продукции секреторного IgA для обеспечения защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Лимфоидные образования кишечника (солитарные лимфатические фолликулы, пейеровы бляшки, червеобразный отросток, плазмоциты слизистой оболочки) закладываются на 9-15-й неделе беременности и к 20-й неделе внутриутробного развития представляют собой морфологически созревшие органы. Первые скопления лимфоидной ткани в желудочно-кишечном тракте появляются в червеобразном отростке и тонкой кишке в период 3-4 месяца внутриутробного развития. Лимфоидный аппарат желудочно-кишечного тракта, имеющий непосредственный контакт с окружающей средой, играет существенную роль не только в синтезе иммуноглобулинов, но также в осуществлении местного иммунитета.

Иммунная защита пищеварительного тракта от антигенного воздействия всегда осуществляется с участием факторов врождённой резистентности (комплемент, лизоцим, интерферон, муциновый слой на эпителиальных клетках, желудочный сок, пристеночное пищеварение, нормальная микрофлора и т.д.).

§2. Адаптационные механизмы иммунной системы новорождённого

В последние годы во всем мире пристальное внимание исследователей и практических врачей приковано к комплексу проблем, связанных с изучением онтогенеза иммунной системы в норме и в условиях патологических состояний на протяжении перинатального периода и раннего детского возраста. Созревание, обучение лимфоцитов и обретение ими репертуара антигенраспознающих рецепторов, формирование иммунного ответа, иммунной памяти, функций цитотоксичности, обеспечение феномена иммунной толерантности — вот далеко не полный перечень фундаментальных событий, которые происходят на протяжении перинатального периода и раннего детского возраста.

В норме здоровый доношенный новорожденный ребенок имеет особое, отличное от взрослого, состояние иммунной системы, которое является биологически целесообразным. Из стерильных условий внутриутробного существования ребенок осуществляет переход в среду, где его с первой секунды атакует большое количество¹ экзогенных антигенов вирусной, бактериальной и грибковой природы.

Важно отметить, что состояние иммунной системы новорожденного в норме не является иммунодефицитным. Просто большинство существующих механизмов защиты нацелены на сдерживание избыточной реакции и постепенное формирование нормергического иммунного ответа. Если бы на любой из антигенов у новорожденного ребенка формировался зрелый иммунный ответ — это привело бы к развитию запредельных, гиперергических реакций и, в конце концов, к гибели ребенка.

Следует учитывать, что уровни показателей крови детей подвержены широким индивидуальным колебаниям. Кроме того, на содержание лейкоцитов могут влиять: характер вскармливания, плач, беспокойство, причем уровень этих показателей может колебаться в границах 50% и даже выше от нормы.

Если у ребенка имела место пренатальная патология или он перенес хроническую внутриутробную гипоксию, острую асфиксию в родах, то при среднетяжелых и тяжелых формах перинатального поражения центральной нервной системы в связи с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, в кровь попадают эндогенные антигены головного мозга, на которые возможно развитие аутоиммунных реакций. Показано, что в возникновении перивентрикулярной лейкомаляции ведущую роль играет именно такой патогенетический механизм.

Иммунная система новорожденного ребенка характеризуется следующими особенностями:

1. Плод синтезирует собственные антитела, которые, независимо от природы антигенной стимуляции, являются полиреактивными IgM. В-лимфоциты новорожденного с фенотипом CD5+ способны к синтезу субклассов иммуноглобулинов G₁ и G₃, но не G₂ **ИЛИ** G₄ **К** которым принадлежат антитела к капсулярному полисахариду бактерий. Основное количество IgG ребенок получает от матери трансплацентарно, начиная с 5-й недели гестации. При этом IgG₂ плохо проникают через плацентарный барьер.
2. В В-клеточном репертуаре новорожденного ребенка преобладают незрелые В-лимфоциты. Для их фенотипа характерен высокий уровень экспрессии поверхностной молекулы sIgM и отсутствие sIgD, в то время как на большинстве В-лимфоцитов взрослых преобладают sIgD и содержится лишь незначительное количество sIgM. У новорожденных связывание антигена с поверхностными sIgM приводит к апоптозу незрелых В-лимфоцитов, поскольку при этом не вовлекается инозитолфосфолипидный путь трансдукции сигнала вглубь клетки.
3. В-лимфоциты новорожденного не получают второго сигнала при кооперации с неонатальными Т-клетками, поскольку для неонатальных Т-лимфоцитов характерен очень низкий уровень экспрессии CD40-лиганда (CD40L). Это снижает способность В-лимфоцитов новорожденных к изотипическому переключению классов иммуноглобулинов, а также угнетает способность Т-лимфоцитов к дифференцированию в Т-хелперы 1 типа (Th 1), предназначенные для усиления макрофагальных реакций.
4. Отсутствие взаимодействия между CD40 и CD40L может приводить к несоответствующему представлению антигенов В-клетками Т-лимфоцитам в связи с нарушением экспрессии В-7 молекул на антигенпрезентирующих клетках.
5. Соотношение между количеством профессиональных и непрофессиональных клеток, рекомендующих антиген наивным Т-лимфоцитам, влияет на характер иммунного ответа на антиген: закончится он **праймингом** (готовностью к дальнейшему осуществлению иммунного ответа) или толерантностью. У новорожденных преобладают непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки, что приводит к снижению силы иммунных реакций.

6. В периферической крови новорожденного пребывает небольшое количество зрелых В-лимфоцитов, содержащих на своей поверхности достаточное количество sIgA. В связи с этим низкие дозы вводимых новорожденным антигенов могут быть достаточными только для премирования зрелых дифференцированных В-лимфоцитов и развития гуморального ответа. Если же доза антигена превышает определенный порог, то большинство незрелых пре-В-лимфоцитов гибнет путем апоптоза, а у зрелых клеток развивается анергия. С учетом этих данных возникает практический вопрос: во всех ли случаях существующие календари вакцинаций базируются на знании пороговых доз антигенов и особенностей иммунного ответа на них у детей раннего возраста в норме и при патологических состояниях?
7. Субпопуляция Т-хелперов (CD4+) является гетерогенной. В ней преобладают наивные, непримированные Т-лимфоциты с фенотипом CD45RA+, которые функционируют как индукторы супрессорных механизмов. Они продуцируют, главным образом, интерлейкин-2 (80% непримированных Т-лимфоцитов у новорожденных по сравнению с 50% у взрослых). При этом доля непримированных Т-лимфоцитов достоверно выше у новорожденных, которые перенесли хроническую внутриутробную гипоксию (увеличивается до 90-92%).

Организм новорожденного ребёнка испытывает влияние большого количества раздражителей. Это приводит к весьма своеобразной динамике показателей периферической крови, объяснение которой может быть только многофакторным. Особенно интересными и важными представляются данные об изменении лейкоцитарной формулы. У новорожденных детей соотношение между нейтрофилами и лимфоцитами примерно такое же, как и у взрослых или несколько преобладает количество нейтрофилов (как у беременных). В первые дни жизни количество нейтрофилов начинает быстро снижаться, а количество лимфоцитов — возрастать. Примерно к 4-5-му дню жизни процентное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов уравнивается (в среднем по 45%). Это так называемый **"первый физиологический перекрест лейкоцитов"** (рис. 45). По данным различных авторов, он может наблюдаться с 3-го по 7-й день жизни. Большой индивидуальный разброс наступления времени "перекреста" объясняется различными гено- и фенотипическими особенностями новорожденного (особенностями генотипа родителей, особенностями течения антенатального периода), характером родов, условиями окружающей среды и степенью её микробного обсеменения. К моменту рождения у ребёнка сформированы механизмы адаптации к новой среде обитания. Одним из них является повышенное количество лейкоцитов (в 3-4 раза выше нормы взрослого), что, учитывая массовую гибель нейтрофилов в реакциях фагоцитоза в первые часы и дни жизни, обеспечивает защиту кожи и слизистых.

Таким образом, происходит презентация большого количества антигена, что даёт мощный импульс сформированному антенатально лимфоидному комплексу включиться в реакции иммунного ответа резким повышением выработки лимфоцитов.

Далее процент лимфоцитов продолжает повышаться, а процент нейтрофилов — снижаться, благодаря чему постепенно вырисовывается картина обратного соотно-

шения уровней нейтрофилов и лимфоцитов. С 10-го месяца до 2,5 лет у детей отмечается максимальный физиологический лимфоцитоз (порядка 65%). В течении всего этого времени ребёнок сталкивается со специфическим антигенным воздействием (профилактические прививки, вирусы, бактерии и др.). Наблюдается количественное увеличение лимфоидной ткани (аденоиды, тонзиллы, лимфатические узлы), в результате чего иммунная система организма постепенно приобретает компетентность. У большинства детей к концу 2-го года жизни на некоторые инфекции развивается вторичный иммунный ответ. Постепенно происходит снижение процентного содержания лимфоцитов, при этом гиперплазия лимфоидной ткани ещё нарастает. Примерно к 4-5-му году жизни отмечается повторное* равновесие между лимфоцитами и нейтрофилами периферической. Это так называемый **"второй физиологический перекрест лейкоцитов"**. Время наступления второго перекреста имеет индивидуальные различия и колеблется от 4-х до 7-ми лет, что зависит от фенотипических особенностей ребёнка, функционального состояния основных органов и систем и других условий созревания организма (материально-бытовое обеспечение, индивидуальное и коллективное воспитание, экология и др.). Детей в возрасте 6-7 лет с немотивированным лимфоцитозом принято относить к "поздно-стартующим", т.е. с задержкой иммунного созревания.

Затем происходит постепенная инволюция лимфоидной ткани с совершенствованием её функции. После чего процент лимфоцитов начинает снижаться, в то время как процент нейтрофилов нарастает, достигая нормы взрослого (рис. 45).

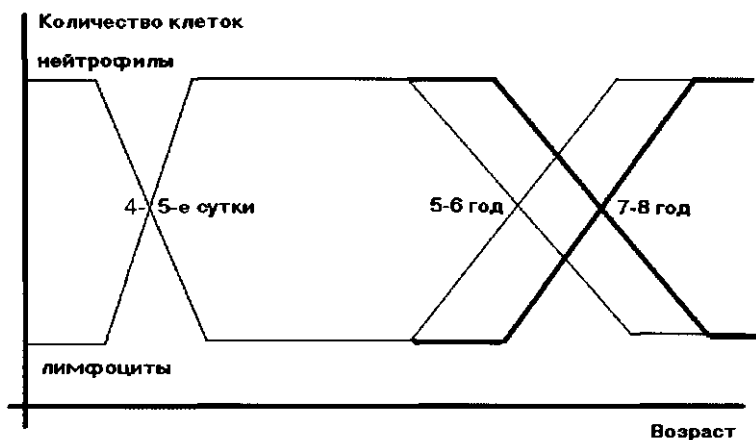


Рис. 45. Физиологические перекресты формулы крови у детей

На рисунке показано, что в норме имеется два перекреста в формуле крови — на пятые сутки и на 5-6 году жизни. Однако в последнее время отмечаются изменения скорости созревания иммунной системы, поэтому чаще встречаются так называемые "поздно-стартующие" дети, у которых второй перекрест происходит на 7-8 году жизни (обозначено более жирной линией).

Роль грудного молока в адаптации иммунной системы ребёнка к условиям внеутробного существования. Грудное молоко — важнейший компонент адаптации

иммунной системы новорождённого к новым условиям существования. В день ребёнок с грудным молоком получает около 10^8 клеток иммунной системы, большинство из которых являются макрофагами, молозивными тельцами (макрофагами, содержащими жир) и нейтрофилами. 5-27% клеток принадлежат к популяции лимфоцитов (в основном Т-клетки). В 1 мл молозива содержится около 5 млн лейкоцитов, а зрелого молока — 100 тыс. лейкоцитов. Молозиво и зрелое молоко отличаются также и по качественному составу. Молозиво содержит 40-50% макрофагов, 40-50% нейтрофилов и 5-10% лимфоцитов. В зрелом молоке доля макрофагов возрастает до 85%. Сравнительная характеристика клеточного состава грудного молока и периферической крови представлена в таблице 13. Как видно из табл. 13, в грудном молоке меньше, чем в аналогичном объёме периферической крови, лимфоцитов, однако гораздо больше макрофагов.

Таблица 13. Сравнительная характеристика клеточного состава грудного молока и периферической крови

Иммунные клетки (%)	Грудное молоко (%)	Периферическая кровь (%)
CD3	25,6	68,6
CD4	13,6	42,9
CD8	12,2	25,9
МАКРОФАГИ (CD 14)	64,2	2,1
В-ЛИМФОЦИТЫ (CD19)	10,2	12,6

Кроме клеток молоко содержит гуморальные факторы иммунной системы: IgA, цитокины и хемокины (ШТ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , ИФН- γ , Г-КСФ, М-КСФ, MCP-1, VEGF), лактоферрин, α -лактальбумин, казеин и многие другие. В грудном молоке поддерживается высокий уровень остеопонтина — многофункционального белка, вырабатываемого макрофагами, Т-лимфоцитами и эпителием. Этот белок индуцирует клеточный иммунный ответ и хемотаксис клеток воспаления, подавляет выработку оксида азота, является ключевой молекулой в индукции Th1 клеток.

Материнские лимфоциты переносят иммунный ответ и вырабатывают цитокины. Относительно нейтральный pH желудочного содержимого и буферные свойства молока обеспечивают функционирование иммунных клеток в желудке ребёнка. Однако молоко может быть и источником заражения. Так, макрофаги и CD4⁺ Т-клетки матери через молоко могут переносить ребёнку инфекционных возбудителей.

Сывороточные уровни цитокинов для оценки течения периода адаптации новорождённого ребенка. Исследования последних лет показали, что по динамике изменений уровней некоторых цитокинов в сыворотке крови можно делать выводы о тех или иных нарушениях в течении периода адаптации новорожденного ребенка. Осложненное течение раннего периода постнатальной адаптации (5-9 сутки) приводит к снижению сывороточных уровней ИЛ-1 β и ФНО- α . Нормальный уровень ИЛ-8 у новорожденных является очень низким,

однако резко увеличивается при внутриутробной инфекции и у недоношенных детей (>150 пг/мл у инфицированных и >50 пг/мл у недоношенных). У детей от матерей, страдающих атопией, отмечается повышенный уровень ИЛ-4 в пуповинной крови.

§3. Критические периоды становления иммунной системы

Особенности иммунитета во время беременности приведены в таблице 14.

Таблица 14. Особенности иммунной системы в период беременности

Возрастные особенности	Клиническое значение
1. На стадии эмбриогенеза иммунная система матери проявляет толерантность к антигенам плода. Клетки трофобласта не имеют классических АГ гистосовместимости.	Отсутствуют реакции несовместимости в норме.
2. Женский организм, плацента и плод синтезируют ряд гуморальных супрессорных факторов. Плацента также является сорбентом HLA-антител против HLA-антигенов и выполняет барьерную функцию (от матери к плоду проникают только IgG, а от плода — клетки трофобласта, которые поддерживают иммуносупрессию).	Подавляются реакции отторжения плода.
3. У беременной женщины усилена функция Т-хелперов 2 типа.	Вирусные инфекции, инфекции TORCH комплекса приводят к усилению функции Т-хелперов 1 типа, что может сопровождаться отторжением плода (прерыванием беременности).
4. Ткань тимуса обнаруживается в 5-недельном возрасте. Т-лимфоциты появляются в тимусе в 12-недельном возрасте.	Реакции ГЗТ и РБТЛ проявляются очень слабо.
5. В 16 недель дифференцируются хелперы и супрессоры, однако супрессорную функцию выполняют не только CD4+CD25+, но и незрелые Т-лимфоциты, а также хелперы (CD4+) способны индуцировать супрессорный эффект.	Подавление реакций отторжения

6. Цитотоксическая функция цитотоксических Т-лимфоцитов значительно снижена.	Высокая чувствительность к таким протозойным и вирусным инфекциям, как краснуха, герпес, вирусный гепатит, токсоплазмоз и др.
7. Фагоцитоз нарастает с 20-недельного возраста, причём преимущественно его поглотительная способность с несовершенностью последующих фаз	Ранний защитный механизм плода
8. Активный синтез компонентов системы комплемента фетальной печени определяется на ранней стадии онтогенеза (с 8 недели С2 и С4)	Ранние механизмы врождённой резистентности
9. Синтез собственных IgG в незначительном количестве начинается с 20-й недели	Начало созревания антител ообразования
10. Активный транспорт материнских IgG к плоду начинается со второй половины беременности	Низкий показатель в пуповинной крови IgG подтверждает недоношенность плода (более быстрый катаболизм IgG)
11. При сохранности трансплацентарного барьера к моменту рождения IgM в пуповинной крови не определяется, но могут синтезироваться в крайне незначительном количестве	Ребенок не защищен от грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонелл)
12. При внутриутробном инфицировании иммунная система плода способна синтезировать IgM и IgG с 20-недельного возраста	Концентрация IgM выше 0,2 г/л в пуповинной крови свидетельствует о внутриутробном инфицировании плода
13. К моменту рождения иммуносупрессорные факторы организма матери и плаценты ослабевают	Готовность к рождению (по иммунным механизмам роды — отторжение трансплантата)

I критический период — период новорожденное™. Он характеризуется следующими особенностями:

- Слабая резистентность к условнопатогенной, гноеродной/граммотрицательной микрофлоре.
- Склонность к генерализации гнойно-воспалительных процессов, возникновению септических состояний.
- Высокая чувствительность к вирусным инфекциям.
- До 0,5% новорожденных имеют признаки врожденной вирусной инфекции (табл. 15).

Таблица 15. Возрастные особенности иммунной системы в период новорождённое™

1. Из факторов врождённой резистентности наиболее эффективен лизоцим.	Один из основных механизмов местной защиты.
2. Содержание пропердина активно нарастает в течение первой недели жизни	Система пропердина активируется большой антигенной нагрузкой в первые дни жизни.
3. Барьеры.кожи и слизистых несовершенны	Требуется тщательный уход за кожей и слизистыми
4. Реакции активации комплемента по классическому и альтернативному путям ослаблены, дефицит C5 компонента	Низкая опсонизирующая активность крови (слабость антибактериальной защиты), склонность к избыточному накоплению продуктов воспаления
5. Незавершенность фагоцитоза	Большие антигенные нагрузки приводят к интоксикации организма ребенка экзотоксинами или эндотоксинами.Высокая заболеваемость пневмонией, осложнённое течение
6. Ограниченная секреция цитокинов, в том числе интерферонов, и их быстрая истощаемость	Слабая противовирусная защита. Склонность к ранней генерализации вирусного и бактериального инфекционного процессов (<i>Pneumococcus, Klebsiella, Hemophilis influenzae</i> , стафилококк, гонококк)
7. Супрессорную функцию продолжают выполнять не только Т-супрессоры, но и незрелые Т-лимфоциты и нулевые лимфоциты	Предупреждение развития аутоагрессии
8. Значительно снижено содержание ЕК	Слабая противоопухолевая и противовирусная защита
9. В-лимфоциты отличаются низкой чувствительностью к интерлейкинам Т-клеток	Снижена продукция специфических антител
10. Защищают только IgG, полученные от матери. Собственные IgG продуцируются в недостаточном количестве	Материнские иммуноглобулины класса G защищают новорожденных и детей первых месяцев жизни от дифтерийного токсина, вирусов полиомиелита, кори, краснухи, возбудителей микробных инфекций (стрептококка, менингококка, отчасти от столбняка)
11. Низкая продукция субклассов IgG ₂ , IgG ₄ , IgA, IgM	Предрасположенность к вирусным и бактериальным инфекциям. Слабость антитоксического иммунитета
12. Снижен синтез секреторного и сывороточного IgA	Слабая защищенность слизистых желудочно-кишечного тракта

13. РБТЛ на митогены проявляется слабо. Ограничена секреция цитокинов	Слабая противовирусная защита
14. Биологический смысл супрессорной направленности иммунных реакций состоит в подавлении развития аутоиммунной патологии.	Предупреждение тяжёлой иммунокомплексной патологии при контакте с огромным числом антигенов
15. Относительно высокий уровень IgE	Усиливается иммунное воспаление

II критический период — 3-6 месяцы жизни. В этот период наиболее выражено транзиторное снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Иммунный ответ носит в основном первичный характер без сохранения иммунной памяти. Вакцинация не влечет за собой формирование иммунной памяти, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ (табл. 16).

Таблица 16. Возрастные особенности иммунитета во второй критический период

1. Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций при лимфоцитозе	Супрессируются реакции аутоагрессии при разнообразных антигенных перегрузках
2. Существенное снижение IgG (за счет катаболизма АТ, полученных от матери)	Ослабление пассивного гуморального иммунитета
3. С 3-х месячного возраста повышается синтез секреторного IgA, но сохраняется недостаточность местного иммунитета до 4-х лет	Высокая чувствительность к респираторным вирусным инфекциям. Начинаются рецидивирующие ОРВИ, бронхиты, пневмонии
4. В этот период наиболее низкие уровни всех классов сывороточных иммуноглобулинов	Физиологическая гипоиммуноглобулинемия
5. Низкая способность к синтезу интерферона	Частые ОРВИ
6. На большинство АГ развивается первичный иммунный ответ с синтезом IgM без формирования иммунной памяти	Атипично протекают корь, коклюш, не оставляя иммунитета. Вирус гепатита В редко вызывает желтушную форму, чаще служит причиной акродерматита — синдрома Джанотти
7. Фагоцитоз остается незавершенным.	Нарушено формирование полноценного иммунного ответа

Особенности иммунитета ребёнка на первом году жизни представлены в табл. 17.

Таблица 17. Возрастные особенности иммунитета на первом году жизни

1. Супрессорная направленность иммунных реакций	Биологический смысл заключается в предупреждении развития тяжелой иммунокомплексной патологии
2. Низкая способность к синтезу интерферона	Частые ОРВИ
3. Низкий уровень IgG и IgA	Слабый иммунный ответ на инкапсулированные бактерии

III критический период — второй-третий год жизни (табл. 18). Значительное расширение контактов ребёнка обуславливает повышение частоты инфекционных заболеваний, что приводит к декомпенсации незрелых иммунных механизмов и манифестации аномалий иммунитета.

Таблица 18. Возрастные особенности иммунитета в третий критический период

1. Сохраняется первичный характер иммунного ответа	Ребёнок плохо адаптируется к детским коллективам
2. Сохраняется дефицит IgG ₂ и IgG ₄	Сохраняется чувствительность к вирусным инфекциям, палочке инфлюэнцы. Созревает гуморальный иммунитет
3. Повышается чувствительность В-лимфоцитов к интерлейкинам, активируется хелперная функция	Повышается антигенная нагрузка, начинаются проявления фенотипических аномалий иммунитета
4. Незрелость иммунных процессов в слизистых	Дети чувствительны к вирусным инфекциям, частые заболевания ЛОР-органов

IV критический период — четвёртый-шестой год жизни. Завершается период становления приобретенного иммунитета. Заболевания верхних дыхательных путей имеют склонность к хроническому или рецидивирующему течению в связи с недостаточностью местного иммунитета у некоторых детей (табл. 19).

Таблица 19. Возрастные особенности иммунитета в четвёртый критический период жизни

1. Происходит второй перекрест содержания лимфоцитов и нейтрофилов	Происходит усовершенствование иммунного ответа
2. Формируется вторичный иммунный ответ на большинство антигенов.	Формируется иммунная память согласно жизненному опыту каждого ребенка
3. Повышается иммунорегуляторный индекс	Уменьшается супрессорная направленность иммунных реакций

4. Уменьшается абсолютное число В-лимфоцитов, а уровень IgM достигает нормы взрослого	Увеличивается эффективность иммунного ответа
5. Секреторный IgA значительно ниже уровня взрослого	Сохраняется недостаточность иммунитета слизистых. Наблюдается учащение рецидивирующих заболеваний носоглотки
б. Физиологическое повышение уровня IgE	Проявляются иммунопатологические заболевания

У **критический период** — 12-13 лет (табл. 20). В этот период начинают активно функционировать половые железы, поэтому отмечаются половые различия в иммунном статусе.

Таблица 20. Возрастные особенности иммунитета в пятый критический период

1. Уменьшается масса лимфоидных органов	Окончательно устраняются признаки лимфатизма
2. У мальчиков наблюдается стимуляция секреции половых гормонов (андрогенов), которые подавляют клеточный иммунитет	Повышается чувствительность к микобактериям туберкулеза и другим инфекциям, от которых защищает преимущественно Т-клеточное звено, однако облегчается течение аллергических и аутоиммунных заболеваний
3. У девочек неустановившиеся взаимоотношения эстрогенов и прогестерона приводят к снижению супрессорной функции Т-клеточного звена	Утяжеляется течение аллергических и аутоиммунных заболеваний

§4. Иммунологические аспекты аномалий конституции

Ещё в начале прошлого века М.С. Маслов дал очень чёткое определение аномалий конституции, не потерявшее своего значения с учётом современных иммунологических и генетических позиций. Он писал: "Об аномалиях конституции мы говорим тогда, когда организм обладает какими-то индивидуальными врождёнными, унаследованными, а иногда и приобретёнными постоянными свойствами, которые предрасполагают его к патологическим реакциям на внешние вредности, делают его в определённой степени склонным, предрасположенным к известным заболеваниям и к тяжёлому течению у него болезней".

Конституция (организация) — совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств человека, обусловленная его генотипом, а также длительными и (или) интенсивными влияниями окружающей среды, определяющая функциональные способности и реактивность организма.

Диатез (склонность к чему-либо, предрасположение) — аномалия конституции, характеризующаяся предрасположенностью к некоторым болезням и неадекватным реакциям на обычные раздражители.

В последнее время произошло много путаницы в выделении видов диатезов в связи с неправильной трактовкой иммунологической реактивности и самого понятия "аллергия". Целесообразно, с нашей точки зрения, выделить следующие, наиболее изученные виды диатезов: **экссудативно-катаральный, лимфатико-гипопластический, нервно-артритический, аллергический (атопический)**, а также **иммунопатический** и **аутоиммунный**.

С современных позиций понятие "аномалия конституции" определяется как полигенно наследуемая склонность организма к заболеваниям, объективно распознаваемая по различным отклонениям от нормального фенотипа до развития патологии, что дает возможность для проведения индивидуальных мероприятий.

Целесообразность выделения аномалий конституции определяется не только тем, что эти фенотипы требуют специального подхода к организации питания, режима, воспитания и лечения заболеваний, возникших на фоне диатезов, а и особенностями их иммунологической реактивности.

Экссудативно-катаральный диатез (ферментопатия). Понятие, введённое А. Черни в 1905 году, является наиболее точным определением и означает своеобразное состояние реактивности детей раннего возраста, характеризующееся склонностью к рецидивирующим инфильтративно-десквамативным процессам кожи и слизистых оболочек.

Если учесть, что экссудативный диатез по данным различных авторов манифестирует у одной трети-половины детей первых двух лет жизни и эти признаки кратковременны, а проявления их связаны, как правило, с продуктами питания, употребляемыми матерью или ребёнком, становится очевидным, что они обусловлены низкой ферментативной активностью желудочно-кишечного тракта развивающегося ребёнка.

У всех детей раннего возраста наблюдается сниженная барьерная функция кишечника вследствие недостаточной активности пищеварительных ферментов, меньшей активности синтеза секреторного IgA. Следовательно, причиной частых и длительных проявлений экссудативного диатеза есть не что иное, как ферментопатия. Ввиду снижения синтеза многих пищеварительных ферментов для детей с экссудативным диатезом характерны неустойчивый стул, дисбактериозы. Активность одних ферментов в сыворотке крови у этих детей повышена (каталаза, фосфатаза, липаза и др.), других — снижена (амилаза, анти-трипсин, холинэстераза, гистаминаза и др.). У детей с экссудативным диатезом реакции имеют неиммунный алергоидный генез, а его внешние проявления следует считать псевдоаллергией с развитием патохимической и патофизиологической реакции без иммунопатологии. Это обусловлено, с одной стороны, избытком секреции и высвобождения гистамина из тучных клеток (либерационный вариант), а с другой — недостаточной инактивацией его в организме (гистаминопектический вариант). Чем меньше ребёнок, тем ярче проявляется недостаточность инактивации биогенных аминов в крови, обусловленная низ-

кой активностью гистаминазы и способностью к гистаминопексии, а также низкой активностью карбоксиполипептидазы, моноаминоксидазы, ацетилхолинэстеразы.

У детей с экссудативным диатезом недостаточная активность пищеварительных ферментов приводит к срыву формирования толерантности к пищевым антигенам. При попадании в организм токсинов, ядов и из-за низкой стабильности митохондриальных и лизосомальных мембран высвобождается большое количество протеолитических ферментов, что, в свою очередь, приводит к либерации гистамина из тучных клеток.

Чувствительность к гистамину у грудных более высокая, чем у более взрослых детей. Высвобождение в больших количествах гистамина происходит при ОРВИ, кишечных инфекциях, дисбактериозе. Клиническая картина экссудативного диатеза хорошо всем знакома, поэтому остановимся на главных его проявлениях. Типичными симптомами экссудативного диатеза являются: гнейс на надбровных дугах, голове, молочный струп на коже щёк, стойкие опрелости в кожных складках, эритематозно-папулёзные и эритематозно-везикулёзные высыпания на коже конечностей и туловища. Пузырьки в дальнейшем могут вскрываться, обнажая эрозии, из которых выделяется серозная жидкость, что вызывает мокнутие, образование корочек. Диагностировать экссудативный диатез по его клиническим проявлениям на представляет трудности. В стадии ремиссии важное значение имеют подробно собранный анамнез, составление родословной, где у родственников пробанда чаще всего отмечаются заболевания ЖКТ (гастродуодениты, холецистохолангиты, панкреатиты), а также нейроциркуляторная дистония. Факторами, способствующими клинической манифестации экссудативного диатеза являются, как правило, пищевые перегрузки белком (более 3 г/кг в сутки), яйцами, цитрусовыми и др. Подчеркнём, что яйца, клубника, земляника, шоколад, рыба, лимоны, бананы содержат либераторы эндогенного гистамина, т.е. способны вызвать псевдоаллергию по гистаминолиберационному механизму. У детей, находящихся на грудном вскармливании, диатез может появиться вследствие употребления в пищу этих продуктов матерью.

Терапию экссудативного диатеза начинают с налаживания рационального питания. Всем детям рекомендуют продукты с преобладанием щелочных валентностей, некоторое ограничение сахара и соли и дополнительное введение калия. Патогенетической терапией являются пищеварительные ферменты, дезинтоксикационные средства, сорбенты, переход на диетотерапию, а антигистаминные препараты назначаются только кратковременно и при крайней необходимости. При этом лучше использовать антигистаминные препараты второго поколения (кларитин и др.). Хороший клинический эффект отмечается при назначении адаптогенов и блокаторов кальциевых каналов (циннаризин).

Принципиальным отличием экссудативного диатеза от atopического является пищевая дозозависимость, наличие родственников заболеваний желудочно-кишечного тракта. Высокий уровень общих IgE является, как правило, диагностическим признаком atopии, но может наблюдаться и на фоне других заболеваний, что требует обследования в динамике. Дифференциальная диа-

гностика экзематозных проявлений экссудативно-катарального диатеза и истинной экземы возможна только при катамнестическом наблюдении. Таким образом, экссудативный диатез — аномалия конституции, которую с патогенетических и иммунологических позиций нельзя сводить к аллергическому (атопическому) диатезу.

Лимфатико-гипопластический диатез (эндокринопатия). Введено понятие австрийским патологоанатомом А. Пальтауфом и педиатром Эшерихом в 1890 году.

Лимфатический диатез — это аномалия конституции, характеризующаяся генерализованным стойким увеличением лимфатических узлов и других лимфоидных органов даже при отсутствии признаков инфекции, дисфункцией эндокринной системы (гипофункция коры надпочечников и симпато-адреналовой системы, гиперплазия вилочковой железы), сниженной адаптацией к воздействиям окружающей среды. Следует помнить, что лимфатизм бывает наследственным и врождённым, что можно установить при изучении родословной. Степень выраженности гиперплазии лимфоидной ткани различна. При наличии лимфатического диатеза у обоих родителей гиперплазия лимфоидного аппарата ребёнка (аденоидов, тонзилл, лимфоузлов) может наблюдаться уже на первом году жизни с ранним развитием декомпенсации. Врождённый лимфатизм, приобретённый антенатально, бывает при наличии тяжёлых ранних гестозов беременности, патологически протекающей беременности, острых и обострении хронических заболеваний матери, при сохранении беременности на фоне приема туринала. В последние годы в литературе появился термин "туриналовый ребёнок" — лимфатик с ярко выраженными признаками эндокринопатии. У детей с лимфатико-гипопластическим диатезом первично возникает недостаточность функции коры надпочечников и симпато-адреналовой системы, а, поскольку между вилочковой железой и надпочечниками существует взаимодействие по типу отрицательной обратной связи, вторично возникает гиперплазия тимуса.

Наиболее ярким проявлением лимфатического диатеза является увеличение размеров вилочковой железы. В начале XX века патологоанатомы обратили внимание, что у большинства детей раннего возраста, умерших внезапно, была очень большая вилочковая железа и назвали это состояние *status thymicolymphaticus*, объясняя внезапную смерть сдавлением резко увеличенной вилочковой железой трахеи, сердца, блуждающего нерва и др.

В настоящее время известно, что смерть наступает на фоне ОРВИ и недостаточности адаптационных механизмов ребёнка в системе гипофиз — кора надпочечников. У таких детей во время любой операции может развиться острая недостаточность надпочечников.

Другой характерной чертой лимфатического диатеза является склонность к значительному и стойкому увеличению лимфатических узлов, вилочковой железы. Характерно разрастание мезентериальных и медиастинальных лимфатических узлов, аденоидов и тонзилл, лимфатических фолликул задней стенки глотки. У этих детей наблюдается склонность к частым и длительным воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей. В гемограмме характерен небольшой лейкоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз. Максимально выраженные

проявления лимфатического диатеза наблюдаются в возрасте от 3-х до 6-и лет, то есть, это период физиологического лимфатизма развивающейся иммунной системы ребёнка. В дальнейшем явления лимфатического диатеза сглаживаются, или наступает декомпенсация некоторых лимфоидных образований. Необходимо помнить, что некоторое увеличение вилочковой железы можно увидеть у 25-30% детей первого года жизни, однако это физиологическое состояние и при отсутствии клинических проявлений лимфатизм лечения не требует.

Подтвердить наличие лимфатического диатеза можно лабораторными методами, доказав снижение функции коры надпочечников.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с наследственными иммунодефицитными заболеваниями.

Лечение состоит в назначении средств, стимулирующих функцию надпочечников и защитные силы организма. Чередуют курсы глицирама, дибазола, метацила, пентоксила. Хороший эффект оказывают массаж, гимнастика, планомерное закаливание.

Таким образом, в основе конституционального лимфатизма лежит эндокринопатия (недостаточность функции коры надпочечников и симпатoadреналовой системы). Следует учитывать, что на этом фоне часто возникают псевдоаллергические реакции.

Нервно-артритический диатез (ферментопатия). Понятие "нервно-артритический диатез" ввёл в педиатрию в 1902 году Дж. Комби.

Нервно-артритический диатез характеризуется повышенной нервной возбудимостью, расстройствами питания и пищеварения, предрасположенностью к развитию подагры, обменных артритов, ожирения, атеросклероза, гипертонической болезни, что обусловлено в основном нарушением пуринового обмена, в меньшей степени — липидного и углеводного обменов.

Этиологическое значение имеет, прежде всего наследуемая ферментопатия с нарушением обмена веществ, важными также являются питание, режим и другие факторы.

В патогенезе нервно-артритического диатеза ведущее значение имеют следующие расстройства:

- нарушение обмена пуринов с увеличением их содержания в крови и моче;
- низкая ацетилирующая функция печени;
- высокий уровень возбудимости тканей.

Самым характерным лабораторным критерием является повышение уровня мочевой кислоты в крови (выше 268 мкмоль/л). *.*

На первом году жизни диатез проявляется повышенной нервной возбудимостью. Затем психическое развитие таких детей опережает возрастные нормы: они любознательны, легко запоминают рассказанное или прочитанное, таких детей часто называют "вундеркиндами". Частый симптом этого диатеза — анорексия, которая может носить упорный характер. Наиболее ярким проявлением нервно-артритического диатеза является синдром ацетонемической рвоты. Часто ей предшествуют избыточное употребление мясной пищи, насильственные кормления. Синдром ацетонемической рвоты чаще возникает

на фоне ОРВИ. Внезапно появляется головная боль, недомогание, анорексия, повторная, иногда неукротимая, рвота с резко выраженным запахом ацетона. Выдыхаемый воздух ребёнка пахнет ацетоном, часто повышается температура тела до 38-39°C, могут наступить признаки обезвоживания.

У детей с нервно-артритическим диатезом часто наблюдаются различные псевдоаллергические реакции в виде различной кожной сыпи, например, зудящих папулёзных высыпаний, а также отёка Квинке, крапивницы. Часто дети жалуются на боли в суставах.

Нервно-артритический диатез необходимо дифференцировать с различными неврозами, ревматизмом, известной наследственной аномалией обмена пуринов синдромом Леша-Найхена. Клиническая картина последнего характеризуется агрессивным поведением с элементами аутоагрессии, отставанием в умственном развитии, спастическим параличом.

Основной метод лечения — рациональная диетотерапия (5 стол). В рационе должны быть продукты питания с преобладанием щелочных валентностей, необходимо ограничить жиры, мясо, рыбу, исключить бульоны. Обязательно назначение минеральных вод (Боржоми, Есентуки), обильного щелочного питья.

Назначают пищеварительные ферменты, сорбенты, дезинтоксикационную терапию. При синдроме ацетонемической рвоты лечение направлено на усиление выведения ацетоновых тел из организма и на борьбу с ацидозом.

Имунопатический диатез (имунопатия). Если вышеописанные диатезы можно расценивать как ферменто— или эндокринопатию, то склонность к развитию ИДЗ, аллергических и аутоиммунных заболеваний можно обозначить термином "имунопатия". Термин "имунопатический диатез" используется для обозначения предрасположенности к ИДЗ, хотя и аллергический и аутоиммунный диатез также являются имунопатиями. Интенсивность иммунного ответа на определённые антигены — это наследуемый конституциональный признак, который обеспечивается генами иммунореактивности.

В настоящее время широкое развитие получила концепция генетической детерминированности силы иммунного ответа. Методами современной иммунологии и иммуногенетики установлены вариации силы иммунного ответа на определённые антигены в детских и взрослых популяциях. Сильный и адекватный иммунный ответ способствует быстрой элиминации антигена, типичному течению инфекционного процесса или уничтожению АГ до стадии клинических проявлений. Слабый и неадекватный иммунный ответ вызывает медленное развитие и торпидное течение заболеваний с переходом в затяжную и хронический процессы.

Об имунопатическом диатезе говорят тогда, когда у ребёнка наблюдается предрасположенность (по данным родословной) к хронической патологии носоглотки, рецидивирующим и затяжным бронхо-лёгочным, желудочно-кишечным заболеваниям, патологии мочевыводящих путей (без аномалии развития органов), гнойно-септическим процессам.

Коррекция имунопатического диатеза является профилактикой развития иммунной недостаточности и ИДЗ. Назначение адаптогенов и иммуностропных препаратов должно быть обосновано в каждом конкретном случае.

Аллергический (атопический) диатез (иммунопатия). Понятие "аллергический диатез" введено в клиническую практику в 20-е годы прошлого века Гуго Кеммерером, писавшим, что существуют люди со склонностью генерировать аллергические реакции.

Аллергический диатез в современном представлении означает готовность к возникновению аллергических реакций и заболеваний вследствие наследственных, врождённых или приобретённых особенностей иммунитета. Считается, что около 10% населения земного шара склонно к развитию аллергических заболеваний.

Аллергические заболевания, согласно статистике, развиваются у детей в 30% случаев, если аллергическая болезнь есть у отца, в 50%, если она имеется у матери, и в 75%, если аллергия диагностирована у обоих родителей. Манифестация аллергического диатеза в аллергическое заболевание на первом году жизни происходит чаще в виде кожных, а в дошкольном возрасте (4-6 лет) в виде респираторных проявлений.

В основе диагностики лежат данные родословной (нозология аллергических болезней самая различная). Таким образом, аллергический диатез — это генетически детерминированная предрасположенность организма к развитию различных аллергических заболеваний по следующим типам иммунопатологических реакций:

I тип — реакции ГНТ (атопия, анафилаксия);

II тип — комплемент-зависимые цитотоксические реакции;

III тип — иммунокомплексные реакции типа феномена Артюса;

IV тип — реакции ГЗТ.

Дифференциальная диагностика проводится с экссудативно-катаральным диатезом на основании анализа родословной и выявления дополнительных (условных) маркеров аллергического диатеза.

Аутоиммунный (люпоидный) диатез (иммунопатия). Это врождённая склонность к аутоиммунным заболеваниям. Очень высокая проявляемость аутоиммунного диатеза у женщин свидетельствует о влиянии дополнительных генетических факторов, половых гормонов и др.

Важным признаком аутоиммунного диатеза служит разбалансировка регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: преобладание функции Т-хелперов и недостаточность Т-лимфоцитов, наделённых супрессорной активностью.

Маркерами аутоиммунного диатеза, которые прослеживаются у 10% населения, могут служить признаки поликлональной активации В-лимфоцитов с повышением содержания гамма-глобулинов в крови или с дисиммуноглобулинемией. Характерным признаком дисбаланса является повышенная реакция спонтанной бластной трансформации лимфоцитов или её активация тканевыми антигенами.

Патогномичным признаком болезней аутоиммунной природы является гипокомплементемия, особенно дефицит компонента С3, однако пока не ясно, можно ли отнести её к маркерам предрасположенности или это результат поглощения комплемента при активном воспалительном процессе.

Дифференциальную диагностику проводят с аллергическим диатезом путём выявления антиядерных (или анти-ДНК) антител, LE-клеток. Также при ауто-

иммунном диатезе отмечается повышенная чувствительность к УФ-облучению, значительное повышение гамма-фракции сывороточных глобулинов при биохимическом исследовании.

Профилактика развития аутоиммунной патологии:

- профилактика вирусных инфекций, особенно вызванных ДНК-вирусами, изменяющими экспрессию рецепторов к интерлейкинам на клетках-мишенях;
- назначение иммуностимулирующих препаратов, активирующих Т-цитотоксики;
- избегание назначения препаратов, способных вызвать образование антиядерных антител.

§5. Физиология и патология тимуса в детском возрасте. Тимомегалия как иммунологическая проблема

Благодаря работам Дж. Миллера (1961) и Ф. Берета (1964) была установлена ведущая роль **тимуса** (вилочковой железы) в иммунитете и формировании лимфоидной системы. Тимус — центральный орган иммунной системы, выполняющий также мультифункциональную эндокринную регуляцию, поэтому при удалении тимуса развивается полигландулярная эндокринопатия. Доказан функциональный и физиологический антагонизм тимуса и коры надпочечников по принципу отрицательной обратной связи. С помощью гуморальных факторов осуществляется взаимодействие тимуса с другими эндокринными железами.

К гормонам тимуса принадлежат следующие субстанции: **тимопоэтин, тимозин, тимический гуморальный фактор, сывороточный тимический фактор**. Гормоны тимуса являются антагонистами тиро- и гонадотропных гормонов и синергистами соматотропного гормона. Секреция гуморальных факторов тимусом и чувствительность к ним рецепторов находится под контролем глюкокортикоидов, тироидных и соматотропного гормонов. Полипептиды гормонов тимуса принято рассматривать как разновидности тканевых соматомединов — анаболических факторов организма.

Влияние тимуса на эндокринные обменные процессы опосредствовано не только полипептидами, но и лимфокинами субпопуляций Т-лимфоцитов (хелперов, цитотоксических клеток). Секрецию тимических факторов осуществляют эпителиальные клетки тимуса, популяция которых представлена несколькими типами клеток разной ультраструктуры. Пролиферация и дифференцировка пре-Т-лимфоцитов, поступающих из костного мозга в тимус, происходит в корковой зоне органа. Механизмы локальной клеточной регуляции осуществляются с помощью короткодистантных медиаторов — местных факторов тимуса, а также путем прямого контакта лимфоцитов и тимических эпителиальных клеток. Гематотимический барьер коры тимуса препятствует проникновению антигенов в зону созревания Т-лимфоцитов. К антигенам, присутствующим в тимусе, у Т-лимфоцитов формируется толерантность, кото-

рая обеспечивает защиту организма от аутоагрессии. Аутоагрессивные клоны Т-лимфоцитов разрушаются (I этап формирования иммунологической толерантности).

В мозговом веществе тимуса эпителиальные клетки секретируют "дальнодействующие" гормоны.

Тимус претерпевает **возрастную (физиологическую) инволюцию**, а под влиянием патологических факторов — акцидентальную трансформацию.

Дифференцировка тимуса происходит раньше, чем других эндокринных и лимфоидных органов — с 7-8 недели внутриутробного развития. К моменту рождения тимус является полностью сформированным и функционально зрелым. В то же время, лимфоидная ткань других органов полностью развивается лишь к пятилетнему возрасту. После рождения масса тимуса начинает увеличиваться и достигает максимума (50 грамм) к периоду полового созревания. Возрастная инволюция тимуса характеризуется уменьшением объема паренхимы, однако в любом возрасте масса паренхимы органа не менее 2-х граммов. Функциональная активность тимуса — секреция гуморальных факторов — не снижается менее, чем на 50%. Одной из основных причин возрастной инволюции тимуса является влияние механизмов эндокринной регуляции. Возрастная инволюция приводит к снижению активности клеточного иммунитета, что объясняет повышение в пожилом возрасте частоты инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также опухолевой патологии.

Акцидентальная трансформация характеризуется резким повышением функциональной активности являясь срывом компенсаторных механизмов и развивается в ответ на массивную антигенную стимуляцию, стрессы. Возникает она, вероятнее всего, как проявление общего адаптационного синдрома Селье. Вследствие влияния глюкокортикоидов происходит усиление секреции гуморального фактора тимуса и эмиграции Т-лимфоцитов. У детей описано 5 стадий акцидентальной инволюции тимуса. Сначала наблюдается увеличение массы тимуса и расширение корковой зоны, что обусловлено пролиферацией Т-лимфоцитов. На последующих стадиях акцидентальной трансформации развивается атрофия тимуса и возникает вторичный дефицит клеточного звена иммунитета.

Аплазия (агенезия) и **гипоплазия** являются развитыми в эмбриогенезе диспластическими изменениями тимуса и морфогенетическим субстратом наследственных и врожденных иммунодефицитных заболеваний (ИДЗ). При ИДЗ с аплазией и гипоплазией тимуса возникновение эндокринных нарушений является закономерным. При задержке развития тимуса в эмбриогенезе наблюдают фестончатость долек, которая сочетается с задержкой инволюции тимуса. Иммунные нарушения при этом имеют индивидуальные особенности и их относят к неклассифицированным ИДЗ, протекающим более легко, чем классические формы.

Тимит (острое воспаление тимуса) наблюдается при острых респираторных вирусных инфекциях у детей, а также при аутоиммунных заболеваниях. Настоящая частота патологии тимуса неизвестна, поскольку надлежащим образом не изучена.

Секреторная активность тимуса при разных заболеваниях отличается: так, например, при ревматоидном артрите — повышена, при СКВ — снижена.

Тимомегалия — это неоднородная группа патологических состояний тимуса, при которых происходит увеличение объема паренхимы тимуса. Это один из наименее изученных, но широко распространенных видов патологии тимуса. Следует отметить, что при тимомегалии, в отличие от гипоплазии и дисплазии, происходит увеличение размеров правильно сформированного тимуса. Тимомегалию следует также отличать от временного увеличения, массы тимуса на ранних этапах акцидентальной трансформации у детей 1-го года жизни в связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Сегодня классическое понятие "статус тимико-лимфатикус" приобрело другое содержание и отражает иммуно-эндокринную недостаточность различной природы. Ключевое место при данном патологическом состоянии занимает развитие тимомегалии.

Тимомегалия по генезу может быть врожденной (первичной) и реактивной (вторичной).

Врожденная тимомегалия наиболее часто развивается при условии врожденной полигландулярной эндокринопатии с гипокортицизмом и сопровождается генерализованной гиперплазией лимфоидной ткани. Это синдром иммуно-эндокринной недостаточности с гипофункцией тимуса, эндокринными нарушениями. Для таких больных характерно наличие резистентных к терапии инфекционных заболеваний, в связи с чем у них возможно наступление внезапной смерти.

Вторичная или реактивная тимомегалия может развиваться при приобретенном гипокортицизме любой этиологии (тиротоксикозе, акромегалии и др.).

Итак, поражение тимуса при тимомегалии — не первично, а возникает под влиянием расстройств в нейро-эндокринной системе. Причиной тимомегалии является врожденная или приобретенная дисфункция нейро-эндокринной системы, которая приводит к вторичным изменениям в иммунной системе, состоящим в формировании Т-зависимой иммунной недостаточности. При этом тимомегалия у детей с приобретенными нарушениями нейро-эндокринной системы — доброкачественная и обратимая.

Гормональный фон при тимомегалии:

- повышение уровня СТГ и ТТГ;
- снижение уровня АКТГ, приводящее к вторичной надпочечниковой недостаточности (снижению уровня глюкокортикоидов); при тимомегалии гипоплазия надпочечников встречается в 46%, а аплазия — в 1% случаев;
- снижение уровня половых гормонов.

Таким образом, у детей с тимомегалией имеет место полигландулярная эндокринопатия. При этом могут страдать как центральное, так периферическое звенья нейро-эндокринной системы.

Приведенные гормональные изменения являются как фоном, на котором развивается тимомегалия, так и следствием ее возникновения. Последний факт объясняется тем, что тимус способен влиять на нейро-эндокринные регуля-

торные процессы организма. Путей такого влияния существует несколько. Во-первых, гормоны тимуса способны влиять на созревание нейро-эндокринной системы, в частности гипоталамуса. В свою очередь, незрелость гипоталамуса приводит к развитию эндокринных и вегетативных расстройств. Также в тимусе содержатся клетки APUD-системы, которые продуцируют следующие субстанции:

- соматостатин;
- нейротензин;
- паратгормон;
- кальцитонин;
- АКТГ;
- кортикотропный релизинг фактор.

Таким образом, тимус является общим звеном иммунной и эндокринной систем.

Отрицательная обратная связь между степенью активации гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса ярко выявляется при тимомегалии. Известно, что бестимусные мыши дают гиперфункцию (а не гипофункцию) гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. Также известно, что при продолжительных инфекциях и стероидной терапии, при которых повышается уровень глюкокортикоидов в плазме крови, в тимусе имеют место следующие изменения:

- вялая консистенция;
- кровоизлияния;
- повышенный апоптоз клеток;
- сниженное содержание тимических гормонов.

В то же время, при тимомегалии констатируют противоположные морфологические изменения паренхимы тимуса: увеличение размеров паренхиматозных долек в связи с избыточным накоплением незрелых лимфоцитов, поскольку пролиферация ускорена, а созревание Т-лимфоцитов замедлено. Итак, увеличение массы тимуса при тимомегалии приводит не к усилению иммунитета, а к ослаблению механизмов иммунной защиты. Параллельно развивается состояние гипокортицизма. Снижение уровня глюкокортикоидов обуславливает следующее:

- растормаживание пролиферативной активности лимфоцитов;
- увеличение количества незрелых Т-лимфоцитов;
- гиперпродукция интерлейкинов и повышение чувствительности к ним к-леток-мишеней;
- увеличение размеров тимуса (аналогичный процесс происходит при тимомегалии со снижением уровня тимических гормонов);

Иммунологический итог тимомегалии можно представить таким образом:

- снижение уровня Т-лимфоцитов;
- снижение РБТЛ;
- повышение уровня незрелых Т-лимфоцитов;
- В-лимфоциты продуцируют на 60% меньше IgA и IgG
- нарушение миграции фагоцитов;

- генерализованная лимфоидная гиперплазия, в том числе — увеличение массы тимуса.

При этом:

- в лимфоидной ткани ЖКТ и дыхательных путей преобладают плазматические клетки, которые продуцируют IgM, а не IgA и IgG;
- на фоне инфекций увеличивается В-зона лимфоузлов;
- задержка переключения синтеза с IgM на IgG;
- лимфоидная ткань преждевременно созревает (старение или инволюция?).

В семейном анамнезе у детей с тимомегалией высокая частота аутоиммунных болезней, атопии, онкологических и эндокринных болезней.

Для этих детей характерна высокая частота врожденных поражений ЦНС — малых дисфункций. Часто имеет место внутренняя гидроцефалия (может быть следствием внутриутробных инфекций).

Высокая частота врожденных пороков ЦНС и эндокринной системы у детей с ТМ позволяет предположить важную роль этих нарушений в патогенезе тимомегалии.

Клинически при тимомегалии имеет место гипертензионно— гидроцефалический синдром, судорожный синдром, вегето-висцеральные расстройства. Таким образом, у детей с тимомегалией увеличен удельный вес неврологических и вегетативных расстройств. Известно, что в таких случаях нарушен обмен нейромедиаторов в диэнцефальном отделе головного мозга.

Итак, при тимомегалии первично поражается нейро-эндокринная система (врожденный порок развития или приобретённое нарушение созревания). Чаще это врожденный гипоталамический синдром, который дает клинику нейро-вегетативных, эндокринных, иммунных нарушений.

Важно поймать, что при формировании тимомегалии первичные нейро-эндокринные расстройства приводят к развитию вторичных иммунологических нарушений, которые, в свою очередь, влияют на дальнейшую реализацию механизмов нейро-эндокринной регуляции. Таким образом, тимомегалия является результатом нарушения функционирования интегративной регуляторной системы организма — **иммуно-нейро-эндокринной**.

Смертность детей с тимомегалией высока. До 1 года ТМ встречается у 36% мертворожденных, у 16% умерших до года, и только у 1-5% умерших от 1 года до 5 лет. В 98% случаев ТМ до 5 лет — обратима. В корковом веществе тимуса у таких пациентов содержится до 87% незрелых Т-лимфоцитов (в норме—76%), повышено количество клеток, продуцирующих тималин, но при этом уровень тималина в периферической крови составляет лишь 86% от нормы.

Принципы иммунореабилитации при тимомегалии. Основное направление иммунореабилитации детей с тимомегалией определяется характером гормональных перестроек, имеющих место при данном состоянии. Учитывая снижение уровня АКГГ и глюкокортикоидов (состояние гипокортицизма) и повышенный уровень соматотропного и тиротропного гормонов, первоочередным мероприятием иммунореабилитации является своевременное восстановление функции коры надпочечников.

С целью восстановления функции коры надпочечников у детей с тимомегалией могут быть рекомендованы следующие лекарственные средства: отвар и сироп корня солодки, препараты глицирам и *Licorice Root* в возрастных дозах. Наблюдение и иммунореабилитация должны проводиться клиническими иммунологами под контролем уровня кортизола плазмы крови.

При этом важно поймать, что иммунологические изменения (нарушение созревания Т-лимфоцитов, снижение их количества и функциональной активности) имеют вторичный характер, а поэтому обычно специфической иммунорекоррекции не требуют.

§6. Роль возрастной инволюции тимуса в изменении иммунной реактивности в процессе старения организма

Широкое распространение получила гипотеза, базирующаяся на главной роли тимуса как центрального органа иммунной системы в контроле процессов, ведущих к старению организма. Связанные с возрастом изменения иммунной системы затрагивают в наибольшей степени Т-клеточный компонент, находящийся в зависимости от тимической инволюции. Возрастная инволюция тимуса рассматривалась, как ключевое событие в утрате "функции иммунологического надзора" (по Ф. Бернету) и связанной с ней старением. За более чем 50-ти летний период развития клинической иммунологии накопился огромный экспериментальный и клинический материал, в той или иной степени подтверждающий эту гипотезу. Однако проблема первопричины остается не решенной до сих пор. Действительно, тимус активно функционирует в последние сроки внутриутробного развития и в первые годы постнатальной жизни, поставляя в иммунную систему Т-лимфоциты, преадаптированные к реагированию с любым существующим в природе антигеном, так называемые "наивные" или "необученные" лимфоциты. После взаимодействия с антигеном и участия в иммунной реакции эти лимфоциты клонируются, приобретают новые признаки, характеризуются как "клетки памяти", и готовы повторно вступать в контакт с тем же антигеном. Клоны лимфоцитов памяти, объединенных единым Т-клеточным рецептором (ТАГРР) против конкретного антигена, могут существовать в организме неопределенно долго и не нуждаются в тимусе. Следовательно, роль тимуса сводится, преимущественно, к производству наивных Т-клеток, пул которых постепенно сокращается в организме, главным образом, в результате физиологически обусловленной тимической инволюции. Известны многие механизмы возрастной инволюции тимуса, но не известны причины, ее запускающие. В старческом возрасте в тимусе резко снижается уровень лимфоидных элементов (timoцитов), что приводит к структурным изменениям в органе. Взаимосвязь между физиологической инволюцией тимуса и процессами старения в организме составляет основной предмет этой главы.

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о непосредственном участии тимуса в иммунопатогенезе многих заболеваний человека, характеризующихся как иммунодефицитными, так и иммуноагрессивными проявлениями. Однако, еще предстоит выяснить, насколько существенны физиологические и патологические сдвиги в центральном органе иммунной системы для формирования тех изменений в организме, которые происходят в процессе старения организма.

Следует отметить, что тимус человека среди немногих других органов организма подвергается в онтогенезе кардинальным морфологическим и функциональным перестройкам, достигая наибольшего совершенства в конце внутриутробного периода развития, первых лет жизни до пубертатного периода, что совпадает со становлением адаптивной иммунной системы. В дальнейшем орган подвергается генетически запрограммированной гипоплазии.

Давая общую характеристику тимусу, необходимо обратить внимание на его высокую лабильность в отношении морфогенеза. Орган состоит из достаточно стабильных стромальных элементов (эпителиально-ретикулярный комплекс) и находящихся в постоянном перемещении лимфоцитов (timoцитов) различной степени дифференцировки. Тимус имеет дольчатую структуру, закладывается из 3-го и 4-го глоточных карманов. Эпителиальные стромальные элементы мозгового слоя имеют энтодермальное, а коркового — эктодермальное происхождение. К концу 2-го месяца внутриутробного развития тимус человека имеет только эпителиальные клеточные элементы с соединительнотканной капсулой. Каждая из долей тимуса окружена корковым слоем, который плотно заполнен лимфоцитами, разделенными на ячейки эпителиальными клетками.

Наиболее принятым является положение о том, что лимфоциты тимуса имеют мезодермальное или костномозговое происхождение и заселяют тимическую строму по мере ее созревания. Митотический индекс тимоцитов коркового слоя в 4-10 раз выше, чем в других лимфоидных органах. В мозговом слое плотность лимфоцитов значительно ниже и они находятся на более высокой стадии дифференцировки. Наряду с лимфоцитами там присутствуют и другие клетки (макрофаги, дендритные клетки и другие), расположенные в непосредственной близости к кровеносным сосудам. Особые образования тельца Гассала возможно формируются из клеток, погибших в органе. В тимусе развита сеть кровеносных сосудов, стенки которых имеют структуры, ответственные за гематотимический барьер.

В процессе старения уменьшается масса тимуса и происходит относительное разрастание мозгового слоя за счет коркового. Наиболее интенсивно функционирующие структуры тимуса начинают замещаться жировой тканью уже после периода полового созревания. У старых людей удается обнаружить гипотрофированный орган с отдельными островками мозговой ткани.

Отмечается некоторое сходство между изменениями, происходящими в тимусе в процессе старения и в ответ на стрессовое воздействие. Известно, что после многих перенесенных заболеваний длительностью более 1-2 дней со смертельным исходом в тимусе обнаруживаются структурные изменения наиболее выраженные в корковом слое. Подобные отклонения выявляются в

тимусе животных после введения глюкокортикоидов, различных цитотоксических препаратов, общего или местного лучевого облучения. Морфологические проявления характеризуются пикнозом основной массы клеток коркового слоя, активным фагоцитозом ядерных фрагментов и практически полным исчезновением лимфоцитов из коры, которая выглядит сморщенной и состоит в основном из эпителиальных клеток, макрофагов, одиночных плазматических клеток. Острая или акцидентальная гипоплазия тимуса также развивается при вирусных, бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях и в отличие от старческих изменений часто носит обратимый характер. После прекращения стрессового воздействия восстанавливается первоначальный размер тимуса и корковый слой вновь заполняется лимфоцитами.

Возрастная инволюция тимуса, вероятно, является одним из ключевых факторов, ведущих к снижению функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов и развитию, так называемого, возрастного иммунодефицитного состояния. По мере нарастания внутритимических перестроек выпадают такие свойства Т-лимфоцитов, как способность к оптимальной дифференцировке, перегруппировке генов Т-клеточного рецептора, формированию полноценного набора костимулирующих молекул и другие.

Особенностью тимуса, как зависимого от возраста органа, является то, что максимального развития он достигает к 1-ому году жизни. Среднегодовой темп тимической инволюции составляет около 1-3% и может продолжаться до глубокой старости (100 и более лет). Установлено, что в тимусе человека младенческого возраста постоянно вырабатывается около $2 \cdot 10^{10}$ клеток и около 10^9 клеток покидают тимус. У взрослых людей эти показатели составляют лишь 0,7-1,0%. По мере развития плода в тимус мигрируют гемопоэтические предшественники с характеристиками общих лимфоидных родоначальных клеток из желточного мешка, эмбриональной печени, костного мозга. После рождения основным источником родоначальных клеток для тимоцитов остается костный мозг. По кровотоку с участием рецепторов, главным образом, адгезивной природы, эти клетки преодолевают гематотимический барьер и через паракортикальные зоны достигают коркового слоя. В отличие от других органов в тимусе отсутствует единый артериальный кровеносный сосуд и родоначальные клеточные элементы из кровотока поступают в орган путем диапедеза через разветвленную капиллярную сеть внешней капсулы. Зрелые Т- и В-лимфоциты в тимус не поступают.

Ключевая роль в Т-клеточной дифференцировке отводится микроокружению, включающему эпителиальные, дендритные, макрофагальные, миоидные, ретикулярные клетки, фибробласты, "клетки-няньки" и другие стромальные элементы, а также их продукты: внеклеточный матрикс, цитокины, гормоны, нейропептиды и другие. В последнее время все большее распространение получает точка зрения, что одна из причин тимической инволюции связана с перестройкой клеточного микроокружения, в частности эпителиальных компонентов. Наряду с ограничением пула мигрирующих в тимус гемопоэтических предшественников снижение дифференцирующего потенциала клеток микроокружения приводит к существенному ограничению пула Т-лимфоцитов, по-

кидающих орган. Снижение пролиферации клеток, изменение профиля вырабатываемых цитокинов, дисбаланс CD4/CD8 Т-клеток, увеличение пула Т-лимфоцитов памяти (CD45R0⁺) на фоне уменьшения доли наивных Т-клеток (CD45RA⁺) и другие проявления старения могут быть связаны с нарушением внутри тимического микроокружения.

В результате возрастной инволюции некоторые функции тимуса, касающиеся дифференцировки Т-клеток, могут выполнять внетимические образования, в частности связанные со слизистыми тканями. Однако по своим характеристикам такие Т-клетки несопоставимы с лимфоцитами, прошедшими тимический путь развития.

Тимическая дифференцировка сводится к ряду наиболее важных процессов: выбор пути развития в Т-клетки, приобретение основных (CD3, CD4 и CD8) и сопутствующих рецепторных структур, обеспечивающих пролиферацию и созревание клеток, перегруппировка генов и экспрессия ТАГРР, положительная и отрицательная селекция Т-клеток, созревание основных субпопуляций (Т-хелперы, Т-цитотоксические, Т-регуляторные) и выход в периферические органы иммунной системы.

Важную роль на ранних этапах развития Т-клеток играет рецептор фактора стволовых клеток c-kit (CD117), присутствующий на предшественниках из эмбриональной крови и на субпопуляции тимоцитов. Число клеток в тимусе и их пролиферативный потенциал существенно снижаются при дефекте c-kit рецептора. С участием c-kit рецептора активизируется адгезия тимоцитов и их миграция в корковом слое.

Среди цитокинов важное значение для развития тимоцитов имеет ИЛ-7, вырабатываемый клетками тимического микроокружения. Дефект выработки ИЛ-7 или его рецепторов на тимоцитах ведет к снижению количества лимфоцитов в тимусе. У взрослых взаимодействие ИЛ-7 с рецепторами может играть роль в межклеточной адгезии с активацией внутри тимической миграции. Важнейшая роль рецептора ИЛ-7 в развитии иммунной системы определяется тем, что мутация гена рецептора приводит к тяжелому комбинированному иммунодефициту. Нарушение в системе "ИЛ-7 — рецептор ИЛ-7" рассматривается в качестве одного из важных механизмов, ведущих к дефициту тимопоэза в старческом возрасте.

Постепенно с возрастом в периферической крови сокращается пул CD45RA⁺ и растет пул CD45R0⁺ Т-клеток. Возрастная инволюция тимуса приводит к тому, что орган резко ограничивает или перестает наработку новых Т-клеток, способных первоначально распознавать антиген. Иными словами, иммунная система старых людей слабо отвечает на те антигены, с которыми они встречаются впервые, или на те, которые низко иммуногенны и не формируют долговременной иммунной памяти. В то же время, достаточно оптимально развиваются иммунные процессы с участием клеток памяти. Если провести сравнение имеющих очень много сходных механизмов функционирования ЦНС и иммунной системой старых людей, то можно подметить, что в обоих случаях сохраняется память о тех событиях, которые давно прошли, и забываются недавно происшедшие. Следовательно угнетение показателей адаптивно-

го иммунитета — одна из существенных утрат, связанных с тимической инволюцией. Образующиеся во внетимических условиях Т-клетки не способны их полноценно компенсировать.

Фракции Т-клеток с α/β цепями, которые параллельно с α/β Т-лимфоцитами развиваются в тимусе, менее специфичны по отношению к антигену и обладают в основном цитотоксической функцией. Уровень γ/δ Т-клеток возрастает по мере старения иммунной системы.

Клеточный состав тимуса определяется многими факторами, включая количество тимоцитов, которое зависит от баланса между их пролиферативным потенциалом и гибелью в результате апоптоза. Считается, что физиологическая инволюция тимуса связана с вне- и внутритимическими факторами. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о важной регуляторной роли нейрогормональной оси: гипоталамус-гипофиз-гонады-тимус. На моделях трансплантации тимуса от новорожденных и старых мышей бестимусным животным показано, что микроокружение тимуса старых мышей обеспечивает низкую функциональную активность как хелперных, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Состав субпопуляций Т-лимфоцитов у реципиентов менялся в зависимости от возраста мышей доноров. Пересадка тимуса от взрослых доноров оказывала более выраженный эффект в отношении дифференцировки CD4, чем CD8 Т-лимфоцитов. В связи с этим возрастало соотношение CD4/CD8 Т-клеток. У реципиентов, получивших тимус новорожденных мышей, на периферии регистрировался сдвиг в сторону Т-хелперов типа 1 (Th1). В аналогичной ситуации, но при пересадке тимуса взрослых мышей, у реципиентов преобладали Th2 клетки. Тимус старых мышей не способен обеспечить полноценную дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов и высокий иммунный ответ против тимусзависимых антигенов.

Структурно-функциональные перестройки тимического микроокружения начинаются в ранние постнатальные сроки. Наиболее заметное прогрессирующее уменьшение доли тимического эпителия продолжается с 1 года до 50 лет жизни. При этом до среднего возраста ежегодно утрачивается около 3% тимического эпителия. В остальные сроки убыль составляет около 1%. Наиболее вероятно, что полное исчезновение тимопоэтической ткани может произойти к 150 годам. С возрастом расширяются периваскулярные участки и происходит постепенный переход от тимического эпителия к периваскулярным структурам. Дефекты, связанные с клеточными и гуморальными факторами микроокружения на уровне тимуса, сводятся к нарушению перегруппировки генов ТАГРР, снижению способности клеток представлять аутологичные антигенные пептиды в ассоциации с молекулами HLA, подавлению выработки цитокинов и факторов роста и другие. Экспрессии мРНК цитокинов в процессе возрастной инволюции тимуса изменяется неоднозначно. С возрастом существенно подавляется экспрессия мРНК и белка ИЛ-2, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13 и ИЛ-14. В то же время, в меньшей степени страдает экспрессия ИЛ-7, ИЛ-15 и Г-КСФ. Характерно, что выработка таких цитокинов, как ИЛ-6, фактор подавления лейкоза, онкостатин, фактор стволовых клеток и М-КСФ, возрастает. Возможно повышенная выработка ряда цитокинов в тимусе мо-

жет иметь значение в ускорении атрофических процессов в органе. Введение мышам этих цитокинов, за исключением М-КСФ, приводило к выраженной атрофии тимуса.

Особая роль на ранних этапах развития тимоцитов отводится ИЛ-7 и фактору стволовых клеток. Фактор стволовых клеток является лигандом c-kit рецептора и нарушение этих взаимодействий сказывается на процессах дифференцировки Т-клеток. Дефицит ИЛ-7 и его рецептора рассматривается как один из пусковых механизмов атрофических процессов в тимусе. ИЛ-7 вырабатывается эпителиальными клетками, экспрессирующими молекулы HLA класса II, ..способствует перегруппировки генов β цепи ТАГРР, активации и выживанию предшественников Т-лимфоцитов. Мутация гена ИЛ-7 приводит к тяжелому комбинированному иммунодефициту. Обратимые гипопластические процессы в тимусе наблюдаются после введения животным антител против ИЛ-7. Считается, что ИЛ-7 влияет на эффективность дифференцировки $CD44^+CD25^-$ в $CD44^+CD25^+$ клетки.

Внетимическая регуляция тимопоэза осуществляется нейро-эндокринными факторами. Введение крысам тестостерона приводит к подавлению тимопоэза. Хирургическая кастрация или применение ингибитора тестостерона — лютеинизирующего гормона снижаются атрофические процессы в тимусе животных. Кортикостероиды избирательно воздействуют на тимоциты коркового слоя, вызывая их апоптоз. Экспериментальная модель акцидентальной гипоплазии тимуса основывается на введении мышам внутрибрюшинно преднизолона. Через несколько дней тимус таких мышей представлен преимущественно стромальными элементами. Интересно отметить, что эстрогены и лимфотоксин вызывают инволюцию тимуса у адреналэктомированных мышей без участия глюкокортикоидов. В отличие от глюкокортикоидов эстрогены и лимфотоксин не влияют на уровень лимфоцитов в периферической крови. Важно, что эти агенты стимулируют внетимическую дифференцировку Т-лимфоцитов в печени и других органах. Т-лимфоциты, получившие развитие вне тимуса, менее эффективны в восстановлении реакций клеточного иммунного ответа. Дифференцированные в тимусе Т-лимфоциты несут более полный репертуар ТАГРР, что дает возможность более эффективно отвечать на новые антигены. Кроме того, развивающиеся тимоциты в тимусе проходят строгий селекционный контроль, в первую очередь, на аутоагрессивность. По всей вероятности возрастная инволюция тимуса сопровождается увеличением доли Т-лимфоцитов, развивающихся из предшественников на периферии, что приводит к низкому ответу на новые антигены в пожилом и старческом возрастах.

Определение методами иммуноферментного анализа в сыворотке человека циркулирующих тимических гормонов дает возможность косвенно оценить функцию органа. Уровень циркулирующих пептидов тимуса постепенно снижается с возрастом и обычно после 40 лет их не удается обнаружить. Несомненно, что прижизненная диагностика тимической функции крайне важная проблема клинической иммунологии и иммуногеронтологии.

Прогрессирующая атрофия тимуса сопровождается существенными количественными и функциональными перестройками субпопуляционного состава

лимфоцитов периферической крови. К 100-летнему возрасту достоверно уменьшается абсолютное количество $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов. Характерно, что с возрастом в циркуляции увеличивается абсолютное количество естественных киллеров с фенотипом $CD16^+CD56^+CD57^+$. Среди $CD4^+$ Т-хелперов и $CD8^+$ Т-цитотоксических лимфоцитов наблюдаются однотипные изменения процентного содержания $CD45RA^{hi}$ и $CD45RO^+$ клеток с уменьшением наивных клеток и возрастанием клеток памяти.

В процессе старения изменяются не только количественные параметры основных субпопуляций и плотность экспрессии многих поверхностных рецепторов. У лиц старческой возрастной группы отмечено снижение количества наивных $CD3^+CD45RA^+$ Т-клеток, $CD5^+$ В-клеток и увеличение активированных $CD3^+HLA-DR^+$ Т-клеток, $CD3^+CD45RO^+$ клеток памяти, $CD3^+CD7^+$ лимфоцитов и $CD56^+$ клеток (естественных киллеров). В тоже время у старых людей зарегистрировано снижение плотности $CD3$ молекул на поверхности Т-клеток. Экспрессия $HLA-DR$ молекул на активированных Т-клетках ниже у старых людей по сравнению с молодыми. В этой же группе обследованных людей плотность $CD2$ антигена не изменяется на ЕК и снижается на Т-лимфоцитах. Также снижена экспрессия $CD7$ антигена на ЕК и Т-клетках. На В-лимфоцитах с возрастом увеличивается экспрессия $CD20$ и $CD5$ молекул. Несомненно снижение плотности разнообразных антигенных молекул на лимфоцитах приводит к изменению их функциональных свойств.

В последние годы активно изучаются механизмы возрастных перестроек клеток иммунной системы на геномном и молекулярном уровнях. Известно, что этап активации Т-лимфоцитов, является определяющим в последующей эффективности иммунной реакции. По крайней мере, судьба 3-х направлений зависит от того, насколько полноценно Т-лимфоциты преодолели активационную фазу: прогрессирование иммунной реакции с реализацией клеточного цикла; переход в состояние анергии; вхождение в апоптоз, вызванный активацией. Многочисленные эффекты, связанные с нарушением ранних стадий клеточной активации, обнаруживаются в стареющих Т-клетках. Среди них отмечаются прогрессирующее снижение числа $CD28^+$ Т-клеток; нарушение активации киназ, участвующих в сигнальной трансдукции; сбой локализации различных ферментов, их субстратов, адапторных белков в иммунных синапсах, подобных синапсам нервных клеток, которые образуются при распознавании антигена в результате контактного взаимодействия между Т-лимфоцитом и антигенпредставляющей клеткой.

Несомненный интерес представляют данные о возрастных изменениях экспрессивна Т-лимфоцитах костимулирующих молекул $CD28$, играющих ключевую роль в пролиферации и активации клеток. У лиц молодого возраста $CD28$ постоянно присутствует на поверхности Т-лимфоцитов. 95% $CD4$ Т-клеток и 50% $CD8$ Т-клеток имеют поверхностные $CD28$ молекулы, которые являются лигандами $CD80$ (B7.1) и $CD86$ (B7.2) рецепторов антигенпредставляющих клеток. В процессе распознавания Т-клетками антигенных пептидов, представляемых в ассоциации с молекулами HLA II дендритными клетками, взаимодействие между $CD28$ и B7 необходимо для запуска второго сигнала на активацию

и пролиферацию Т-лимфоцитов. Первый сигнал запускается через Т-клеточный рецепторный комплекс. Дефект в экспрессии CD28 молекул ведет к неспособности Т-лимфоцитов реализовывать последующие этапы иммунной реакции. Старение иммунной системы характеризуется прогрессирующим уменьшением пула CD28⁺ Т-клеток в периферической крови. Большинство CD8⁺ Т-клеток и меньше CD4⁺ Т-клеток могут полностью лишиться костимулирующих CD28 молекул. Обнаружен функциональный разрыв CD28 генного инициатора транскрипции, влияющий на экспрессию CD28 белка стареющими Т-лимфоцитами. Считается, что CD28⁻ Т-клетки не принадлежат к отдельной клеточной линии, а развиваются из CD28⁺ Т-лимфоцитов. CD28⁺ Т-клетки старых людей в культуре *in vitro* в ответ на повторную антигенную стимуляцию имеют ряд существенных дефектов: необратимая блокада клеточного цикла, так называемое "старение репликации"; укорочение теломерных последовательностей; снижение индукции теломеразы и утрата поверхностных CD28 молекул. Клетки с признаками "старения репликации" в процессе возрастных изменений, а также при инфекционных и раковых заболеваниях дефектны в реализации нормальных механизмов запрограммированной клеточной гибели. В зависимости от изменения экспрессии CD28 молекул на CD4 и CD8 клетках возможны различные нарушения иммунных процессов у старых людей. При повышенном содержании CD8⁺CD28⁻ Т-клеток возрастает вероятность развития вирусных инфекций и заболеваний, вызываемых другими внутриклеточными патогенами. При этом страдает цитотоксическая функция Т-лимфоцитов. CD4⁺CD28⁻ Т-клетки могут реагировать с аутоантигенами, клонироваться, вырабатывать в высоких концентрациях ИЛ-2 и ИНФ- γ и запускать аутоиммунный процесс. Таким образом феномен "старения репликации" и снижение экспрессии CD28 молекул могут быть одной из причин повышенной частоты инфекций и злокачественных новообразований у старых людей.

Вполне обоснованно феномен "старения репликации" лимфоцитов рассматривают в ассоциации с изменением длины теломерных последовательностей хромосом. Определение длины теломер CD4 Т-лимфоцитов периферической крови здоровых людей от 20 до 70 лет показало возрастную динамику укорочения теломерных последовательностей. Ежегодно теломеры хромосом CD45RA⁺ и CD45RO⁺ клеток становились укороченными приблизительно на 33 пары нуклеотидов. Однако размеры теломер хромосом людей всех возрастных группах оказалась более длинными в наивных Т-клетках, чем в Т-клетках памяти. Стимуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов человека в культуре *in vitro* антителами против CD3/CD28 приводит к прогрессирующему укорочению теломер при наличии теломеразной активности. Укорочение теломер в пролиферирующих CD4⁺ Т-клетках на поздних стадиях долговременной культуры лимфоцитов может зависеть как от внутренних изменений в теломерах, так и от снижения теломеразной активности.

Стареющие Т-лимфоциты имеют большую готовность к индуцированному апоптозу, чем Т-клетки молодых людей. Апоптозу отводится существенная роль в Т-клеточной лимфопении и дисфункции в процессе старения. Апоптоз, вызванный ФНО- α , значительно возрастает в культуре лимфоцитов периферической крови пожилых и старых людей.

Помимо Т-лимфоцитов, возрастным изменениям подвергаются естественные киллеры. Значительный интерес для иммуногеронтологии представляет факт повышения в периферической крови людей пожилого и старческого возрастов количества естественных киллеров с фенотипом $CD16^+CD56^+CD57^+$, происхождение, функция и дифференцировка которых могут быть связаны с тимусом, но принципиально от него не зависят. Помимо внетимического пути развития часть ЕК дифференцируются из общей лимфоидной родоначальной клетки, мигрирующей в тимус. Однако в этих клетках не происходит реаранжировка генов ТАГРР и они не экспрессируют ТАГРР. Возможно, с возрастом на фоне снижения темпа внутритимической дифференцировки лимфоцитов компенсаторно возрастает наработка ЕК. Известно, что ЕК являются важным клеточным компонентом врожденного иммунного ответа и, по мере старения организма и снижения эффективности приобретенного иммунитета, они играют важную роль в противовирусной, противоопухолевой защите. Несмотря на увеличение количества ЕК клеток в периферической крови, их функциональная активность снижается.

Таким образом, возрастные количественные и функциональные перестройки в тимусзависимом звене иммунной системы человека приводят к неспособности организма развивать адекватные иммунные реакции, преимущественно на новые антигены. Для подобной ситуации при старении, вероятно, приемлем термин "ригидность иммунного ответа" (В.Ф. Семенков, 1999). На фоне атрофии тимуса снижается не только количество Т-лимфоцитов на периферии, но стареющие Т-клетки утрачивают такие важные свойства, как адекватная активация, пролиферация и дифференцировка. Снижение активности $CD4^+CD25^+$ регуляторных Т-лимфоцитов также вносит вклад в иммунный дисбаланс при старении.

**ОСНОВЫ
ЛАБОРАТОРНОЙ
ИММУНОЛОГИИ**

§1. Принципы оценки иммунного статуса

Главная задача клинического иммунолога заключается в оценке иммунного статуса пациента. Под **иммунным статусом** понимают комплекс клинико-лабораторных показателей, характеризующих состояние иммунной системы человека на момент обследования. Среди обследованных могут встречаться здоровые люди, которые на момент осмотра не имеют нарушений в иммунном статусе, и больные теми или иными дисфункциями иммунной системы. **Дисфункцией иммунной системы** считают клинически манифестное иммунное нарушение, верифицированное по результатам иммунологических лабораторных исследований в динамике, а также по анамнестическими критериями и данными генеалогического дерева. При постановке диагноза дисфункции иммунной системы следует провести дифференциальный диагноз между **иммунодефицитным заболеванием (ИДЗ)** и **иммунной недостаточностью**. Иммунодефицитное заболевание является самостоятельной нозологической единицей. В условиях иммунодефицитной болезни все клинические проявления непосредственным или опосредованным образом обусловлены имеющимся стойким иммунным дефектом. Иммунная недостаточность является не самостоятельной болезнью, а патологическим состоянием, своеобразной реакцией иммунной системы на действие ряда неблагоприятных факторов (в том числе — определенной болезни человека). Расстройства иммунитета в условиях иммунной недостаточности не являются стойкими и исчезают после прекращения действия провоцирующих факторов. Следует подчеркнуть, что главным в постановке диагноза дисфункции иммунной системы есть результаты клинического обследования, подкрепленные соответствующими анамнестическими и генеалогическими данными. Лабораторные иммунологические исследования позволяют лишь верифицировать характер иммунных расстройств, детально выяснить поврежденное звено иммунитета. Из вышеупомянутого необходимо сделать важный вывод, что основным в оценке иммунного статуса пациента (а значит, и в работе иммунолога) есть клиническое обследование пациента, сбор иммунологически ориентированного анамнеза и генеалогических данных, т.е. иммунолог по специальности должен быть терапевтом, а не врачом-лаборантом.

Клинические симптомы. Следует отметить, что болезни иммунной системы не имеют определенных патогномических признаков. Однако комплекс ха-

рактерных клинических симптомов может с высокой степенью достоверности свидетельствовать о тех или иных нарушениях иммунного статуса. При осмотре больного следует обратить внимание на наличие стигм дизэмбриогенеза. Единичные стигмы могут встречаться у вполне здоровых людей. Выраженная стигматизация (более 5-ти стигм) свидетельствует об осложненном для плода течении беременности или о наличии наследственных заболеваний — как иммунодефицитных, так и тех, в состав которых входит синдром иммунной недостаточности. При осмотре оцениваются также антропометрические данные (особо ценная информация у детей), телосложение, степень упитанности пациента. Х)тставание ребенка в росте и массе, астеническое телосложение, резкое истощение больного может свидетельствовать о наличии иммунодефицитного заболевания или другой хронической болезни, которая может сопровождаться угнетением иммунной системы вторичного характера.

Следует обратить внимание на состояние кожных покровов. Истинная бледность кожи может свидетельствовать о наличии анемии — одного из наиболее характерных признаков иммунодефицитной болезни. Следует отметить, что механизм развития анемии при ИДЗ имеет комплексный характер и отличается от такого при известных классических формах анемии (железодефицитной, В 12-фолиеводефицитной, постгеморрагической и других).

Наличие везикулярных высыпаний на красной кайме губ свидетельствует о рецидиве герпетической инфекции, вызванной вирусом *Herpes simplex* 1 типа. Для адекватной оценки иммунного статуса в таком случае необходимо выяснить частоту таких рецидивов, продолжительность их течения и чувствительность к специфической противовирусной терапии. Таким образом, клинические симптомы необходимо оценивать в свете анамнестических данных. Единичные случаи герпетических высыпаний на красной кайме губ могут наблюдаться и у практически здоровых лиц, однако, если такие рецидивы развиваются крайне часто (больше 3-4 раз в год), без определенной очевидной причины, имеют затяжное течение и малую чувствительность к терапии ацикловиром, можно с высокой степенью достоверности утверждать о наличии иммунодефицитного заболевания, клиническим проявлением которого является рецидивная герпес-вирусная инфекция. Очень характерным для ИДЗ является нетипичная, редкая локализация герпетических высыпаний (на крыльях носа, небе, языке и др.) или генерализация высыпаний на коже, особенно если появление сыпи отмечается на фоне относительного благополучия, без связи с действием определенных провоцирующих факторов или в условиях несоответствия между силой неблагоприятного фактора и выразительностью рецидива герпетической инфекции.

Синяки под глазами, иктеричность носогубного треугольника, снижение тургора кожи свидетельствуют о неблагополучии в состоянии здоровья пациента и встречаются почти у всех больных ИДЗ. Полиморфные геморрагические высыпания на коже являются симптомом наследственной формы ИДЗ, которая в свое время получила название синдрома Вискотта-Олдрича. В таком случае на коже отмечаются также проявления экземы. При другой наследственной форме ИДЗ (так называемом синдроме Луи-Барр) имеют место

высыпания на коже в виде телеангиэктазий. Конечно, наследственные ИДЗ встречаются крайне редко, однако фенокопии наследственных синдромов — довольно частое явление в клинической практике врача-иммунолога.

Согласно нашему опыту, нарушение иммунитета чаще всего проявляются в виде рецидивирующей или хронической инфекционной патологии органов дыхания. Для болезней иммунной системы характерно наличие симптомов катарального или гнойного отита, имеющего предыдущее рецидивирующее (не менее 4-х раз в году) или хроническое течение, проявления синуситов (предыдущие рецидивы не менее 4-х раз в году). Особенно характерным является изменение локализации часто рецидивирующего отита (слева — справа) или возникновение последовательных инфекционных поражений в разных дополнительных пазухах носа, что свидетельствует о первичном генезе иммунных расстройств в развитии болезни. Дело в том, что после перенесенного острого одностороннего отита или синусита в пораженной слизистой оболочке барабанной полости или дополнительной пазухи могут сформироваться необратимые морфологические изменения, которые будут содействовать снижению местного иммунитета определенной зоны. В таком случае, вопреки рецидивирующему или хроническому характеру патологии, ИДЗ как общего заболевания иммунной системы нет. Стойкий к терапии парадонтит и часто рецидивирующий паротит также являются характерными признаками нарушений в иммунном статусе.

При отсутствии врожденных аномалий развития бронхо-легочной системы и табакокурения хронический или рецидивирующий бронхит является одним из типичных признаков болезней иммунной системы. При этом очень характерными являются случаи осложнения очередного обострения бронхита пневмонией в условиях традиционного лечения бронхита и соблюдения больным соответствующего режима. Пневмонии, которые встречаются 2 и более раз в году, с высокой степенью достоверности свидетельствуют о серьезных иммунных нарушениях у пациента. Особенно характерным является возникновения пневмоний вне связи с холодной порой года (в конце весны, летом, в начале осени). Пневмонии при ИДЗ обыкновенно имеют вялое течение, сопровождаются слабой температурной реакцией, незначительными проявлениями интоксикации, в связи с чем больные поздно обращаются за помощью, а врачи недооценивают тяжесть состояния таких пациентов. Часто встречается несоответствие между общим состоянием пациента и физикальными или рентгенологическими данными — по результатам перкуссии и аускультации или на рентгенограмме отмечается обширное пневмоническое поражение, а общее состояние больного легкой или средней тяжести. Причина указанной ситуации состоит в снижении продукции провоспалительных цитокинов (иммунных медиаторов) при ИДЗ. Как известно, именно провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНП- α , ИЛ-8 и прочие) обеспечивают формирование симптомов лихорадки (гипертермия + интоксикация). В условиях наличия иммунных дефектов происходит недостаточная активация клеток, задействованных в реализации иммунного ответа, что сопровождается низкой продукцией соответствующих цитокинов. Иногда на-

блюдается противоположная ситуация — вследствие иммунного дефекта теряется контроль синтеза определенных провоспалительных цитокинов, что приводит к формированию их сверхвысоких концентраций. В таком случае проявления интоксикационного синдрома могут существенно превышать выразительность локальных изменений в легких.

Вторым по частоте проявлением болезней иммунной системы является патология желудочно-кишечного тракта. Хронический или рецидивирующий энтерит, длительно незаживающие язвы слизистых оболочек, стойкий синдром мальабсорбции, а также лямблиоз и гельминтозы с рецидивирующим течением-являются характерными симптомами ИДЗ. Реже встречаются рецидивирующие гнойно-септические поражения: фурункулы, карбункулы, парапроктиты, абсцессы, стафило— и стрептодермии, пиури неясного генеза, остеомиелит, сепсис, однако в структуре смертности именно им принадлежит первое место.

Все больные с хронической или рецидивирующей лихорадкой неясного генеза должны быть проконсультированы клиническим иммунологом. Особое внимание следует уделить персистирующей молочнице и другим грибковым поражениям кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. В условиях ИДЗ может наблюдаться грибковый сепсис, крайне резистентный к лечению традиционными средствами.

О наличии иммунных нарушений красноречиво свидетельствует состояние лимфоидных органов пациента. Лимфаденопатия с ранней декомпенсацией (тонзиллэктомия, аппендэктомия), стойкий гепатолиенальный синдром неясного генеза являются типичными признаками болезней иммунной системы. Особую группу больных ИДЗ составляют лица после спленэктомий (например, после травматического разрыва селезенки), у которых формируется стойкий иммунный дефект, довольно резистентный к терапии иммуностимулирующими средствами. При обследовании иммунологически скомпрометированных больных клинический иммунолог может встречаться с гипер- или гипоплазией тимуса, гипо— или аплазией лимфоидной ткани, что, особенно во время воспалительных процессов, может быть надежными признаками ИДЗ.

Иногда важными для постановки диагноза являются не сами клинические проявления болезни, а чувствительность заболевания к определенному лечению. Необходимость в продолжительном использовании антибиотиков для лечения инфекции (до 2-х месяцев и более), а также потребность в их внутривенном введении могут свидетельствовать в пользу болезни иммунной системы.

Анамнестические данные. Для адекватной оценки иммунного статуса необходимо выяснить некоторые данные относительно течения родов и особенностей постнатального развития. Все выявленные клинические признаки на момент осмотра необходимо интерпретировать в свете собранных анамнестических данных. Поскольку методика сбора анамнеза в иммунологии охватывает не все вопросы относительно состояния здоровья, а лишь обеспечивает сбор иммунологически ориентированных данных, предложено называть такой анамнез **иммунологическим**.

Аntenатальный иммунологический анамнез должен включать опрос относительно перенесенных вирусных и бактериальных заболеваний матери на протяжении первого триместра беременности, относительно применения на протяжении беременности медикаментов (в частности, препаратов глюкокортикоидов и половых гормонов, некоторых антибиотиков, сульфаниламидов, антигистаминных и нестероидных противовоспалительных средств), которые оказывают иммуносупрессорное действие. Следует выяснить, не находилась ли беременная под влиянием неблагоприятных экологических факторов, вредных факторов производства и быта. Отдельно необходимо остановиться на перенесенных ранних гестозах (в срок, когда происходит закладка и особенно активное становление органов иммунной системы) и угрозах прерывания беременности в ранние сроки, что сопровождается продолжительным применением прогестинов.

Следует установить, были ли нарушения в питании беременной, имели ли место обострения хронических заболеваний матери во время беременности, не сопровождалась ли беременность значительными стрессовыми нагрузками. Незаурядное значение имеет патологическое течение родов, поскольку это отражается на функционировании иммунной системы на протяжении первых дней жизни, когда она чрезвычайно чувствительна к действию неблагоприятных факторов.

При сборе анамнеза жизни следует обратить внимание на факт возникновения заболеваний с раннего возраста, раннее появление рецидивирующих инфекций: бронхо-легочных (бронхиты, пневмонии), гнойных отитов, синуситов, диареи, экземы, фурункулеза, абсцессов, герпетической сыпи, остеомиелита, пиури неясной этиологии, что может свидетельствовать о наследственном или врожденном характере ИДЗ. Ценную информацию могут предоставить данные о тяжести заболеваний, продолжительном субфебрилитете, склонности к генерализованным процессам и реакциям, неэффективности применения традиционной терапии, что может свидетельствовать о скомпрометированности иммунной системы. Следует учитывать факты развития аутоиммунных и неопластических заболеваний, побочные реакции на вакцинацию, аллергические реакции на медикаменты, аллергические заболевания, в основе которых, без сомнения, лежат иммунопатологические процессы. Ценную информацию о генезе имеющихся иммунных расстройств могут предоставить данные о продолжительном применении больным глюкокортикоидов, цитостатиков, сульфаниламидов, антигистаминных препаратов, особенно в раннем детском возрасте.

г.

Генеалогические данные. За счет генеалогических данных можно выяснить наследственный характер имеющегося ИДЗ или наследственную предрасположенность к развитию заболеваний иммунной системы. Схема генеалогического дерева, которая применяется в клинической иммунологии, отличается от классической, используемой в генетике. Классическое медицинское генеалогическое дерево предусматривает выяснение характера наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом и т.п.) определенной болезни, которая имеется у пробанда. Иммунологическое дерево имеет

скрининговый характер и выясняет не характер наследования определенной патологии, а факт наличия у родственников пробанда в нескольких ближайших поколениях определенных состояний и болезней, в основе развития которых ведущую роль играют иммунологические расстройства (схема 6).

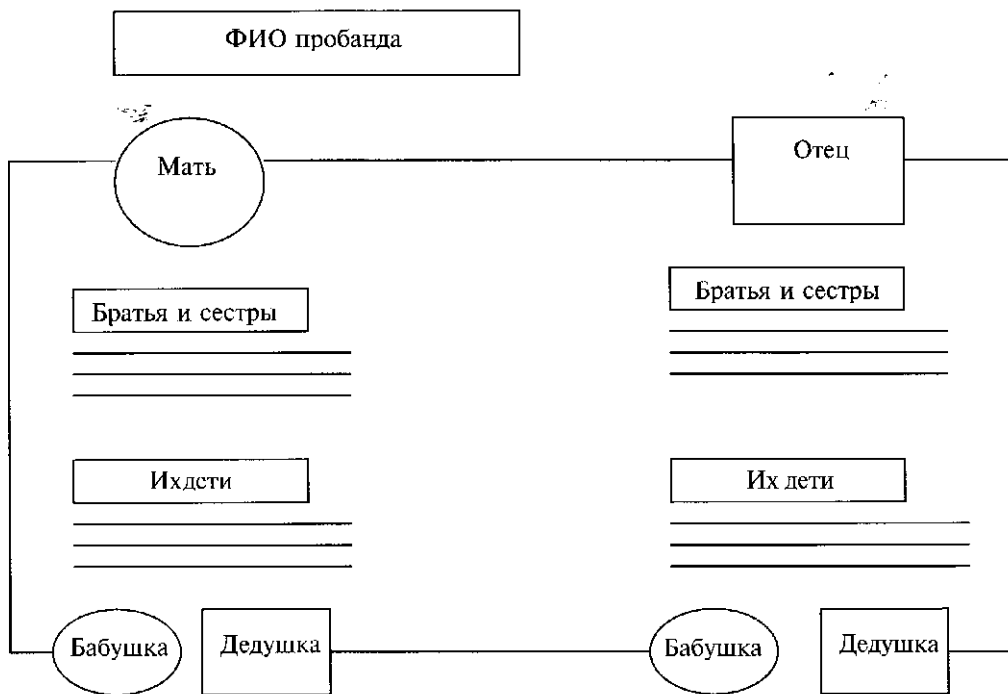


Схема 6. Схема родословной в клинической иммунологии

Состояние здоровья родителей

Иммунологический анамнез. Частые *инфекционные* заболевания в детстве, частые случаи ОРВИ в последнее время; факт *удаления* аденоидов, миндалин, аппендикса; наличие хронического тонзиллита и гайморита, *респираторных* заболеваний (бронхиты, пневмонии, бронхоэктазы), *сердечно-сосудистых* заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, миокардит, ревматизм), *психических* заболеваний, заболеваний органов *пищеварения* (гастрит, язва, холецистит, ЖКБ, панкреатит, гепатит); заболеваний *почек* (пиелонефрит, МКБ, гломерулонефрит), патологии *системы крови* (анемии, геморрагический синдром); *эндокринопатий* (сахарный диабет, патология щитовидной железы), *туберкулеза*, мигрени; наличие *онкологических* заболеваний, патологии *половой* сферы, *аутоиммунных* болезней, *вредных привычек* (курение, алкоголизм) и *производственных вредностей*; случаи *мртворождения* или смерти ребенка в раннем возрасте.

Аллергологический анамнез. Наличие *аллергических* заболеваний: дерматит, экзема, бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, отек Квинке, пищевая аллергия; *побочные реакции* на определенные лекарства, пищевые ингредиенты и бытовые вещества.

Лабораторные данные. При проведении общего анализа крови о наличии ИДЗ может свидетельствовать лимфопения (количество лимфоцитов меньше $1,0 \times 10^9/\text{л}$) или немотивированный лимфоцитоз, нейтропения, тяжелая гемолитическая или апластическая анемия, тромбоцитопения, эозинопения, замедленная СОЭ при бактериальных инфекциях. Из биохимических анализов следует обратить внимание на наличие гипоглобулинемии, особенно за счет γ -фракции, к которой, как известно, принадлежат антитела (иммуноглобулины). Поскольку активированные иммунокомпетентные клетки и фагоциты синтезируют цитокины, регулирующие пролиферацию и созревание клеток крови в красном костном мозге (ИЛ-1 β , ГМ-КСФ, М-КСФ, Г-КСФ и прочие), все больные с лейкомоидными реакциями должны быть проконсультированы клиническим иммунологом.

Данные иммунограммы (см. "Принципы интерпретации данных иммунограммы в практике клинического иммунолога").

§2. Лабораторные методы оценки иммунного статуса

1. Диагностические уровни лабораторной оценки иммунного статуса

Согласно современным представлениям, иммунная система выполняет не только уникальную функцию иммунитета, но и выступает в роли одной из наиболее интеграционных систем в организме, обеспечивая через цитокины связь между нервной и эндокринной системами.

Иммунодиагностика является важнейшей методической основой клинической иммунологии, с помощью которой даётся характеристика отдельных звеньев иммунной системы и их функционального состояния. Индивидуальная оценка иммунного статуса ребёнка — одна из самых важных и сложных проблем детской клинической иммунологии, которая и до настоящего времени ещё во многом не оптимизирована.

Одной из важнейших задач, непосредственно затрагивающих интересы врачей различных специальностей, является оценка состояния иммунной системы ребёнка.

Для объективной оценки состояния иммунной системы человека введено понятие об иммунном статусе.

Иммунный статус — это совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы человека в данный момент времени.

Оценку иммунного статуса проводят с целью:

1. Полной оценки состояния здоровья.
2. Выявления дисфункций иммунной системы.
3. Выявления различных заболеваний, в патогенезе которых возможны иммунные нарушения.

4. Выявления генетически опосредованных дефектов иммунной системы.
5. Контроль действия "факторов вредности".
6. Изучения состояния до и после вакцинации в группах риска.
7. Контроля иммуномодулирующей, иммуносупрессивной и цитостатической терапии.
8. Изучения острых и хронических инфекций различной этиологии, в том числе СПИД.
9. Выявления аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических болезней.
10. Выявления лимфопролиферативных и других злокачественных новообразований.
11. Обследования реципиентов до и после трансплантации.

На сегодняшний день известно большое количество методов оценки отдельных звеньев иммунной системы. Это позволяет практикующему врачу-иммунологу выбрать наиболее адекватные из имеющихся методов для конкретных диагностических и прогностических целей, для проведения иммунологического мониторинга и т.д. В этом отношении очень полезной была и остается до сих пор двухэтапная система оценки иммунного статуса человека (Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др., 1984).

Все существующие в настоящее время иммунологические тесты разделяют на тесты I и II уровня.

С помощью тестов первого уровня можно выявить грубые дефекты в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, а также в системе фагоцитов.

Тесты I уровня — это ориентирующие тесты. К ним относятся:

1. Определение относительного и абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови (лейкограмма).
2. Определение относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов.
3. Определение концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG).
4. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов.
5. Определение титра комплемента (не всегда).

Указанные методы в большинстве своем доступны обычным лабораториям клинической иммунологии. Использование этих тестов в повседневной практике клинического иммунолога дает возможность подтвердить или опровергнуть предположения о нарушении функционирования иммунной системы.

Тесты II уровня — аналитические. Следует отметить, что во многих лабораториях методы розеткообразования фактически потеряли актуальность и заменены более современными и объективными методами определения фенотипа Т- и В-клеток.

Аналитические тесты рекомендуется применять для углубленного анализа состояния иммунной системы, определения уровня и выраженности нарушений в иммунной системе. Эти тесты доступны лишь хорошо оснащенным, специализированным иммунологическим лабораториям. К ним относятся:

1. Определение основных популяций лимфоцитов и субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител.
2. Тест торможения миграции лейкоцитов.
3. Оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов на митогены, антигены, аллогенные клетки (РБТЛ).
4. Оценка активности киллерных лимфоцитов (К— и ЕК-клетки).
5. Выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).
6. Определение различных компонентов комплемента.
7. Оценка различных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов.
8. Тесты по определению медиаторов иммунной системы, в том числе продукции и рецепции интерлейкинов.
9. Анализ генов, ответственных за экспрессию иммунологически значимых молекул.
10. Определение специфических Ig E.
11. НСТ-тест.
12. Другие исследования состояния иммунной системы.

2. Лабораторные методы исследования лимфоцитов

Как правило, исследование лимфоцитов в лаборатории включает этап выделения фракции мононуклеарных лейкоцитов из периферической крови. С этой целью используют метод градиентного центрифугирования. Кровь больного (кровь берут из вены в раствор гепарина) разводят в 2 раза забуференным изотоническим раствором натрия хлорида, не содержащим ионов Mg^{++} и Ca^{++} , и осторожно настилают на раствор фикола. В последний, для увеличения его плотности, добавляют рентгеноконтрастный препарат для внутривенного введения (например: верографин, гипак, триозил и др.). В результате между плазмой и раствором фикола образуется ступенчатый градиент плотности. После центрифугирования эритроциты и гранулоциты проходят сквозь фикол и оседают на дно, а мононуклеары (лимфоциты и моноциты) остаются в виде кольца в интерфазе. Клетки собирают пипеткой, отмывают, переносят в культуральную среду и исследуют с помощью различных методов.

Все методы исследования лимфоцитов можно разделить на изучение поверхностных маркеров и функциональные тесты. В 1983 г. Первое международное рабочее совещание по антигенам дифференцировки лейкоцитов ввело в практику клинической иммунологии термин "*clusters of differentiation*" (кластеры дифференцировки, сокращёно CD), а в 1989 г. Четвёртое совещание приняло рабочую номенклатуру (табл. 21).

Количественные методы, основанные на выявлении поверхностных маркеров. В настоящее время для идентификации поверхностных структур лимфоцитов и ряда других клеток в основном используют 3 группы методов:

- розеткообразование;
- методы иммуофлюоресценции;
- иммуоферментные методы.

Таблица 21. Основные дифференцировочные антигены лимфоцитов человека

CD-маркер	Определяемый тип клеток
CD1	1) тимоциты (кортикального слоя) 2) дендритные клетки кожи
CD2	1) Е-РОК 2) Т-лимфоциты 3) НК-клетки
CD3	все Т-лимфоциты
CD4	1) Т-хелперы 2) моноциты
CD5	Т— и В-лимфоциты
CD6	Зрелые Т-лимфоциты
CD7	1) Т-лимфоциты 2) тимоциты 3) НК-клетки (часть)
CD8	1) Т-цитотоксические 2) НК-клетки (часть)
CD14	1) моноциты; 2) макрофаги
CD16/CD56	НК-клетки
CD19	Все В-лимфоциты, исчезают на стадии плазматических клеток
CD20	Все В-клетки
CD21	Рецептор к вирусу Эпштейна-Барр
CD22	В-клетки миндалин
CD25	Рецептор к ИЛ-2

Наиболее дешёвым и, в тоже время, достаточно точным методом определения численности популяции Т-лимфоцитов является метод розеткообразования. Метод основан на наличии сродства между рецептором CD2 и гликопротеинами мембраны эритроцита барана. Рецепторы к эритроцитам барана экспрессируются уже на ранних стадиях дифференцировки и не утрачиваются при задержке дифференцировки и созревания Т-клеток. При смешивании лимфоцитов с эритроцитами барана образуются фигуры, получившие название розеток. Количество таких розеткообразующих клеток (Е-РОК) соответствует количеству Т-лимфоцитов, для которых характерна экспрессия на поверхности С02-антигена.

Другая модификация метода розеткообразования (ЕАС-розетки) используется для идентификации В-клеток. Известно, что на поверхности В-лимфоцитов имеется рецептор для СЗ-компонента комплемента. Для выявления этого рецептора лимфоциты смешивают с эритроцитами быка, последовательно об-

работанными антиэритроцитарными антителами в субагглютинирующей концентрации и комплементом (свежезамороженной сывороткой крови мыши). Использование такого источника комплемента гарантирует защиту эритроцитов от комплементзависимого лизиса. После совместной инкубации Вгклетки образуют фигуры розеток.

Разработана микро модификация метода, позволяющая исключить забор крови из вены (объем крови, необходимой для постановки реакции до 0,1-0,2 мл).

Более прогрессивным является использование метода иммунофлюоресценции, который позволяет с помощью наборов моноклональных антител к различным CD-антигенам идентифицировать практически любые поверхностные структуры лимфоцитов.

Различают методы прямой и непрямой иммунофлюоресценции. Первый состоит в использовании анти-СО-моноклональных антител, к которым присоединена флюоресцентная метка. Чаще применяют флюоресцеин изотиоцианат (ФИТЦ), дающий в ультрафиолетовых лучах зеленоватое свечение. При наблюдении в люминесцентном микроскопе клеток, обработанных мечеными антителами, можно видеть характерные светящиеся ободки, указывающие на то, что на поверхности данной клетки экспрессированы соответствующие дифференцировочные антигены. Метод непрямой иммунофлюоресценции предполагает использование немеченых моноклональных антител. Визуализация реакции осуществляется с помощью вторых антител (например, козы анти тела против иммуноглобулина мыши, если моноклональные антитела были получены на основе мышьиной гибридомы), несущих флюоресцентную метку.

Применение иммуноферментного метода, когда ко вторым проявляющимся антителам вместо ФИТЦ присоединяется пероксидазная метка, особенно удобно для небольших иммунологических лабораторий, так как не требует дорогих люминесцентных микроскопов. Цветную реакцию, возникающую при взаимодействии фермент-субстрат, можно наблюдать в обычный световой микроскоп.

Универсальным методом исследования лейкоцитов является метод лазерной проточной цитофлюориметрии, который позволяет не только получить детальные характеристики клеточных субпопуляций, но производить их препаративное разделение. Прежде всего, на основе анализа светорассеивания (без применения антител) в исследуемом образце можно определить содержание лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Используя метод иммунофлюоресценции (прямой или непрямой), можно определить численность различных субпопуляций лимфоцитов. Помимо регистрации свечения, возможна оценка его интенсивности. Обработка полученных данных по специальной программе позволяет определить количество сайтов связывания, т.е. вычислить плотность данного рецептора на клеточной мембране. За ограниченный отрезок времени можно произвести большое число анализов.

На схеме 7 в наглядной форме представлена выявляемость различных дифференцировочных антигенов на поверхности лимфоидных клеток.

	Влф	Т-хелперы	Цитотоксические Тлф	ЕК
CD2		_____		_____
CD3		_____		
CD5	_____	_____		
CD6	_____	_____		
CD4		_____		
CD8			_____	
CD19	_____			
CD20	_____			
CD16				_____
CD56				

Схема 7. Дифференцировочные антигены человека, определяемые с помощью моноклональных антител в системе CD.

Не существует единого совершенного способа оценки числа лимфоцитов с супрессорной или хелперной активностью, поскольку часть CD8⁺ Т-клеток является киллерами, а часть CD4⁺ -эффекторами. Вот почему оценку численности субпопуляций лимфоцитов желательно дополнять функциональными тестами. Наиболее надежный критерий дефицита Т-клеточной недостаточности — снижение количества CD5⁺ клеток. Функционально зрелые Т-лимфоциты экспрессируют CD3, CD5, CD7 антигены.

Исследование функциональной активности лимфоцитов. Существует большое количество методов, позволяющих исследовать *in vitro* различные функции лимфоидных клеток. В частности, в клинических иммунологических лабораториях исследуют интенсивность пролиферативного ответа лимфоцитов на Т- и В-клеточные митогены, продукцию антител, а также синтез мононуклеарами периферической крови ряда цитокинов.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Известны вещества, оказывающие на лимфоциты млекопитающих митогенное действие. Для оценки функционального состояния Т-лимфоцитов в клинической лабораторной практике используют фитогемагглютинин (ФГА) — растительный лектин, получаемый из семян фасоли. Используют цельную нативную кровь, взятую в стерильных условиях в пробирку с гепарином. Можно использовать моно-

нуклеарные лейкоциты, выделенные из периферической крови в стерильных условиях методом градиентного центрифугирования, их культивируют в присутствии ФГА в течение 72 ч. Результаты реакции можно учитывать либо морфологическим методом, либо по включению радиоактивной метки.

В первом случае из клеточной культуры готовят мазки, фиксируют их в метаноле и окрашивают по Романовскому-Гимзе так же, как мазки крови. В световом микроскопе с иммерсионной системой определяют процент blastов и переходных форм по отношению к общему количеству лимфоцитов. Результат может быть выражен также в виде индекса стимуляции (ИС), представляющего собой отношение процента трансформированных клеток в опыте (культура с ФГА) к проценту трансформированных клеток в контроле (культура без ФГА).

Клиническое значение РБТЛ. При оценке результатов РБТЛ следует обращать внимание как на интенсивность пролиферативного ответа стимулированной культуры, так и на высоту ответа в контрольных пробах. Снижение пролиферативного ответа на ФГА свидетельствует о наличии иммунодефицита, однако механизмы последнего могут быть различны.

Низкий ответ в РБТЛ может коррелировать с дефицитом Т-клеток в периферической крови или с изменением показателя CD4/CD8 в пользу клеток цитотоксиков. В некоторых случаях, например, в период восстановления после облучения или интенсивной химиотерапии низкий ответ на Т-клеточные митогены может быть связан с выбросом в периферическую кровь большого количества незрелых Т-клеток. Низкий ответ в РБТЛ может быть также обусловлен нарушением продукции таких лимфокинов, как ИЛ-1 и ИЛ-2. При активации Т-клеток (в случае инфекции или наличия аутоиммунных реакций) возможно повышение спонтанной пролиферации (высоты пролиферативного ответа в контрольных пробах).

Оценка интенсивности продукции цитокинов. С помощью тестов этой группы можно получить представление о продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами периферической крови. Следует иметь в виду, что одни цитокины продуцируются преимущественно лимфоцитами (ИЛ-2, ИЛ-6), а другие — моноцитами (ИЛ-1, TNF); продукцию первых стимулируют Т-клеточные митогены (ФГА, КонА), продукцию вторых — микробные липополисахариды (ЛПС).

Исследование проводят по следующей схеме. Мононуклеары периферической крови, выделенные методом градиентного центрифугирования, культивируют в 24-луночных культуральных планшетах (объем лунки ойБло 2 мл) в течение 16-18- ч в присутствии КонА, ФГА или ЛПС. Надосадочную жидкость собирают и определяют в ней содержание цитокина, используя либо иммуноферментный анализ, либо цитокинзависимые клеточные линии.

В продаже имеются иммуноферментные наборы для определения таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF, ИНФу. К сожалению, такие наборы пока довольно дороги. Существует коллекция цитокинзависимых клеточных линий, на которых также возможно определение содержания цитокинов в биологических жидкостях и культуральной среде. В большинстве

случаев принцип определения основан на том, что клеточная линия способна размножаться только в присутствии определенного цитокина, например ИЛ-2 (линия СТЛЛ-2) или ИЛ-6 (D6C8). Интенсивность пролиферации клеток линии в присутствии разных разведений исследуемого образца сравнивают с интенсивностью пролиферации клеток той же линии в присутствии различных разведений рекомбинантного цитокина с известной активностью. Математическое сравнение полученных титровочных кривых позволяет вычислить содержание цитокина в исследуемом образце. В некоторых случаях (например, при определении содержания TNF) используют не цитокинзависимую, а щГРбкинчувствительную клеточную линию (L929). Клетки этой линии гибнут в присутствии TNF. Таким образом, титровочная кривая будет отражать процент погибших клеток, которых будет тем больше, чем выше концентрация TNF.

3. Оценка функционального состояния фагоцитов

Наиболее доступным объектом для оценки функционального состояния фагоцитов являются нейтрофилы крови. Одни тесты предполагают изучение этих клеток в цельной крови, тогда как другие (исследование рецепторов нейтрофилов, определение активных форм кислорода — АФК) требуют получения обогащенной взвеси нейтрофилов. Оценку активности Fc- и C3-рецепторов нейтрофилов можно проводить с помощью реакции розеткообразования с зимозаном, нагруженным соответственно анти-Rc-антителами или комплекментом при 4°C. Этот приём позволяет определить долю нейтрофилов, способных к адгезии объекта фагоцитоза.

Саму фагоцитарную активность оценивают с помощью методов, позволяющих определить долю клеток, способных формировать фагосому (частицы латекса, эритроциты, тест-культуры стафилококка или *E. coli*). Известен приём постановки *in vitro* фагоцитарной реакции с нейтрофилами больного и выделенного у него же штаммами микроорганизмов. Этот приём наиболее адекватен для реальной оценки антимикробной активности нейтрофилов данного больного.

"Переваривающую" способность нейтрофилов и их антибактериальную активность можно определить непосредственно методом фагоцитоза с перевариванием тестируемого микроорганизма. В последние годы большое распространение получили методы оценки АФК в НСТ-тесте или с помощью хемолуминесценции. НСТ-тест используют значительно чаще, так как существуют экспресс-методы, проводимые с применением цельной крови. Суть реакции состоит в том, что нитросиний тетразолий (НСТ) окрашивается в синий цвет в присутствии АФК, а в отсутствии АФК остаётся бесцветным. Подсчёт нейтрофилов с гранулами и включениями синего цвета формазана позволяет определить долю нейтрофилов с АФК.

Миграционную активность фагоцитов оценивают в тестах РТМЛ и направленного хемотаксиса. Те же приёмы можно использовать и при исследовании альвеолярных макрофагов, полученных из бронхиальных смывов.

4. Основные методы определения антител и антигенов

Методы определения антител и антигенов основаны на различных способах регистрации их взаимодействия. С некоторой степенью условности их можно разделить на 3 группы:

- методы, основанные на реакции преципитации;
- методы, основанные на реакции агглютинации;
- методы, основанные на использовании меченых антител или антигенов.

Радиальная иммунодиффузия по Манчини. Этот метод отличается более высокой чувствительностью, так как антисыворотка входит в состав агара, в который из лунки диффундирует антиген. По мере удаления от лунки концентрация антигена постепенно падает, пока не становится эквивалентной концентрации антител в агаре. При этом образуется хорошо различимое кольцо преципитации. Чем выше концентрация внесённого антигена, тем больше диаметр кольца. Если в реакции используется несколько стандартов с известной концентрацией антигена, то путём сравнения или построения калибровочной кривой можно проводить количественное определение антигел в образцах.

Метод широко используется для определения концентрации иммуноглобулинов, СЗ-комплемента компонента, С-реактивного белка, а-фетопротеина, трансферрина.

Иммуноэлектрофорез. Иммуноэлектрофорез представляет собой сочетание электрофореза с иммунопреципитацией. Существуют различные варианты иммуноэлектрофореза. Если электрофоретической разгонке подвергают антиген, то после снятия напряжения вдоль направления движения антигена в электрическом поле, в геле вырезают канавку, в которую заливают антисыворотку. С помощью данного метода путём анализа образовавшейся дуги преципитации полуколичественно определяют концентрацию иммуноглобулинов различных классов и идентифицируют миеломные белки.

Для определения антигенов, мигрирующих в сторону положительно заряженного электрода, может применяться встречный иммуноэлектрофорез. Этот метод высокочувствителен и занимает относительно мало времени. Его используют для идентификации антигенов вирусного гепатита В, антител к ДНК при СКВ, антител к *Aspergillus* при бронхолегочном аспергиллёзе, антител к *N. Meningitidis*.

Для количественного определения концентрации некоторых белков (альбумина, трансферрина, церулоплазмينا) применяют ракетный иммуноэлектрофорез. При этом препарат, содержащий антиген, вносят в различных разведениях в серию последовательных лунок в геле, содержащем антисыворотку. После электрофоретической разгонки образуются дуги преципитации, напоминающие по своей форме ракету. С уменьшением концентрации антигена будет соответственно уменьшаться и длина дуг.

Для разделения сложной смеси антигенов используют двухмерный (перекрестный) электрофорез. Метод включает два этапа. На первом этапе белки диффундируют под влиянием электрического поля в агарозном геле, содержащем антитела. На втором этапе пластину поворачивают на 90° и подвер-

гают повторной разгонке в направлении, перпендикулярном первому. Таким образом удаётся количественно охарактеризовать каждый из антигенов смеси. Этот метод, в частности, применяют для оценки степени конверсии СЗ в инактивированную форму СЗс в сыворотке крови больных СКВ или в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом.

Методы, основанные на реакции агглютинации. Взаимодействие антител с клетками или другими крупными частицами приводит к склеиванию (агглютинации) в хорошо различимые конгломераты. Прямая агглютинация чаще используется для определения серотипов бактерий или для определения групп крови. Применяется также метод непрямой (пассивной) агглютинации, когда на основе эритроцитов готовят диагностикум. С этой целью, как правило, используют эритроциты, нагруженные антигеном после модификации их поверхности танином или хлорным хромом. Существуют и другие методы связывания поверхности эритроцитов с антигеном.

Реакцию обычно проводят в пластиковых планшетах, требующих сравнительно небольших количеств реагентов. Реакцию гемагглютинации часто используют для определения в сыворотке крови титров противомикробных антител и различных аутоантител.

Методы, основанные на использовании меченых реагентов. В настоящее время разработано много методов, предусматривающих применение меченых антител и антигенов. Чаще с этой целью используют радиоактивную или ферментную метку.

Радиоиммунологические методы. В качестве метки чаще применяют радионуклиды йода (^{131}I или ^{125}I). Для определения антигенов обычно используют классический радиоиммунологический анализ (РИА). Метод основан на уменьшении связывания антителами радиоактивно меченого антигена за счёт добавления немеченого антигена. Содержание последнего определяют по степени уменьшения такого связывания. Метод позволяет выявлять очень низкие концентрации антигена (до 10^{-11} г/мл).

Метод часто используют для определения антигенов вируса гепатита, а также таких низкомолекулярных белков, как, например, гормоны. Применяют также так называемые твердофазные методы. Для определения антител антиген сорбируют на пластике (обычно в пробирках или в лунках микропанели), затем, после связывания с антителами, избыток последних удаляют и добавляют радиоактивно меченые антииммуноглобулины, полученные от животного другого вида. Этот метод весьма эффективен при диагностике аллергии. Аллерген, иммобилизованный на сорбенте, инкубируют с сывороткой крови больного, после чего добавляют радиоактивно меченые анти- $\text{I}\delta\text{E}$ -антитела.

Имуноферментные методы. Иммуноферментные методы в силу своей безопасности и высокой чувствительности постепенно вытесняют радиоиммунологические методы. Кроме того, реагенты, к которым присоединён фермент, обычно весьма стабильны и допускают более длительное хранение (радиоактивную метку приходится возобновлять из-за распада радионуклида).

Чаще используют пероксидазу и фосфатазу, которые при добавлении к реагирующим компонентам соответствующего субстрата образуют окрашенные продукты. В случае определения антител антигены иммобилизуют на поверхности лунок пластиковых панелей. К ним добавляют исследуемую сыворотку. Связывание антител с антигеном определяют на втором этапе, инкубируя образовавшийся комплекс с мечеными ферментом анти- γ -антителами (так называемые вторые антитела). Далее, после промывки, добавляют раствор субстрата, который, вступая в реакцию с ферментом, даёт окрашивание. Интенсивность окрашивания будет зависеть от количества ферментной метки (чем больше свяжется меченых антител, тем ярче окрашивание). Результаты учитывают фотометрически.

В настоящее время выпускается большое количество разнообразных иммуноферментных диагностических наборов как для определения антител в сыворотке или других биологических жидкостях, так и для определения антигенов. В качестве последних могут выступать возбудители различных заболеваний (микробы, вирусы), а также различные белки, определение содержания которых в крови или секретах представляет диагностический интерес (аутоантитела, факторы неспецифической защиты, гормоны, цитокины, белки острой фазы и др.)

5. Методы исследования компонентов системы комплемента

В клинической практике невозможно обходиться без определения содержания комплемента и его компонентов в сыворотке крови. Это касается как вариантов патологии со сниженной активностью комплемента, так и случаев повышения его активности.

Общую активность комплемента определяют в гемолитической системе, включающей эритроциты барана и специфические антиэритроцитарные антитела. Исследуемый образец сыворотки сравнивают с референс-препаратом, представляющим собой пул сывороток крови здоровых лиц с известной комплементарной активностью. Интенсивность лизиса оценивают спектрофотометрически через различные промежутки времени. На основании полученной кривой определяют время 50% гемолиза (CH_{50}).

Помимо определения общей гемолитической активности комплемента, с помощью радиальной иммунодиффузии по Манчини определяют концентрацию отдельных компонентов комплемента (чаще C3 и C4). В таблице 22 перечислены некоторые заболевания, для которых характерно изменение содержания комплемента в периферической крови.

Таблица 22. Заболевания, для которых характерно изменение содержания комплемента

Снижение	Увеличение
СКВ с поражением почек	Обструктивная желтуха
Острый гломерулонефрит	Тиреоидит Хашимото
Сывороточная болезнь	Острая ревматическая лихорадка
Имунокомплексные заболевания	Ревматоидный артрит -
Цирроз печени	Узелковый периартериит "
Комбинированные иммунодефицита	Дерматомиозит
Септический эндокардит с гломерулонефритом	Острый инфаркт миокарда
Рецидивирующие ангионевротические отеки	Язвенный колит
Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия	Тифозная лихорадка
Миастения Гравис	Диабет I типа
Вирусный гепатит с поражением суставов	Синдром Рейтера
Смешанная криоглобулинемия	Подагра
Лимфома	

§3. Принципы интерпретации данных общего анализа крови в практике клинического иммунолога

Общий анализ крови является одновременно и наиболее доступным, и одним из фундаментальных лабораторных исследований в практике клинического иммунолога. При сопоставлении результатов общего анализа крови с клинико-anamnestическими данными пациента можно получить чрезвычайно ценную и полезную информацию для выбора тактики лечения, оценки эффективности предшествующей терапии, формулирования прогноза дальнейшего течения болезни. Особенно ценными данные общего анализа крови становятся при параллельном проведении специальных иммунологических исследований.

Эритроциты. Нормальное содержание эритроцитов в крови зависит от возраста и пола. У взрослых лиц нижняя допустимая граница уровня красных кровяных телец крови составляет $4,5 \cdot 10^{12}$ (женщины) и $5,0 \cdot 10^{12}$ в 1 л (мужчины). Снижение содержания эритроцитов свидетельствует о наличии анемии, однако более информативным в этом плане является определение концентрации гемоглобина, поскольку сниженное содержание эритроцитов может компенсироваться повышенным содержанием гемоглобина в одном эритроците.

Анемия, возникшая в организме человека по разным причинам, приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности в связи с состоянием хронической гипоксии. Как известно, микробицидные механизмы макрофагов и нейтрофилов являются кислород-зависимыми, поскольку именно молекулы кислорода выступают в роли источника для образования мощнейших свободных радикалов (синглетного кислорода, гидроксильного радикала, супероксиданиона) и агрессивных антимикробных соединений (гипохлорная кислота, оксид азота, перекись водорода) макрофагов и нейтрофилов. В случае дефицита кислорода в организме большая нагрузка приходится на кислород-независимые микробицидные механизмы (лизоцим, лактоферрин, дефензины, антинутриенты), что лишь частично компенсирует снижение антимикробного потенциала иммунной системы. Таким образом, при анемии прежде всего страдает фагоцитоз как эффекторное звено системы врожденного иммунитета, а также реакции цитотоксичности, реализация которых невозможна без участия иммунокомпетентных клеток. К гипоксии достаточно чувствительны и лимфоциты, поскольку они получают энергию лишь за счет аэробного гликолиза и цикла трикарбоновых кислот.

Взгляды на анемию как причину развития вторичной иммунной недостаточности являются общепринятыми. Утверждение концепции иммунодефицитных заболеваний как самостоятельных нозологических единиц раскрывает новое понимание роли анемии в контексте иммунных расстройств. Дело в том, что клинически манифестный иммунный дефект может приводить как к нарушению созревания эритроцитов, так и к повышению их разрушения. Высокая частота развития анемий при ИДЗ, которые манифестируют инфекционной патологией органов дыхания (риносинуситы, бронхиты, отиты, пневмонии), свидетельствует, что снижение уровня гемоглобина является следствием иммунных нарушений в организме. Сегодня известно несколько механизмов развития анемии при ИДЗ, свидетельствующих о комплексном характере указанных расстройств. Одной из непосредственных причин снижения гемоглобина в условиях ИДЗ является перераспределение запасов железа в организме в связи с хронической гипоферритинемией (действие ИЛ-1 β). Другой причиной является супресорное влияние на процессы эритропоэза со стороны цитокина ИЛ-1 β , высокие плазменные концентрации которого длительно сохраняются при хроническом воспалительном процессе. Кроме того, в условиях продолжительной антигенной нагрузки усиливается разрушение эритроцитов макрофагами селезенки, поскольку первые имеют чрезвычайно активную адсорбирующую мембранную поверхность. Фагоциты распознают фиксированные на эритроцитах молекулярные шаблоны патогенов или Fc-фрагменты антител. Этот процесс получил название гемофагоцитоза (внутриклеточной гемолиз). С другой стороны, нагруженные антигенами эритроциты могут становиться объектами атаки комплемента или тромбоцитов. В таком случае имеет место внутрисосудистый гемолиз. Вклад гемолитических нарушений в клиническую картину анемии при ИДЗ довольно ограничен. Однако именно эти патологические механизмы объясняют некоторые клинические и лабораторные признаки ИДЗ, которые протекают с анемией (появление субиктеричности кожных покровов и гипербилирубинемии).

Итак, патогенетическими звеньями развития анемии при ИДЗ является относительный дефицит железа (подобно железodefицитной анемии), прямое супрессивное влияние на эритропоэз (подобно гипопластической анемии), усиленное разрушение эритроцитов (подобно гемолитической анемии).

Лечение анемий при ИДЗ. Препараты железа, которые рутинно применяются для лечения анемий, дают лишь частичный положительный эффект при ИДЗ. Парентеральное применение препаратов железа противопоказано, поскольку в условиях ИДЗ существует повышенная угроза формирования гемосидероза. Комплексный характер расстройств кровообразования и кроверазрушения обуславливает^ комплексный подход к лечению таких анемий, в котором ключевое место должны занимать иммуностропные средства. Последние применяются согласно профилю иммунного дефекта в виде моно- или комбинированной терапии. Если среди причин возникновения анемии преобладает механизм угнетения эритропоэза под влиянием провоспалительных цитокинов, целесообразно применение препаратов эритропоэтинов (например, рекормона). Предварительно необходимо добиться устранения активного воспалительного процесса под влиянием иммуностропных, антимикробных и противовоспалительных средств (преимущество предоставляется селективным нестероидным препаратам). В случае клинически манифестного гемолиза ключевую роль играют интенсивные дезинтоксикационные средства, содействующие "очищению" адсорбирующей мембранной поверхности эритроцитов. При этом эффективны средства как энтеральной (энтеросгель, силикс), так и парентеральной дезинтоксикации (коллоиды, кристаллоиды). При тяжелой анемии (уровень гемоглобина ниже 75 г/л) возможно применение инфузий отмытых и размороженных эритроцитов, однако такие случаи при ИДЗ встречаются довольно редко.

Тромбоциты. По данным разных авторов, нормальное содержимое тромбоцитов в крови человека колеблется от $150 \cdot 10^9$ до $400 \cdot 10^9$ в 1 л. Тромбоцитопения является проявлением наследственного иммунодефицитного заболевания, получившего название синдрома Вискотта-Олдрича. Кроме тромбоцитопении в состав классической триады синдрома входят экзема и клинические признаки иммунных расстройств. При анализе генеалогических данных пробанда может оказаться, что в некоторых поколениях болезнь проявлялась исключительно как тромбоцитопения без иммунных и кожных нарушений, что необходимо учитывать для правильной интерпретации данных родословной. Синдром Вискотта-Олдрича является неизлечимой болезнью и встречается очень редко. Намного чаще в практике клинического иммунолога случаются приобретенные или врожденные ИДЗ, являющиеся фенотипами наследственной болезни.

Тромбоциты — важные факторы врожденной резистентности организма и активно участвуют в борьбе с разнообразными инфекционными агентами. Этот факт пока что не приобрел широкого распространения среди практикующих врачей. Тромбоциты способны распознавать патогены преимущественно по Fc-фрагментам антител и C1q-компонентом комплемента. Для разрушения распознанных патогенов тромбоциты содержат протеолитические ферменты и способны продуцировать свободные радикалы.

Тромбоцитопения при ИДЗ может быть связана как с повышенным потреблением тромбоцитов в случае усиленного образования циркулирующих иммунных комплексов, так и с транзиторными аутоиммунными атаками, риск которых в условиях иммунных дефектов существенно повышается. Итак, снижение уровня тромбоцитов является одним из лабораторных критериев ИДЗ. Тромбоцитопения в условиях ИДЗ наиболее часто проявляется клинически лишь в виде одиночных геморрагических высыпаний на коже и слизистых (петехии, экхимозы), поскольку снижение количества тромбоцитов редко бывает значительным. При этом подобные клинические симптомы появляются на фоне очередного обострения болезни в виде бронхита, отита, пневмонии, пиелонефрита и т.п. и уменьшаются или устраняются в условиях частичной или полной ремиссии.

С другой стороны, гематологические заболевания, в основе которых лежит тромбоцитопения или тромбоцитопатия (например, болезни Верльгофа или Гланцмана), сопровождаются иммунными расстройствами, которые необходимо интерпретировать как вторичную иммунную недостаточность.

Лейкоциты. К лейкоцитам принадлежат гранулярные и агранулярные белые клетки крови. Гранулоциты по характеру окрашивания делятся на нейтрофильные, эозинофильные и базофильные клетки. Агранулоцитами являются лимфоциты и моноциты. Нормальное содержание лейкоцитов в крови взрослых составляет $6-9 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень $4-6 \cdot 10^9/\text{л}$ может рассматриваться как критический, поскольку на практике часто встречается при иммунодефицитных заболеваниях. Если содержание лейкоцитов ниже уровня $4 \cdot 10^9/\text{л}$, говорят о лейкопении, если же превышает $9 \cdot 10^9/\text{л}$ — о лейкоцитозе. Поскольку основные клетки иммунной системы (лимфоциты) и большинство ключевых клеток врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы) принадлежат именно к фракции лейкоцитов, определение этого показателя предоставляет наиболее информативные данные относительно иммунного статуса пациента.

Нейтрофилы. Это самая многочисленная популяция лейкоцитов крови (45-65% всех лейкоцитов). Нейтрофильные гранулоциты выполняют функцию фагоцитоза и цитотоксичности, а свое название получили в связи с окрашиванием нейтральными красителями при применении метода Романовского-Гимзы. Нейтрофилы значительно уступают макрофагам по фагоцитарной активности и могут захватывать лишь относительно мелкие объекты, поэтому иногда их называют микрофагами. Более типичным свойством этих клеток является секреция факторов агрессии наружу в тканевую жидкость для уничтожения свободных патогенов. Принципиально положение, что нейтрофильными первыми поступают из крови к месту пребывания патогена. Именно с деятельностью этих клеток связаны возникновение гипертермии и интоксикации на ранних этапах воспаления, а также формирование гнойного экссудата и ограничительного вала вокруг очага инфекции.

Снижение уровня нейтрофилов называют нейтропенией, повышение — нейтрофилёзом.

Нейтропения. Нейтропения может быть абсолютной и относительной. Если уменьшение процентного содержания нейтрофилов наблюдается при лейкопе-

нии, имеет место абсолютная нейтропения. Если же снижение доли нейтрофилов протекает на фоне нормального или повышенного содержания лейкоцитов, речь идет об относительной нейтропении. Абсолютная нейтропения непосредственно проявляется клиническими признаками недостаточности фагоцитарного звена иммунитета (см. ниже), в связи с чем лечебные влияния должны быть направлены именно на процессы созревания, пролиферации, активации и функционирования нейтрофилов. Относительная нейтропения наиболее часто является следствием нарушений в других звеньях иммунитета и -требует более глубокого анализа для поисков причины ее возникновения.

Нейтропения может встречаться на раннем этапе воспаления вследствие быстрого поступления большого количества циркулирующих клеток в очаг инфекции. В таком случае транзиторное снижение уровня нейтрофилов не может рассматриваться как патологическое явление. В дальнейшем подобная нейтропения компенсируется усиленным образованием нейтрофилов в красном костном мозге под влиянием специфических цитокинов, которые получили название гранулоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующих факторов. Источник этих цитокинов — в основном сами активированные нейтрофилы. Во избежание диагностической ошибки в случае выявления транзиторной нейтропении при воспалении необходимо проведение общего анализа крови в динамике. Нейтропения может быть следствием гипопластических состояний красного костного мозга — как первичных (аутоиммунных), так и вторичных вследствие интоксикации экзогенными или эндогенными (чаще) соединениями (при почечной, печеночной недостаточности, длительном декомпенсированном течении сахарного диабета и др.). Нейтропения может быть следствием лучевых поражений костного мозга и часто встречается у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Одной из актуальных причин нейтропении являются гельминтозы, поскольку подавляющее большинство гельминтов наряду с токсическим действием конечных продуктов обмена целенаправленно синтезирует вещества, обладающие супрессорным воздействием на процессы кровообразования.

Механизм положительной обратной связи в регуляции численности нейтрофилов при воспалении, когда количество новообразованных нейтрофилов в костном мозге зависит от функциональной активности функционирующих клеток, обуславливает возможность формирования нейтропении при дефектах иммунитета, которые сопровождаются снижением активности фагоцитоза и реакций цитотоксичности. Другими словами, недостаточная степень активации нейтрофилов у больных ИДЗ приводит к недостаточной продукции соответствующих колониестимулирующих факторов и в результате — к неадекватному миелопоэзу, при котором количество новообразованных клеток не отвечает текущим потребностям инфицированного организма. При этом первичного повреждения красного костного мозга может не быть. Часто встречаются такие случаи, когда в период ремиссии ИДЗ наблюдается нормальное количество нейтрофилов, но в условиях инфицирования очередным патогеном нарастает нейтропения. У нейтрофилов таких больных может встречаться недостаточная активность миелопероксидазы (фермента, обеспечивающего формирование антимикробных свободных радикалов), сниженная экспрессия адгезион-

ных молекул (например, CD54), ослабленная способность к хемотаксису (направленной миграции к очагу инфекции). В состоянии относительного покоя компенсаторные механизмы обеспечивают поддержание надлежащего уровня нейтрофилов. Однако в случае воспаления, когда потребность в нейтрофилах существенно возрастает, недостаточность механизмов положительной обратной связи обуславливает развитие неадекватного миелопоэза и формирование нейтропении. В случае более глубоких расстройств иммунитета нейтропения наблюдается и в период ремиссии ИДЗ, достигая уровня агранулоцитоза (меньше $1,0 \cdot 10^9$ гранулоцитов в 1 л крови) при очередном обострении болезни.

Наличие нейтропении накладывает существенный отпечаток на клиническую картину инфекционного процесса. При этом в очаге воспаления преобладают некротические изменения, формируется мало гнойного экссудата, очаг очень быстро увеличивается в размерах, не имеет четко очерченных границ. Таким образом, при нейтропении существует повышенный риск генерализации инфекции. Кроме того, не наблюдается характерной температурной реакции или она ограничивается субфебрилитетом при больших по площади очагах воспаления. Несмотря на активную инфекцию, самочувствие таких больных зачастую является удовлетворительным, поскольку не формируется интоксикационный синдром (ощущение общей слабости, недомогания, головная боль, артралгии, миалгии). Для объяснения данного факта следует напомнить, что интоксикационный синдром большей частью обусловлен действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ГМКСФ и других), которые являются продуктами деятельности активированных нейтрофилов.

Описано наследственное ИДЗ, получившее название циклической нейтропении. В случае этой болезни происходит периодическое резкое снижение количества нейтрофилов (иногда — до уровня агранулоцитоза), что проявляется в виде гнойно-некротических воспалительных процессов различной локализации. В дальнейшем клинические проявления болезни на определенное время могут регрессировать (стадия ремиссии нейтропении). Кроме того, существует доброкачественная наследственная (семейная) нейтропения, при которой снижение содержания нейтрофилов не достигает значительных величин, а также отсутствует цикличность в течении болезни.

Важно отметить, что изолированные нейтропении не повышают чувствительность к ОРВИ, поскольку защита от вирусных патогенов обеспечивается преимущественно другими иммунными механизмами. Нейтропении обычно не приводят к критическому уменьшению резистентности слизистых оболочек к микробному вторжению, поскольку защита слизистых обеспечивается в основном физико-химическими факторами, секреторными иммуноглобулинами и макрофагами. Нейтрофилы же являются "отрядом реагирования" на чрезвычайные ситуации, при которых местные механизмы защиты оказываются недостаточными, и возникает потребность в привлечении средств системного иммунитета. В связи с указанной ситуацией незначительные нейтропении на протяжении определенного времени протекают субклинически. Обращение к врачу задерживается еще и в связи с невыразительной клинической манифестацией воспалительных очагов и относительно удовлетворительным самочув-

ствием больного. Часто больного больше беспокоит быстрое распространение гнойно-некротического процесса, чем жалобы на общее недомогание.

Классические проявления нейтропении — гнойно-некротическая ангина, гингивит, стоматит, поскольку именно слизистая оболочка ротовой полости подliegt наибольшей микробной нагрузке, и именно здесь наиболее часто возникает потребность в привлечении к процессам антимикробной защиты нейтрофильных гранулоцитов. Часто клиникой нейтропении дебютируют острые лейкозы. Однако при ИДЗ, которые сопровождаются нейтропенией, обычно не формируется таких больших очагов некротического воспаления на слизистых, как при острых лейкозах. Это объясняется тем, что при болезнях иммунной системы дефицит одних факторов иммунитета частично компенсируется усиленной деятельностью других, а при острых лейкозах происходит тотальное снижение уровня всех функционально полноценных клеток крови.

Реже первым проявлением нейтропении является уретрит или цистит. При прогрессировании болезни и углублении иммунных расстройств наблюдаются некротический колит, флегмоны, артриты, остеомиелит, сепсис, метастатические воспалительные поражения внутренних органов. При поражении внутренних органов быстро развиваются признаки органной недостаточности в связи с преобладанием некротических изменений и недостаточно эффективного формирования ограничительного вала очага воспаления.

Клинические проявления нейтропений смягчаются при надлежащем функционировании макрофагов (производных моноцитов крови), поскольку эти клетки имеют спектр функций, которые частично перекрывается с функциями нейтрофильных гранулоцитов. В таком случае характерна быстрая динамика развития очага воспаления в раннюю фазу с дальнейшей стабилизацией местного процесса (макрофаги мигрируют к очагам воспаления с определенным опозданием по сравнению с нейтрофилами). Несколько отсрочено возникают проявления интоксикационного синдрома и гипертермия, что придаёт клинической картине воспаления определенную специфику. Напомним, что у иммунологически компетентных лиц сначала формируются общие проявления воспалительного процесса, а лишь затем — четко оформленные признаки местного поражения. Однако на практике у больных ИДЗ чаще встречается сочетанное нарушение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов, поскольку эти клетки подобны по метаболизму и механизму формирования факторов агрессии. Так, например, при наследственном или приобретенном дефекте фермента миелопероксидазы страдает микробицидная функция как макрофагов, так и нейтрофилов.

Лечение нейтропений. Для лечения нейтропений применяется, по крайней мере, два типа медицинских средств — препараты колониестимулирующих факторов и так называемые стимуляторы лейкопоза. В случае умеренного снижения уровня нейтрофилов применяются преимущественно стимуляторы лейкопоза, которые относятся к классу нестероидных анаболических соединений. Широко используются пентоксил, натрия нуклеинат и метилурацил. Следует отметить, что применение этих препаратов показано лишь в случае клинически манифестных абсолютных нейтропений. Лечение может прово-

даться под контролем иммунограммы с обязательным консультативным привлечением клинического иммунолога.

Препаратом выбора у детей является метилурацил, поскольку именно это средство имеет наиболее мягкое действие и наименьшее количество побочных эффектов. Положительной чертой препарата является параллельное усиление качественных показателей деятельности нейтрофилов (активация фагоцитоза). Метилурацил применяется как в виде таблетированных форм, так и ректальных суппозиториях.

Основное противопоказание к применению стимуляторов лейкопоэза — наличие лейкемоидных реакций или угрозы их возникновения (при значительных интоксикациях). В связи с этим важным является курс предварительной дезинтоксикационной терапии.

В случае неэффективности стимуляторов лейкопоэза, а также при первично значительной нейтропении применяют препараты колониестимулирующих факторов. Эти медицинские средства ускоряют процесс созревания нейтрофилов в красном костном мозге, интенсифицируют выход их в циркуляцию. Препараты граноцит (ленограстим) и нейпоген (филграстим) содержат рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. При применении указанных средств повышается содержание в крови всех гранулоцитов (эозинофилов, базофилов, нейтрофилов), однако прежде всего — именно нейтрофильных клеток. Препарат лейкомакс (молграмостим) содержит рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, в связи с чем имеет более широкий диапазон фармакологического действия. Кроме повышения содержания гранулоцитов, лейкомакс приводит к возрастанию количества моноцитов/макрофагов и потому может применяться при моноцитопениях. Важно отметить, что препарат действует и на функциональные характеристики клеток крови. Под влиянием лейкомакса происходит повышение экспрессии молекул HLA II класса на макрофагах, что приводит к повышению эффективности антигенной презентации. Кроме того, происходит усиление функциональной активности фагоцитов (как макрофагов, так и нейтрофилов), что сопровождается более интенсивным разрушением патогенов. Среднетерапевтическая доза лейкомакса — 5 мкг/кг в сутки (п/кж или в/в).

Основные побочные действия всех препаратов колониестимулирующих факторов — возникновение гипертермии, гриппоподобного синдрома, повышение артериального давления, развитие лейкемоидных реакций. В связи с указанными побочными эффектами эти препараты относятся к классу сильнодействующих лекарств и должны назначаться лишь в условиях стационара.

Нейтрофилёз. Подобно нейтропении, нейтрофилёз может быть абсолютным и относительным. При остром воспалительном процессе в условиях полноценной в функциональном плане иммунной системы абсолютный нейтрофилёз является основной причиной развития лейкоцитоза на начальных этапах. При этом выразительность нейтрофилёза является показателем интенсивности воспалительной реакции. Низкий нейтрофилёз при распространенной бактериальной инфекции (например, пневмонии) может быть лабораторным при-

знаком ИДЗ. Таким образом, в условиях адекватного иммунного ответа при бактериальных патогенах уровень повышения нейтрофилов может коррелировать с выразительностью клинической картины болезни.

На завершающих этапах воспаления лейкоцитоз поддерживается за счет повышенного содержания лимфоцитов. Итак, для ранних фаз воспаления характерен нейтрофильный лейкоцитоз, а для поздних — лимфоцитарный. Такая закономерность характерна для инфицирования бактериальными агентами, которые склонны к внеклеточному существованию (стафилококки, стрептококки, протей, кишечная палочка и прочие). Нарушение этой лабораторной закономерности при указанных инфекциях может быть признаком, свидетельствующим о наличии иммунных дефектов. В частности, весьма продолжительный нейтрофилёз может свидетельствовать в пользу несостоятельности лимфоцитарного звена (например, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов), когда затягивается переключение иммунного ответа на специфический (лимфоцитарный) уровень. При вирусных, грибковых инфекциях, внутриклеточных бактериях (в частности, микобактерии туберкулеза), а также микоплазменных, хламидийных патогенах, нейтрофильная фаза воспаления выражена значительно меньше, поскольку в защите от перечисленных агентов большую роль играют моноциты (макрофаги) и лимфоциты.

Сдвиги формулы нейтрофилов. Поскольку при воспалении существует огромная потребность в нейтрофилах, в циркуляцию поступают и молодые формы этих клеток — юные и палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты. Этот лабораторный феномен получил название сдвига формулы нейтрофилов влево. Подобный сдвиг свидетельствует о напряженности и интенсивности воспалительной реакции — чем более выражен сдвиг (выше уровень юных и палочкоядерных нейтрофилов), тем более интенсивно протекает воспалительный процесс. Слабый сдвиг формулы нейтрофилов влево при массивной бактериальной инфекции (например, пневмонии) свидетельствует о наличии иммунных дефектов и является показанием для иммунологического обследования пациента. Если сдвиг достигает уровня метамиелоцитов и промиелоцитов, всегда следует исключить лейкомоидную реакцию, проконсультировав пациента у гематолога.

Иногда наблюдается противоположная картина — снижение содержания молодых форм нейтрофилов (нормальный уровень палочкоядерных клеток — 2-4%), что свидетельствует о сдвиге формулы нейтрофилов вправо. Однако на практике обнаружить такой сдвиг тяжело в связи с низким нормальным содержанием молодых форм нейтрофилов. Сдвиг формулы нейтрофилов вправо свидетельствует о гипорегенераторном состоянии костного мозга и наблюдается в дебюте гипопластической анемии лучевой или аутоиммунной природы, а также при дефиците витамина В₁₂.

Дегенеративные изменения нейтрофилов. Общий анализ крови может обнаружить некоторые качественные изменения нейтрофилов, к которым относятся гиперсегментация ядра и появление базофильной зернистости цитоплазмы.

Как известно, зрелые нейтрофилы являются сегментоядерными, однако количество сегментов в ядре ограничено (2-4). Появление гиперсегментации

ядра свидетельствует о повышенной фрагментации хроматина дистрофического генеза и наблюдается при нарушениях созревания предшественников нейтрофилов (в частности, при дефиците витамина В₁₂ или интоксикационном угнетении миелопоэза).

Базофильная зернистость встречается при глубокой интоксикации организма продуктами воспалительной реакции, микробными токсинами и свидетельствует об угрозе срыва компенсаторных механизмов. Появление указанной зернистости часто сопровождается снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, ослаблением их адгезионных свойств. Базофильная зернистость, как правило, формируется на фоне высокого нейтрофилёза и выраженного сдвига формулы нейтрофилов влево (то есть, при интенсивном воспалительном ответе). При этом в дальнейшем часто развивается прогрессирующая нейтропения и ухудшение клинической динамики болезни. Итак, появление базофильной зернистости нейтрофилов свидетельствует о необходимости проведения дополнительных дезинтоксикационных мер для устранения метаболической иммуносупрессии.

Эозинофилы. Это гранулярные лейкоциты, которые окрашиваются кислыми красителями (эозином при применении метода Романовского-Гимзы). Нормальное содержание эозинофилов — 2-5% от общего количества лейкоцитов. Если уровень эозинофилов превышает 5% от общего количества лейкоцитов, говорят об *эозинофилии*, если же он ниже 2% — об *эозинопении*. Эозинофилы, как и нейтрофильные гранулоциты, являются фагоцитами и цитотоксическими клетками. Однако деятельность этих лейкоцитов имеет специализированный характер и тесно связана с функционированием иммунной системы слизистых. Как известно, одним из ведущих эффекторных иммунных механизмов слизистых оболочек является механизм, опосредствованный деятельностью тучных клеток. Эозинофилы, наряду с прямым повреждающим действием на патоген, выступают в роли регулятора данного механизма, предотвращая его гиперактивацию. Для этого эозинофильные гранулоциты продуцируют агенты, которые являются ингибиторами БАВ тучных клеток (в частности гистаминазу, фосфолипазу D, арилсульфатазу B). В условиях дефицита эозинофилов или их функциональной неполноценности экссудативные изменения на слизистых, обусловленные гистамином тучных клеток, выражены более ярко и длятся дольше. Кроме топоческой приуроченности, эозинофилы специализируются на повреждении определенных патогенов — прежде всего, гельминтов и простейших. В условиях эозинопений указанные инвазии протекают более агрессивно, хуже поддаются специфической терапии. Итак, эозинофилия при гельминтозах является не признаком присоединения аллергических реакций (истинная аллергия, вызванная гельминтами, — редчайшее явление), а указывает на напряженность антигельминтного иммунитета, в котором важную роль играют тучные клетки, гистамин и эозинофилы (см. "Основы противогельминтного иммунитета"). Особенно высокая эозинофилия бывает при тканевой фазе развития гельминта, наиболее часто — при синдроме Лёфлера в условиях аскаридоза ("летучие" легочные инфильтраты, обусловленные развитием личинок аскарид). При этом основными фагоцитами, осуществляющими разруше-

ние паразита, являются именно эозинофилы. Итак, при эозинопии может формироваться состояние иммунной недостаточности. Эозинопия при массивной гельминтной инвазии является признаком ИДЗ.

Необходимо опровергнуть несправедливое отношение многих клиницистов к значению эозинофилов в иммунном ответе. Оценка эозинофилии исключительно как патологического явления глубоко ошибочна. Так, эозинофилия является спутником любого воспалительного процесса — появляется она на поздних этапах воспаления и является признаком положительной динамики болезни ("зарёй выздоровления"). На ранних этапах воспаления наблюдается противоположное явление — эозинопения или даже анэозинофилия (полное отсутствие эозинофилов). Этот феномен стараются объяснить как перераспределением циркулирующих эозинофилов к очагу воспаления, так и действием глюкокортикоидов. Уровень последних существенно возрастает в начале воспаления, которое выступает в роли стрессового фактора для организма. Таким образом, для ранней фазы иммунного ответа характерна эозинопения, а для периода реконвалесценции — эозинофилия.

Эозинофилия, безусловно, встречается также при аллергических заболеваниях (бронхиальной астме, поллинозе, атопическом дерматите), однако следует поймать, что аллергическое заболевание непосредственно не вызвано повышенным количеством эозинофилов. Наоборот, быстрое возрастание числа эозинофильных гранулоцитов приводит к регрессу ранней фазы атопической реакции, которая наиболее опасна в клиническом плане, поскольку часто сопровождается развитием неотложных состояний.

При интерпретации результатов общего анализа крови не следует забывать о конституциональных формах эозинофилий — существуют лица, у которых обычный уровень эозинофилов выше, чем в общей популяции. При этом такие пациенты являются вполне здоровыми. Это еще раз подтверждает тезис, что результаты общего анализа крови следует оценивать в свете клинических данных.

Базофилы. Нормальное содержание базофильных гранулоцитов в крови составляет 0,5-1,0% от общего количества лейкоцитов. Во многих лабораториях уровень базофилов не подсчитывают, поскольку для этого нужен анализ не 100-200 клеток, а, по крайней мере, — 500-1000. Базофильные гранулоциты по функциональной активности соответствуют тучным клеткам. При активации эффекторного механизма, опосредствованного тучными клетками, базофилы крови активируются и мигрируют в очаг воспаления, где осуществляют высвобождение гистамина и других БАВ. Функциональное сходство с тучными клеткам объясняет тесное сотрудничество базофилов крови с эозинофильными гранулоцитами. Поэтому указанные показатели часто претерпевают синхронные изменения. Так, анбазофилия (полное отсутствие базофилов) является признаком ранней фазы воспалительного ответа и сочетается с анэозинофилией. Диагностическая ценность этих изменений состоит в том, что появляются они еще в продромальный период, когда клинические признаки отсутствуют или нерезко выражены. Восстановление уровня базофилов происходит в период стихания клинических проявлений синхронно с увеличением количества эозинофилов и является про-

гностически благоприятным признаком. Базофилия встречается при хроническом миелолейкозе, поэтому к определению этого показателя следует подходить очень ответственно при подозрении на гематологическое заболевание.

Лимфоциты. Лимфоциты являются иммунокомпетентными клетками, способными специфически распознавать разнообразныe патогены. Нормальное содержание лимфоцитов взрослого человека колеблется в границах 20-40% от общего количества лейкоцитов. При интерпретации уровней лимфоцитов у детей следует учитывать физиологические перекресты формулы крови (см. "Механизмы адаптации иммунной системы новорождённого"). Повышение уровня лимфоцитов называют *лимфоцитозом*, снижение — *лимфопенией*. Лимфоцитоз и лимфопения могут быть абсолютными и относительными.

При бактериальных инфекциях лимфоцитоз (абсолютный и относительный) характерен для второй половины иммунного ответа, который разворачивается после удачной передачи информации об антигене лимфоцитам от антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток). Для ранней фазы характерен абсолютный и относительный нейтрофилёз, на фоне которого наблюдается лишь абсолютный лимфоцитоз. При переходе иммунного ответа в лимфоцитарную фазу в клинической картине наблюдается стихание клинических проявлений воспаления - общих (гипертермия, интоксикация) и местных (отёк, покраснение, боль, повышение локальной температуры, нарушение функции). Уменьшение проявлений воспаления на фоне возрастания уровня лимфоцитов объясняется функциональным предназначением иммунокомпетентных клеток. Лимфоцитарные реакции оказывают содействие выработке для факторов врожденной резистентности специфического механизма распознавания патогенов, вследствие чего иммунный ответ становится более прицельным и эффективным. Если смена нейтрофильной фазы на лимфоцитарную не сопровождается прогрессирующим ослаблением симптомов воспалительной реакции, это является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку свидетельствует о том, что сформированные иммунокомпетентные клетки не в состоянии переключить иммунный ответ на специфический (адаптивный) уровень. Причина этого может скрываться как в свойствах самих лимфоцитов (качественные дефекты иммунокомпетентных клеток), так и в деятельности антигенпрезентирующих клеток, поскольку некачественная антигенная презентация предоставляет недостоверную информацию о природе патогена лимфоцитам и приводит, в частности, к синтезу недостаточно специфических антител. Выяснить точную причину диссоциации клинических и лабораторных данных разрешает проведение иммунограммы.

При "вирусных инфекциях нейтрофильная фаза является Крайне короткой, и в формуле крови преобладают лимфоциты. Следовательно, если заболевания вирусной этиологии, характерен лимфоцитарный тип лейкоцитоза почти с самого начала иммунного ответа. Таким образом, при интерпретации данных общего анализа крови следует учитывать этиологические данные. Патологическим признаком в случае вирусных инфекций является развитие лейкопении фоне относительного лимфоцитоза. Наиболее часто снижение уровня лимфоцитов провоцируют сами вирусные агенты в связи с наличием иммуносупрессорной активности.

Моноциты. Моноциты являются плазматическими предшественниками макрофагов — клеток, уникальных по своим свойствам. Уникальность макрофагов связана с совмещением ими функций наиболее эффективного фагоцита, мощнейшего цитотоксического агента и довольно эффективной антигенпрезентирующей клетки. По качеству выполнения антигенной презентации макрофаги уступают лишь дендритным клеткам. Моноциты способны выполнять в плазме крови те же функции, что и их производные макрофаги в тканях. Нормальное процентное содержание моноцитов — 4-10 % от общего количества лейкоцитов. Повышение уровня моноцитов называют *моноцитозом*, а снижение — *моноцитопенией*.

Абсолютный моноцитоз наблюдается на протяжении почти всего иммунного ответа на бактериальные микроорганизмы, тем не менее период относительного моноцитоза непродолжителен и приходится на период развернутой клинической картины болезни (см. "Клинико-иммунологическая характеристика стадии острого воспалительного процесса").

В случае внутриклеточных возбудителей (вирусы, грибы, некоторые бактерии) на протяжении иммунного ответа характерен продолжительный относительный моноцитоз. При этом относительный моноцитоз сочетается с лимфоцитарным лейкоцитозом. После стихания клинических проявлений инфекции происходит нормализация уровня моноцитов. Таким образом, устранение моноцитоза может быть критерием выздоровления. Если же после клинического выздоровления сохраняется хотя бы небольшой моноцитоз, можно с уверенностью утверждать о хронизации инфекции, неполном уничтожении инфекционного агента.

Особенно высокий моноцитоз наблюдается при болезнях, для которых характерно продуктивное воспаление (с формированием гранулём). Речь идет, прежде всего, о туберкулезе и саркоидозе. Именно макрофаги являются источником для образования гигантских фагоцитирующих клеток гранулём. Моноцитопения на фоне клинической картины продуктивного воспаления является признаком серьезных иммунных нарушений.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Скорость оседания эритроцитов зависит от многих условий, но, прежде всего, — от соотношения в сыворотке крови содержания крупных (иммуноглобулины, некоторые острофазовые протеины) и относительно мелких белков (альбуминов). При увеличении содержания крупных белков относительно альбуминов СОЭ повышается, и наоборот. В раннюю фазу воспаления существенно возрастает уровень острофазовых протеинов (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и др.), а в позднюю фазу (специфический иммунный ответ) повышается содержание антител (иммуноглобулинов). Таким образом, любой иммунный ответ приводит к изменению соотношения сывороточных белков, что проявляется повышением СОЭ.

Непосредственной причиной ускоренного оседания эритроцитов является изменение электрического заряда их мембран — его уменьшение приводит к снижению сил взаимного отталкивания одноименно заряженных эритроцитов, что содействует склеиванию красных кровяных пластинок в так называемые "монетные столбики", которые оседают на дно пробирки быстрее (обладают

большой массой). Механизм снижения электрического заряда эритроцитов можно объяснить следующим образом. Как известно, в условиях воспаления под влиянием соответствующих цитокинов эритроциты начинают экспрессировать адгезионные молекулы, Fc-рецепторы, рецепторы к комплементу и прочие поверхностные молекулы, что приводит к накоплению на их мембранах многих микробных и иммунных продуктов (например, иммунных комплексов). Эти молекулы имеют собственные электростатические характеристики, что отражается на величине заряда форменного элемента.

Нормальный уровень СОЭ зависит от пола и возраста. У новорожденных СОЭ составляет 0-2 мм/ч и достигает уровня взрослого уже на первом году жизни. У здоровых взрослых лиц СОЭ не превышает 12 мм/ч (мужчины) и 15 мм/ч (женщины). У лиц преклонного возраста СОЭ обычно повышается и может достигать 20-25 мм/ч.

Возрастание СОЭ не всегда является патологическим признаком. К физиологическим причинам повышения СОЭ относятся перегревание, менструация и беременность. Так, во второй половине беременности СОЭ иногда может повышаться до 60-70 мм/ч. Таким образом, результаты измерения СОЭ следует оценивать в контексте клинических данных.

Важно отметить, что повышение СОЭ при патологических состояниях не всегда связано собственно с иммунными причинами, что следует учитывать при интерпретации результатов общего анализа крови. При анемиях и разрежении крови (например, под влиянием инфузионной терапии) СОЭ может существенно повышаться, а в условиях плеторы и дегидратации — снижаться.

Однако наиболее часто повышение СОЭ все же обусловлено воспалительными процессами. При этом СОЭ характеризует интенсивность иммунного ответа (чем выше интенсивность, тем более высокая СОЭ), но не свидетельствует о качестве такого ответа. Это означает, что высокая СОЭ может наблюдаться и при недостаточно эффективном иммунном ответе. Например, высокая СОЭ может регистрироваться при синтезе у больного ИДЗ недостаточно специфических антител против причинных инфекционных возбудителей. Снижение СОЭ при активной бактериальной инфекции является критерием ИДЗ и свидетельствует о вялом иммунном ответе на агрессивный патоген.

Следует отметить, что СОЭ является довольно инертным показателем. На протяжении продромы и в период начальных проявлений воспаления СОЭ обычно остается нормальной. Первые признаки повышения скорости оседания эритроцитов регистрируются в середине периода развернутой клинической картины. Нормализация СОЭ не совпадает с моментом полного уничтожения инфекционного возбудителя. СОЭ может длительно сохраняться на относительно высоком уровне даже после успешного завершения иммунного ответа и потому не может быть критерием выздоровления. Данный феномен связан с продолжительным периодом существования антител. Так, IgG способны циркулировать в плазме крови около 21 дня.

СОЭ повышается при аутоиммунных болезнях. При этом СОЭ выше при тех заболеваниях, при которых аутоиммунный процесс обусловлен преимущественно синтезом аутоантител и формированием ЦИК. Так, среднестатистиче-

екая СОЭ при СКВ выше, чем в условиях ревматоидного артрита, поскольку в последнем случае больше выражены клеточные аутоиммунные механизмы.

Повышение СОЭ при опухолях можно объяснить интенсивной продукцией противоопухолевых антител, синтезом острофазовых протеинов, формированием повышенных концентраций ЦИК. Диагностическая ценность данного показателя обусловлена тем, что повышение СОЭ происходит еще в клинически асимптомный период развития неоплазии.

Возрастание СОЭ при амилоидозе внутренних органов связано со стойким увеличением концентрации острофазового белка сывороточного амилоида А. Как и в случае опухолей, повышение СОЭ при амилоидозе может происходить еще в доклинический период болезни.

Вопреки своему важному значению, общий анализ крови все же имеет ограниченное диагностическое значение в клинической иммунологии. Связано это, прежде всего, с отсутствием показателей, которые бы характеризовали функциональную (качественную) сторону иммунных факторов. Эти недостатки можно устранить при параллельном анализе иммунограммы. Некоторые авторы включают показатели классического общего анализа крови в структуру иммунограммы и называют такую иммунограмму "современным анализом крови".

§4. Принципы интерпретации данных иммунограммы в практике клинического иммунолога

Спектр иммунологических лабораторных исследований, проведенных больному, составляют его **иммунограмму**. Принципы интерпретации иммунограмм разработаны на основе накопленного опыта использования общего анализа крови в повседневной врачебной практике с 20-х годов прошлого столетия и опыта использования иммунограммы клиницистами за последние 30 лет. В основу диагностики и прогнозирования следует всегда ставить совокупность изменений всех показателей лейкограммы и иммунограммы. Один и тот же конечный результат иммунной реакции при одинаковых условиях может быть получен разным количеством и качественным сочетанием компонентов иммунной системы.

Фундаментальные принципы интерпретации иммунограммы:

1. Полноценный клинический анализ иммунограммы может быть проведен лишь в комплексе с оценкой клинической картины заболевания у данного пациента и данных его анамнеза. Делать клинический вывод на основании лишь иммунограммы нельзя, так как одни и те же изменения показателей иммунограммы могут наблюдаться при принципиально разных патологических процессах .
2. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, нежели оценка любого показателя в отдельности. Одинаковые изменения определенного показателя в разные фазы острого воспалительного процесса могут рассматриваться как благоприятный и неблагоприятный признак.

3. Реальную информацию об изменениях иммунограммы имеют дают значительные нарушения показателей в иммунограмме (40-50% от нормы и более). В связи с лабильностью показателей иммунограммы их незначительные колебания возможны у совершенно здоровых лиц.
4. Клинические данные играют решающую роль, а иммунограмма несет вспомогательное диагностическое и прогностическое значение. Отсутствие сдвигов в иммунограмме при наличии клинической картины патологии требует изучения функции компонентов отдельных звеньев иммунной системы.
5. Анализ иммунограммы в динамике (особенно в сопоставлении с клинической динамикой) более информативен с точки зрения как диагностики, так и прогноза течения заболевания, помогает избежать ошибочного трактования.
6. Диагностическое и прогностическое значение имеют индивидуальные показатели нормы у данного пациента (с учетом возраста и наличия сопутствующих хронических заболеваний, действия вредных факторов, медикаментозной терапии).
7. Первоочередное значение при оценке иммунограммы имеет соотношение показателей иммунограммы, а не их абсолютные значения.
8. При оценке показателей иммунограммы следует учитывать возможность их колебаний в связи с принятием пищи, физическими и эмоциональными нагрузками, временем суток.
9. Несоответствие показателей иммунограммы и клинической картины заболевания (синдром диссоциации) свидетельствует о неблагоприятном развитии процесса.
10. Чем выше антигенность чужеродного фактора и больше зона его проникновения, тем ярче будет воспалительный процесс. Поэтому более выраженными должны быть и сдвиги в иммунограмме, которые будут свидетельствовать в пользу адекватности реакции иммунной системы. Отсутствие указанных изменений лейкограммы и иммунограммы — неблагоприятный симптом, который свидетельствует о неадекватности реакции иммунной системы. Своевременное распознавание признаков такого несоответствия является главной задачей клинициста-иммунолога.

Прежде чем перейти к описанию анализа иммунограммы, следует остановиться на нескольких принципиальных моментах. Во-первых, важно отметить, что все лабораторные иммунологические данные необходимо интерпретировать в сопоставлении с данными общего анализа крови, клинической картины заболевания и стадией иммунного ответа. Так, смена нейтрофильной фазы иммунного ответа на лимфоцитарную при бактериальных инфекциях сопровождается постепенным регрессом симптомов воспаления в клинической картине. Если же эта закономерность отсутствует, выяснению причины дисбаланса помогают данные иммунограммы. Низкое содержание лимфоцитарных цитокинов (см. ниже) на фоне нарастающего лимфоцитоза в общем анализе крови может свидетельствовать про недостаточную функциональную активность иммунокомпетентных клеток, что, собственно, и объясняет продолжительное

сохранение симптомов воспаления, опосредствованных деятельностью факторов врожденной резистентности. С другой стороны, иммунограмма может продемонстрировать источник формирования лимфоцитоза в общем анализе крови. Так, при высоком содержании так называемых нулевых лимфоцитов (недостаточно зрелых или дефектных иммунокомпетентных клеток) даже высокий лимфоцитоз не сопровождается надлежащим выполнением лимфоцитарной функции.

Во-вторых, данные иммунограммы следует оценивать путём сравнения абсолютных и относительных значений иммунологических показателей, формальное процентное содержание той или иной субпопуляции лимфоцитов еще не свидетельствует о достаточном абсолютном количестве соответствующих иммунокомпетентных клеток.

Структура иммунограммы. Показатели иммунограммы распределяют на определенной группы в зависимости от того, какое звено иммунитета они характеризуют.

Систему врожденного иммунитета характеризуют уровень нейтрофилов и моноцитов крови, величина фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ), значение НСТ-теста, уровень естественных киллеров, сывороточный титр комплемента, уровень отдельных компонентов комплемента, уровень лизоцима в секретах. При этом ФЧ и ФИ разрешают оценить поглотительную активность фагоцитов, а НСТ-тест — интенсивность "кислородного взрыва", который происходит внутри фагоцитирующих клеток.

Клеточное звено специфического иммунитета характеризуют содержание $CD3^+$ Т-лимфоцитов (интегральный показатель клеточного звена), $CD4^+$ Т-лимфоцитов (так называемых Т-хелперов), $CD8^+$ Т-лимфоцитов (Т-киллеров, или цитотоксических Т-лимфоцитов), $CD16^+$ клеток (естественных киллеров). Клеточное звено является превалирующим при вирусных, грибковых патогенах, атипичных возбудителях (микоплазмы, хламидии), бактериальных инфекциях с внутриклеточным пребыванием возбудителя (микобактерии), а также при иммунном ответе на опухоли и тканевые формы гельминтов (например, личинки аскариды или трихинеллы).

Сегодня иммунологические лаборатории используют две принципиально разные методики определения содержания разных субпопуляций Т-лимфоцитов. Первая из них основана на взаимодействии специфических моноклональных антител с соответствующими CD маркерами лимфоцитов, вторая — на взаимодействии лимфоцитов с эритроцитами барана, вследствие чего образуются характерные структуры, получившие название "розеток". Считали, что с внедрением диагностикумов из моноклональных антител розеткообразующая методика отойдет в прошлое. Однако со временем выяснилось, что обе методики являются не конкурирующими, а взаимодополняющими.

Определение уровня субпопуляций лимфоцитов методом моноклональных антител (по CD-маркерам) предоставляет лишь количественную информацию, однако важным является не только наличие тех или других клеток, а и качество выполнения ими своих функций. При этом в розеткообразующие реакции вовлекаются преимущественно активированные Т-лимфоциты, то есть данная

методика предоставляет определенную информацию и о функциональной стороне иммунокомпетентных клеток. Указанная особенность может объяснять расхождения в показателях субпопуляций лимфоцитов, определенных по методике моноклональных антител к CD и путем розеткообразования.

В таблице 23 приведены нормативные величины основных показателей по методике моноклональных антител к CD и розеткообразования, а также представлены критерии иммунодефицита для каждой из методик.

Таблица 23. Нормативные величины показателей иммунитета по методике моноклональных антител к CD и розеткообразованию (Е-РОЛ), критерии иммунодефицита

Моноклональные антитела к CD			Розеткообразующая методика		
Показатель	Норма, %	Дефицит	Показатель	Норма, %	Дефицит
CD3 ⁺	56-65	<45	Т-лимфоциты	40-60	<20
CD4 ⁺	25-35	<20	Т-хелперы	25-45	<10
CD8 ⁺	22-36	<10	В-лимфоциты	15-30	<8
CD16 ⁺	17-20	<8	о - лимфоциты	10-20	
CD22 ⁺	8-10	<5			

Гуморальное звено специфического иммунитета характеризуют уровни CD20⁺, CD21⁺ и CD22⁺-клеток (В-лимфоцитов в разные фазы созревания), а также уровни иммуноглобулинов разных классов (IgM, IgG, IgE, сывороточного и секреторного IgA). Поскольку синтез антител является Т-зависимым процессом, для надлежащей оценки гуморального звена иммунитета следует учитывать уровень Т-хелперов (CD4⁺ Т-лимфоцитов), что еще раз подтверждает целесообразность комплексного подхода к интерпретации иммунограммы. Гуморальное звено является преобладающим при бактериальных инфекциях с внеклеточным пребыванием патогена (стрептококки, стафилококки, ешерихии, синегнойная палочка, протей и другие), а также при полостных протозойных и гельминтных инвазиях.

IgM — это антитела острого периода иммунного ответа, которые синтезируются плазматическими клетками при первом контакте с определенным патогеном. IgM имеет сразу 10 центров связывания антигенов, что особенно актуально именно в острый период инфекции, когда существует необходимость в быстром распознавании и уничтожении большого количества патогена. Этому требованию отвечает и наиболее сильная среди всех иммуноглобулинов способность IgM активировать комплемент, что обеспечивает реализацию комплемент-зависимой цитотоксичности. В среднем высокие концентрации специфических IgM регистрируются с 6-7 дня после инфицирования, позднее уровень IgM заметно снижается на фоне повышения содержания IgG, то есть происходит переключение с синтеза IgM на IgG. Существует наследственная форма ИДЗ, связанная с нарушением переключения изотипов антител. У та-

ких больных регистрируются очень высокие уровни IgM на фоне глубокого дефицита антител других классов. В клинике это проявляется склонностью к развитию хронических инфекций.

Диагностическое значение высоких уровней специфических IgM состоит в возможности установления факта острой инфекции, при которой имело место первичное инфицирование определенным возбудителем. Однако следует учитывать, что у больных ИДЗ нарушается формирование иммунной памяти, в связи с чем возможны случаи, когда при повторном инфицировании тем же возбудителем вновь имеет место фаза преобладающей продукции IgM. Указанная особенность может быть лабораторным критерием постановки диагноза ИДЗ.

IgG — это антитела поздней фазы иммунного ответа, которые начинают синтезироваться после периода преобладания IgM. IgG является более специфическим антителом, чем IgM. С другой стороны, в свойствах IgG учтены недостатки IgM, которые в связи с большими размерами имеют довольно ограниченную способность проникать в ткани. Для успешной эрадикации патогена необходимо обеспечение надежного контроля периферических тканей со стороны иммуноглобулинов на предмет наличия патогена. IgG, которые имеют лишь 2 центра связывания антигена и меньшую молекулярную массу, имеют лучшую способность проникать в периферические ткани.

Высокие уровни специфических IgG регистрируются в периоды регресса клинических проявлений и реконвалесценции при остром воспалительном процессе. Специфические IgG могут продуцироваться и циркулировать в сыворотке крови на протяжении продолжительного срока после излечения, поскольку именно этот класс антител синтезируют клетки иммунной памяти. Выбор IgG для обеспечения иммунной памяти является неслучайным, так как это одновременно и наиболее экономные, и наиболее специфические антитела. После перенесенной инфекции может обеспечиваться или стабильная концентрация специфических IgG, или иметь место постепенное снижение их титров. Возрастание титров специфических IgG через продолжительный срок после перенесенного острого воспалительного процесса свидетельствует не о поддержании иммунной памяти, а о неполном излечении и хронизации инфекции, так как IgG являются антителами вторичного иммунного ответа, который реализуется при контакте с уже знакомым антигеном. Таким образом, при повторной острой инфекции или обострении хронической инфекции фаза преобладания IgM отсутствует и сразу же синтезируются IgG. Нарушение такой закономерности может быть критерием ИДЗ. Дефицит IgG наиболее часто проявляется в виде хронических гнойных бронхитов, синуситов и отитов, которые являются резистентными к лечению антибиотиками, а также в виде гнойничковых заболеваний кожи (пустулёз, фурункулез, карбункулы, абсцессы и т.п.) с хроническим или рецидивирующим течением.

Известно, что популяция IgG является неоднородной. Клинические проявления дефектов отдельных субпопуляций IgG приведены в таблице 24.

Таблица 24. Клинические проявления дефицитов субклассов IgG у человека

Дефицит субклассов IgG	Инфекции
IgG₁ , (обычно связан с дефицитом других антител)	Пиогенные прогрессирующие заболевания легких
IgG₂ (может быть изолированным или связанным с дефицитом других антител)	Инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, хронические заболевания легких, средний отит, хронические синуситы, менингит
IgG₃ (обычно связан с дефицитом других антител)	Рецидивирующие инфекции дыхательного тракта, обструктивные болезни легких, вирусные инфекции мочевыводящего тракта
IgG₄ (может быть изолированным или связанным с дефицитом других антител)	Рецидивирующие синупульмональные инфекции, бронхоэктазы

IgA — это иммуноглобулины слизистых оболочек и кожи. Различают сывороточную и секреторную формы IgA. Дефицит sIgA может быть связан как со снижением концентрации сывороточной формы, которая является предшественницей секреторной, так и с нарушением деятельности эпителия, где для IgA синтезируется секреторный компонент, защищающий молекулу иммуноглобулина от расщепления пищеварительными ферментами. Таким образом, для адекватной оценки обмена IgA необходимо проводить параллельное исследование уровней его сывороточных и секреторных форм.

sIgA является важным для поддержания иммунной памяти слизистых и для обеспечения феномена иммунной солидарности слизистых оболочек. При дефиците sIgA в клинике отмечается высокая восприимчивость к инфекциям (особенно вирусной природы), входные ворота которых формируются на слизистых оболочках. Часто дефицит указанного иммуноглобулина является причиной хронического вирусного лимфаденита и тимомегалии. Кроме того, дефицит sIgA может лежать в основе сочетанных воспалительных процессов на слизистых разных органов (например, хронического гайморита и гастродуоденита), что является результатом нарушения поддержания иммунной солидарности слизистых.

IgE являются антителами второго уровня защиты слизистых оболочек. Если патоген преодолевает защитный барьер sIgA, он распознается IgE, которые продуцируются в миндалинах, лимфоузлах, солитарных лимфатически-фолликулах, что приводит к дегрануляции тучных клеток и развитию воспаления слизистой оболочки. Другими словами, механизм, связанный с деятельностью IgE, является альтернативой нейтрализующему эффекту sIgA. Кроме того, IgE играют ключевую роль в антипротозойном и противогельминтном иммунитете. Плохую репутацию у клиницистов IgE получили, благодаря их участию в atopических реакциях.

IgD — иммуноглобулины с до конца не установленной функцией.

Нормативные величины сывороточных уровней антител разных классов приведены в табл. 25.

Таблица 25. Содержание общего белка и антител разных классов в сыворотке крови

Показатель	Нормальный уровень
Общий белок	65-85 г/л
γ -глобулины	12-22%
IgM	0,4-2,2 г/л
IgG	7-10 г/л
IgA	0,8-3,7 г/л
IgE	0,1-0,5 мг/л
IgD	3-170 мг/л

Оценка эффекторного звена иммунного ответа. Эффекторным называется конечное собственно повреждающее звено иммунного ответа. Эффекторные звенья клеточного и гуморального ответа различаются между собой. Для оценки эффекторного звена клеточного иммунитета определяют содержание *больших гранулярных лимфоцитов* (рис. 46) — популяции клеток, в состав которой входят естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты. Содержание БГЛ характеризует количественную сторону эффекторного звена иммунного ответа по клеточному типу. Более полную информацию можно получить при параллельном определении *цитотоксичности мононуклеаров*, что является качественным показателем. Под мононуклеарами поймают макрофаги, естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты. Эффекторным звеном гуморального иммунного ответа являются антитела (речь идет о нейтрализующих антителах) и фагоцитоз, за счет которого обезвреживаются сформированные иммунные комплексы.

Короткая характеристика основных субпопуляций лимфоцитов по CD маркерам.

CD3⁺ лимфоциты. Практически все зрелые Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности CD3 маркерные молекулы, тому уровень CD3⁺ клеток является интегральным (обобщающим) показателем Т-клеточного звена иммунитета.

CD4⁺ лимфоциты. Молекулы CD4 экспрессируют на своей поверхности Т-лимфоциты, которые получили название хелперов. Это главные регуляторные клетки иммунного ответа. От деятельности Т-хелперов зависит как направление разворачивания иммунного ответа, так и его эффективность. CD4 выполняет роль корцептора, который стабилизирует рецепторы антигенпрезентирующей клетки и Т-хелпера во время антигенной презентации.

CD8* лимфоциты. Молекулы CD8 содержат на своей поверхности цитотоксические Т-лимфоциты. Это эффекторные клетки иммунного ответа. Именно цитотоксические Т-лимфоциты наносят конечный повреждающий удар по мишеням иммунной агрессии (опухолевые и инфицированные клетки). CD8 молекула выступает в роли корцептора, стабилизируя взаимодействие рецепторов Т-киллера и клетки-мишени во время иммунного распознавания последней.

CD16⁺ лимфоциты. Это так называемые естественные киллеры, также совершающие цитотоксическое влияние на инфицированные и опухолевые клетки, однако, в отличие от Т-киллеров, не осуществляющие специфического им-

мунного распознавания антигенов мишени. Естественные киллеры распознают скомпрометированные клетки по упрощенной схеме, ключевым моментом которой является прекращение экспрессии молекул HLA I клеткой-мишенью, что есть защитным механизмом от Т-киллеров. Естественные киллеры самостоятельно работают на ранних этапах вирусной инфекции, на поздних к противoinфекционной защите приобщаются цитотоксические Т-лимфоциты, исправляющие "ошибки" первых. Дефицит ЕК является фактором риска возникновения частых ОРВИ и опасности формирования опухолей.

CD22⁺ лимфоциты. Маркеры CD22 экспрессируют зрелые В-лимфоциты. Этот показатель характеризует гуморальное звено иммунитета. Собственно В-лимфоциты не секретируют антител. Непосредственно продуцируют иммуноглобулины плазматические клетки, являющиеся производными В-лимфоцитов. Дефекты гуморального иммунитета, связанные собственно с В-клетками, встречаются очень редко, поэтому довольно распространенная гипои иммуноглобулинемия в основном обусловлена другими причинами.

Функциональные показатели иммунограммы. Все показатели иммунограммы можно разделить на качественные и количественные. До сих пор речь шла преимущественно о количественных показателях. К качественным показателям принадлежат *реакции бласттрансформации* Т— и В-лимфоцитов. Данные указанных исследований позволяют оценить пролиферативный потенциал иммунокомпетентных клеток и обнаружить дефекты иммунитета, связанные с недостаточно интенсивным размножением лимфоцитов. Для индукции РБТЛ используют специальные вещества, вызывающие митоз лимфоцитов. Такие вещества получили название **митогенов**. Митогены Т— и В-лимфоцитов различаются между собой. Так, в качестве митогенов для Т-лимфоцитов выступают фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон-А), а для В-клеток — липополисахариды бактерий. На практике изучают спонтанную пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток и индуцированную митогенами. За счет оценки полученной разницы делают косвенный вывод о пролиферативной мобильности лимфоцитов — оперативности вовлечения их в процессы деления в случае иммунной реакции.

Также для оценки функциональной способности лимфоцитов определяют количество клеток, экспрессирующих *адгезионные молекулы* (в частности, ICAM-1, или CD54). Кроме того, возможно исследование лимфоцитов по методике розеткообразования (Е-РОЛ), по которым определяются преимущественно активированные, вовлеченные в иммунный ответ клетки. Функциональную характеристику предоставляют также исследования уровней тех или иных цитокинов (медиаторов иммунного ответа) в плазме крови.

Комплекс показателей содержания разных цитокинов большого составляет его **цитокиновый профиль**. Уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, ГМ-КСФ характеризуют функциональную активность клеток врожденной резистентности, содержание ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α свидетельствует о функциональной активности Т-хелперов 1 типа, а содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 — о деятельности Т-хелперов 2 типа. Цитокины ИЛ-10 и ТФР- β имеют противовоспалительные свойства, их преимущественная продукция наблюдается в завершающую фазу иммунного ответа.

При интерпретации данных цитокинового профиля необходимо придерживаться таких принципов. Во-первых, следует оценивать не каждый показатель в отдельности, а указанные выше группы показателей. Это связано с тем, что источником синтеза одного и того же цитокина могут быть принципиально разные клетки. Например, ФНО- α является продуктом как активированных макрофагов, так и Т-хелперов 1 типа. Поэтому при изолированной оценке данного показателя нельзя однозначно утверждать об активации какого-то одного звена иммунитета. Однако если повышение содержания ФНО- α происходит на фоне высокого уровня ИЛ-1 β и ИЛ-8 и относительно низкого — ИЛ-2, можно говорить о преобладающем вовлечении факторов врожденной резистентности. С другой стороны, в случае значительного уровня ФНО- α при высоком содержании ИЛ-2 и ИФН- γ и падающем ИЛ-1 β есть основания утверждать о реализации лимфоцитарной фазы иммунного ответа.

Во-вторых, целесообразно проводить оценку полученных результатов в контексте ожидаемой фазы острого воспалительного ответа. Так, в первые дни острого воспалительного процесса или обострения хронического благоприятным признаком является резкое повышение содержания доиммунных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, ГМ-КСФ). Однако продолжительное сохранение высоких уровней указанных показателей свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания, поскольку указывает на трудности в переключении на специфическую (адаптивную) фазу иммунного ответа, опосредствованную регуляторной активностью Т-хелперов. Преждевременная гиперпродукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β) в разгар воспалительного процесса может содействовать неполному уничтожению патогена и хронизации инфекции.

В-третьих, при интерпретации результатов показателей цитокинового профиля следует учитывать этиологический фактор, определенный по клиническим признакам, результатами ПЦР, микробиологическими методами. При этом можно установить ожидаемый тип иммунограммы (нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарный и нейтрофильный). Так, относительно продолжительное сохранение высоких уровней доиммунных цитокинов является допустимым при бактериальном генезе инфекции (нейтрофильно-лимфоцитарный тип иммунограммы), но является неблагоприятным признаком при вирусной природе болезни, при которой нейтрофильная фаза короткая.

Данные относительно сывороточных уровней некоторых цитокинов в возрастном аспекте содержатся в табл. 26.

Таблица 26. Нормальный уровень цитокинов в сыворотке крови взрослых и детей первых дней жизни

Цитокины (пг/мл)	Здоровые доношенные новорожденные	Грудные дети (5-7 день жизни)	Взрослые (20-40 лет)
ИЛ-1 β	1169 \pm 176,2	491,4+49,9	277,5 \pm 64,4
ФНО- α	232,2 \pm 48,1	386,3 \pm 56,2	262,9+43,9
ИЛ-4	27,4 \pm 10,2	61,1+11,2	126,3 \pm 27,2
ТФР- β	823,2 \pm 327,0	4224,4 \pm 3124,1	2532,8+990,3

Указанных принципов (комплексность подхода, учет стадии иммунного ответа и этиологии) следует придерживаться и при интерпретации других показателей иммунограммы. Так, при выяснении причины гипоиммуноглобулинемии следует оценивать не только содержание и активность В-лимфоцитов (продуцентов антител), но и уровень Т-лимфоцитов, которые отбирают надлежащие клоны В-лимфоцитов и предоставляют им костимулирующий сигнал, а также активность фагоцитоза, на основании которого осуществляется антигенная презентация (то есть отбираются антигенспецифические клоны Т-хелперов). Таким образом, недостаточная продукция антител может быть следствием как сниженного фагоцитоза, так и Т— или В-клеточной недостаточности, которая требует комплексного подхода к поиску причины гипоиммуноглобулинемии.

Важна и оценка стадии иммунного ответа. Так, в случае вирусной инфекции на ранних этапах характерным является повышение содержания естественных киллеров ($CD16^+$ лимфоцитов), а в дальнейшем нарастает уровень Т-лимфоцитов (Т-хелперов 1 типа) и цитотоксических Т-клеток ($CD8^+$ лимфоцитов). Если же продолжительно сохраняется высокий уровень ЕК, а содержание Т-киллеров не нарастает, это является крайне неблагоприятным признаком, свидетельствующим о риске хронизации инфекции, неполного уничтожения вирусного агента.

Важна и оценка этиологии воспалительного процесса. Так, если по клиническим признакам или данным ПЦР у больного имеет место вирусная инфекция, а показатели иммунограммы отвечают преимущественно гуморальному пути реализации иммунного ответа (усиление фагоцитоза, продолжительная нейтрофильная фаза, резкое увеличение уровней В-лимфоцитов и антител при относительно низких значениях ЕК, $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток), то это может быть показанием для проведения иммунокорректирующей терапии.

Иммунорегуляторный индекс. Довольно часто в состав иммунограммы включают так называемый *иммунорегуляторный индекс*, который является соотношением уровней $CD4^+$ к $CD8^+$ Т-лимфоцитам. Ранее считали, что в состав субпопуляции $CD8^+$ Т-лимфоцитов входят так называемые клетки-супрессоры, угнетающие иммунный ответ. Сегодня установлено, что отдельной субпопуляции супрессоров не существует, а $CD8^+$ Т-лимфоциты наделены цитотоксическими свойствами (клетки-киллеры). В связи с этим изменилось понимание значения иммунорегуляторного индекса.

Сегодня уровень иммунорегуляторного индекса оценивают в сопоставлении с фазой иммунного ответа. В период разгара и стихания клинических проявлений иммунорегуляторный индекс достигает высоких значений за счет большого процентного содержания Т-хелперов ($CD4^+$ Т-клеток). В период реконвалесценции значение показателя уменьшается в связи с нарастанием уровня $CD8^+$ Т-клеток (киллеров). Нарушение такой закономерности свидетельствует о неадекватности иммунной реакции и о возможности хронизации инфекции в связи с неполной эрадикацией возбудителя.

Индекс нагрузки. Этот показатель является соотношением уровней Е-РОЛ1 к Е-РОН, где Е-РОЛ1 — это розеткообразующие Т-лимфоциты, выявленные в

тесте розеткообразования с эритроцитами барана, а Э-РОН — розеткообразующие нейтрофилы, выявленные в том же тесте. По утверждению автора (Лебедев К.А.), индекс нагрузки имеет наиболее сильную отрицательную корреляционную связь с уровнем связанности компонентов иммунной системы и разрешает судить о напряженности воспалительного процесса. Динамика уровня индекса нагрузки приведена в параграфе, посвященном клинико-иммунологической характеристике стадий острого воспалительного процесса.

Оценка апоптоза. Одним из механизмов формирования иммунного дефекта является *патологический апоптоз* иммунокомпетентных клеток. Для выявления повышенной готовности лимфоцитов к апоптозу (состояния, предшествующего запрограммированной гибели) проводят определение уровня клеток, экспрессирующих рецепторы к апоптозу (в частности, рецептор Fas, или CD95). Фазу непосредственной реализации патологического апоптоза определяют по снижению уровня лимфоцитов на фоне клинически незавершенного патологического процесса или по уменьшению уровня зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-клеток) на фоне повышения уровня нулевых лимфоцитов (в этом случае лимфопения может и не быть). Параллельно фиксируется снижение уровня провоспалительных лимфоцитарных цитокинов и повышение содержания противовоспалительных факторов, в частности ИЛ-10, что носит компенсаторный характер. Исследование апоптоза является очень важным, поскольку неадекватная запрограммированная гибель иммуноцитов является одним из механизмов формирования ИДЗ.

Оценка склонности к аутоиммунным реакциям. Отдельную группу в иммунограмме составляют показатели, которые характеризуют аутоиммунную настроенность иммунного ответа. В условиях иммунных дефектов нарушается реализация всех функций иммунной системы, в том числе — способности к поддержанию иммунной толерантности. Следствием этого является усиление аутоиммунного компонента иммунного ответа у больных ИДЗ. Об указанной тенденции может свидетельствовать повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, возрастание уровня аутоантител (например, РФ, против основного белка миелина, антинуклеарных и т.п.), усиление аутосенсibilизации нейтрофилов и некоторые другие показатели.

Уровни диагностического поиска. Поскольку определение разных иммунологических показателей существенно отличается по стоимости и диагностической ценности, были сформированы III уровня диагностического поиска в лабораторной иммунологии, а все показатели иммунитета соответственно этому сгруппированы в три группы.

I. Скрининговые исследования (I уровень):

1. Определение содержания Т— и В-лимфоцитов;
2. Определение содержания естественных киллеров;
3. Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов разных классов;
4. Оценка функциональной активности нейтрофилов (ФЧ, ФИ);
5. Определение общего титра комплемента;
6. Определение уровня секреторного IgA;
7. Определение уровня лизоцима.

II. Расширенная иммунограмма (II уровень):

1. Исследование отдельных субпопуляций Т— и В-лимфоцитов;
2. Исследование отдельных функциональных возможностей фагоцитов;
3. Исследование уровней отдельных компонентов системы комплемента

III. Оценка эффекторного звена иммунитета (III уровень):

1. Исследование уровней отдельных цитокинов;
2. Исследование экспрессии отдельных активационных молекул

Таким образом, все компоненты иммунограммы следует разделять на показатели I, II и III уровней диагностического поиска. На практике больному сначала проводят определение показателей I уровня. Если в результате проведенных исследований не удастся верифицировать иммунный дефект, а клинико-anamnestические данные указывают на наличие такового, проводят определение иммунологических показателей более высоких уровней.

Компенсация иммунного дефекта. Для правильной оценки иммунограммы следует поймать, что при дефекте определенных иммунных факторов может повышаться содержание других факторов иммунитета, выполняющих смежные функции, что является компенсаторным механизмом. Наличие реализации компенсаторных механизмов является прогностически благоприятным фактором, который свидетельствует о достаточно высоком ожидаемом эффекте адекватной иммуотропной терапии. Наоборот, отсутствие реализации компенсаторных механизмов в условиях наличия иммунных дефектов свидетельствует в пользу запущенного процесса и является неблагоприятным прогностическим фактором. Неблагоприятный прогноз связан с исчерпанием компенсаторных резервов иммунной системы. Напомним, что ведущим механизмом формирования ИДЗ из вторичной иммунной недостаточности есть исчерпание компенсаторных механизмов при продолжительном существовании иммунного дефекта. Это свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления больных с дисфункциями иммунной системы.

Можно привести много примеров компенсаторных изменений иммунологических показателей. Так, одним из компенсаторных механизмов является повышение уровня естественных киллеров (иногда в 2-3 раза и выше) при дефиците Т-клеток (в частности, $CD8^+$ лимфоцитов). Естественные киллеры, выполняющие смежные функции с цитотоксическими Т-лимфоцитами, могут частично компенсировать недостаток функции последних (особенно эффективно при надлежащем антителогенезе). Однако чаще всего такая компенсация является неполной и обеспечивает лишь сдерживание вируса, но не его эрадикацию. Другим примером компенсаторной реакции может быть существенное повышение фагоцитарного индекса у больных с дефицитом миелопероксидазы фагоцитирующих клеток. При этом недостаточно эффективная продукция свободных радикалов, в формировании которых принимает участие указанный фермент, частично компенсируется усиленной поглотительной активностью нейтрофилов, что обеспечивает изоляцию инфекционного агента.

Синдром диссоциации. При интерпретации результатов иммунограммы можно обнаружить *синдром диссоциации* — несоответствие между направлением из-



Рис. 46. Большой гранулярный лимфоцит

антител на фоне возрастающих показателей количественной ПЦР, которая, как известно, определяет содержание вирусной нуклеиновой кислоты. Теоретически повышение уровня специфических антител должно было бы привести к снижению репликации вируса. Однако в условиях, например, нарушенного фагоцитоза не происходит надлежащей антигенной презентации, что может приводить к формированию недостаточно специфических антител к данному штамму вируса. При этом серологические исследования могут указывать на достаточную специфичность сформированных антител, однако следует учитывать, что такие исследования ориентированы лишь на определенные типичные антигены и не учитывают особенностей антигенного спектра конкретного штамма вируса.

Диссоциацией также является отсутствие клинического регресса симптомов воспаления при переходе в лимфоцитарную фазу иммунного ответа на бактериальные патогены. Причина такой диссоциации может быть связана со снижением функциональной активности лимфоцитов, дефектами продукции антител, синтезом недостаточно специфических антител вследствие снижения фагоцитоза. Еще одним примером диссоциации является наличие документально подтвержденной вирусной инфекции на фоне признаков преимущественного гуморального направления разворачивания иммунного ответа по данным иммунограммы. Можно привести еще немало примеров диссоциации между клиническими, иммунологическими данными и результатами общего анализа крови. Важно подчеркнуть, что синдром диссоциации является признаком ИДЗ и чаще обнаруживается при динамическом проведении исследований и комплексной оценке их результатов.

менении взаимосвязанных иммунологических показателей. Ценность синдрома диссоциации состоит в том, что последний может свидетельствовать в пользу скрытых иммунных дефектов (например, существующий лишь на функциональном уровне). Синдром диссоциации — типичная находка у больного ИДЗ. Диссоциация определяется не только между отдельными иммунологическими показателями, но и между данными общего анализа крови и иммунограммы, между результатами иммунограммы и клинической картиной болезни.

Типичным примером диссоциации является факт повышения уровня специфических противовирусных

§5. Клинико-иммунологическая характеристика стадий острого воспалительного процесса

Следует помнить, что развитие острого воспалительного процесса в значительной мере зависит, во-первых, от исходного (количественного и качественного) состояния иммунной системы. При этом важное значение имеют следующие аспекты:

- а) находится ли иммунная система в нормальном функциональном состоянии или имеет те или иные дефекты (компенсированные или декомпенсированные);
- б) находится ли иммунная система под воздействием ранее перенесенного заболевания или имеющегося какого-либо текущего заболевания.

Во-вторых, течение и исход заболевания зависят от количества и качества антигена (инвазивность, агрессивность, токсичность). В третьих, на течение острого воспалительного процесса может существенным образом повлиять локализация процесса.

Остановимся на остром воспалительном процессе при нормальном исходном состоянии иммунной системы и благоприятном исходе острого воспалительного процесса.

Развитие любого воспалительного процесса характеризуется несколькими стадиями (рис. 47):

- 1. инкубационный период;**
- 2. продром;**
- 3. разгар:**
 - развитие;
 - развернутая картина;
 - кризис;
 - завершение проявлений.
- 4. реконвалесценция:**
 - ранняя;
 - поздняя.
- 5. выздоровление (репарация).**

Каждому клиническому этапу воспалительного процесса соответствуют определенные изменения в лейкограмме и иммунограмме.

Последовательность этих изменений схематически представлена в таблице 27. Наличие или отсутствие указанных сдвигов в лейкограмме и иммунограмме характеризуют динамику этой стадии. Эти данные могут служить основой для прогнозирования течения заболевания, коррекции лечебных мероприятий за 1-2 суток до появления клинических признаков осложнений.

В инкубационном периоде, как правило, не имеется каких-либо клинических проявлений, однако можно обнаружить повышенный уровень IgM и IgE.

На стадии **продрома** характерно наличие минимальных клинических проявлений, обычно ускользающих от внимания клинициста. На этой стадии в организ-

ме имеется достаточное количество антигена, подлежащего уничтожению, что приводит к активации иммунной системы. На этом этапе заболевания имеются определенные сдвиги в лейкограмме и иммунограмме. Наиболее ранним признаком продрома является снижение процентного содержания эозинофилов в циркуляции в связи с уходом их в очаг воспаления. Во-вторых, за 1-2 суток до развития симптомов заболевания отмечается уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов, а в конце продрома отмечается относительный лейкоцитоз.

СТАДИИ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА (на примере острой пневмонии)

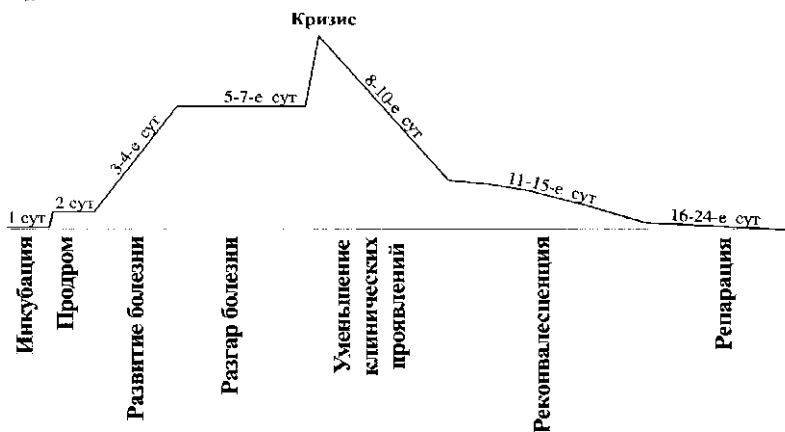


Рис. 47. Стадии острого воспалительного ответа (на примере бактериальной пневмонии)

Стадия развития клинической картины заболевания. Динамика лейкограммы и иммунограммы помогает прогнозировать течение процесса. Разгар заболевания характеризуется нарастающим лейкоцитозом и достаточно четко коррелирует с обширностью и силой воспалительного процесса. Увеличивается относительное число нейтрофилов. Появляется сдвиг в формуле нейтрофилов влево в результате увеличения количества палочкоядерных и юных форм нейтрофилов. В количественном выражении это, как правило, коррелирует с тяжестью процесса. Отмечается дальнейшее снижение процентного содержания эозинофилов. Имеется дальнейшее снижение содержания Т-лимфоцитов, обусловленное активным уходом в очаг воспаления. Наблюдается повышение относительного числа Т-хелперов и снижение — Т-цитотоксических клеток.

На стадии развернутой клинической картины заболевания:

- лейкоцитоз достигает максимальных значений;
- повышается СОЭ;
- имеет место моноцитоз;
- отмечается снижение относительного числа нейтрофилов;
- имеет место повышение процентного содержания лимфоцитов;
- отмечается сдвиг в формуле влево вплоть до появления метамиелоцитов, что характеризует интенсивность процесса.

Важнейшим критерием нарастания интоксикации является анэозинофилия. Снижение адгезивной активности нейтрофилов коррелирует с патологической зернистостью нейтрофилов, свидетельствующей о тяжести интоксикации. Неблагоприятным клиническим признаком считается лейкопения, сочетающаяся с резким снижением уровня Т-лимфоцитов.

Кризис. Важнейшим признаком начавшегося перелома, является нормализация относительного содержания эозинофилов, названное "зарей выздоровления". Этот признак удается обнаружить практически у всех пациентов. Для врача это очень важно, так как повышение числа эозинофилов происходит за сутки-двое до клинических признаков перелома, после чего начинается снижение количества лейкоцитов. Вслед за этим отмечается рост относительного количества В-лимфоцитов, иногда весьма значительный. В последующем отмечается увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов по отношению к хелперам. Восстанавливается количество Т-лимфоцитов, что обычно совпадает с процессом выздоровления. Нормализуется количество лейкоцитов, исчезает сдвиг лейкоцитарной формулы влево. На этой стадии сохраняется лимфоцитоз.

В острый период преимущественно синтезируются провоспалительные цитокины: ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 и др. Происходит перестройка цитокинового каскада в отношении направленности иммунного ответа по Th 1 (с преимущественным синтезом ИФН- γ и ИЛ-2) при вирусных и грибковых инфекциях, или по Th 2 типу (синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) при бактериальных инфекциях.

Высокий процент Т-цитотоксических лимфоцитов и В-лимфоцитов свидетельствует о реконвалесценции (табл. 27).

Таблица 27. Динамика показателей лейкограммы и иммунограммы при остром воспалительном процессе с благоприятным исходом

Стадии	Лейкограмма	Иммунограмма
Инкубация		TlgM
Продром	эозинопения (менее 2%), относительный лейкоцитоз	IT-л, TlgM, TlgE
Развитие заболевания	абсолютный лейкоцитоз, нейтрофилез	-IT-л, TT-x, IT-c,
Разгар	палочкоядерный сдвиг, снижение эозинофилов	IT-л, TT-x, iT-c, ilg
Уменьшение проявлений	моноцитоз, лимфоцитоз	4ЛГ-X, iT-C fi,.
Реконвалесценция	эозинофилия; моноцитоз и лимфоцитоз с тенденцией к снижению	ТВ,4Т-л
Выздоровление	нормализация количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов	тенденция к нормализации Т-л, В-л, Т-х/Т-с, Ig могут быть! (особенно IgG)

КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОПАТОЛОГИЯ

ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ГЛАВА

£

§1. Определение, классификация и клинические проявления дисфункций иммунной системы

Иммунный статус — это состояние иммунной системы у данного человека в конкретный момент времени, выраженное в клинических симптомах и специальных лабораторных показателях, характеризующих функцию различных звеньев иммунной системы.

Дисфункция иммунной системы — клинически манифестное иммунное нарушение, верифицированное по результатам иммунологических лабораторных исследований в динамике, а также по анамнестическим критериям и данным генеалогического древа.

Дисфункции иммунной системы лежат в основе аутоиммунной, аллергической, лимфопролиферативной, неопластической патологии. Но чаще всего они проявляются в виде инфекционного синдрома. С другой стороны, дисфункции иммунной системы сами могут быть следствием инфекций органов и клеток иммунной системы (например, при СПИДе).

Все дисфункции можно разделить на две большие группы: **иммунодефицитные заболевания (ИДЗ)** и **иммунная недостаточность**.

Имунодефицитными называются заболевания, которые развиваются вследствие дефектов или дефицитов тех или иных факторов иммунитета.

Наследственными считаются ИДЗ при наличии в родословной иммунодефицитных заболеваний в двух — трех поколениях, а также нескольких клинических критериев ИДЗ у пациента и соответствующих лабораторных данных.

Врожденными считаются ИДЗ при наличии в антенатальном анамнезе факторов, нарушающих внутриутробное развитие, а также нескольких клинических критериев ИДЗ и соответствующих лабораторных данных.

Приобретенными считаются ИДЗ при наличии в постнатальном периоде факторов, нарушающих становление иммунной системы, приводящих к появлению клинических симптомов ИДЗ и нарушению лабораторных показателей, которые стойко сохраняются и после устранения провоцирующих факторов.

Иммунной недостаточностью (ИН) считаются клинически манифестные нарушения иммунной системы, обусловленные возрастными особенностями (физиологическая) или основным заболеванием (вторичная), исчезающие на

протяжении срока до 6 месяцев после устранения причинных заболеваний или факторов. В связи с этим больные с ИН не требуют назначения специфических иммунотропных средств.

Чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику между приобретённым иммунодефицитным заболеванием и вторичной иммунной недостаточностью. Следует понимать, что приобретенное ИДЗ является отдельной нозологической единицей (болезнью), имеющей самостоятельное течение. Это означает, что приобретенное ИДЗ клинически манифестирует даже при условии устранения причинного заболевания или фактора, поскольку в основе такой дисфункций лежит стабильный иммунный дефект. Больные с приобретенными ИДЗ требуют обязательного назначения иммунотропной терапии.

Вторичная иммунная недостаточность (ВИН) развивается при многих бактериальных и вирусных инфекциях, заболеваниях печени и почек, лекарственной и лучевой терапии, большинстве хронических заболеваний, в результате стрессовых ситуаций, нарушений питания, при паразитарных и гельминтозных заболеваниях. ВИН — спутник любого хронического процесса, зачастую результат длительного применения иммунодепрессантов, кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, голодания, потери белка, расстройства питания, нарушения всасывания в кишечнике, длительной белковой или витаминной недостаточности.

Как видно из схемы 8, диагноз вторичной иммунной недостаточности может трансформироваться в диагноз приобретенного ИДЗ в случае стабильного сохранения клинически манифестных иммунных расстройств на протяжении больше 6 месяцев от момента устранения основного заболевания.

Диагноз иммунодефицитного заболевания должен основываться на клинико-anamnestических данных (основной критерий), подкрепленных данными генеалогического древа и иммунограммы. Сегодня хорошо изучены основные клинические, анамnestические и генеалогические критерии дисфункций иммунной системы.

Скрининговые клинико-anamnestические критерии для выявления дисфункций иммунной системы:

I. Клинические симптомы :

1. выраженная стигматизация (больше 5 стигм дизэмбриогенеза);
2. отставание ребенка в росте и массе;
3. симптомы хронического или рецидивирующего отита (не менее 4-х раз в год) и синусита (не менее 4-х раз в год), менингита, парадонтита, паротита с рецидивирующим течением; рецидивирующие бронхиты и пневмонии (не менее 2-х раз в год);
4. хронический или рецидивирующий энтерит, длительно незаживающие язвы слизистых оболочек, стойкий синдром мальабсорбции, а также лямблиоз и гельминтозы с рецидивирующим течением;
5. рецидивирующие гнойные поражения: фурункулы, карбункулы, парапроктиты, абсцессы, стафило- и стрептодермии, пиурия неясного генеза, остеомиелит, сепсис;
6. рецидивирующие герпес-вирусные инфекции и инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой;

7. хроническая или рецидивирующая лихорадка неясного генеза;
 8. персистирующая молочница и грибковые поражения кожи, слизистых, внутренних органов;
 9. лимфаденопатия с ранней декомпенсацией (тонзиллэктомия, аппендэктомия); гепатолиенальный синдром неясного генеза;
- Ю.гипер- и гипоплазия тимуса; гипо- и аплазия лимфоидной ткани, особенно во время воспалительных процессов;
11. необходимость в продолжительном использовании антибиотиков для лечения инфекции (до 2-х месяцев и больше), а также необходимость их внутривенного введения.

II. Семейный анамнез (генеалогическое древо):

Невыясненные случаи смерти грудных детей и детей первого года жизни, а также летальные случаи, связанные с инфекционными заболеваниями, муковисцидозом; хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания у родственников (три и более по вертикали или горизонтали); гемопатии у родственников; пороки развития, стигмы дизэмбриогенеза у родственников; эндокринопатии; аллергические заболевания; аутоиммунные заболевания (СКВ, тиреоидит Хашимото и др.); злокачественные новообразования у родственников; туберкулез; герпетические инфекции; кровное родство родителей.

III. Антенатальный анамнез:

Вирусные и бактериальные заболевания матери на протяжении первого триместра беременности; применение медикаментов, в частности гормонов, антибиотиков, сульфаниламидов, противовоспалительных средств; влияние неблагоприятных экологических факторов; вредные факторы производства и быта; ранние гестозы; угроза прерывания беременности в ранние сроки (продолжительное применение прогестинов); нарушение питания беременной; обострение хронических заболеваний матери во время беременности; значительные стрессовые нагрузки; патологическое течение родов.

IV. Анамнез жизни и болезни:

Возникновение заболеваний в раннем возрасте; раннее появление рецидивирующих инфекций: бронхо-легочных заболеваний (бронхиты, пневмонии), гнойных отитов, синуситов, диареи, экземы, фурункулеза, абсцессов, герпетической сыпи, остеомиелита, пиурии неясного генеза; тяжесть и манифестность заболеваний; продолжительный субфебрилитет; генерализованные процессы и реакции; неэффективность традиционной терапии; развитие аутоиммунных и неопластических заболеваний; реакции на вакцинацию, аллергические реакции на медикаменты; аллергические заболевания; продолжительное применение глюкокортикоидов, цитостатиков, сульфаниламидов, антигистаминных препаратов, особенно в раннем детском возрасте.

V. Лабораторные данные:

Лимфоцитопения меньше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или лимфоцитоз; нейтропения; тяжелая гемолитическая или апластическая анемия; тромбоцитопения; гипоглобулинемия, особенно — γ -фракции; эозинопения ниже $0,1-10^9/\text{л}$; лейкопения; замедленная СОЭ при бактериальных инфекциях.

Объяснения к клинико-anamнестическим критериям

I. При наличии клинических симптомов I группы, одного или больше критериев II группы (семейный анамнез) и одного или более критериев из IV группы (анамнез болезни) диагностируют наследственное ИДЗ.

II. При наличии клинических симптомов I группы и отсутствии критериев II группы (семейный анамнез), но наличии одного или больше критериев III (антенатальный анамнез), IV (анамнез болезни) диагностируют врожденное ИДЗ.

III. При наличии 3-х симптомов I группы и отсутствии данных II (семейный анамнез) и III (антенатальный анамнез) групп, но наличии одного-или больше критериев IV (анамнез болезни) диагностируют приобретенное ИДЗ.

На основании приведенных данных создана клиническая классификация дисфункций иммунной системы по Казмирчук В.Е. (1990 год, схема 8) .

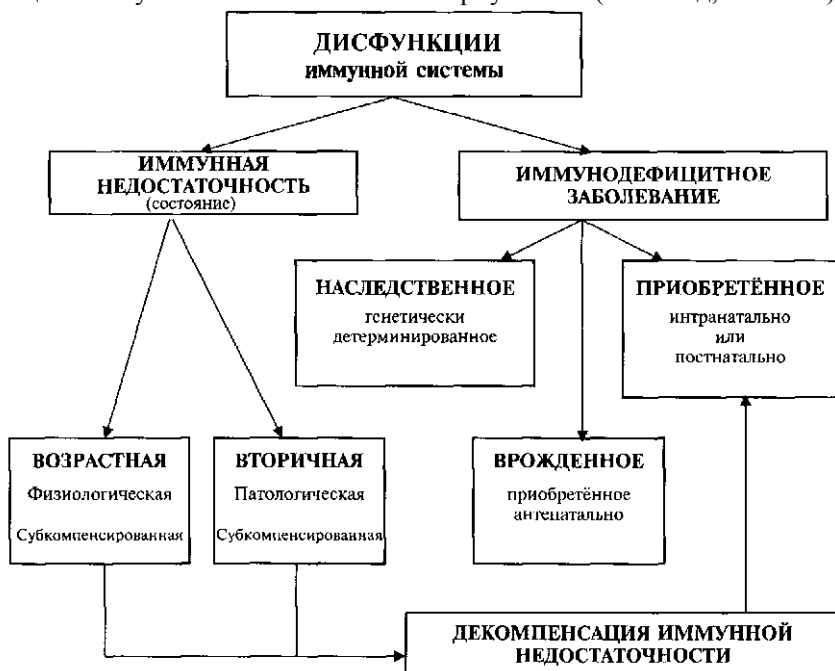


Схема 8. Клиническая классификация дисфункций иммунной системы

Скрининговые лабораторные иммунологические тесты:

- содержание иммуноглобулинов основных классов G, A, M в сыворотке крови;
- содержание Т-лимфоцитов в крови;
- содержание В-лимфоцитов в крови;
- оценка фагоцитоза.

Существует **классификация первичных ИДЗ**, предложенная экспертами ВОЗ в 1997 году. Она основывается на характере иммунологического дефекта, возникающего в процессе дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Однако, ИДЗ в виде классических синдромов, указанных в классификации, встречаются

крайне редко. Чаще врачу приходится сталкиваться с **фенокопиями** наследственных ИДЗ — врождёнными или приобретёнными иммунодефицитными заболеваниями, соответствующими по клинико-лабораторным данным той или иной форме наследственного ИДЗ, но не передающимися по наследству.

Эпидемиология дисфункций иммунной системы. Частота классических ИДЗ, к сожалению, установлена только в цивилизованных странах. Она различна и зависит от уровня выявляемости и регистрации в стране. Распространенность малых аномалий иммунитета в мире не установлена, но ясно, что она на несколько порядков выше классических первичных ИДЗ. В связи с этим мы даем изложение ИДЗ с учетом МКБ-10, ориентируя читателя на современное понимание проблемы.

В последнее время, в связи с обнаружением молекулярных дефектов, лежащих в основе многих иммунодефицитов, и существенной вариабельностью клинической картины и тяжести течения наследственных иммунодефицитных заболеваний, осознанием возможности их поздней манифестации, в том числе у взрослых, становится ясно, что наследственные ИДЗ — это не столь редкое состояние, как это считалось ранее.

Если ориентироваться на данные Европейского регистра первичных иммунодефицитов (отчет ESID за июль 1997), то отношение числа зарегистрированных больных к населению в среднем по Европе составляет 1:96000. В отдельных западноевропейских странах этот коэффициент равен 1:38000 (Великобритания), 1:25000 (Нидерланды), 1:12500 (Швейцария) и даже 1:10000 (Швеция). Нет оснований считать этнические различия в Европе фактором, существенно влияющим на реальную частоту заболеваний. Различия в частоте на порядок можно связать с качеством выявления и активностью регистрации больных. Таким образом, следует ориентироваться на наиболее высокие из регистрируемых показателей (которые также можно считать заниженными).

При уточнении характера и степени иммунной недостаточности использование даже самых современных методов оценки иммунного статуса не позволяет адекватно интерпретировать состояние иммунологической реактивности организма без учета существования ее физиологических колебаний.

В литературе долгое время не существовало указаний на то, что считать снижением показателей отдельных звеньев иммунитета. Следует отметить, что разброс индивидуальных колебаний отдельных показателей у детей значительно шире, чем у взрослых.

Проведенные исследования у здоровых детей раннего возраста показали, что физиологические колебания уровня Т- и В-клеток в различные сезоны года возможны до 40%, составляющих отклонения от среднестатистических сезонных показателей* в две сигмы. Количество иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови, Т и В-лимфоцитов меняется в течение года - максимальное содержание отмечается в осенне-зимний период, минимальное — летом. Совершенно очевидно, что для правильной оценки иммунологической реактивности необходимо оценивать показатели иммунитета с учетом сезона года. До настоящего времени не внедрена единая система оценки дефектов иммунитета.

Для унификации оценки иммунной дисфункции следует выделять степень ее выраженности. За иммунную недостаточность первой степени, сопровождающуюся

клиническими проявлениями иммунной недостаточности, следует принимать снижение отдельных показателей иммунной системы до 50% от нижней границы возрастной нормы, которая не всегда сопровождается декомпенсацией иммунных механизмов защиты. Вторая степень иммунной недостаточности, как правило, сопровождается частыми рецидивами заболеваний, создающими замкнутый круг, из которого без соответствующей иммунокорректирующей терапии больному трудно выйти, и характеризуется снижением отдельных показателей более, чем на 50% от нижней границы нормы.

Клинические проявления ИДЗ. Л. Йегер (1990) все клинические формы ИДЗ подразделил на 3 основные группы:

1. синдром септицемии, септикопиемии с гнойными поражениями кожи, менингитом, артритами и остеомиелитами;
2. синдром рецидивирующих отитов, синуситов, бронхитов, пневмоний, инфекций дыхательных путей; инфекций мочевыводящих путей;
3. желудочно-кишечный синдром с хроническим энтеритом, колитом, проявлением нарушенного всасывания со спруподобным синдромом.

На сегодняшний день стало ясно, что указанные синдромы — далеко не единственные возможные клинические проявления ИДЗ. В последнее время стало известно, что в целом ИДЗ встречаются гораздо чаще, чем хорошо изученные первичные (наследственные) синдромы. Возникает вопрос: почему же ИДЗ так редко диагностируются? Так как постановка такого диагноза вполне возможна по клинико-anamnestическим данным, недоступность иммунологических лабораторных исследований не может служить объяснением низкой выявляемостиTM иммунодефицитных заболеваний. Дело в том, что для постановки правильного диагноза у клинициста должна быть определённая иммунологическая настороженность, так как ИДЗ не имеют специфических симптомов и проявляются в виде "масок" других заболеваний (хронического бронхита, хронического пиелонефрита, рецидивирующего отита и др.). В связи с этим Л.Н. Хахалиным было предложено выделять клинические "маски" ИДЗ (табл. 28).

Таблица 28. Клинические "маски" ИДЗ

Проявления ИДЗ	Средние показатели в процентах
Рецидивирующие или хронические инфекционные поражения:	
— ЛОР-органов;	65.5
— бронхо-легочной системы;	40.1
— кожи;	28.4
— конъюнктивы глаз;	27.5
— мочеполового тракта;	21.6
— слизистой оболочки полости рта;	13.8
— желудочно-кишечного тракта;	11.2
— лимфатических узлов;	3.8
— костей и суставов.	1.7
Сепсис	8.6

На наш взгляд, удачным для выявления ИДЗ является выделение основных синдромов различных дисфункций иммунной системы, предложенное Р.В. Петровым (1997). С учётом современных достижений, мы их несколько расширили и дополнили (табл. 29).

Таблица 29. Клинические синдромы дисфункций иммунной системы

I. Синдромы-маркеры иммунодефицитных заболеваний:
1. Геморрагический синдром в сочетании с экземой и тромбоцитопенией у мальчиков (синдром Вискотта-Олдрича)
2. Судорожный синдром с гипокальциемией, пороками развития лицевого скелета и сердечно-сосудистой системы, гипоплазией тимуса (синдром Ди-Джорджи)
3. Атаксия в сочетании с телеангиэктазией, пятнами гипер— и депигментации (синдром Луи-Барр)
4. Метафизарная хондродистрофия, синдром коротконогих карликов (синдром Мак-Кьюзика)
5. Карликовость с фотосенсибилизацией (синдром Блума)
6. Хронический слизисто-кожный кандидоз в сочетании с полиэндокринопатией, аутоиммунными поражениями, гемолитическими расстройствами.
7. Спруподобный синдром с лимфоцитозом, септическим процессом с гнойными очагами в коже, лёгких и в других органах, гипоплазией тимуса (синдром Незелофа)
II. Инфекционный синдром: инфекции хронические, рецидивирующие
1. Бактериальные инфекции кожи и ПЖК (пиодермии, фурункулёз, абсцессы, флегмоны и др.)
2. Грибковые поражения кожи и слизистых, кандидоз, паразитарные инвазии, герпетические и вирусные сыпи
3. Афтозные, резистентные к терапии стоматиты, в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ
4. Рецидивирующие бронхиты, часто повторяющиеся с единичными пневмониями в анамнезе
5. Бронхиты с единичными пневмониями в сочетании с гнойным синуситом
6. Единичные пневмонии и гнойные отиты
7. Отоанtritы с периодическими гнойными лимфаденитами, лимфоаденомегалией
8. Пневмонии рецидивирующие, хронические, непрерывно текущие, бронхо- и плевропневмонии
9. Урогенитальные инфекции хронические, пиелонефриты с частыми обострениями (без аномалий развития м/в системы)

10. Генерализованные инфекции: сепсис, рецидивирующие менингоэнцефалиты и др. в сочетании с перенесёнными бактериальными инфекциями другой локализации
11. Гастроэнтеропатия с диареей неизвестной этиологии и дисбактериозом
12. ОРВИ более 6 раз в году, регулярно осложняющиеся:
• единичными пневмониями и бронхитами;
• гнойным средним отитом, резистентным к антибактериальной терапии;
• в сочетании с хроническим тонзиллитом
III. Аллергический синдром
1. Атопический дерматит (экзема, нейродермит)
2. Атопическая бронхиальная астма
IV. Аутоиммунный синдром
1. Ювенильный ревматоидный артрит (моно— или в сочетании с часто повторяющимися бронхитами, пневмониями, ОРВИ)
2. Дерматомиозит, склеродермия в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ, повторными бронхитами, пневмониями
V. Иммунопролиферативный синдром
1. Гиперплазия всех групп лимфоузлов с периодическими воспалительными процессами в них в сочетании с повторными инфекциями другой локализации, спленомегалией и указанием в анамнезе на перенесённый инфекционный мононуклеоз (характерные признаки X-сцепленного рецессивного иммунопролиферативного синдрома)
2. Лимфомы, лимфосаркомы.
3. Острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз
VI. Неопластический синдром

Комитет экспертов ВОЗ считает, что возможны варианты тяжёлых комбинированных первичных ИДЗ при нормальном количестве Т-, В-лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов при неспособности лимфоцитов трансформироваться в бласты или в плазматические клетки.

Приводим наиболее кратко изложенныестораживающие признаки ИДЗ (табл. 30).

Важно помнить, что предрасположенность к инфекциям является одним из основных, но далеко не единственным, а в ряде случаев даже второстепенным и не первым по времени возникновения синдромом ИДЗ. Между природой иммунного дефекта и характером клинических проявлений ИДЗ существует определённая взаимосвязь. Клиническое значение тех или иных иммунных дефектов приведено в табл. 31.

Таблица 30. Основныестораживающие признаки ИДЗ

1. Частые заболевания отитом (не менее 6—8 раз в течение одного года)	6. Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
2. Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 4—6 раз в течение одного года)	7. Не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, сепсис
3. Более двух подтвержденных пневмоний	8. Отставание грудного ребенка в росте и массе
4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов	9. Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года
5. Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес. или более)	10. В семье: наличие первичных иммунодефицитов, факты ранних смертей от тяжелых инфекций или наличие одного из вышеперечисленных симптомов

Таблица 31. Клиническое значение различных вариантов иммунных дефектов при ИДЗ

Нарушенное звено	Мишени скомпрометированного звена	Клинические проявления
Нейтрофилы	Опсонизированные бактерии	Гнойные поражения кожи, внутренних органов, абсцессы, флегмоны, сепсис, лихорадочные реакции
Естественные киллеры	Старые, мутированные, инфицированные клетки	Вирусные, бактериальные (внутриклеточные) инфекции, микозы, опухоли, протозойные инвазии
Макрофаги, моноциты	Микроорганизмы (опсонизированные или неопсонизированные), собственные опсонизированные клетки	Патогены, развивающиеся в макрофагах, проявляются в виде лихорадки, похудения, диареи, аллергии, дистрофии хряща, костей, мышц, соединительной ткани
Компоненты комплекса	Мембраны нейссерий	Нейссерияльные (менингококковые) инфекции, анщоневротический отёк, акне
T-лимфоциты	Инфицированные клетки	Вирусные и бактериальные (внутриклеточные) инфекции, грибковые заболевания
B-лимфоциты и антитела	Внеклеточные микроорганизмы, токсины	Бактериальные (внеклеточные) инфекции, интоксикации
IgE (реагины)	Гельминты, простейшие, аллергены	Гельминтозы, протозойные инвазии, атопия, анафилаксия

Следует отметить, что различные формы наследственных ИДЗ были описаны в разное время, а поэтому названия, предложенные для их обозначения, отражают уровень иммунологических знаний на тот или иной период. В связи с этим в названиях многих наследственных иммунодефицитных заболеваний фигурируют термины "синдром" и "иммунодефицит", что, без сомнения, вносит своеобразную путаницу в терминологию иммунодефицитных заболеваний.

§2. Наследственные комбинированные иммунодефицитные заболевания

Комбинированные иммунодефицитные заболевания — эта группа наследственных заболеваний, характеризующихся одновременным наличием дефектов в клеточном и гуморальном звене иммунной системы.

Критерии для постановки диагноза обычно включают обращение в младенческом возрасте с тяжелыми, потенциально летальными инфекциями, а также наличие выраженных отклонений клеточного иммунитета и дефицита антител, лимфопении, в основном за счет Т-лимфоцитов. Клинические проявления обычно включают задержку и отсутствие прогресса физического и моторного развития, персистирующие, вялотекущие и необычно упорные инфекции, вызванные низковирулентными оппортунистическими микроорганизмами (например, *Candida*, *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирус). Эти проявления необходимо дифференцировать от СПИДа у младенцев. Исследования на ВИЧ должны включать выделение вируса или обнаружение вирусного генома методом ПЦР.

Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД). Пациентов с ТКИД можно разделить на две большие группы:

- a) с дефицитом и В-, и Т-лимфоцитов (Т-В-ТКИД);
- b) с нормальным или повышенным содержанием В-клеток и дефицитом Т-лимфоцитов (Т-В+ТКИД) ("Швейцарский тип").

X-сцепленный Т-В+ТКИД обусловлен мутациями в ус цепочке, общей для рецепторов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-15. Аутосомно-рецессивный Т-В+ТКИД обусловлен мутациями внутриклеточной киназы Jak3, которая связывается с ус.

1. Ретикулярная дисгенезия — иммунодефицитное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе патогенеза лежит нарушение пролиферации и дифференцировки стволовых клеток в лимфоидные и миелоидные клетки. Заболевание проявляется в неонатальном периоде в виде сепсиса.

Лабораторно при ретикулярной дисгенезии отмечается выраженная лимфопения, нейтропения, моноцитопения, гипогаммаглобулинемия и тромбоцитопения. Также снижена активность естественных киллеров. Клеточный состав тимуса и лимфатических узлов представлен исключительно ретикулярными клетками. В селезенке отсутствуют фолликулы. В костном мозге отсутствуют клетки-предшественники лейкоцитов. Клинические случаи касаются в основном

лиц мужского пола. Прогноз неблагоприятный: дети умирают в первую неделю жизни.

2. "Швейцарский тип" (алимфоцитарная агаммаглобулинемия) — заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному или сцепленному с X-хромосомой типу. В основе заболевания лежит нарушение на уровне стволовой клетки. Иммунодефицит выявляют как у мальчиков, так и у девочек. Проявляется на 1-ом полугодии жизни. При анализе родословной отмечаются случаи телеангиэктазии у родственников, поэтому предполагается, что в основе развития этой формы тяжелого комбинированного иммунодефицита и атаксии-телеангиэктазии лежит общий иммунный дефект. Слабо выраженные иммунные нарушения при атаксии-телеангиэктазии обычно не привлекают внимания клиницистов и в первую очередь у детей регистрируют расстройства неврологического характера.

Первые признаки заболевания: замедление прибавки массы, нарушение аппетита, беспокойство уводят от мысли об иммунодефиците. Возможны системные реакции после вакцинации БЦЖ в родильном доме — вплоть до БЦЖ-сепсиса.

Клинически заболевание проявляется кореподобной экзантемой, диареей, не поддающейся диетотерапии, оральным кандидозом, рецидивирующими лёгочными и кожными инфекционными процессами, вызванными грибами и простейшими, реже — вирусами и бактериями. Может отмечаться гипотрофия, алопеция, обилие кожных складок. На рентгенограмме отмечается отсутствие тени вилочковой железы.

Лабораторно отмечается гипогаммаглобулинемия с низким уровнем всех или отдельных классов иммуноглобулинов, лимфоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Прогноз неблагоприятный, дети редко доживают до 2-х лет.

На сегодняшний день единственный эффективный метод лечения — трансплантация костного мозга или стволовых клеток.

3. Синдром Гуда (тяжёлый комбинированный иммунодефицит с тимомой). Тип наследования заболевания не установлен. Клинически проявляется тимомой, а также рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекционными процессами, склонностью к возникновению злокачественных опухолей. Лабораторно отмечается снижение количества Т-лимфоцитов, пре-В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов, а также эозинопения, эритробластопения, апластическая анемия. Лимфоциты характеризуются высокой супрессорной активностью. Гистологически характерна задержка развития тимуса.

Тимомегалия часто служит проявлением лимфатического диатеза, но обычно при этом сочетается с общей гиперплазией лимфоидных органов. При этом иммунологическая недостаточность выражена не так ярко, как при "классических" формах ИДЗ.

4. Синдром "голых лимфоцитов" — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Характеризуется отсутствием на мембране лимфоцитов структур главного комплекса гистосовместимости (HLA I и II классов).

Клинически проявляется в возрасте 3-6 месяцев в виде рецидивирующих респираторных инфекций, интерстициальных пневмоний, торпидных ви-

русных (аденовирус, вирус простого герпеса, цитомегаловирус) и грибковых инфекций. Параллельно развивается синдром мальабсорбции, задерживается рост и физическое развитие ребенка. По данным иммунограммы отмечается нормальное количество Т- и В-лимфоцитов, отсутствие реакций ГЗТ и РБТЛ на митогены, отсутствие образования антител или снижение уровня иммуноглобулинов в плазме. Тяжесть заболевания варьирует от малосимптомных форм до тяжёлого комбинированного иммунодефицита с резким снижением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

5. Синдром Вискотта-Олдрича (WAS). Заболевание имеет рецессивный сцепленный с Х-хромосомой тип наследования. Дефектный ген локализуется в коротком плече Х-хромосомы. Этот ген был клонирован и кодирует белок, названный белком синдрома Вискотта-Олдрича. Его функция не вполне понятна, но, по-видимому, связана с трансдукцией сигнала для реорганизации цитоскелета лимфоцитов и тромбоцитов. В связи с этим при заболевании имеют место врожденные дефекты тромбоцитов (нарушения адгезии, агрегации, высвобождения АДФ) и тромбоцитопения. Лимфоциты имеют "лысый" вид при сканирующей электронной микроскопии. Цитоскелет в Т-клетках и тромбоцитах является аномальным в результате нарушения пучкования актиновых волокон. Пролиферативная реакция Т-клеток на антитела к CD3 отсутствует или значительно ослаблена. Заболевание проявляется в раннем возрасте, начиная с периода новорожденноеTM, и только у мальчиков.

Клинически заболевание характеризуется *рецидивирующими гнойными инфекциями* (отитами, поражениями кожи, лёгких), *геморрагическим синдромом* вследствие тромбоцитопении (пурпура, мелена, носовые кровотечения) и *экземой*. Вся клиническая триада развивается на 1-м году жизни. Также могут развиваться аутоиммунные болезни, включая тяжелый васкулит и гломерулонефрит.

Лабораторно выявляется тромбоцитопения, тромбоцитопатия (тромбоциты мелкого размера), низкий уровень изогемагглютининов и иммуноглобулина класса М в крови, лимфоцитопения (особенно Т-лимфоцитов), высокий уровень иммуноглобулинов А и Е. Уровни сывороточных иммуноглобулинов сначала могут быть нормальными, но в последующем развивается прогрессирующее снижение IgM. Прогноз, как правило, неблагоприятный. Больные умирают в позднем детском возрасте или на 2-4 десятилетия жизни в результате инфекционных осложнений, тяжёлых геморрагий или злокачественных лимфом. Даже при отсутствии других признаков заболевания (иммунодефицита и экземы) изолированная Х-сцепленная форма тромбоцитопении может представлять собой вариант синдрома Вискотта-Олдрича.

Эффективный метод лечения болезни — трансплантация костного мозга.

6. Синдром Незелофа (лимфоцитарная дисгенезия или французский тип иммунодефицита) имеет аутосомно-рецессивный и сцепленный с полом тип наследования. Заболевание характеризуется отсутствием клеточных реакций иммунной защиты. Проявляется в первые месяцы жизни.

Клинические проявления состоят в развитии рецидивирующих пневмоний, диареи, экземы, лимфаденитов, сепсиса. Также имеет место гипоплазия вилочковой железы за счёт отсутствия лимфоидных клеток и телец Гассала.

Вследствие дефектности Т-звена отмечается склонность к поражению следующими инфекционными агентами:

1. Бактериями: микобактерии туберкулеза, листерии, эшерихии коли, сальмонеллы, сераии.

2. Вирусами: вирус простого герпеса, Эпштейна-Барр, ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, РС-вирусы и вирусы парагриппа.

3. Простейшими: пневмоцисты, токсоплазмы, криптоспоридиум.

4. Грибами: кандиды, криптококки, нокардия.

Лабораторно определяется лимфоцитопения с низким содержанием Т-клеток и нормальным В-лимфоцитов. Хотя уровень иммуноглобулинов может быть нормальным, синтез антител на вводимые антигены всегда снижен. Эффективный метод лечения — трансплантация костного мозга.

7. Болезнь Оменна. Заболевание связано с сенсибилизацией материнского организма иммунными белками или клетками плода, имеющими антигенные детерминанты иммуноглобулинов отцовского типа. В результате сенсибилизации материнский организм продуцирует АТ к этим детерминантам, которые в случае трансплacentарного проникновения, воздействуют на пре-В- и В-лимфоциты плода, препятствуя формированию системы гуморального иммунитета.

Клиника заболевания состоит в развитии *рецидивирующих кожных и лёгочных воспалительных процессов*, а также — алопеции, хронической диареи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. Тимус у пациентов с болезнью Оменна гипоплазирован.

Лабораторно определяется лейкоцитоз, эозинофилия, повышенный уровень IgE на фоне сниженного содержания остальных классов иммуноглобулинов. Повышена активность естественных киллеров. Прогноз неблагоприятный.

8. Болезнь Леттерера-Сиве (острый злокачественный гистиоцитоз) — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу. В основе патогенеза болезни лежит пролиферация атипичных гистиоцитов с паракристаллическими структурами.

Клинические проявления состоят в появлении рецидивирующего гнойного отита, мастоидита, стоматита, интерстициальной пневмонии, на фоне которых развиваются гепатоспленомегалия и гиперплазия лимфатических узлов. Параллельно отмечаются себорейный дерматит, папулёзная сыпь и петехии.

Лабораторно отмечается лимфоцитопения за счёт снижения числа как Т-, так и В-клеток, а также вторичный нейтрофилёз, эозинофилия, моноцитоз, тромбоцитоз. В особо тяжелых случаях вторичная лейкоцитарная реакция не возникает и отмечается панцитопения. При проведении рентгенографии выявляются очаги деструкции костей. Возможен вариант заболевания, связанный с неспособностью лимфоцитов трансформироваться в бласты и плазматические клетки. В этом случае номинальные уровни Т- и В-лимфоцитов могут быть нормальными.

9. Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Барр). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

У пациентов с атаксией-телеангиэктазией нарушена регуляция клеточного цикла, что приводит к крайней гиперчувствительности клеток к ионизирующему излучению. В лимфоцитах выявляются частые поломки хромосом, инверсии

и транслокации, затрагивающие участки генов Т-клеточного рецептора и генов иммуноглобулинов. В фибробластах хромосомные поломки, инверсии и транслокации являются редкими.

Пациенты с атаксией-телеангиэктазией и их родители имеют повышенную предрасположенность к возникновению злокачественных новообразований. Частота рака молочной железы среди женщин в этих семьях увеличена в 5 раз. Общий риск опухолей у гетерозигот в общем повышен в 3,5 раза.

Клинические проявления заболевания развиваются между 1-ми 15-м годами жизни и состоят в появлении прогрессирующей **мозжечковой атаксии, мелких телеангиэктазий** (на конъюнктиве глаз, мочке уха, затем на слизистой оболочке рта, к 5 годам — на коже), а также **симптомов иммунодефицита**. Последний проявляется в виде рецидивирующих инфекций лёгких, синуситов, склонности к развитию злокачественных лимфом. Типичные признаки поражения иммунитета могут выявляться не сразу.

Лабораторно определяется высокий уровень в крови α -фетопротеина и снижение количества Т-лимфоцитов. Снижение сывороточных иммуноглобулинов variabelно. Уровни IgG₂, IgG₄, IgA, и IgE обычно низкие. При этом отмечается повышенный уровень аутоантител. Также может быть снижено антителообразование на полисахариды и белковые антигены при внешне нормальном уровне антител.

Прогноз заболевания неблагоприятный. Смерть обычно наступает в 18-30 летнем возрасте после нескольких лет страдания легочными заболеваниями или от злокачественных опухолей (часто лимфоретикулярных).

10. Лимфангиэктазия кишечника. Болезнь развивается в результате аномалии лимфатических сосудов кишечника, приводящей к постоянной диарее и большим потерям белка. В связи с этим развиваются генерализованные отёки. Часто регистрируются злокачественные новообразования.

Лабораторно определяется гипогаммаглобулинемия и лимфоцитопения.

§3. Наследственные иммунодефицитные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ

1. Дефицит аденозиндезаминазы (ADA) — иммунодефицитное заболевание, обусловленное дефектами в ферменте **аденозиндезаминазе (ADA)**, что приводит к нарушению метаболизма пуринов. Характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Аденозиндезаминаза — фермент, выступающий в роли катализатора необратимого дезаминирования в системах "аденозин-инозин" и "дезоксаденозин-дезоксинозин". Накапливающийся дезоксиаденозин оказывает токсический эффект, блокируя рибонуклеотидредуктазу, нарушая тем самым синтез ДНК. Согласно другой точке зрения, из-за дефицита аденозиндезаминазы подавляется образование S-аденозилметионина и метилирование ДНК с нарушением нормального процесса пролиферации лимфоцитов. Наиболее чувствительными оказываются Т-клетки.

Клинические проявления могут быть схожи с "швейцарским типом", а могут на протяжении первых 1-2-х лет совсем отсутствовать. Неиммунологические проявления дефицита своеобразны: скошенность концов рёбер, чашеобразная форма реберно-хрящевых соединений, выступающие квадратообразные лопатки, расширение седалищных костей. Лабораторно отмечается большое количество дезоксиаденозина в моче, резкое снижение активности аденозиндезаминазы в лизатах эритроцитов.

При своевременной диагностике и рациональном лечении прогноз заболевания благоприятный. К временному улучшению состояния больного приводит заместительная терапия в виде переливания фермента и эритромазсы, так как эритроцитарная аденозиндезаминаза преобразует токсичный дезоксиаденозин в безвредный дезоксиинозин. Однако наиболее стабильный лечебный эффект обеспечивается только при трансплантации костного мозга.

2. Орогацидурия — иммунодефицитное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клинически проявляется частыми воспалительными заболеваниями дыхательных путей и расстройствами пищеварения, приводящими к задержке умственного и физического развития ребёнка.

Лабораторно определяется дефицит или резкое снижение функции Т-лимфоцитов, мегалобластная анемия. Выведение ороговой кислоты с мочой составляет 500-1500 мг/сутки при норме до 1,5 мг. Назначение уридина восстанавливает гематологические показатели, но не влияет на течение ИДЗ.

3. Биотинзависимые ферментопатии — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клинически болезнь проявляется симптомами гиперацидемии: рвотой, одышкой, судорогами, атаксией, гипотонией, атетозом, в тяжёлых случаях — комой. Также наблюдаются кожные и глазные нарушения: алопеция, выпадение ресниц и бровей, микотические поражения глаз, изъязвление роговицы. Больные дети отстают в физическом развитии.

Лабораторно отмечается уменьшение количества Т-клеток и иммуноглобулинов класса А. В моче содержится большое количество органических кислот. Лечение биотином (5-10 мг в день) оказывает клинический и иммунологический эффект, что также является подтверждением диагноза.

4. Энтеропатический акродерматит — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, развивающееся вследствие дефицита цинка.

Характерны задержка роста, гиперпигментация, гиперкератоз и гипотрофия кожи, а также гипогонадизм, отёки, гепатоспленомегалия. Часто встречаются кишечные инфекции, сочетающиеся с кожным кандидозом.

При исследовании крови выявляют анемию и гипопропротеинемию. Последняя является причиной отёков. В иммунограмме находят нарушения как в Т-, так и в В-клеточном звене, а также дефицит иммуноглобулинов.

Назначение препаратов цинка может существенно улучшить состояние больных.

§4. Наследственные иммунодефицитные заболевания с поражением клеточного иммунитета

1. Синдром Ди Джорджи обычно является спорадическим заболеванием, которое возникает как результат эмбриопатии с поражением III-IV парафарингеальных жаберных карманов и характеризуется гипо— или аплазией вилочковой железы и паратиреоидных желез. Чаще болеют девочки. Для болезни характерен так называемый синдром "СATCH", представляющий собой аббревиатуру первых букв поражаемых органов (по-английски): *кардиальные аномалии, аномалии лица, тимическая гипоплазия, расщепленное небо и гипокальциемия*.

Клинически заболевание проявляется сразу же после рождения ребёнка тетанией, пороками развития лица (микрогнатия, гипертелоризм, аномалии ушных раковин и др.) и сердечно-сосудистой системы (пороки сердца), а также катарактой, рецидивирующими инфекциями лёгких и кишечника. Но инфекции обычно не являются ведущими проявлениями. Несмотря на то, что часто поражается тимус, только у 20% пациентов наблюдается снижение количества и нарушение функции Т-лимфоцитов.

Лабораторно отмечается гипокальциемия, гиперфосфатемия, лимфоцитопения, низкое количество Т-клеток и нормальное или повышенное количество В-лимфоцитов и иммуноглобулинов. Для этих больных характерно отсутствие реакций отторжения кожного трансплантата, отсутствуют реакции ГЗТ, не наблюдаются явления кожной контактной реактивности после аппликации динитрофторбензола. При экспозиции с ФГА отсутствует РБТЛ.

При аутопсии тимус имеет небольшой размер, атрофичен, часто содержит нормального вида эктопические доли. У выживших детей (возможно спонтанное выздоровление) количество Т-клеток к 5 годам восстанавливается. Прогноз зависит от своевременности диагностики, корригирования порока сердца и дефекта Т-системы (трансплантация тимуса).

2. Дефицит пурииннуклеозидфосфорилазы (ПНФ) — заболевание, развивающееся в связи с дефектами в гене, кодирующем фермент пурииннуклеозидфосфорилазу. Для болезни характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Полагают, что отсутствие ПНФ существенно повышает концентрацию дезоксигуанозинтрифосфата, что блокирует активность рибонуклеотидредуктазы и синтез ДНК. Т-лимфоциты являются особенно чувствительными к дезоксигуанозинтрифосфату, поэтому они поражаются в большей степени, чем В-лимфоциты.

Клинически заболевание проявляется в первые годы жизни в виде *анемии* (мегалобластической, аутоиммунной или гипопластической) и *рецидивирующих вирусных инфекций* (герпес, цитомегалия и др.). Также могут наблюдаться проявления отита, диареи, спастической тетраплегии. Имеет место склонность к судорогам и атаксии. В старшем возрасте развиваются лимфопролиферативные синдромы (лимфомы).

Лабораторно определяется низкий уровень мочевой кислоты в крови и моче, а также лимфоцитопения, снижение количества Т-лимфоцитов при нор-

мальном уровне В-клеток и иммуноглобулинов. Экскреция с мочой оротовой кислоты в 12 раз превышает нормальные значения; в биологических жидкостях определяются инозин, гуанозин.

Выраженное лечебное действие оказывает введение эритроцитарной массы, так как донорские эритроциты содержат нормальный фермент.

4. Метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюзика (синдром коротконогих карликов, или синдром хрящево-волосистой гипоплазии) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Клинически характеризуется укороченными конечностями с разболтанностью суставов, редкие, тонкие и лишённые пигмента волосы. Иммунодефицит проявляется частыми ОРВИ и заболеваниями среднего уха, а также интерстициальными пневмониями, рецидивирующей кандидозной инфекцией. Особо тяжело протекает ветряная оспа.

Лабораторно заболевание проявляется по-разному: в виде комбинированного иммунодефицита, селективного Т-клеточного дефицита или селективного дефицита гуморального звена иммунитета.

5. Хронический слизисто-кожный кандидоз — иммунодефицитное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Первые признаки болезни появляются во втором полугодии жизни. Клинически характерны *грибковые поражения кожи, слизистых оболочек и ногтей*. Параллельно развиваются эндокринные аномалии — недостаточность надпочечников, околотазовидных и щитовидной желёз, гипогонадизм. Иногда отмечаются рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции (нетяжёлые).

Лабораторно определяется снижение уровня иммуноглобулина класса А, а уровни остальных иммуноглобулинов, как правило, нормальные. Количество Т-лимфоцитов снижено, но может быть и нормальным.

Применение экстрактов вилочковой железы даёт положительный эффект, как клинический, так и лабораторный.

§5. Наследственные иммунодефицитные заболевания, обусловленные нарушением гуморального звена иммунитета

1. X-сцепленная агаммаглобулинемия (пангипоагаммаглобулинемия, или болезнь Брутона, XLA) — иммунодефицитное заболевание с рецессивным сцепленным с X-хромосомой типом наследования.

X-сцепленная агаммаглобулинемия обусловлена мутациями в цитоплазматической тирозинкиназе лимфоцитов, что приводит к нарушению синтеза иммуноглобулинов. Ферментативный блок проявляется ещё на уровне формирования ранних В-лимфоцитов. Заболевание наблюдается только у мальчиков. Иногда дети удовлетворительно развиваются до 2-3 летнего возраста, но чаще болезнь клинически проявляется с 6-ти месячного возраста после исчезновения из крови ребёнка иммуноглобулинов, полученных через плаценту от матери.

В клинике типичны **рецидивирующие инфекции бронхо-лёгочной системы**, вызванные пневмококками, гемофильной палочкой, стрептококками, стафилококками: конъюнктивиты, отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии, причём отмечается склонность к генерализации процесса. Также снижена резистентность к кишечной палочке, сальмонеллам, протее, клебсиелле. Часто наблюдаются грибковые заболевания и паразитарные пневмонии (пневмоцистные). Характерно отсутствие или очень малые размеры периферических лимфоидных органов. Вирусные инфекции обычно протекают нетяжело, за исключением краснухи, полиомиелита. У 1/3 больных наблюдаются аутоиммунные процессы. Туберкулиновые пробы и реакции на БЦЖ у больных детей в норме.

Лабораторно отмечают отсутствие лейкоцитоза в крови при тяжёлых инфекциях, а также анемию. Общее количество лимфоцитов в крови и структура вилочковой железы не изменены. Диагностически значимым считается обнаружение уровня иммуноглобулинов G в сыворотке крови менее 2 г/л (на первом году жизни менее 1 г/л), при нижней границе нормы 6 г/л. Иммуноглобулины A и M обычно обнаружить не удаётся. Имеет место снижение количества циркулирующих B-лимфоцитов (обычно меньше, чем 5 клеток на 1000 лимфоцитов). Плазматические клетки и герминативные центры лимфоузлов отсутствуют. Количество и функция T лимфоцитов не претерпевают изменений, но у части больных в крови повышен уровень T-супрессоров.

Прогноз у разных больных варьирующ и зависит от тяжело протекающих вирусных инфекций (краснуха, энтеровирусные инфекции). Клинический фенотип может быть очень изменчивым, даже в пределах одной семьи. Со времени идентификации этого генного дефекта стало понятно, что клинический фенотип этого заболевания шире, чем ранее считалось, и что все мальчики с преимущественным дефектом антителообразования должны быть обследованы на наличие мутации тирозинкиназы. Пациенты обычно доживают до 20-летнего возраста.

Лечение заболевания состоит в пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина для в/в введения.

2. Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия. У большинства больных это заболевание манифестирует после перенесённой вирусной инфекции (краснуха, кори и др.), поэтому зачастую впервые проявляется только в дошкольном, школьном возрасте и даже позже.

Типичны рецидивирующие синуситы, бронхо-лёгочные инфекции, а также диарея и лямблиоз. Течение болезни варьируемо: от сравнительно нетяжело протекающих рецидивирующих инфекций до картины, напоминающей тяжёлый комбинированный иммунодефицит. Функция T-клеток не нарушена, плазматические клетки отсутствуют, уровень B-лимфоцитов всегда низкий. Концентрация гамма-глобулинов и иммуноглобулина класса G низкая, но выше, чем при врождённой агаммаглобулинемии.

3. Общий переменный иммунодефицит (ОВИД, CVID, или общая переменная гипогаммаглобулинемия).

Термин ОВИД используется для описания группы ещё не полностью дифференцированных синдромов, характеризующихся дефектом образования ан-

тител. Постановка диагноза основывается на исключении других известных причин дефектов гуморального иммунитета.

Как и следовало ожидать, для гетерогенной группы недифференцированных болезней, отмечены различные типы наследования (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное), однако, наиболее часто встречаются спорадические случаи, при которых тип наследования не прослеживается.

В силу того, что это состояние пока еще не разделено на составляющие его синдромы, ОВИД является одним из наиболее частых первичных иммунодефицитных заболеваний. Его распространенность оценивается в диапазоне от 1:50000 до 1:200000. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Как и при всех первичных иммунодефицитных заболеваниях, поражающих гуморальный иммунитет, клинические проявления ОВИД состоят из **рецидивирующих пиогенных синопульмональных инфекций**. Ранняя диагностика является важным моментом, так как у некоторых пациентов заболевание впервые выявляется уже при наличии тяжелых хронических болезней легких, включая бронхоэктатическую болезнь.

Заболевание проявляется в любом возрасте (наиболее часто до 3-х лет, в 15-25 лет и в 55-60 лет) в виде **рецидивирующих бактериальных инфекций дыхательных путей и кишечника**, приводящих к возникновению бронхоэктазов, гипоплазии лимфоидной ткани кишечника, мальабсорбции со спруподобным синдромом, тяжёлым лямблиозом, а также к развитию дефицитных анемий и гипопротеинемии.

Дети с ОВИД не формируют специфического иммунитета после вакцинации. Отмечается **предрасположенность к аутоиммунной патологии**. Изучая родословную этих больных, можно обнаружить лиц как с ИДЗ, так и иммунной тромбоцитопенической пурпурой, гемолитическими анемиями, системной красной волчанкой, артритами.

Как и в случае Х-сцепленной агаммаглобулинемии, у некоторых пациентов развиваются **необычные энтеровирусные инфекции** в виде хронического менингоэнцефалита, а также манифестации, напоминающие **дерматомиозит**.

При ОВИД, как правило, отмечается необычно высокая частота лимфопролиферативный синдром часто выявляется уже при физикальном обследовании в виде **спленомегалии** и **диффузной лимфаденопатии**. В лимфоузлах выявляется выраженная фолликулярная гиперплазия. Этим ОВИД существенно отличается от Х-сцепленной агаммаглобулинемии

С повышенной частотой встречаются **хронические инфекционные & заболевания кишечника**, вызванные *Giardia lamblia* и *Campylobacter jejuni*. При этом отмечаются нарушение всасывания с потерей веса и диареей, и такими сопутствующими изменениями, как гипоальбуминемия, дефицит витаминов, и другие симптомы, сходные со спру.

Основанием для постановки диагноза ОВИД является обнаружение дефекта продукции антител. Обычно он состоит в сниженных уровнях IgG и сывороточного IgA, реже — и IgM. Поскольку ОВИД является диагнозом исключения, пациенты с повышенным или нормальным уровнем IgM в сыворотке

должны обследоваться в отношении гипер-IgM синдрома. Лица мужского пола с очень низким уровнем IgG, особенно если имеется сниженное количество циркулирующих В-клеток, должны обследоваться на наличие X-сцепленной агаммаглобулинемии.

У некоторых пациентов может быть нарушен клеточный иммунитет, снижена функция Т-клеток, отсутствовать способность к развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа. Иммунодефицит при таких обстоятельствах затрагивает и клеточный, и гуморальный иммунитет, а такое заболевание должно рассматриваться как "комбинированный иммунодефицит", хотя клинические проявления могут соответствовать, главным образом, дефициту антител.

Больные с ОВИД обычно имеют сниженное соотношение CD4/CD8 и уменьшенное количество CD4+CD45RA+ ("непремированных") Т-клеток, что предполагает активацию клеточного звена иммунитета.

У 60% пациентов с ОВИД отмечается снижение пролиферативного ответа на стимуляцию Т-клеточного рецептора, сопровождающееся уменьшением экспрессии генов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и УИФН. При этом у многих пациентов активность естественных киллеров примерно в 5 раз превышает нормальные значения.

4. Синдром Блума — иммунодефицитное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Клинически характеризуется карликовым ростом с повышенной чувствительностью к солнечным лучам (кожные поражения), высокой частотой злокачественных новообразований. Иммунологический дефект связан с дефицитом транскобаламина, в результате чего нарушается В₁₂-зависимая дифференцировка В-клеток. Содержание в крови Т— и В-лимфоцитов нормальное, но последние при стимуляции не увеличивают синтез иммуноглобулинов, что приводит к гипои иммуноглобулинемии. Терапия сравнительно большими дозами витамина В₁₂ нормализует уровень иммуноглобулинов.

5. Дефицит транскобаламина — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявляется с рождения *панцитопенией* (лейкопенией, мегалобластической анемией, тромбоцитопенией), а также *рецидивирующими инфекциями* и *недостаточностью питания*, обусловленной атрофией ворсин кишечника.

Введение витамина В₁₂ устраняет все три патологии: гематологическую, иммунологическую и трофическую. В дальнейшем необходимы повторные курсы витаминотерапии.

6. Транзиторная гипогаммаглобулинемия младенцев встречается среди детей грудного возраста из семей с различными комбинированными иммунодефицитами.

Известно, что в результате катаболизма материнских IgG на 3-м месяце жизни ребёнка отмечается транзиторное снижение уровня антител в среднем с 12,5 до 3-5 г/л. У здоровых детей синтез собственных иммуноглобулинов начинается во втором полугодии жизни. У некоторых детей ("поздно стартующих") этот процесс начинается в середине второго года жизни. Поэтому на первом году у них снижено антителообразование, и они часто болеют бакте-

риальными инфекциями. У 30% детей в первые два года жизни резко снижен гуморальный иммунитет к гемофильной палочке из-за "физиологического" дефицита иммуноглобулинов подкласса G_T

Можно считать, что в основе транзиторной гипогаммаглобулинемии лежит недостаточность Т-хелперов, функция которых оказывается физиологически сниженной в первые месяцы жизни. Однако, иногда при транзиторной гипогаммаглобулинемии имеется мутантный ген тяжелого иммунодефицита в гетерозиготном состоянии. Обязательно следует исключить возможность подавления функций регулирующих Т-лимфоцитов латентной вирусной инфекцией.

Лечения в большинстве случаев не требуется. Необходимо избегать назначения детям препаратов гамма-глобулина, так как они могут подавлять развитие собственных В-лимфоцитов и продукцию антител. Выработка антител младенцами исследуется путем серийных измерений уровня сывороточного IgG и выработки антител на вакцинальные антигены. Прогноз при рациональном симптоматическом лечении благоприятный.

7. Селективный дефицит иммуноглобулина А — одна из самых частых аномалий иммунной системы, встречается с частотой от 1:500 до 1:1000. Тип наследования заболевания как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный. Причинный дефект состоит в нарушении созревания лимфоцитов, продуцирующих IgA, или в селективном нарушении процесса переключения на синтез данного иммуноглобулина.

A.W. Burks (1986) различает следующие варианты селективного дефицита IgA:

- a) без клинических проявлений;
- b) при атаксии-телеангиэктазии;
- c) в сочетании с гипер-IgM;
- d) в сочетании с хромосомными мутациями.

У части больных с селективным дефицитом иммуноглобулина класса А никаких отклонений от нормы и повышения частоты инфекционных заболеваний не наблюдается. В других случаях развиваются хроническая диарея, рецидивирующие респираторные инфекции, а также аутоиммунная патология (ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, хронический активный гепатит). Часто имеет место склонность к анафилактическим реакциям. С селективным дефицитом IgA связан ряд хронических заболеваний пищеварительного тракта (язвенный колит, целиакия, региональный энтерит, холецистохолангит, рецидивирующий герпетический стоматит).

Среди лиц с дефицитом иммуноглобулина класса А отмечается повышенная заболеваемость опухолями.

Почти у половины детей с этой патологией в крови имеются аутоантитела к IgA, а иногда и аутоантитела к другим структурам организма. В крови резко снижен уровень иммуноглобулина А (менее 0,05 г/л), а у большинства больных — и IgE при нормальных концентрациях иммуноглобулинов М и G. При этом количество В-лимфоцитов с иммуноглобулином А на поверхности нормальное.

Известны случаи спонтанного выздоровления с полным восстановлением уровня иммуноглобулина А в крови. Следует учитывать, что приобретенный дефицит иммуноглобулина А может развиваться при длительном лечении дифенином.

8. Селективный дефицит секреторного иммуноглобулина А по характеру наследования и клинике ничем не отличается от описанного выше, но в крови концентрация иммуноглобулина А нормальная, тогда как в секретах отсутствует его димер из-за дефицита секреторного компонента.

В клинике типичны хроническая диарея, рецидивирующие бронхо-лёгочные инфекции, бронхиальная астма. Наблюдается склонность к возникновению синдрома внезапной смерти.

9. Селективный дефицит иммуноглобулина М — иммунодефицитное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характерно быстрое развитие и тяжёлое течение бактериальных инфекций (особенно пневмококковой и менингококковой с развитием синдрома Уотерхауса-Фридериксена). Отмечаются увеличение периферических лимфатических узлов, спленомегалия, склонность к atopическим реакциям, регионарный энтерит. Прогноз неблагоприятный. Следует учитывать, что дефицит иммуноглобулина М может быть приобретённым (например, вследствие спленэктомии).

10. Гипогамаглобулинемия с повышением уровня IgM (гипер-IgM синдром) - группа различных нозологических единиц со сходным клиническим (и фенотипическим) проявлением. В 70% таких случаев заболевание наследуется сцепленно с X-хромосомой, в остальных — аутосомно-рецессивно. При этом заболевании не происходит переключения с синтеза IgM на образование IgG-антител. Это и обуславливает развитие высокой концентрации иммуноглобулинов класса М в крови. При X-сцепленной форме генетический дефект заключается в мутации гена лиганда CD40, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах. Известно, что взаимодействие CD40L Т-хелперов с CD40 В-лимфоцитов является обязательным условием продуктивного переключения изотипа антител.

Заболевание впервые проявляется в 1-2-хлетнем возрасте в виде рецидивирующих инфекционных процессов, вызванных грибами, пневмоцистой, синегнойной палочкой и др.

Течение этих инфекций сочетается с тенденцией к развитию нейтропении, тромбоцитопении и гемолитической анемии в результате образования аутоантител к форменным элементам крови.

Вилочковая железа может быть гиперплазирована, но структура её сохранена. Лабораторно определяется резкое снижение концентрации иммуноглобулинов А и G при высоком уровне иммуноглобулинов класса М (от 1,5 до Юг/л). Иногда отмечается повышенный уровень IgD. Циркулирующие В-лимфоциты несут только IgM— и IgD-рецепторы. Отмечается низкая активность Т-хелперов. Прогноз неблагоприятный.

11. Селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, являющееся следствием нарушения реаранжировки генов 14-й хромосомы, контролирующей синтез субклассов IgG. Встречается достаточно редко. ИДЗ развивается в результате дефицита одного или нескольких субклассов IgG, но при этом общий уровень IgG в крови соответствует норме. Трудно уверенно судить о нормальном уровне субклассов, так как методы определения субклассов недостаточно стандар-

тизированы, возрастные и популяционные нормы не определены, встречаются различные генетические варианты среди индивидуумов в различных этнических группах.

Клинически чаще проявляется рецидивирующими бронхо-лёгочными инфекциями, энтеритами, склонностью к аутоиммунным заболеваниям, гемолитической анемией, лимфоидной гиперплазией, гепатоспленомегалией. Дефицит IgG₄ может встречаться примерно у 13-20% здоровых лиц. Поскольку IgG, является преобладающим субклассом сывороточного IgG, то дефицит IgG, не может произойти без снижения общего сывороточного IgG. В этом случае заболевание следует рассматривать как "общий вариабельный иммунодефицит". Уровни IgA часто, хотя и не обязательно, снижены у пациентов с дефицитом IgG₂. Селективная недостаточность IgG₂ установлена у больных атаксией-телеангиэктазией и при синдроме "голых" лимфоцитов. Низкие уровни IgG₃ составляют самую распространенную аномалию подклассов IgG у взрослых, тогда как низкие уровни IgG₂ чаще встречаются у детей, особенно при сниженном ответе на полисахаридные антигены. В отдельных случаях уменьшение концентрации IgG связано с поражением плода вирусом краснухи. Встречается сочетание дефицитов разных подгрупп иммуноглобулинов G с дефектами иммуноглобулина A.

12. Селективный дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов.

Это заболевание обусловлено нарушениями качественного состава иммуноглобулинов при нормальном их общем уровне в крови, что приводит к отсутствию иммунного ответа на определённые антигены. Характерным примером является недостаточность ответа на полисахаридные антигены. Большинство таких людей здоровы, и только некоторые страдают рецидивирующими синопульмональными инфекциями.

Диагностическим критерием заболевания является отсутствие ответа на определенный специфический антиген и нормальный ответ на другие антигены, а также нормальный уровень сывороточных IgG и IgM. Снижение антительного ответа на полисахаридные антигены часто выявляется у больных серповидно-клеточной анемией, асплинией, синдромом Вискотта-Олдрича и синдромом Ди-Джорджи. Некоторые исследования показали эффективность заместительной терапии IgG у больных с отсутствием ответа на полисахаридные антигены, нормальным уровнем сывороточных иммуноглобулинов и хроническими синопульмональными заболеваниями.

Также примером этого заболевания может быть *болезнь Дункана* — сцепленный с X-хромосомой иммунодефицит, который проявляется в виде снижения иммунного ответа на вирус Эпштейна-Барр. В клинике отмечается хроническое или рецидивирующее течение инфекционного мононуклеоза, постепенное значительное увеличение лимфоидных и других органов за счёт массивной В-клеточной пролиферации. При этом очень низкая продукция антител к антигену ядра этого вируса, но сохраняется способность синтеза антител к капсульному антигену вируса. У таких больных иногда отмечается гипогаммаглобулинемия, нейтропения, апластическая анемия. Другие вирусные инфекции протекают обычно.

§6. Наследственные иммунодефицитные заболевания, связанные с количественными и качественными дефектами гранулоцитов

1. Наследственная нейтропения — редко встречающееся наследственное заболевание, характеризующееся снижением уровня нейтрофилов (менее 1500 в 1 мкл) и протекающее в виде следующих вариантов:

а). Инфантильный летальный агранулоцитоз (болезнь Костмана) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В костном мозге таких больных отсутствуют более зрелые клетки нейтрофильного ряда, чем промиелоциты.

Клинические проявления *характеризуются рецидивирующими бактериальными инфекциями* кожи (особенно волосистой части головы и перианальной области), слизистых оболочек, придаточных пазух носа, лёгких, а также развитием сепсиса, остеомиелита. Типичен парадонтоз. К вирусам и грибам больные резистентны. Лабораторно количество нейтрофилов в крови менее 300 в 1 мкл при нормальном содержании лейкоцитов и резком моноцитозе с эозинофилией. Прогноз неблагоприятный. Больные чаще погибают от сепсиса в первые 3 года жизни.

б). Циклическая нейтропения — заболевание с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. В клинике периодически отмечается лихорадка с ознобом, преходящие боли в суставах, животе, гепатоспленомегалия. Нередко наслаиваются инфекции верхних дыхательных путей, конъюнктивиты, пиодермии. Такие приступы могут продолжаться на протяжении 2-7 дней и дольше.

Лабораторно отмечается периодическая нейтропения, повторяющаяся с интервалом в 3-4 нед., количество лейкоцитов в момент приступа снижено. Терапия симптоматическая. Прогноз благоприятный при отсутствии септических осложнений.

в). Семейная доброкачественная нейтропения — заболевание с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Клинически болезнь может не проявляться, а может заключаться в склонности к рецидивирующему и (или) затяжному течению банальных инфекций.

Лабораторно отмечается лейкопения в пределах $3,0-4,0 \times 10^9/\text{л}$, иногда даже ниже. Нейтрофилов в лейкоцитарной формуле лишь 30-35%. Лечение симптоматическое. Прогноз благоприятный.

г). Хронический детский агранулоцитоз — заболевание, характеризующееся возникновением рецидивирующих инфекций и протекающее в целом доброкачественно. Обычно иммунологические расстройства восстанавливаются до нормы к 3-5 годам. На первом году жизни отмечается импетиго, гнойные инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, стоматит, гингивит, ОРВИ. Нейтропения обычно менее глубокая, чем при болезни Костмана, но может быть и менее 300 клеток в 1 мкл. Лечение симптоматическое. Прогноз благоприятный.

2. Болезнь Швахмана — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе болезни лежит наследственная *экзокринная недостаточность поджелудочной железы*, сочетающаяся с *нейтропенией*, *низкорослостью* и *метафизарным дизостозом* (прежде всего шейки бедра).

Клинически на первом году жизни отмечается рецидивирующая диарея, приводящая к отставанию в наборе массы, развитию прогрессирующей анемии. Иммунологические расстройства проявляются рецидивирующими инфекциями лёгких, ЛОР-органов, кишечника, иногда сепсисом.

В стуле у больных много жировых включений, а в дуоденальном содержимом отсутствуют трипсин, липаза, амилаза, химотрипсин. Уровень электролитов в поте нормальный (дифференциальный диагноз с муковисцидозом). Лабораторно отмечается лейкопения с нейтропенией, а также анемия с повышением уровня фетального гемоглобина, тенденция к тромбоцитопении. Уровень иммуноглобулинов в пределах возрастных норм. Лечение симптоматическое, в том числе большими дозами панкреатина.

3. Синдром Чедиака-Хигаси — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Типично сочетание частичного альбинизма с фотофобией и патологией глаз (нистагм[^] помутнение роговицы, обесцвечиванием радужки, слабая пигментация глазного дна и побледнение дисков зрительных нервов), а также гепато- и спленомегалией, увеличением периферических лимфатических узлов, рецидивирующими инфекциями кожи, приступами лихорадки неясного генеза. Наблюдается склонность к возникновению сепсиса, развитию злокачественных опухолей. В периферической крови отмечается нейтропения, иногда анемия и тромбоцитопения. Выработка антител, количество Т- и В-клеток остаются в пределах нормы. В цитоплазме нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов визуализируются гигантские гранулы — "вторичные лизосомы", отмечается функциональный дефицит миелопероксидазы нейтрофилов, а отсюда — снижение их бактерицидноеTM. Лечение проводится большими дозами аскорбиновой кислоты и периферическими симпатомиметиками. Прогноз чаще неблагоприятный.

4. Хронический гранулематоз — заболевание, характеризующееся сцепленным с X-хромосомой или аутосомно-рецессивным типом наследования. Сущность болезни состоит в том, что нейтрофилы и моноциты способны поглощать, но не способны разрушать поглощённые микроорганизмы с каталазоположительными свойствами (золотистый стафилококк, серрации, аспергилус, кандиды), а также большинство грамотрицательных бактерий. Главная причина дефектной функции фагоцитов заключается в нарушении окислительного метаболизма в связи с наличием блока в процессах образования супероксиданиона и перекиси водорода

У девочек заболевание протекает легче. Проявляется в первые два года жизни экземой, рецидивирующими гнойными процессами кожи, на фоне которых развивается лимфоаденопатия, гепато- и спленомегалия. Затем в связи с несостоятельностью барьеров лимфоузлов и селезёнки возникают гнойные очаги во внутренних органах в виде гнойных инфекций лёгких, костей, а также гнойных конъюнктивитов, стоматитов, отитов, ринитов, персистирующей

диареи. Помимо бактериальных инфекций, нередко наслаиваются грибковые и паразитарные. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови нормальный или слегка повышен. Т- и В-клеточные системы интактны.

Диагноз выставляется на основании выявления низкой активности ферментов гексозомонофосфатного шунта и дефекта продукции перекисных соединений нейтрофилами (с помощью теста с нитроголубым тетразолием). Лечение симптоматическое. Если ребёнок дожил до 10 лет, далее заболевание протекает доброкачественно.

5. Синдром Джоба — заболевание, при котором отмечается низкая хемотаксической активность нейтрофилов и моноцитов. Клинически характерно сочетание экземы, фурункулёза, абсцессов подкожной жировой клетчатки, рецидивирующих бронхо-лёгочных инфекций, отита, кератитов, синуситов, стоматитов, обусловленных как *Candida albicans*, так и стафилококками. При этом формирующиеся абсцессы и другие гнойные очаги являются "холодными". Больные чаще всего имеют рыжий цвет волос.

Лабораторно отмечается резко повышенный уровень иммуноглобулинов класса Е, а также лейкоцитоз с резкой эозинофилией. Лечение симптоматическое.

6. Синдром задержанного отпадения остатка пуповины (синдром "ленивых лейкоцитов") — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Развитие болезни связано с дефицитом специфических мембранных гликопротеинов нейтрофилов и лимфоцитов. Указанные гликопротеины в норме распознают молекулы опсоинов и компонентов комплемента, вовлекая фагоциты в осуществление реакций противомикробной защиты.

Клинически характерно летальное течение бактериальных инфекций. Одно из первых проявлений — позднее отпадение остатка пуповины в связи с наслаиванием инфекционных осложнений.

Лабораторно отмечается снижение адгезии, хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов, а также цитотоксичности Т-лимфоцитов. Типичен компенсаторный нейтрофилёз. Лечение — трансплантация костного мозга.

§7. Наследственные иммунодефицитные заболевания, вызванные дефицитом белков комплемента

C. Gerhard (1982) подразделял все известные дефекты комплемента на 3 типа:

1. истощение системы как результат потребления комплемент-активирующими агентами, например иммунными комплексами (системная красная волчанка, ревматоидный артрит);
2. функциональная неполноценность отдельных компонентов;
3. наследственные дефекты синтеза отдельных компонентов.

В зависимости от клинико-функциональных проявлений наследственные дефекты системы комплемента подразделяются на 4 категории:

- дефекты начальных этапов активации комплемента по классическому пути;

- дефицит С3— и С3Ь-ингибитора;
- дефекты терминальных компонентов;
- дефекты компонентов альтернативного пути.

У лиц с недостаточностью комплемента возможны четыре типа расстройств:

- "аллергическое" поражение сосудов;
- рецидивирующие гнойные инфекции;
- коллагенозы или коллагенозоподобные синдромы;
- рецидивирующий менингококковый менингит.

В табл. 32 содержится информация о клиническом значении дефицитов тех или иных компонентов комплемента.

Таблица 32. Наследственные дефекты системы комплемента
(Forehand J.R., Johnston R.P., 1988)

Дефицит	Тип наследования	Заболевания	Инфекции
C1 _ч		СКВ, васкулит, мембранопротролиферативный гломерулонефрит	Рецидивирующие бактериальные, грибковые инфекции (дерматит, менингит)
ингибитор	Д	Ангионевротический отек	
C1 _Г	АКД	Хронический гломерулонефрит, СКВ, васкулит	Пневмония, менингит (не всегда)
		СКВ	
C2	АКД	СКВ, хронический гломерулонефрит, болезнь Шенлейна-Геноха, синдром Сьегрена	Септицемия (чаще пневмококковая), менингит, пневмонии
C4	АКД	СКВ, болезнь Шенлейна-Геноха, синдром Сьегрена	Бактериемия, менингит (не всегда)
C3	АКД	Мембранопротролиферативный гломерулонефрит, СКВ, васкулит	Тяжелые, генерализованные бактериальные инфекции
C5	АКД	СКВ	Диссеминированные гонококковые, пневмококковые инфекции (пиодермия, менингит)

C6	АКД	СКВ, мембранопролифера- тивный гломеруло- нефрит, синдром Сьегрена	Диссеминированные гонококковые, пневмококковые инфекции (пиодермия, менингит)
C7	АКД	СКВ, склеродермия, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит	Диссеминированные гонококковые, пневмококковые инфекции (пиодермия, менингит)
C8	АКД	СКВ	Диссеминированные гонококковые, пневмококковые инфекции (пиодермия, менингит)
C9	АКД		Подверженность менингококковому менингиту
Фактор D		–	Рецидивирующий синусит, бронхит, бронхоэктазы
Пропердин	Сцепленный с X-хромосомой		Подверженность менингококковому менингиту
C3_в- рецептор	АКД	СКВ	Подверженность менингококковому менингиту

1. Наследственный ангионевротический отёк обусловлен дефицитом C1-ингибитора комплемента (норма 0,18 г/л). В связи с этим при активации каскада по классическому пути образуется излишек кининоподобных молекул (см. "Компоненты врождённого иммунитета").

Первые проявления болезни относятся к раннему детскому возрасту. Клинически отмечаются рецидивирующие приступы отёка кожи без покраснения и зуда. Могут возникать красные пятна на коже, отёк гортани (круп), кишечника (резкие схваткообразные боли в животе с диареей), а также LE-феномен. Длительность приступа составляет 2-3 дня. Провоцирующими факторами могут служить травма, переохлаждение, эмоциональный стресс, менструации.

При остром приступе отёка наибольшую эффективность имеет в/в введение препарата очищенного C1-ингибитора. Следует учитывать, что C1-ингибитор содержится в свежемороженой плазме, поэтому введение этого препарата также является патогенетически обоснованным. Эффективно использование ε-аминокапроновой кислоты. Иногда применяют препараты андрогенов.

2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — наследственное заболевание, обусловленное патологически повышенной чувствительностью эритроцитов к

повреждающему действию комплемента. Развитие болезни связано с отсутствием на мембране эритроцитов гликозилированного фосфатидилинозитола, поддерживающего поверхностные молекулы, которые в норме инактивируют каскад комплемента и предупреждают аутоагрессию.

Заболевание протекает в виде приступов гемолитической анемии, обусловленной внутрисосудистым гемолизом эритроцитов. В клинике характерно периодическое внезапное развитие гипертермии, желтухи и изменения цвета мочи, которая становится коричневой или даже чёрной. Вследствие массивного внутрисосудистого гемолиза возможно развитие острой почечной недостаточности. Лабораторно отмечается анемия, гипергемоглобинемия и гемоглобинурия.

Для патогенетического лечения используют препараты рекомбинантного DAF — фактора, ускоряющего распад компонентов комплемента (см. "Компоненты врождённого иммунитета"). Показаны дезинтоксикационные мероприятия (коллоидные, кристаллоидные растворы, диуретики). При выраженной анемии проводят переливание отмытых и размороженных эритроцитов. Следует иметь в виду, что может понадобиться интенсивная терапия острой почечной недостаточности.

3. Синдром "ленивых лейкоцитов" (см. "Синдром задержанного опадения остатка пуповины").

§8. Приобретённые ИДЗ и вторичная иммунная недостаточность (ВИН)

Вторичная иммунная недостаточность — это весьма распространённое состояние, являющееся следствием основного заболевания или фактора. ВИН может быть обусловлена утратой иммуноглобулинов (нефротический синдром, экссудативная энтеропатия, болезнь Крона и др.) либо недостаточным их синтезом (гипотрофия, протозойные и глистные инвазии, заболевания печени). Нарушение созревания Т-лимфоцитов, поломки в их взаимодействии с В-лимфоцитами возникают при действии ксенобиотиков пищи и ионизирующего излучения, при перинатальной патологии, вирусных инфекциях (вызванных вирусом краснухи, цитомегалии, простого герпеса, Эпштейна-Барр), недостаточности питания, гиповитаминозах, дефиците микроэлементов, при длительном применении цитостатиков, кортикостероидов и некоторых других препаратов. Довольно часто иммунная недостаточность развивается вследствие действия самих микроорганизмов.

Известны следующие механизмы развития ВИН при гельминтозах и инфекциях, вызванных простейшими:

- угнетение функции макрофагов (например, при малярии);
- нарушение иммунорегуляции (в частности, глобальной активности клеток-супрессоров);

- митогенный эффект продуктов паразитов (поликлональная гипериммуноглобулинемия при малярии и трипаносомозе с нарушением первичного ответа);
- выработка лимфоцитотоксинов (*Fasciola hepatica*, *Trichinella spiralis*) или супрессивно действующих факторов (шисто- и трипаносомы).

Бактериальные инфекции реже приводят к развитию вторичной иммунной недостаточности. Предполагаемые механизмы развития ВИН в этих случаях состоят в нарушении функции вилочковой железы, подавлении деятельности моноцитарно-макрофагальной системы, изменении кинетики внутриклеточных процессов (том числе, за счёт изменения уровня цАМФ) и др.

Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывают вирусные инфекции (корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, вирусные гепатиты и др.). Механизмы, ответственные за развитие иммунной недостаточности при вирусных инфекциях, довольно разнообразны. Можно назвать наиболее важные из них:

- непосредственное поражение вирусом лимфоцитов или макрофагов (например, ВИЧ, ЭБВ);
- иммуносупрессия, опосредованная индуцированными вирусом Т-клетками-супрессорами;
- вызванная вирусом модификация мембран лимфоцитов;
- действие блокирующих факторов (иммунные комплексы);
- индукция образования токсических по отношению к лимфоцитам антител;
- длительное действие высоких концентраций интерферонов;
- интерференция вирусной инфекции и дифференцировки клеток (дефицит IgA вследствие поражения вирусом краснухи в пренатальном периоде), однако в этом случае чаще развивается приобретённое ИДЗ (см. ниже).

Следует отметить, что при длительном действии факторов, приводящих к возникновению иммунной недостаточности, развивается **приобретённое иммунодефицитное заболевание**. Простое устранение причинного фактора — недостаточная мера для купирования этой болезни, так как вследствие приобретённой несостоятельности компенсаторных механизмов, образовавшийся иммунный дефект становится стабильным и для своего устранения требует применения специальных иммуотропных средств.

При формировании дефектов в клеточном звене иммунитета возникает склонность к развитию опухолей и вирусных инфекций. При дефицитах иммуноглобулинов чаще встречаются рецидивирующие бактериальные инфекции.

Известный эпидемиолог О.В. Бароян отмечал, что однозначного соответствия между свойствами возбудителя и клинической картиной вызванных им болезней нет, а, следовательно, проблема заключается в особенностях иммунологической реактивности организма.

Особое внимание иммунологов и клиницистов привлекают латентные и медленные вирусные инфекции, персистирующие в организме в течение всей жизни человека, периодически вызывая различную клиническую патологию (вирус простого герпеса, цитомегалии, Эпштейна-Барр и др.). При длительной циркуляции эти вирусы провоцируют образование иммунных комплексов, излишек которых способен вызывать

различные поражения тканей, что приводит к развитию васкулитов, заболеваний почек, энцефалопатии, а также повышает риск возникновения коллагенозов и опухолей. Только цитомегалия, по данным литературы, является причиной поражения мозга у 15-20% детей с дефектами умственного развития.

На сегодняшний день существует больше вопросов, чем ответов, в проблеме персистирующей вирусной инфекции. В чём дефект реактивности при медленных вирусных инфекциях, как его корректировать и нужно ли? Каковы условия, при которых медленные (в том числе внутриутробные) вирусные инфекции вызывают генерализованный либо локальный инфекционный или аутоиммунный процесс?

§9 Принципы лечения иммунодефицитных заболеваний

Принципы лечения иммунодефицитных заболеваний и вторичной иммунной недостаточности существенно различаются между собой. Основные направления терапии ИДЗ следующие:

1. устранение иммунного дефекта путём применения иммуностимулирующих медикаментозных средств;
2. отмена препаратов с побочным иммуносупрессорным действием;
3. влияние на инфекционные возбудители путем применения антимикробных препаратов;
4. устранение метаболической иммуносупрессии;
5. дезинтоксикационная терапия;
6. применение средств, нормализующих работу желудочно-кишечного тракта;
7. устранение простагландин-индуцированной иммуносупрессии;
8. назначение антиоксидантных, общеукрепляющих и симптоматических средств.

Коррекция иммунного дефекта. Принципиальным является положение относительно критериев определения иммунных дефектов, которые подлежат обязательной медикаментозной коррекции. Опыт мониторинга за больными ИДЗ свидетельствует, что лечить необходимо стойкие (сохраняющиеся в динамике), достоверные (снижение показателя по крайней мере на 40-50% от нормы), клинически манифестные иммунные дефекты. Если существует сразу несколько дефектов, наибольшую эффективность от иммунотерапии следует ожидать при коррекции того дефекта, изменение уровня которого <5% коррелирует с клиническим течением болезни. Для установления таких дефектов, безусловно, необходимо проводить анализ иммунограммы в динамике на фоне катанестического клинического наблюдения за больным.

Другое принципиальное положение касается того, какие именно иммуностимулирующие препараты следует применять при тех или иных иммунных дефектах. Прежде, чем ответить на этот вопрос, следует отметить, что применение иммуностимулирующих препаратов возможно с иммунотерапевтической, иммунопрофилактической и иммунореабилитационной целью.

Иммунотерапия — это комплекс лечебных мероприятий, которые реализуются путем прямого или опосредованного влияния на иммунную систему организма.

К основным направлениям иммунотерапии относят **иммуностимуляцию, иммунокоррекцию, иммуномодуляцию и иммуносупрессию**. При **иммуностимулирующей** терапии лечебное влияние достигается за счет прямого стимулирующего влияния на компоненты иммунной системы. Свойства иммуностимуляторов имеют адаптогены (женьшень, китайский лимонник, заманиха, элеутерококк), а также препараты эхинацеи пурпурной. В случае **иммуносупрессорной** терапии лечебным средством является угнетающее (супрессорное) влияние на иммунную систему. В качестве иммуносупрессоров выступают цитостатики различных классов и препараты глюкокортикоидов. При этом следует подчеркнуть, что эндогенные глюкокортикоиды являются скорее иммуномодуляторами, нежели прямыми иммуносупрессорами. Сущность **иммунокоррекции** состоит в изменении направления иммунного ответа. В частности, неэффективный иммунный ответ против вирусных патогенов может быть обусловлен разворачиванием преимущественно гуморальных реакций. При этом надлежащее иммунокорригирующее влияние обеспечивает применение иммуотропных средств, активирующих клеточное звено иммунного ответа (например, препаратов интерферонов). В случае **иммуномодуляции** под влиянием применяемых иммуотропных средств происходит повышение эффективности иммунного ответа в рамках неизменного направления его разворачивания. Так, например, к иммуномодулирующим влияниям можно отнести повышение аффинности антител или трансформацию незавершенного фагоцитоза в завершённый (в частности, при применении ликопада или полиоксидония).

Показания к иммунотерапии должны быть четко обоснованы в каждом конкретном случае с учетом степени её необходимости и срока проведения. Иммунотерапия может применяться в **моно-** и **комбинированном** режиме. **Моноиммунотерапия** используется у больных с изолированным дефектом иммунитета и состоит в назначении одного иммуотропного препарата с учетом индивидуальных особенностей организма больного. **Комбинированная иммунотерапия** означает одновременное использование нескольких иммуномодуляторов, имеющих различные механизмы действия. Такое лечение должен проводить квалифицированный специалист клинический иммунолог под клиническим и лабораторным контролем. Известно, что назначение иммуотропных средств показано при вялом хроническом течении воспалительных процессов. При этом при условии течения воспалительного процесса больше 3-х месяцев, частых рецидивах болезни, развитии сопутствующих осложнений, присоединении суперинфекции, а также в случае неэффективности монотерапии следует проводить комбинированную иммунотерапию.

Иммунопрофилактика — комплекс профилактических мероприятий, конечный эффект которых достигается за счет влияния на иммунную систему (см. ниже).

Иммунореабилитация — комплекс реабилитационных вмешательств, которые применяются для восстановления нарушенных показателей иммунной сис-

темы после перенесенной тяжелой болезни, патологического состояния, проведенной цитостатической терапии.

Сегодня существует два подхода к назначению иммуотропных средств. Согласно первому подходу считается, что в связи с тесной взаимосвязанностью иммунных механизмов не существует препаратов, которые бы действовали лишь на одно звено иммунитета или на один иммунологический показатель. Также утверждается, что нет исключительно иммуномодулирующих или иммунокорректирующих средств, поскольку все такие иммуотропные препараты оказывают стимулирующий эффект на иммунную систему, то есть являются иммуностимуляторами. Авторы данного подхода приходят к выводу, что при любом иммунном дефекте можно применять любое иммуотропное средство, усиливающее иммунитет.

Приверженцы другого подхода утверждают, что иммуотропные препараты можно разделить, по крайней мере, по двум признакам — по точке приложения действия на иммунный ответ и по механизму такого действия. Выделяются препараты, преимущественно действующие на фагоцитарное звено (метилурацил, полиоксидоний, липоид, галавит), на клеточное (тимоген, тималин, имунофан, эрбисол, левамизол, препараты интерферонов) и гуморальное звено приобретенного иммунитета (миелоид, спленин, продигозан, препараты иммуноглобулинов). Также различают препараты, имеющие преимущественно иммуностимулирующие (женьшень, китайский лимонник, препараты эхинацеи, манакс, максимун), иммунокорректирующие (препараты иммуноглобулинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов) и иммуномодулирующие свойства (полиоксидоний, имунофан, эрбисол). При этом утверждается, что выбор препарата должен быть четко связан с характером иммунного дефекта и направлением иммунотерапии (иммуностимуляция, иммунокоррекция, иммуномодуляция).

Каждый из подходов имеет свои преимущества и недостатки. Недостатком последнего является то, что он мало учитывает действительную тесную взаимосвязанность иммунных процессов и чрезмерно упрощенно трактует механизмы иммунотерапии. На практике часто встречаются случаи, когда, влияя на одно звено, получают результат в виде общего усиления иммунитета или даже усиления лишь других звеньев иммунной защиты при незначительной динамике первичного иммунного нарушения. С другой стороны, первый подход не учитывает важного положения: несмотря на то, что иммуотропные препараты могут приводить к общему эффекту, они имеют разную точку приложения действия, а значит, достигают результата разными путями. Избирательность действия иммуотропных препаратов подтверждается результатами последних иммунологических исследований. Так, было установлено, что иммуотропное средство полиоксидоний наиболее эффективно связывается с моноцитами и нейтрофилами и значительно хуже (меньше в 7-8 раз) с лимфоцитами. При применении электронной микроскопии было выявлено, что полиоксидоний располагается как на поверхности фагоцитов, так и в их цитоплазме. Фрагменты молекулы полиоксидония были выявлены и на поверхности лимфоцитов, однако не было зарегистрировано их внутриклеточной локализации.

Данный пример демонстрирует избирательность действия полиоксидония, который считается средством с преимущественным влиянием на фагоцитарное звено иммунного ответа.

Современный подход к применению иммуотропных средств состоит в назначении последних в соответствии с профилем их действия и природой имеющегося иммунного дефекта, однако следует ожидать изменения не только причинного показателя, но и комплексных иммунологических сдвигов, которые являются результатом реализации многочисленных взаимосвязей в функционировании иммунной системы. Несмотря на то, что каждый иммуотропный препарат имеет свою точку приложения действия на иммунную систему, нельзя выделять сугубо иммуномодулирующие, иммуностимулирующие и иммунокорректирующие средства, так как свойства последних определяются не только их химической структурой, но и дозой, и конкретным клиническим случаем. Так например, малые дозы препаратов интерферонов при преобладающей активации клеточного звена иммунитета оказывают иммуномодулирующий эффект, а высокие — иммуностимулирующий. Однако, если у больного с вирусной инфекцией отмечается преимущественная активация гуморального звена иммунитета, применение препаратов интерферонов будет обеспечивать иммунокорректирующее влияние. С другой стороны, при передозировке этих препаратов можно получить иммуносупрессорный эффект. Таким образом, не существует исключительно иммунокорректоров, иммуномодуляторов и иммуностимуляторов, а есть разные направления иммунотерапии — иммунокоррекция, иммуномодуляция, иммуностимуляция.

Таким образом, иммуотропные препараты должны назначаться с учетом клинических и иммунологических показателей в условиях клинко-лабораторного контроля влияния терапии на иммунную систему каждого конкретного пациента.

Основные принципы назначения иммуотропных препаратов:

- 1) назначение только при иммунодефицитных заболеваниях;
- 2) предварительное применение дезинтоксикационной терапии для улучшения функции элиминационных органов (ферменты, сорбенты, инфузионная терапия);
- 3) корректный выбор препарата в зависимости от степени нарушения функции того или иного звена иммунитета и стадии патологического процесса;
- 4) предварительное определение индивидуальной чувствительности к препаратам, а иногда — и к дозам препаратов *in vitro*;
- 5) расчет оптимальной дозы препарата;
- 6) определение индивидуальной схемы введения;
- 7) у детей и людей преклонного возраста необходимо соблюдение принципа медленного постепенного увеличения дозы иммуотропного препарата.

Следует указать, что помимо собственно иммуотропных препаратов многие медикаменты также могут оказывать ощутимое положительное влияние на иммунную систему (фуразолидон, пиразинамид, рибоксин, курантил, дибазол и другие). Препаратам народной медицины, физиотерапевтическим средствам,

температурно-климатическим условиям также присущ иммуотропный эффект. В последние годы в иммунологии стали широко использоваться немедикаментозные методы — магнитотерапия, электромагнитотерапия (миллиметровыми и дециметровыми волнами), ультрафиолетовое и лазерное облучение крови.

Иммуотропные препараты следует назначать в контексте имеющихся нейро-эндокринных нарушений и с учетом циркадных биоритмов организма. Иммунная система тесно связана с другими жизнеобеспечивающими системами, прежде всего, с центральной нервной и эндокринной. Центральный орган иммунной системы тимус — взаимосвязан с системой гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников — половые железы. Поэтому достичь определенного влияния на иммунную систему можно путем влияния на центральную нервную и эндокринную системы. Так, коррекция состояния гипотиреоза препаратами L-тироксина способна устранить сопутствующие иммунные расстройства, которые были связаны с гормональными нарушениями. С другой стороны, назначение седативной терапии в условиях хронического стресса может не только устранить проявления вторичной иммунной недостаточности, но и быть профилактикой развития ИДЗ.

Функциональные возможности иммунной системы (как и других систем организма) колеблются в циркадном ритме, что необходимо учитывать при назначении иммуотропной терапии. Тимус и кора надпочечников функционируют в противофазе друг к другу. Период наибольшей активности иммунной системы приходится на вечернее время. Поэтому именно вечером наиболее целесообразно введение большинства иммуотропных препаратов. Однако те иммуотропные средства, которые модулируют синтез гормонов коры надпочечников (корень солодки, женьшень, элеутерококк), след применять утром, что отвечает физиологическому периоду повышения функции коры надпочечников.

Для иммунной системы характерна четкая сбалансированность работы систем и антисистем, последовательность этапов реагирования. Поэтому, планируя лечения иммуотропными препаратами, необходимо четко определить клинико-иммунологическую стадию острого воспалительного процесса и степень нарушения иммунного механизма.

В период развития и разгара клинических проявлений целесообразно применение иммуномодулирующей или иммунокорректирующей терапии. Однако, если период разгара протекает весьма бурно и существует угроза формирования синдрома системного воспалительного ответа (см. "Имунологические аспекты сепсиса"), целесообразным является короткий курс иммуносупрессорной терапии (глюкокортикоиды, инфликсимаб). В период реконвалесценции, когда антигенная нагрузка значительно уменьшается, возможно проведение иммуностимулирующей терапии. Кроме того, именно в этот период наиболее целесообразно применять иммуотропные препараты с вакцинирующим эффектом, которые получены на основе лизатов микроорганизмов (бронхомунал, имудон, рибомунил).

В случае глубоких и запущенных иммунных дефектов возникает потребность во в/м или в/в введении иммуотропных препаратов. Если же иммунные

расстройства умеренной глубины и возникли недавно, можно ограничиться пероральным приемом лекарств.

Поскольку иммунный дефект при ИДЗ имеет стойкий характер, часто приходится проводить несколько курсов иммунотерапии с интервалами в 1-3 месяца. Направления лечения вторичной иммунной недостаточности включают те же компоненты, что и при ИДЗ, однако не предусматривают применения собственно иммуностимулирующих препаратов.

Отмена препаратов с побочным иммуносупрессорным действием. Выполнение этого требования иногда может оказать больший клинический эффект, нежели применение наиболее современного иммуностимулирующего средства. Всегда следует помнить, что неселективные нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты (особенно димедрол), сульфаниламиды, некоторые антибиотики (левомецитин, тетрациклин, изониазид), трициклические антидепрессанты, бензодиазепиновые транквилизаторы способны оказывать ощутимый иммуносупрессорный эффект. Поэтому перед началом иммунотерапии необходимо выяснить, какие именно препараты принимает больной и отменить или заменить те средства, которые провоцируют развитие иммунной недостаточности.

Назначение antimicrobных препаратов не является ключевым в лечении больных ИДЗ, поскольку в большинстве случаев воспалительные процессы вызывают условно-патогенные микроорганизмы, активация которых связана не столько с реализацией своих патогенных свойств, сколько со снижением иммунного надзора. При применении таких препаратов предпочтение следует отдавать средствам с побочной иммуномодулирующей активностью и избегать препаратов с иммуносупрессорным эффектом. В последние годы отмечается возрастание интереса к некоторым группам антибиотиков, исходя из выявленного факта своеобразного взаимодействия между ими и фагоцитами. Это взаимодействие может осуществляться как непосредственно путем проникновения препарата в фагоцитирующие клетки, так и через подготовку бактерий к фагоцитозу. К таким группам антибиотиков принадлежат:

- **производные фторхинолонов** — ципрофлоксацин (ципробай), пемфлоксацин (абактал);
- **макролиды** — эритромицин, макропен, кларитромицин, олеандомицина фосфат, рокситромицин (рулид);
- **азалиды** — азитромицин (сумамед);
- **рифампицин.**

В опытах *in vitro* было установлено, что эти антибиотики способны влиять на разные стадии фагоцитоза, причем в условиях применения в терапевтических дозах. С помощью радиоактивных изотопов выявлено, что внутриклеточная концентрация таких антибиотиков в 5-40 раз превышает внеклеточную. Выяснено, что эти антибиотики накапливаются в лизосомах, повышая при этом pH лизосомального золья и модулируя внутриклеточный транспорт кальция. По данным трансмиссионной электронной микроскопии установлено, что, **линкомицин** нарушает биосинтез полисахаридной капсулы микробов. Этот процесс сочетается с усилением фагоцитарного захвата и дальнейшего пере-

варивания патогена. Комплемент— и антителозависимый фагоцитоз усиливается антибиотиком **клиндамицином**. В мимимальной ингибирующей концентрации биологическая активность клиндамицина направлена против экспрессии бактериальных факторов вирулентности, препарат повышает чувствительность бактерий к разнообразным защитным механизмам организма человека. Поскольку применение клиндамицина усиливает функцию клеток, принимающих участие в иммунном ответе, препарат можно рассматривать как модулятор иммунной реакции организма.

Препараты ацикловира хотя и являются довольно эффективными средствами при хронических инфекциях, вызванных вирусом Herpes simplex, оказывают супрессорное воздействие на иммунную систему. Перспективными противовирусными препаратами при инфекциях, вызванных вирусами герпетической группы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, Епштейна-Барр вирус и другие), являются изопринозин и гропринозин, сочетающие прямое противовирусное действие и модулирующий эффект на клеточное звено иммунитета. Однако в последнее время накапливается все больше фактов о наиболее высокой эффективности при хронических герпесвирусных инфекциях комбинированной терапии, включающей применение специфических иммуноглобулинов и препаратов интерферонов. Различные исследователи расходятся во мнениях относительно схемы применения препаратов иммуноглобулинов при вирусных инфекциях. Существует два подхода к терапии препаратами иммуноглобулинов. В соответствии с первым, практикуется ежедневное введение дробных доз иммуноглобулинов курсом 10-12 инъекций, что отвечает принципам применения многих медикаментозных препаратов. В соответствии с другим подходом, рекомендуют всю рассчитанную дозу специфического иммуноглобулина вводить одновременно, а потом проводить терапию препаратами интерферонов (10-12 ежедневных в/м инъекций) .

Устранение метаболической иммуносупрессии. В последнее время установлено, что воспалительный процесс при посредничестве цитокинов приводит к метаболическим перестройкам в организме, которые сами по себе способны оказывать иммуносупрессорный эффект (так называемая **метаболическая иммуносупрессия**). Метаболическая иммуносупрессия связана преимущественно с нарушением деятельности ключевых элиминационных органов — печени и почек, однако часто не обнаруживается по результатам биохимических исследований крови, которые нацелены на оценку довольно "грубых" показателей метаболизма. Сегодня разработано множество препаратов метаболического действия, которые могут быть рекомендованы для применения Лгри ИДЗ (цитраргинин, глутаргин, гепасол, гептрал, орницетил, реамберин, тиотриазолин, эссенциале и прочие).

Дезинтоксикационная терапия может проводиться коротким курсом до применения иммуностропного средства и во время проведения иммунотерапии. С одной стороны, дезинтоксикационная терапия содействует устранению метаболической иммуносупрессии, а с другой — повышает эффективность иммуностимулирующего эффекта препаратов. Если применять иммуностимулирующие препараты на фоне выраженной интоксикации, можно получить

парадоксальное углубление иммунного дефекта в связи с запуском патологического апоптоза иммунокомпетентных клеток, что еще раз подтверждает важную роль предварительного этапа дезинтоксикации при проведении иммунотерапии больных ИДЗ. Возможно применение как парентеральной (коллоиды, кристаллоиды, диуретики), так и пероральной дезинтоксикации (энтеросгель, полисорб, силикс, дуфалак). Некоторые иммуностропные средства сочетают иммуномодулирующий эффект с дезинтоксикационным действием (в частности полиоксидоний, дуфалак).

Нормализация деятельности органов желудочно-кишечного тракта за счет применения ферментных, желчегонных, спазмолитических, пробиотических средств играет одну из ключевых ролей в комплексной терапии больных ИДЗ. Установлено, что для обеспечения надлежащего функционирования местного иммунитета необходим сбалансированный микробиоценоз кишечника. Нарушение такого микробиоценоза снижает иммунорезистентность не только слизистой желудочно-кишечного тракта, но и всех слизистых оболочек организма (феномен **иммунной солидарности слизистых**). Установлено также, что дисбиоз ЖКТ приводит к усиленной продукции ФНО- α фагоцитами печени, что обуславливает появление интоксикационного синдрома и метаболической **иммуносупрессии**, влияющих не только на местный, но и на системный иммунитет. Таким образом, в комплексной терапии больных ИДЗ важное место должны занимать средства, нормализующие состав микрофлоры ЖКТ (линнекс, хилак, энтерол, дуфалак).

Устранение простагландин-индуцированной иммуносупрессии. Как известно, большинство воспалительных процессов при ИДЗ имеют затяжное вялое течение. Установлено, что причиной продолжительного периода ревалесценции может быть так называемая простагландин-индуцированная иммуносупрессия, которую можно устранить путем применения нестероидных противовоспалительных средств (преимущество предоставляется селективным препаратами). Однако, если применять такие препараты в период разгара острого воспалительного процесса, то за счет снятия простагландин-индуцированной иммуносупрессии можно спровоцировать нарастание некротических изменений в очаге на фоне снижения признаков воспаления в нем. Таким образом, простагландин-индуцированную иммуносупрессию следует устранять при затяжном течении рецидивов воспалительных процессов в период регресса клинических проявлений и реконвалесценции.

Антиоксидантная, общеукрепляющая и симптоматическая терапия ИДЗ. Поскольку при хронической активации фагоцитов происходит выделение и накопление свободных радикалов большой концентрации, весьма опасных относительно повреждения не только патогена, но и собственных структур, у больных ИДЗ актуальной становится антиоксидантная терапия (витамины С и Е, тиотриазолин, комплекс Три-Ви-плюс). Конечно, для надлежащего функционирования иммунной системы необходимо сбалансированное поступление всех витаминов и микроэлементов, влияющих на обмен веществ организма человека, однако наибольшее значение имеют витамины А, Е, С, D и микроэлементы Zn, Си, Са, Mg и Se. Особенно важное место в дея-

тельности иммунной системы занимают ионы Zn, поэтому препараты цинка (например, цинктерал) некоторыми исследователями рассматриваются как иммуностропные средства с преимущественно иммуномодулирующей активностью.

Среди симптоматической терапии ИДЗ следует остановиться на принципах лечения вторичных психических расстройств. Вследствие хронического интоксикационного синдрома у больных ИДЗ часто отмечаются астено-невротические, ипохондрические и депрессивные нарушения, которые могут достигать такой степени, что требуют специального лечения. Почти все известные транквилизаторы и антидепрессанты оказывают выраженное иммуносупрессорное действие, поэтому не могут быть препаратами выбора у больных ИДЗ. Предпочтение следует отдавать средствам растительного происхождения и некоторым препаратам с побочной антидепрессивной активностью (например, ноотропу прамирацетаму, гепатопротектору гептралу).

§10. Профилактика ИДЗ

Иммунопрофилактика в широком смысле этого слова является первоочередной и важнейшей задачей клинической иммунологии.

Иммунопрофилактика включает в себя:

- **первичную профилактику** — комплекс мероприятий, направленных на исключение действия факторов, способствующих развитию ИН и ИДЗ;
- **специфическую иммунопрофилактику** — широкую вакцинацию детского населения, проводимую с целью защиты от инфекционных заболеваний путем создания иммунной прослойки;
- **неспецифическую профилактику** — мероприятия, направленные на повышение механизмов врождённой резистентности организма.

ИДЗ часто возникают на самых ранних этапах онтогенеза и вызываются следующими факторами:

- рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями;
- вредными воздействиями на беременную ядами, токсинами производственного или бытового характера;
- эндокринными нарушениями;
- психоэмоциональными стрессами.

Профилактическая вакцинация матерей от краснухи в США привела к снижению частоты ИДЗ у детей, обусловленных этим заболеванием.

Генетическое консультирование дает достоверные данные только для установлении наследственных ИДЗ. Врождённые ИДЗ диагностируются в основном по клинико-анамнестическим данным. Если в семье установлено ИДЗ, все родственники (члены семьи) должны быть иммунологически обследованы. При рождении в таких семьях ребенка необходимо провести плановые диагностические мероприятия: определение в крови из пуповины

уровня Т- и В-лимфоцитов, содержания иммуноглобулинов, активности фагоцитоза, комплемента. До получения результатов обследований ребенок должен помещаться в стерильные условия (в юозев). Параллельно проводится ультразвуковое исследование тимуса. Как альтернатива возможно применение рентгенографии органов грудной полости.

Детям с ИДЗ регулярно проводится профилактика ОРВИ. Рекомендуется широкое использование физических упражнений, ингаляций и других физиотерапевтических процедур.

Дети с ИДЗ требуют значительного внимания педиатров в плане лечения многочисленных инфекционных осложнений, раннего выявления характера иммунного дефекта и его коррекции.

Такие дети не должны посещать организованные детские коллективы, необходимо их воспитывать индивидуально.

Детям с поражением Т-звена иммунитета нельзя переливать кровь в связи с возможной реакцией "трансплантат против хозяина". Если крайне необходимо переливание крови, то ее предварительно облучают дозой 2500 Рад.

Детям с ИДЗ аденоидэктомия и тонзиллэктомия проводится лишь по строгим показаниям. Спленэктомия противопоказана в связи с возможностью присоединения дефицита фагоцитоза и В-звена иммунитета и развитием молниеносного сепсиса.

Глюкокортикоиды назначаются только в крайних случаях. Назначение антибиотиков для лечения инфекций является порой жизненно необходимым мероприятием. Выбор антибиотика и его доза идентичны таковым у обычных пациентов.

Антибиотикотерапия назначается немедленно с самого начала инфекционного процесса с посевом гемокультуры, выделений для определения природы флоры и ее чувствительности к антибактериальным средствам.

Если нет эффекта от назначения антибактериальных препаратов, необходимо помнить о грибковой, микобактериальной, вирусной или протозойной инфекции. Всегда необходим точный микробиологический диагноз.

Всем детям при уровне $CD4 < 25\%$ Т-лимф от общего количества лимфоцитов или в случаях пневмоцистной пневмонии назначаются пентамедин и дапсон.

Амантадин назначается при гриппе, при ветрянке — ацикловир, при РС-инфекции и парагриппе — аэрозоль рибавирина. При ветряной оспе также целесообразно применение донорского иммуноглобулина.

Инфекционные агенты, поступающие в организм в большом количестве и на протяжении продолжительного времени, могут вызвать **антиген-индуцированную иммуносупрессию**. Особенно следует отметить патогены, содержащие суперантигены, поскольку последние часто становятся причиной патоген-индуцированной иммуносупрессии макроорганизма. К таким патогенам принадлежат стафилококки, стрептококки, *Candida albicans*, *Helicobacter pylori*. При наличии иммуносупрессии (неспецифической или специфической) стимулирующая иммунотерапия чаще всего не дает желательного эффекта. Следует отметить, что состояние иммуносупрессии возникает преимущественно

но именно у детей раннего возраста в связи с особенностями их иммунного статуса. Адекватное устранение иммуносупрессии, индуцированной патогеном, состоит в применении препаратов специфических или неспецифических иммуноглобулинов. Своевременное проведение иммуноглобулинотерапии при антиген-индуцированной иммуносупрессии является профилактикой более серьезных иммунологических нарушений, которые могут стать основой для развития приобретенного иммунодефицитного заболевания.

Как известно, введение иммуноглобулина может привести к снижению продукции собственных антител. Однако при параллельном применении индометацина коротким недельным курсом в субфармакопейной дозе имеет место стимуляция антителогенеза в условиях иммуноглобулинотерапии. Следует отметить, что антиген-индуцированная иммуносупрессия при поражениях, обусловленных *St. aureus*, *C. albicans* и *H. pylori*, часто сочетается с гистамин-индуцированной иммуносупрессией, что требует дополнительного назначения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

При рецидивирующей инфекции использование этиотропных средств с профилактической целью не только не эффективно, но и вредно. В таких случаях для профилактики рецидивов следует провести коррекцию выявленных иммунных дефектов. При этом необходимость применения средств этиотропного направления возникает лишь при очередном обострении инфекционного процесса.

При стресс-индуцированном иммунодефицитом заболевании страдает, прежде всего, функция естественных киллеров. В таких случаях для предупреждения серьезных иммунных расстройств показаны проведение психотерапевтического лечения (устранение этиологического фактора) и применение дибазола для повышения активности естественных киллеров.

Из лечебных средств, которые могут привести к иммунологическим расстройствам, в практике наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, антибиотики и антигистаминные препараты (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов). Для профилактики иммунодефицитных заболеваний необходимо придерживаться четких показаний к назначению приведенных средств, рекомендованного дозирования и срока применения препарата при разной патологии.

При развитии воспалительных очагов (например, ангины или артрита) клиницисты с первых дней заболевания назначают нестероидные противовоспалительные средства. Тем не менее, такое назначение обычно содействует усилению некротических изменений в очаге инфекции, поскольку нестероидные противовоспалительные средства симают так называемую **простагландин-индуцированную иммуносупрессию**, направленную на ограничение самоповреждения при воспалении. Для избежания усиленной альтерации необходимо назначать десупрессорную терапию только после санации очага этиотропными средствами. С другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных препаратов обосновано в фазе реконвалесцентного субфебрилитета (особенно при вирусных инфекциях), поскольку они симают неоправданную в этом периоде простагландин-индуцированную им-

муносупрессию, предупреждая присоединение инфекционных (грибковых, бактериальных) осложнений.

Среди антибактериальных средств наиболее выраженный иммуносупрессорный эффект оказывают тетрациклин и левомицетин. Рифампицин способен угнетать функциональную активность макрофагов. С другой стороны, пипразинамид и фуразолидон усиливают фагоцитоз. Эти препараты можно назначать коротким курсом в случаях незавершенного фагоцитоза, поскольку они улучшают условия слияния фагоцитарных вакуолей с лизосомами.

Метаболиты сульфаниламидных препаратов конкурентно связываются с альбуминами плазмы крови, уменьшая дезинтоксикационную роль последних при воспалении. Поэтому сульфаниламиды следует применять на фоне адекватной дезинтоксикационной терапии. Следует обратить внимание на лимфопрولیферативный эффект сульфаниламидных средств. Он может быть полезным для стимуляции иммунного ответа при условии высокого нейтрофилёза. В то же время, у детей раннего возраста лимфоциты преобладают в формуле крови, поэтому избыточная стимуляция этого звена легко приводит к срыву компенсаторных механизмов и развитию лимфопрولیферативных заболеваний. В связи с этим считается недопустимым назначение сульфаниламидов у иммунологически скомпрометированных детей до завершения второго перекреста в формуле крови.

При проведении этиотропной терапии следует учитывать, что далеко не каждый микроорганизм, выделенный микробиологическими методами из материала больного (мокрота, слюна и др.), является истинным этиологическим фактором заболевания. Лишь бактерии, которые осуществили адсорбцию на поверхности эпителиальных клеток, проявляют свои патогенные свойства. Если выделяются микроорганизмы, не осуществляющие фиксации на клетках макроорганизма, то положительное бактериологическое исследование не является достоверным доказательством этиологической роли данного патогена в развитии инфекционного заболевания.

В клинической практике прочно утвердилась традиция включать в комплекс терапии любого воспалительного процесса антигистаминные средства. Известно, что гистамин является медиатором аллергических реакций, тем не менее его биологическая роль не ограничивается указанным эффектом и является намного шире. Гистамин — скорее физиологический регулятор тканевого и иммунологического гомеостаза, чем простой медиатор аллергии.

Установлено, что одной из наиболее мощных внутриклеточных регуляторных систем организма является аденилатциклазная система. Гистамин — эффективный регулятор активности этой системы. При этом он выполняет следующие биологические функции: активирует симпатoadреналовую систему, влияет на секреторную функцию желудочно-кишечного тракта, регулирует всасывание питательных веществ в кишечнике, поддерживает оптимальную микроциркуляцию в легких и обеспечивает адекватный уровень легочной вентиляции. Вместе с тем, гистамин играет важную роль в реакции кожи на повреждение. При посредничестве ЦНС он принимает участие в терморегуляции и влияет на синтез пролактина, вазопрессина, АКТГ и гормонов коры надпочечников.

чечников. Кроме того, гистаминэргические тракты ответственны за состояние бодрствования организма.

Таким образом, гистамин — это физиологический регулятор и универсальный индуктор многих важнейших процессов.

Итак, антигистаминные препараты не только угнетают действие гистамина как воспалительного медиатора, но и блокируют все другие его биологические функции. Поэтому назначение антигистаминных препаратов должно быть четко обоснованным, поскольку может привести к неблагоприятным последствиям. Так, при хеликобактерной инфекции блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов могут усилить язвообразование, поскольку снимают **гистамин-индуцированную иммуносупрессию**, усиливая воспаление в месте пребывания патогена.

§11. Вакцинация пациентов с ИДЗ

В борьбе с управляемыми инфекциями наиболее важную роль играют эффективные меры вакцинации. Достичь поставленной цели возможно при условии индивидуального подхода к вакцинальному процессу. Вакцинация может не повлечь за собой иммунного ответа, если перед вакцинацией ребенок получил γ -глобулин или плазму.

Следует учитывать следующие положения при проведении вакцинации детей с различными дисфункциями иммунной системы:

1. Пациенты с тяжелыми клеточными и/или комбинированными ИДЗ не должны вакцинироваться живыми вакцинами в связи с риском развития тяжелых осложнений и вакцино-индуцированных инфекций.
2. Дети, имеющие ИДЗ преимущественно клеточного звена, не вакцинируются:
 - вакциной БЦЖ;
 - живыми вирусными вакцинами (живая коревая вакцина, живая краснушная вакцина, живая паротитная вакцина). В то же время эти дети могут вакцинироваться против дифтерии (АДС), полиомиелита.
3. Дети, имеющие агаммаглобулинемию (синдром Брутона), не должны вакцинироваться живой оральной полиомиелитной вакциной, поскольку у них могут наблюдаться вакцино-ассоциированный полиомиелит (паралитические проявления) и длительное выделение полиовирусов из кишечника.
4. Туберкулиновые тесты всем детям с ИДЗ проводятся каждые 2 года.
5. Вакцинация против гриппа показана родным пациента ежегодно.
6. Пациентов с ИДЗ необходимо всячески защищать от контакта с инфекционными больными, в том числе, с больными ОРВИ.
7. Всем пациентам с ИДЗ иммунизация проводится на фоне общеукрепляющей терапии, стимуляторов интерфероногенеза (например, дибазол).
8. При контакте пациента, имеющего ИДЗ, с больным ветряной оспой необходимо ввести 2 дозы донорского иммуноглобулина.

Особенности вакцинации пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани:

1. Пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани за Ю-15 дней до и 30-40 дней после прививки проводят противорецидивную противовоспалительную терапию.
2. Если пациент получал базисную терапию не менее 6-ти месяцев, назначение других препаратов не требуется.
3. При длительности ремиссии более 1-го года используют только общеукрепляющие средства.
4. Если пациент не осматривался соответствующим специалистом более 1-го года, назначают лабораторные обследования (общий анализ крови, определение С-реактивного белка, белковых фракций и т.д.).

Особенности вакцинации пациентов с аллергическими заболеваниями:

1. Больным бронхиальной астмой за 5-7 дней до и 7-10 дней после вакцинации увеличивают дозу поддерживающей курсовой терапии.
2. При тяжелых формах дополнительно назначаются антигистаминные препараты.

Вакцинация пациентов с онкологическими заболеваниями:

1. Пациентам с онкологическими заболеваниями вакцинация показана только спустя 1 год после операции, химиотерапии или лучевой терапии.
2. Вакцинация пациентов групп риска должна проводиться строго индивидуально, под контролем иммунолога-консультанта и при соответствующей подготовке.

Резюме

Дисфункции иммунной системы — наиболее частая патология, с которой приходится сталкиваться клиническому иммунологу. Трудность выявления ИДЗ состоит в том, что последние не имеют каких-либо специфических симптомов, а проявляются в виде "масок" других заболеваний. Поэтому необходима определённая настороженность при выявлении ИДЗ. Целесообразно широкое использование клиничко-лабораторных критериев иммунодефицитных заболеваний в клинической практике врачей общего профиля. Ниже приведена синдромальная характеристика иммунодефицитных заболеваний (табл. 33). Хотя в таблице приведены лишь наследственные формы ИДЗ, следует учитывать, что на практике гораздо чаще встречаются **фенокопии наследственных заболеваний** — врождённые или приобретённые ИДЗ, имеющие аналогичную клиничко-иммунологическую характеристику, но не передающиеся по наследству.

Таблица 33. Синдромальная характеристика наследственных ИДЗ

<p>1. Рецидивирующие респираторные заболевания (бронхиты, пневмонии)</p> <p>Агаммаглобулинемия (синдром Брутона) Дефицит IgG Дефицит IgA Общий переменный иммунодефицит Синдром Гуда Синдром Незелофа "Швейцарский" тип тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД) Синдром "голых лимфоцитов" Синдром Оменна Синдром Мак-Кьюзика Синдром Ди-Джорджи Синдром Луи-Барр Дефицит пуриноклеозидфосфорилазы Оротацидурия</p>
<p>2. Диарейя</p> <p>Швейцарский вариант ТКИД Синдром Незелофа Лимфангиоэктазия кишечника Дефицит IgA Дефицит секреторного IgA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Общий переменный иммунодефицит <p>Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия Агаммаглобулинемия Брутона Дефицит аденозиндезаминазы Дефицит пуриноклеозидфосфорилазы Болезнь Швахмана Хронический гранулематоз Болезнь Оменна</p>
<p>3. Сепсис</p> <p>Ретикулярная дисгенезия Швейцарский тип ТКИД (БЦЖ-сепсис) Синдром Незелофа Брутоновская агаммаглобулинемия Гипер-IgM синдром болезнь Костмана Синдром Чедиака-Хигаси Хронический гранулематоз</p>
<p>4. Экзема</p> <p>Синдром Вискотта-Олдрича Синдром Литгерера-Сиве Синдром Незелофа Агаммаглобулинемия Брутона Хронический гранулематоз Синдром Джоба</p>

5. Кандидоз
Слизисто-кожный кандидоз Швейцарский тип ТКИД Дефицит аденозиндезаминазы Дефицит витамина Н (биотина) Энтеропатический акродерматит Синдром коротконогих карликов
6. Задержка роста и развития
• Синдром ШБлума Синдром "голых лимфоцитов" Оротацидурия Дефицит витамина Н (биотина) Энтеропатический акродерматит Болезнь Швахмана
7. Гепатоспленомегалия
Общий переменный иммунодефицит Энтеропатический акродерматит Синдром Летгерера-Сиве Синдром Оменна Гипер-IgM синдром Дефицит IgG Циклическая нейтропения Синдром Чедиака-Хигаси Хронический гранулематоз
8. Лимфаденопатия
Синдром Оменна Синдром Летгерера-Сиве Синдром Чедиака-Хигаси
9. Лимфадениты
Синдром Незелофа Хронический гранулематоз
10. Геморрагический синдром (телеангиэктазии)
Синдром Вискотта-Олдрича Синдром Луи-Барр
11. Гипоплазия лимфоидной ткани
Ретикулярная дисгенезия
12. Гиперпигментация
Энтеропатический акродерматит
13. Алопеция
Швейцарский тип ТКИД Дефицит витамина Н (биотина) Синдром Оменна Слизисто-кожный кандидоз

14. Судороги

Синдром Ди-Джорджи
Дефицит витамина Н (биотина)
Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы

15. Атаксия

Дефицит витамина Н (биотина)
Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы
Синдром Луи-Барр

КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГИИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИИ

§1. Определение понятия аллергия, классификация и стадии аллергических реакций

За последние десятилетия во всех странах мира отмечается усиление действия на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, что приводит к увеличению частоты аллергических реакций и заболеваний. Следует отметить, что учащаются также псевдоаллергические реакции, которые необходимо дифференцировать с аллергическими.

Благодаря значительным достижениям фундаментальной и прикладной иммунологии произошли существенные изменения в понимании понятия "аллергия", которое было введено австрийским педиатром Пирке ещё в 1906 году. На сегодняшний день аллергическими принято считать только те реакции, в которых имеет место иммунологическая стадия.

Аллергия - иммунопатологическая реакция организма на вещества антигенной или гаптенной природы (аллергены), сопровождающаяся нарушением структуры и функции собственных клеток, тканей, органов и систем.

Аллергические заболевания возникают в результате срыва иммунорегуляторных механизмов и могут рассматриваться как иммунодефицитные заболевания, обусловленные, прежде всего, недостаточностью клеточного звена иммунитета (преимущественно Т— лимфоцитов, выполняющих супрессорную функцию).

Наибольшее распространение получила классификация типов аллергических реакций по Желлу и Кумбсу, основанная на патогенетическом принципе. На сегодняшний день сами авторы признали, что предложенная ими классификация описывает основные типы вполне нормальных иммунных реакций. Лишь их необоснованная гиперактивация может приводить к самоповреждению.

В течении каждого типа реакций различают три стадии:

- 1. иммунологическая** (распознавание антигена и формирование специфических иммунных факторов — антител или иммуноцитов);
- 2. патохимическая** (действие многочисленных медиаторов, высвобождающихся вследствие реализации иммунологической стадии);
- 3. патофизиологическая** (нарушения функций органов и тканей, которые проявляются теми или иными клиническими симптомами).

Таким образом, проявления патофизиологической стадии, с которыми сталкивается клиницист при осмотре больного, является лишь "вершиной айсберга" тех многочисленных сложных преобразований, происходящих на протяжении иммунологической и патофизиологической стадий. Следует отметить, что каждый тип иммунных реакций имеет специфический механизм первой стадии, однако течение патохимической и патофизиологической стадий у них одинаковое.

§2. Атопические (истинные аллергические) реакции

Атопия — иммунопатологические реакции, опосредованные специфически IgE и тучными клетками. В связи с высокой скоростью развития патологического процесса атопические реакции раньше называли гиперчувствительностью немедленного типа (ГНТ).

Механизм. Для развития атопической реакции необходимо взаимодействие антигена с антителами (АТ), которые относятся к иммуноглобулинам класса E. На этапе **сенсibilизации** в результате распознавания аллергена синтезируются специфические IgE, которые фиксируются на мембране тучных клеток и базофилов. При этом они связываются своими Fc-учатками с так называемыми **высокоаффинными рецепторами к Fc-фрагменту IgE (Fcε-RI)**. Известно, что высокоаффинные рецепторы находятся именно на мембранах тучных клеток и базофильных гранулоцитов. В последнее время они также обнаружены на клетках Лангерганса и эозинофилов.

Так называемые **низкоаффинные рецепторы к IgE (Fcε-RII)** экспрессируются на мембранах лимфоцитов, тромбоцитов, эозинофилов и дендритных клеток. Благодаря этим рецепторам осуществляется IgE-зависимое высвобождение медиаторов воспаления указанными клетками. Установлено, что ИЛ-4 усиливает экспрессию низкоаффинных рецепторов к IgE.

При повторном попадании в организм аллергена (**иммунологическая стадия реакции**) происходит его взаимодействие с IgE, фиксированными на базофилах и тучных клетках. Причем, для полноценной передачи сигнала внутрь клетки необходимо перекрёстное связывание Fab-фрагментов двух смежных молекул IgE одним аллергеном. Активация указанных клеток сопровождается их **дегрануляцией** — высвобождением содержимого цитоплазматических гранул во внеклеточную среду. Важно отметить, что процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны, поэтому клетка-продуцент сохраняет свою жизнеспособность. После этого начинается патохимическая (медиаторная) стадия патологического процесса.

Различают острую (раннюю) и позднюю фазы патохимической стадии аллергической реакции первого типа. В развитии острой стадии играют роль биологически активные вещества (БАВ), непосредственно высвобождаемые из базофилов и тучных клеток: **гистамин, гепарин, лейкотриены** (в том числе медленно реагирующая субстанция анафилаксии [MPC-A]), **факторы хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов** и др. Эти биологически активные вещества воздействуют на капиллярную стенку, вызывая развитие реакции воспаления. Как следствие

возникает гиперемия ткани, местный отек, зуд, спазм бронхов, артериальная гипотензия (вплоть до коллапса и шока).

Поздняя фаза аллергической реакции, развивающаяся через 4-12 часов после острой, характеризуется вовлечением в патологический процесс эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов. Указанные клетки привлекаются в очаг факторами хемотаксиса, высвобождаемыми в ранней фазе. Важным этапом развития поздней фазы является прилипание этих клеток к эндотелию и последующая трансэндотелиальная миграция, обусловленные усилением экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии. Прибывшие клетки начинают продуцировать факторы агрессии: **свободные радикалы** и **протеолитические ферменты** (нейтрофилы и макрофаги), **тромбоцитаактивирующий фактор**, **главный основной белок**, **катионные белки**, **пероксидазу** (эозинофилы). Указанные факторы агрессии предназначены для уничтожения микроорганизмов (живых систем). Поскольку аллергены в основном являются биологически инертными структурами (частицы пыли, пыльца растений, элементы дыма и др.), весь агрессивный потенциал активированных клеток обрушивается на собственные ткани, т.е. происходит аутоповреждение.

Эозинофилы играют двойную роль в реализации atopических реакций. С одной стороны, они выделяют гистаминазу (расщепляет гистамин), арилсульфатазу В (расщепляет лейкотриены) и фосфолипазу D (инактивирует тромбоцитаактивирующий фактор), чем препятствуют дальнейшему развитию острой фазы. С другой стороны, факторы агрессии, продуцируемые эозинофилами, способствуют развитию симптомов поздней фазы. Следует отметить также выработку эозинофилами цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4 и др.), которые способствуют синтезу IgE и созреванию тучных клеток. Исходя из этого можно предположить, что эозинофилы являются своеобразными регуляторными клетками, определяющими стадийность патологического процесса при atopии.

Клиническая картина первого типа реакций может выражаться в виде анафилактического шока, atopической бронхиальной астмы, крапивницы, atopического ринита и конъюнктивита, atopического дерматита, отека Квинке и др. Принципиальная схема инициации подобных реакций представлена на рис. 48.

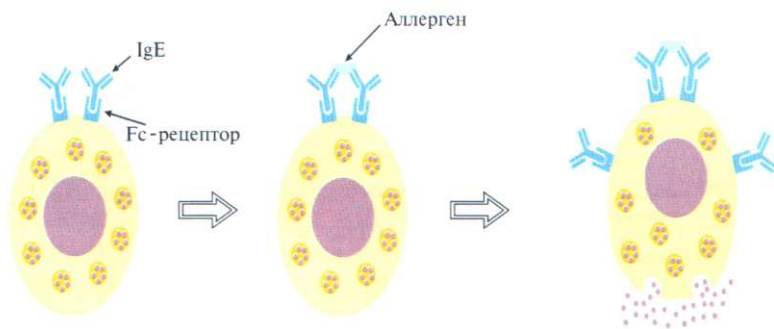


Рис. 48. Принципиальная схема инициации atopических реакций.

На рисунке показано, как в результате перекрестного связывания аллергеном двух смежных молекул IgE происходит активация тучной клетки и её дегрануляция. В результате активации клетка начинает продуцировать провоспалительные лейкотриены, а при дегрануляции в тканевую жидкость высвобождаются гистамин и гепарин.

У клиницистов сложилось ошибочное мнение о патологической сущности иммуноглобулинов класса E. На самом же деле IgE играют важнейшую физиологическую роль в механизмах иммунной защиты и только у некоторых предрасположенных лиц становятся посредниками иммунопатологических реакций. Механизм синтеза IgE идентичен таковым для иммуноглобулинов других классов. При этом установлено, что способность продуцировать подобные антитела появилась лишь на самых высоких ступенях эволюции. В норме IgE обнаруживается в сыворотке крови и в различных секретах: слюне, мокроте, желудочном соке и др. Концентрация его значительно ниже, чем других иммуноглобулинов, и в сыворотке крови обычно не превышает 0,02-0,03 г/л. Период полураспада IgE составляет около 2-х дней. Наибольшее количество плазматических клеток, продуцирующих IgE, находится в миндалинах и аденоидах, т.е. в пограничных иммунных органах.

Основная физиологическая функция этого иммуноглобулина состоит в защите слизистых оболочек от микробного вторжения. Если инфекционный агент преодолевает барьер, образуемый секреторными IgA, он связывается со специфическими IgE-антителами, в результате чего образуется иммунный комплекс (эффект нейтрализации). Образованные комплексы могут захватываться дендритными клетками и макрофагами, где разрушаются. Кроме того, IgE при связывании с соответствующими антигенами приобретают возможность фиксироваться на мембранах тучных клеток и вызывать в последующем их дегрануляцию. Гистамин, высвобожденный при дегрануляции, вызывает локальное расширение сосудов и увеличение их проницаемости, что способствует быстрому поступлению в очаг защитных факторов из плазмы крови (комплемента, нейтрофилов, макрофагов, антител и др.). Кроме того, IgE является главным иммуноглобулином в защитных реакциях от гельминтов.

При атопии уровень IgE, как правило, значительно повышен, что позволяет использовать его количественное определение в качестве информативного диагностического теста. В последнее время получены данные, что IgE, синтезируемый лицами с atopическими заболеваниями, может быть функционально отличным от IgE, определяемого у практически здоровых лиц.

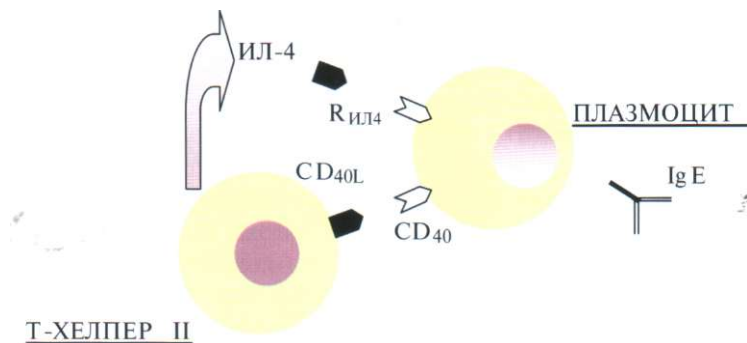


Рис. 49. Механизм переключения плазматической клетки на синтез IgE.

На рисунке показано, что для переключения плазматической клетки на синтез IgE необходимо получение двух сигналов. Первый сигнал — воздействие ИЛ-4, второй — непосредственный контакт с Т-хелпером 2 типа (взаимодействие молекул CD40 и CD40L).

Синтез IgE — это Т-зависимый процесс. Основным интерлейкином, участвующим в переключении плазматических клеток с синтеза IgM на IgE, является ИЛ-4 (продукт Т-хелперов 2-го типа). Помимо действия ИЛ-4, необходим прямой контакт между плазматической клеткой и Т-хелпером 2 типа, заключающийся во взаимодействии молекул CD40 и CD40L (рис. 49).

Кроме ИЛ-4, Т-хелперы 2-го типа вырабатывают также ИЛ-3, ИЛ-5 и ИЛ-10. ИЛ-3 и ИЛ-5 необходимы для развития и активации тучных клеток и эозинофилов, обеспечивающих реализацию патохимической и патофизиологической стадий атопической реакции. При этом γ -интерферон, продуцируемый Т-хелперами 1-го типа, угнетает синтез IgE и способствует синтезу IgG (т.е. γ -ИФН и ИЛ-4 действуют как антагонисты). Поддержание уровня синтеза IgE зависит также от действия других интерлейкинов (в частности, ИЛ-5 и ИЛ-6).

Таким образом, осуществление атопических реакций происходит в результате преимущественной активации Т-хелперов 2 типа и на фоне высокого содержания ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6. Эти данные можно использовать для диагностики атопических реакций, хотя они являются недостаточно специфичными, так как преимущественная активация Т-хелперов 2 типа происходит и при нормально протекающем иммунном ответе.

§3. Цитотоксические реакции

Цитотоксическими называются реакции повреждения, осуществляемые при посредничестве IgG или IgM. Антигенами в подобных реакциях являются компоненты цитолеммы клеток или вещества, фиксированные на ее поверхности (бактериальные токсины, лекарственные препараты и др.). Такие реакции могут быть **физиологическими** и **патологическими**. В норме цитотоксические реакции принимают участие в обеспечении обычных иммунных реакций, например, против внутриклеточных микробов, гельминтов. Однако при появлении в организме чужеродных (при гемотрансфузии, трансплантации органов и тканей) или генетически измененных собственных клеток (присоединение лекарств, экологических загрязнителей), этот защитный механизм становится патологическим, и реакция из иммунной переходит в разряд иммунопатологических.

Механизм. Эффекторным механизмом цитотоксических реакций чаще всего является система комплемента. Антитела взаимодействуют со специфическими антигенами, содержащимися на мембранах клеток, своими Fab-фрагментами. При этом Fc-фрагменты остаются свободными и способны активировать систему комплемента по классическому пути. В результате этого образуются цитотоксические мембранатакующие комплексы (C6-C7-C8-C9), разрушающие клетку-мишень по механизму осмотического лизиса (рис. 50). Помимо комплемент-зависимых, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Повреждающее действие при этом может быть обуслов-

лено фагоцитозом опсонизированных антителами клеток или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью (АЗКОЦ).

Особенностью этого типа реакций является локализация патологического процесса (цитоллиза) в определенном органе-мишени. При этом за пределы разрушенных клеток выходят лизосомальные и цитоплазматические ферменты (протеазы, фосфолипазы, гидролазы и др.), а также высвобождаются медиаторы воспаления — фактор активации тромбоцитов, кинины, эйкозаноиды (лейкотриены, простагландины). Синтез провоспалительных веществ является своеобразной реакцией клетки на повреждение. Таким образом, наряду с прямым цитотоксическим действием комплемента и фагоцитов, поражение тканей связано с действием агрессивных ферментов и медиаторов воспаления.

Как отмечалось выше, указанным реакциям характерна локальность течения и тканевой или органной тропизм. Этот тип реакций лежит в основе многих аутоиммунных заболеваний (например, при тиротоксикозе, миастении гравис и др.).



Рис. 50. Принципиальная схема реализации реакций цитотоксического типа.

На рисунке показано, что иммунной системой распознаются как антигены поверхностные молекулы собственной клетки. Такие поверхностные молекулы имеют чужеродную природу (фиксировавшиеся микробные продукты, лекарственные препараты) или являются модифицированными собственными структурами (например, вследствие мутации). В результате специфического распознавания синтезируются иммуноглобулины класса М и G, которые "визуализируют" антигены для фагоцитов и комплемента. Повреждение клетки-мишени (цитоллиз) обусловлено вовлечением указанных факторов.

§4. Иммунокомплексные реакции

Иммунокомплексными называются реакции, опосредованные иммуноглобулинами G и M, связывающими свободные антигены, которые циркулируют в плазме крови (рис. 51). Такие реакции могут быть **физиологическими** и **патологическими**. В норме за счёт формирования иммунных комплексов нейтрализуется широкий круг патогенов и их продуктов, циркулирующих в сыворотке крови. В то же время, этот тип иммунопатологических реакций является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной аллергии, аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, системные васкулиты и др.).

Механизм. Комплексы антиген-антитело (АГ-АТ), образуемые в сосудистом русле, фиксируются на мембранах эндотелиальных клеток в случае изменения поверхностных свойств последних. Комплексы АГ-АТ, которые связались с мембранами клеток, активируют систему комплемента, компоненты которого имеют хемотаксические свойства по отношению к фагоцитам (С4b, С5b) или приводят к высвобождению воспалительных медиаторов (С3а, С4а, С5а — гистамина, а С2b — кининов). Это вызывает развитие острой воспалительной реакции. При фагоцитозе или действии высвобожденных факторов агрессии (свободных радикалов, токсических перекисей) повреждаются как иммунные комплексы, так и клеточные мембраны, на которых локализируются эти комплексы. Вследствие разрушения клеток высвобождаются агрессивные лизосомальные и цитоплазматические ферменты и новые порции медиаторов воспаления. Наибольшее повреждение при иммунокомплексных реакциях возникает в эндотелии капилляров, что может осложниться крайне опасным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

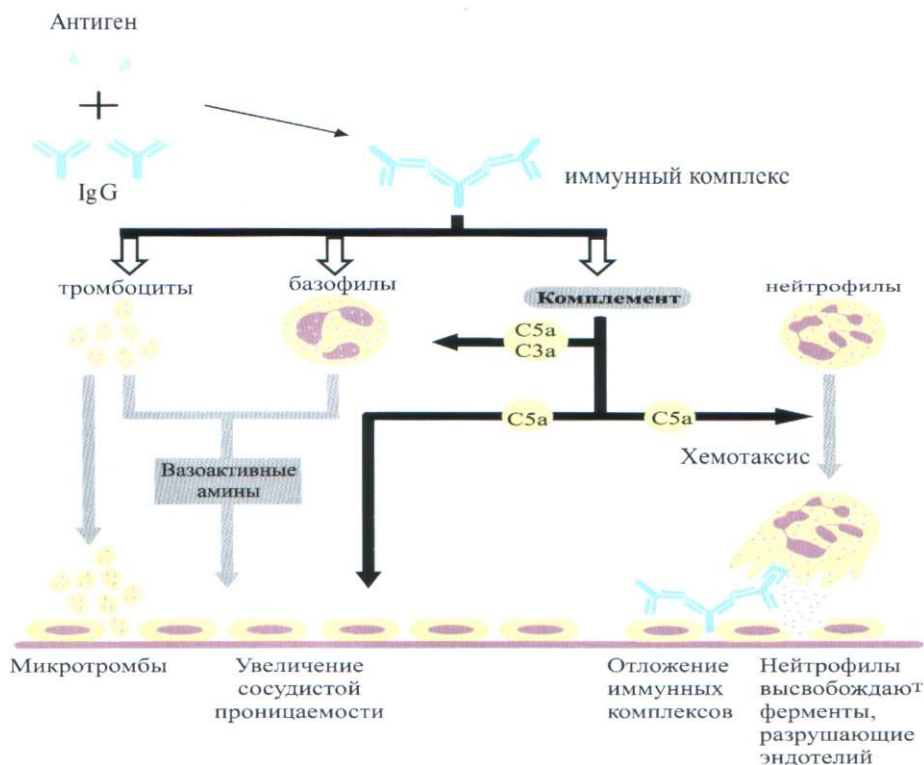


Рис. 51. Принципиальная схема реализации иммунопатологических реакций третьего типа. На рисунке показано, что специфические антитела класса G связываются с антигенами, циркулирующими в плазме крови. Вследствие указанного взаимодействия образуются иммунные комплексы, фиксирующиеся на мембранах эндотелиальных клеток и приводящие к активации тромбоцитов, комплемента, базофильных гранулоцитов, нейтрофилов.

§5. Клеточные реакции

Клеточные иммунопатологические реакции ранее называли гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ). Иммуноглобулины в этих реакциях принимают ограниченное участие. Развитие иммунопатологических клеточных реакций обусловлено чрезмерно выраженными механизмами защиты от внутриклеточных патогенов, которые реализуются при посредничестве Т-хелперов 1 типа. Последние обеспечивают вовлечение в патологический процесс цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, которые и выступают как эффекторные факторы (рис. 52).

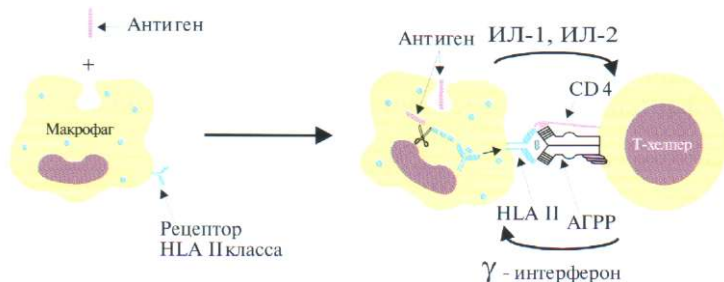


Рис. 52. Принципиальная схема инициации клеточных иммунных реакций.

На рисунке показано, что при клеточных иммунных реакциях антигенпрезентирующие клетки представляют пептид антигена Т-хелперам, что вызывает активацию последних и дифференциацию преимущественно в Т-хелперы 1 типа. В последующем образованные Т-хелперы 1 типа способствуют созреванию антигенспецифических Т-киллеров и вызывают армирование макрофагов. Указанные клетки выступают в качестве эффекторного звена клеточных реакций.

Как защитные реакции ГЗТ эффективны при туберкулезе, сифилисе, лепре. Патологические клеточные реакции вследствие интенсивного уничтожения цитотоксическими Т-лимфоцитами зараженных вирусом клеток могут проявляться кожными сыпями и лихорадкой (при кори, ветряной оспе и др.). Реакции ГЗТ обуславливают развитие контактного аллергического дерматита, играют роль в отторжении трансплантатов и развитии некоторых аутоиммунных заболеваний (например, демиелинизирующих болезней нервной системы, ревматоидного артрита и др.).

Механизм. Вследствие взаимодействия пептидов антигена со специфическими рецепторами Т-хелперов 1 типа развивается активация и пролиферация Т-клеток с цитотоксическими свойствами (Т-киллеров). Последние проявляют агрессивные свойства по отношению к клеткам, несущим на поверхности специфический антиген в комплексе с молекулами HLA I. Реакция опосредуется цитокинами Т-хелперов 1 типа (ИЛ-2 и ИФН- γ). Кроме того, sensibilizированные Т-хелперы 1 типа (так называемые Т-лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа) высвобождают лимфокины (ФНО- β , ИЛ-2,

ИФН- γ), которые активируют и привлекают в очаг макрофаги. Армированные макрофаги приводят к деструкции клеток, содержащих внутриклеточные патогены, а также фагоцитируют патогены, высвобожденные при разрушении этих клеток. Непосредственными факторами агрессии выступают свободнорадикальные и токсические соединения (гидроксильный радикал, супероксид-анион, синглетный кислород, перекись водорода), а также гидролитические ферменты и антиметаболиты ("нутриенты", авитамины).

При осуществлении клеточных иммунных реакций возможно развитие гранулематозного процесса. Гранулёмы формируются преимущественно из армированных макрофагов в случае высокой резистентности патогена к их факторам агрессии. Цитокинами, при посредничестве которых происходит образование гранулематозных скоплений, являются МИФ и ИФН- γ .

При многих заболеваниях можно одновременно обнаружить патогенетические механизмы различных типов приведённых реакций. Так, в развитии атопической бронхиальной астмы участвуют механизмы первого и второго типов реакций, а при аутоиммунных заболеваниях — второго, третьего и четвертого. В настоящее время считают, что большинство аллергических реакций протекает по I, реже — IV типу. В то же время, в основе аутоиммунных заболеваний лежат II, III и IV типы иммунопатологических реакций.

§6. Диагностика атопических заболеваний.

Давно известно, что аллергические заболевания или склонность к их развитию наследуются. Этот факт до нашего времени остается одним из важнейших диагностических критериев и позволяет заподозрить аллергический генез патологии.

Атопия (иммунопатологические реакции I типа) характеризуется очень высоким коэффициентом наследования (72-78%), что приближает ее к моногенно наследуемым заболеваниям. Синтез специфических IgE достаточно четко коррелирует с наличием определенных разновидностей HLA-антигенов I класса. В частности, особенно часто отмечается фенотип HLA B7, DR2. Менее выраженной является связь системы HLA с содержанием общего IgE. Она обнаруживается лишь у больных с высоким уровнем общего IgE. Одним из возможных механизмов реализации связанной с системой HLA предрасположенности к атопическим заболеваниям может быть контроль уровня и функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Изучается связь системы гистосовместимости и преобладания функции Т-хелперов 1-го или 2-го типа. Показано, что у людей, предрасположенных к атопии конституционально преобладает функция Т-хелперов 2-го типа. Однако, кроме генетической предрасположенности, важна роль факторов окружающей среды. На сегодняшний день изучено влияние некоторых из них на функцию Т-хелперов 1-го и 2-го типа (табл. 34).

Таблица 34. Некоторые причины избирательной активации Th1 и Th2

Природа антигена	Гельминты и аллергены вовлекают Т-хелперы 2-го типа. Внутриклеточные антигены — Т-хелперы 1-го типа. Специфическая иммунотерапия сдвигает баланс в сторону Т-хелперов 1-го типа
Наследственные факторы	У предрасположенных к аллергии людей повышена функция Т-хелперов 2-го типа, что приводит к повышенной продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и IgE
Факторы среды обитания	Поллютанты (выхлопные газы, табачный дым и др.) усиливают функцию Т-хелперов 2-го типа и продукцию IgE
Изменение структуры инфекционных заболеваний	Вирусные и бактериальные антигены способствуют активации макрофагов и продукции ИЛ-12. Последний сдвигает дифференцировку Т-хелперов 0 в сторону Т-хелперов 1-го типа и тормозит созревание Т-хелперов 2-го типа
Влияние лекарственных препаратов и пищевых добавок	Некоторые из них способны повышать функцию Т-хелперов 2-го типа и продукцию IgE

Важным является вопрос о прогнозировании риска развития аллергических заболеваний у детей, особенно в случаях отягощенного семейного анамнеза. Одним из маркеров предрасположенности к атопии считался повышенный уровень IgE в пуповинной крови новорожденных. Однако в работах последних лет более целесообразным считают определение уровня УИФН в пуповинной крови как одного из прогностических маркеров атопии. Известно, что его снижение свидетельствует о высокой вероятности развития аллергической патологии.

Анализ родословной дает возможность оценить степень риска возникновения аллергического заболевания. Этот риск возрастает при увеличении количества родственников ребенка, которые страдают аллергической патологией.

К основным диагностическим критериям относят также аллергологические и иммунологические.

1. Аллергологические критерии. В последние годы в аллергологии используется комплекс методов, включающих кожные тесты, провокационные пробы, аллергологические тесты *in vitro*: РАСТ, реакция Праустница-Кюстнера, тест Шелли, реакция дегрануляции тучных клеток и др. Основная цель использования этих методов — идентификация причинно значимых аллергенов.

Кожные пробы являются доступным и информативным методом аллергологического обследования. Основная цель их постановки заключается в выявлении причинно значимых аллергенов, к которым по данным анамнеза предполагается наличие гиперчувствительности, а также в выявлении латентной сенсibilиза-

ции к другим аллергенам. При интерпретации результатов кожных проб следует помнить о возможности развития ложноположительных (т.е. не имеющих в своей основе IgE-опосредованного механизма гистаминолиберации) и ложноотрицательных реакций. Также следует учитывать, что проведение кожных тестов требует крайней осторожности и не применяется у детей раннего возраста.

Провокационные пробы используют для подтверждения причинной значимости аллергена в случаях расхождения данных анамнеза и кожных проб. Их выполняют в период ремиссии болезни. К ним относят конъюнктивальные, назальные, пероральные и ингаляционные тесты.

РАСТ (рйдиоаллергосорбентный тест) — тест, позволяющий измерить уровень аллергенспецифических IgE — антител. Преимущество РАСТ по сравнению с кожными пробами состоит в возможности осуществления диагностики в остром периоде аллергических заболеваний. Результаты РАСТ коррелируют с результатами кожных тестов и тяжестью болезни. Основными недостатками метода являются меньшая по сравнению с кожными тестами чувствительность, большая стоимость и малая доступность для пациентов.

Иногда в качестве диагностического теста используется проба пассивного переноса (реакция Праустница-Кюстнера). Эту пробу проводят путем внутрикожного введения здоровому реципиенту сыворотки, полученной от больного аллергией. В последующем через 48 часов ему вводят разрешающую дозу аллергена.

2. Иммунологические критерии. Одним из важнейших иммунологических тестов, используемых для диагностики атопии, является определение уровня общего IgE. Этот метод позволяет выявить группу риска аллергического заболевания или подтвердить диагноз аллергии. Важным критерием также является соотношение уровня общего и специфического IgE.

Таблица 35. Нарушения активности лимфоцитов при атопии

Снижение активности или уровня	Увеличение активности или уровня
1. Количества CD3+, CD8+ клеток	1. Экспрессии CD40+, CD 23+клеток
2. Пролиферативного ответа на Ag или митогены (ФГА)	2. Субпопуляции C04+-клеток
3. Супрессорной активности, вызванной гистамином или Кон-А	3. Гиперреактивности В-лимфоцитов крови (спонтанной и стимулированной митогеном или Ag)
4. Активности ЕК	4. Связывания гистамина В-лимфоцитами в период обострения
5. Супрессии синтеза IgE	5. Количества Тх 2 в крови
6. Кожных реакций на в/к введение туберкулина, кандидных антигенов	6. Продукции ИЛ-4
7. Продукции ИЛ-2 и уИФН	

Вспомогательное значение имеют тесты I и II уровня, позволяющие оценить состояние клеточного иммунитета. Как указывалось ранее, аллергия является иммунодефицитным заболеванием, поэтому при аллергической пато-

логии может отмечаться существенное снижение количества Т-лимфоцитов в периферической крови (преимущественно за счет субпопуляции супрессорных клеток), а иногда имеет место снижение количества В-лимфоцитов. Помимо количественных показателей, важно определять функциональную активность лимфоцитов (РБТЛ и др.). При аллергической патологии функциональная активность Т-лимфоцитов также может быть снижена (табл. 35).

§7. Краткая характеристика основных нозологических форм atopической патологии

Необходимо отдельно остановиться на вопросах патогенеза наиболее часто встречающихся аллергических заболеваний.

Бронхиальная астма. Это заболевание характеризуется рецидивирующей обструкцией бронхов, связанной с развитием аллергического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей. Бронхообструкцию непосредственно вызывают три фактора: бронхоспазм, отёк стенок бронхов и гиперкриния (повышенный синтез бронхиального секрета).

Около 3-10% населения земного шара страдает бронхиальной астмой. Различают **атопическую, инфекционно-зависимую и смешанную** формы бронхиальной астмы. Патогенез бронхиальной астмы сложен и включает как иммунологические (реакции I-IV типов), так и неиммунологические механизмы. В зависимости от формы бронхиальной астмы преобладают различные типы реакций или их комбинации.

У детей преобладает **атопическая** форма болезни, патогенетическую основу которой составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции. Наиболее частыми причинно значимыми аллергенами являются аллергены домашней пыли, содержащей антигены дерматофигоидных клещей, и аллергены домашних животных. При воздействии аллергенных стимулов в бронхах развивается острая аллергическая реакция, протекающая по I типу и проявляющаяся синдромом бронхиальной обструкции. Поздняя фаза аллергической реакции развивается через 4-6 часов и характеризуется прогрессированием воспаления, гиперреактивности и обструкции бронхов.

При **инфекционно-зависимой** форме болезни развиваются реакции гиперчувствительности замедленного типа на бактериальные аллергены. У таких больных бронхообструкция возникает в период инфекционного заболевания. При аллергологическом обследовании (кожные пробы с неинфекционными аллергенами), при определении уровня общего и специфического IgE получают отрицательные результаты (в отличие от atopической формы болезни).

Существует также **псевдоаллергическая** бронхиальная астма. Одна из наиболее изученных ее форм — аспириновая бронхиальная астма, протекающая по механизму, связанному с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты (схема 9).

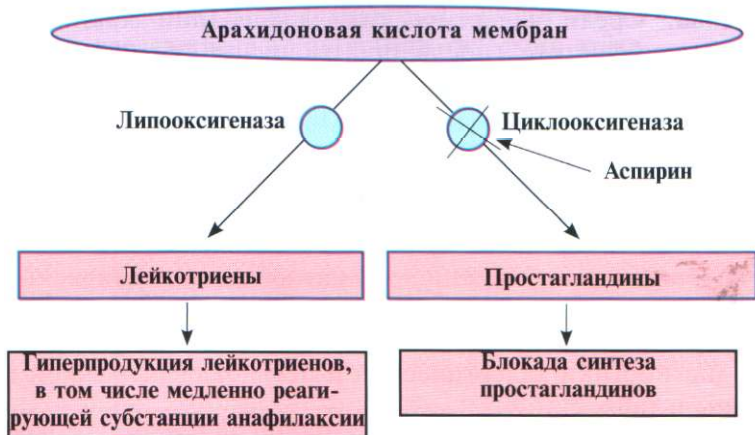


Схема 9. Патогенез аспириновой бронхиальной астмы.

На схеме показано, как вследствие блокады аспирином фермента циклооксигеназы происходит смещение равновесия в сторону липооксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты, что приводит к гиперпродукции лейкотриенов. Последние обладают выраженными провоспалительными свойствами и способствуют развитию симптомов, соответствующих клинике аллергической реакции.

Для адекватной терапии бронхиальной астмы необходимо установление причинных аллергенов, определение формы и степени тяжести заболевания. Критерии дифференциальной диагностики аллергической и неаллергической бронхиальной астмы приведены в табл. 36.

Таблица 36. Критерии дифференциальной диагностики аллергической и неаллергической бронхиальной астмы

Признаки	Аллергическая астма	Неаллергическая астма
<i>Общие симптомы</i>	Диспное с пролонгированным выдохом, может быть ассоциировано с кашлем и мокротой	
<i>Дифференциальные признаки.</i>		
Данные гемограммы:	Эозинофилия	Не характерна
Исследование мокроты	Эозинофилия	Не характерна
Уровень общего IgE	Повышен	В пределах нормы
Специфический IgE	Повышен	Нет
Частота возникновения	Дети - 80% Взрослые — 60%	Дети - 20% Взрослые — 40%
Патогенез	Обструкция дыхательных путей за счет гипертрофии мускулатуры бронхов с констрикцией и отеком, гипертрофия слизистых желез, эозинофильная инфильтрация	Сходные факторы (или некоторые из них) с аллергической бронхиальной астмой, вариабельная эозинофильная инфильтрация

Крапивница. Среди аллергических заболеваний крапивница занимает второе место по частоте (после бронхиальной астмы). Характеризуется внезапным возникновением распространенных кожных высыпаний в виде зудящих волдырей. Главную роль в развитии аллергической крапивницы играет IgE-зависимый механизм, однако заболевание может реализовываться и по цитотоксическому (при переливании крови) или иммунокомплексному типу (при введении антитоксических сывороток). Следует отметить, что достаточно часто встречается псевдоаллергическая крапивница, при которой высвобождение медиаторов патохимической стадии не связано с иммунными механизмами. При этом рецидивирующая крапивница, как правило, является псевдоаллергической. Критерии дифференциальной диагностики аллергической и псевдоаллергической крапивницы рассмотрены в табл. 37.

Таблица 37. Критерии дифференциальной диагностики аллергической и псевдоаллергической крапивницы

Признак	Аллергическая крапивница	Псевдоаллергическая крапивница
Этиологический	Антиген	Либераторы гистамина
Иммунологическая фаза	Наличие	Отсутствие
Доза, вызывающая реакцию	Малая	Высокая
Период сенсibilизации	Чаще устанавливается	Не удается установить
Лабораторные показатели	Повышение IgE и ЦИК, снижение IgA, проба с аллергенами положительная	IgE, ЦИК и IgA - в норме, проба с аллергенами отрицательная
Эффективность лечения	Элиминация аллергена, специфическая иммунотерапия	Симптоматическая терапия, лечение основного заболевания

Отек Квинке. Это заболевание является одной из форм крапивницы и, следовательно, может быть аллергическим и псевдоаллергическим. Патогенез отека Квинке аналогичен крапивнице. Наиболее характерной локализацией отека являются лицо, шея, верхняя часть грудной клетки. Особую опасность представляет отек Квинке в области гортани, так как он может привести к асфиксии. Псевдоаллергический отек — так называемый **наследственный ангионевротический отек (НАО)** — развивается по механизму, связанному с гиперактивацией комплемента в условиях дефицита C1-ингибитора. Тактика при НАО существенно отличается от лечения других форм отека Квинке, что объясняет необходимость дифференциальной диагностики этих заболеваний (табл. 38).

Таблица 38. Дифференциальная диагностика аллергического отёка Квинке и наследственного ангионевротического отёка

Признак	Отек Квинке	НАО
Механизм развития	Атопическая реакция	Дефицит С1-ингибитора
Локализация	Преимущественно в области лица, шеи, верхней половины грудной клетки, гортани	Локализация различна, может распространяться по всему телу
Время развития	Очень быстро: в течение нескольких минут	Развивается медленно в течение нескольких часов, суток, постепенно прогрессируя
Этиологический фактор	Действие причинно значимого аллергена (пищевого, лекарственного, бытового)	Часто физическое воздействие: трение, ушиб и т.д.
Эффективность терапии	В зависимости от степени тяжести: адреналин, глюкокортикоиды, антигистаминные препараты (H ₁ -блокаторы), стабилизаторы мембран	Введение С1-ингибитора, свежезамороженной плазмы или Σ-аминокапроновой кислоты

Поллиноз. Этим термином обозначают группу аллергических заболеваний, объединенных по этиологическому признаку — они вызываются пылью растений. Основу патогенеза составляет гиперпродукция специфических IgE в ответ на воздействие пылевых аллергенов. Важную роль играют конституциональные нарушения физиологических барьеров: дефицит секреторного IgA, снижение мукоцилиарного клиренса, нарушение функций макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. Основные нозологические формы поллиноза следующие: конъюнктивит, кератит, увеит, ринит, синусит, ларингит, бронхит, трахеит.

Атопический дерматит. Это одно из наиболее частых проявлений атопической патологии в детском возрасте. Клинически атопический дерматит проявляется рецидивирующими зудящими высыпаниями в виде папул, везикул или эритем. Причинные аллергены могут содержаться в пищевых продуктах (коровье молоко, яйца, бульоны, цитрусовые, шоколад и др.), а также — в ингалянтах (запахи различных продуктов, средств бытовой химии, косметики и др.). Следует отметить, что для каждого больного с атопическим дерматитом, как правило, характерна лишь одна причина возникновения сыпи, так как атопия — это высокоспецифический процесс.

Дифференциальный диагноз следует проводить с псевдоатопическим дерматитом, который встречается в популяции гораздо чаще и характеризуется высоким разнообразием причинных факторов у одного пациента.

Анафилактический шок. Это неотложное состояние, непосредственной причиной которого является одномоментное IgE-зависимое массивное высвобождение биологически активных веществ из базофильных гранулоцитов (крови и тканей) и некоторых других клеток, приводящее к резким и стойким гемодинамическим изменениям или даже смертельному исходу. Вследствие системной вазодилатации при анафилактическом шоке происходит падение артериального давления и критическое снижение перфузии жизненно важных органов. Указанная ситуация зачастую усугубляется острой бронхообструкцией, значительно ухудшающей оксигенацию крови. Причиной развития анафилактического шока могут быть любые аллергены, однако наиболее часто он вызывается парентеральным введением медикаментозных средств и ядов животных. Поскольку это специфический (IgE-зависимый) процесс, анафилактический шок развивается только при повторном контакте с аллергеном. Так как для синтеза специфических антител необходимо от 7 до 14 дней, при ежедневном введении препарата курсом около 10-ти дней анафилактический шок обычно развивается при проведении повторного курса лечения тем же препаратом, а не при повторной его инъекции. Иногда подобные расстройства (**анафилактоидные реакции**) обусловлены реализацией неспецифических (псевдоаллергических) механизмов.

§8. Псевдоаллергическая патология

Необходимо помнить, что клиническую картину аллергии могут давать разнообразные реакции, которые по сути не являются аллергической патологией. **Гиперэргические реакции, которые не имеют в основе своего развития иммунного механизма, а формируются вследствие непосредственного воздействия патогенов на источники биологически активных веществ, называются псевдоаллергическими.**

Еще в 1970 году А.Д. Адо указывал, что внешне аллергические реакции делятся на истинные аллергические и ложные (псевдоаллергические). При этом псевдоаллергические реакции встречаются гораздо чаще.

Клинические проявления псевдоаллергических реакций ничем не отличаются от аллергических. При псевдоаллергии (в отличие от истинной аллергии) отсутствует иммунная стадия патологического процесса, однако осуществляется высвобождение тех же биологически активных веществ в патохимической стадии.

Большое количество реакций, клинически сходных с аллергией или псевдоаллергией, но не имеющих в своем составе патохимической стадии, не относятся к этим типам патологии. Так, например, при наличии недостаточности фермента лактазы отмечается непереносимость молока. Клиническая картина при этом напоминает аллергию или псевдоаллергию, однако механизм развития симптомов связан с нарушением ферментативного расщепления лактозы.

Таким образом, это заболевание не связано с аллергией или псевдоаллергией, а относится к группе энзимопатий.

В детском возрасте наблюдаются преимущественно псевдоаллергические реакции, являющиеся клиническими аналогами атопии. Поэтому для большей точности применяется термин **псевдоатопические** реакции и заболевания. Эти реакции проявляются чаще всего поражениями кожи, сходными с клиникой экземы, нейродермита, отека Квинке, крапивницы.

Многие механизмы псевдоаллергических реакций уже хорошо изучены. Различают 3 основных механизма псевдоаллергических реакций:

1. **гистаминовый механизм;**
2. **механизм, связанный с неадекватным усилением классического и альтернативного путей активации комплемента;**
3. **механизм, связанный с нарушением метаболизма жирных кислот, прежде всего, арахидоновой кислоты и продуктов ее обмена.**

Суть гистаминового механизма состоит в том, что при непосредственном воздействии провоцирующих факторов в биологических жидкостях организма резко повышается уровень свободного гистамина, который опосредует свое действие через гистаминовые рецепторы. На сегодняшний день известны три группы гистаминовых рецепторов: **H₁-рецепторы** (находятся преимущественно на гладких мышцах бронхов и сосудов), **H₂-рецепторы** (сосредоточены на париетальных клетках слизистой оболочки желудка) и **H₃-рецепторы** (содержатся на клетках головного мозга) **H₄-рецепторы** (находятся на клетках крови и костного мозга). Гистаминовые рецепторы также находятся на различных субпопуляциях лимфоцитов, эндотелиальных клетках посткапиллярных венул и т.д. При взаимодействии свободного гистамина с H₁-рецепторами развивается спазм гладкой мускулатуры бронхов, повышается проницаемость капилляров, развивается отек тканей, артериальная гипотензия и некоторые другие проявления.

Возможны четыре пути повышения концентрации гистамина в тканях под действием провоцирующих факторов:

1) **Гистаминолиберационный путь** — провоцирующие факторы прямо воздействуют на базофилы и тучные клетки, вызывая их активацию и секрецию гистамина и других медиаторов. Также возможно выделение гистамина при разрушении указанных клеток. В первом случае действующие факторы называются **селективными** (нецитотоксическими), а во втором — **неселективными** (цитотоксическими). Часто эта разница связана с дозой провоцирующего фактора: при малых концентрациях фактор может быть селективным, а при больших — неселективным.

Среди физических факторов цитотоксическим действием обладают замораживание, оттаивание, высокая температура, ионизирующее излучение (в том числе рентгеновские лучи), ультрафиолетовое облучение и др. Среди химических факторов следует выделить детергенты, сильные кислоты и щелочи, органические растворители и др. Важно отметить, что гистаминолиберацию чаще всего провоцируют некоторые пищевые продукты и лекарственные средства (табл. 39).

Таблица 39. Продукты питания, пищевые добавки, лекарственные препараты, обладающие гистаминолиберационными свойствами

Продукты питания	Пищевые добавки	Лекарственные препараты
1. Консервация 2. Копчености 3. Квашеные и маринованные продукты 4. Кофе, какао, шоколад 5. Цитрусовые 6. Рыба и рыбные продукты 7. Томаты, капуста 8. Орехи, грибы	1. Красители (в том числе желтый пищевой краситель тартразин) 2. Приправы 3. Ароматизаторы 4. Консерванты 5. Антиокислители	1. Папаверин 2. Атропин 3. Нестероидные противовоспалительные препараты 4. Йодсодержащие препараты 5. Бромсодержащие препараты 6. Антибиотики пенициллинового ряда 7. Полимиксин 8. Наркотические препараты 9. Витамины группы В 10. Рентгенконтрастные препараты 11. Препараты, содержащие соли желчных кислот 12. Кровозаменители (белковые препараты, препараты плазмы)

2) **Гистаминопектический путь** связан со снижением инактивации физиологических концентраций гистамина. Он может быть генетически обусловленным или приобретённым вследствие хронических заболеваний пищеварительной системы. Часто гистаминопектический путь наблюдается у детей раннего возраста, поскольку у них имеет место низкая возрастная гистаминопексия.

3) **Путь, связанный с излишним поступлением экзогенного гистамина.** Следует учитывать, что поступление гистамина и других биологически активных аминов происходит с пищей. Есть продукты, содержащие достаточно большое их количество (ферментированные сыры, сырокопченые колбасы, клубника, земляника, томаты, бобовые, квашеная капуста, шоколад, какао, лесные орехи, свиная печень).

4) **Путь, связанный с дисбактериозом.** Условно-патогенная кишечная флора обладает повышенной декарбоксилирующей активностью, в связи с чем способствует увеличению образования биологически активных аминов (гистамина, тирамина, фенилэтиламина) из аминокислот гистидина, тирозина, фенилаланина.

Вторая группа псевдоатопических реакций протекает по механизму неадекватного усиления классического или альтернативного пути активации комплемента. В результате действия различных повреждающих факторов, физической и эмоциональной нагрузки активизируется фактор Хагемана, что, в свою очередь, приводит к активации комплемента и образованию большого количества пептидов, обладающих анафилактической активностью. Они вызывают высвобождение медиаторов, с действием которых связано развитие спазма гладкой мускулатуры бронхов, повышения сосудистой проницаемости, отека тканей и других признаков псевдоаллергической реакции.

Третья группа псевдоатопических реакций связана с нарушением метаболизма ненасыщенных жирных кислот, в первую очередь арахидоновой, которая высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием внешних стимулов (повреждение лекарствами, эндотоксинами бактерий и др.). Образующиеся продукты метаболизма арахидоновой кислоты (эйкозаноиды) влияют на функцию клеток и тканей, органов и систем организма, а также принимают участие в многочисленных механизмах обратной связи, тормозя или усиливая образование медиаторов как своей группы, так и другого происхождения. Так, простагландины группы F вызывают сокращение гладкой мускулатуры/(в том числе бронхов), а простагландины группы E — её расслабление. Тромбоксан A, вызывает агрегацию тромбоцитов и спазм гладкой мускулатуры, а простагландин угнетает эту реакцию и расслабляет гладкомышечные клетки. Лейкотриены, брадикинин и гистамин усиливают образование простагландинов и наоборот. Таким образом, эйкозаноиды принимают важное участие в развитии гиперемии, отека тканей, бронхоспазма и других симптомов псевдоаллергических реакций.

Считают, что нарушение метаболизма арахидоновой кислоты наиболее выражено при непереносимости ненаркотических анальгетиков (чаще всего аспирина). Среди неиммунных механизмов этих реакций наибольшее значение имеет способность нестероидных противовоспалительных препаратов изменять метаболизм арахидоновой кислоты и тем самым — соотношение разных ее метаболитов (схема 9.).

На сегодняшний день известны еще некоторые механизмы развития псевдоатопических реакций. Развитие солнечной крапивницы объясняется генетически детерминированной аномалией метаболизма протопорфирина-9. Холинергическая крапивница обусловлена чрезмерным повышением уровня ацетилхолина и гистамина. Гемолитические кризы после приема сульфаниламидов являются наследственно обусловленными аномалиями мембран эритроцитов. Такие препараты, как апрессин, новокаинамид, дифенин, изониазид, сульфаниламиды, пенициллин, аминазин, бутадиион, хинин, висмут, тетрациклин, циклофосфан, стрептомицин могут вызывать клиническую картину СКВ. Механизм подобных ситуаций остается до конца неизученным.

Важным является умение выявлять псевдоатопические реакции в детском возрасте с целью проведения своевременной патогенетической терапии. При этом необходимо учитывать значение фенотипических особенностей иммунной системы при различных аномалиях конституции. Так, экссудативный диатез имеет псевдоаллергический генез и обусловлен, как правило, ферментопатией, повышенной гистаминолиберационной активностью и низкой возрастной гистаминопексией у детей раннего возраста. Псевдоаллергические реакции могут наблюдаться и при лимфатическом диатезе вследствие дисфункции эндокринной системы — симпатoadреналовой недостаточности. В случае нервно-артритического диатеза псевдоаллергические реакции возникают в результате низкой ацетилирующей способности печени, связанной со снижением содержанием ацетилкоэнзима-A, а также из-за недостаточности ферментов желудочного сока.

Исследования Деевой Т.Ф. с соавторами показали, что клинические проявления псевдоаллергических реакций определяются, главным образом, тем фоном, на котором они возникают. Так, у половины таких детей выявляются гастродуодениты, холецистохолангиты, реактивный и хронический панкреатит и их различные сочетания. Наш многолетний опыт позволяет утверждать, что у детей, имеющих предрасположенность к заболеваниям пищеварительного тракта, но не имеющих истинных аллергических заболеваний в семейном анамнезе, в 75-80% случаев на первом (реже — втором) годах жизни возникают псевдоаллергические реакции.

Важным критерием в дифференциальной диагностике аллергии и псевдоаллергии является указание на непереносимость большого количества продуктов или, со слов родителей, "непереносимость всего". Это с большой долей вероятности указывает на отсутствие истинных аллергических реакций.

§9. Дифференциальная диагностика atopических и псевдоатопических заболеваний

Учитывая, что клинические проявления atopических и псевдоатопических реакций одинаковы, а патогенетические механизмы и, соответственно, подходы к терапии принципиально отличаются, возникает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Предположить тот или иной генез проявлений можно на основании анамнеза (семейного, анамнеза жизни и заболевания), а также данных объективного обследования. Параклинические методы, в том числе иммунологические и аллергологические исследования, позволяют подтвердить диагноз. Критерии дифференциальной диагностики atopии и псевдоатопии приведены в табл. 40.

Таблица 40. Критерии дифференциальной диагностики atopии и псевдоатопии

Признак	Аллергия	Псевдоаллергия
Наличие иммунной стадии реакции	Обязательна	Отсутствует
Аллергические заболевания в семейном анамнезе	Часто	Редко
Зависимость от действия конкретного антигена (аллергена)	Есть	Нет
Количество антигена (аллергена), вызывающее реакцию	Минимальное	Относительно большое

Зависимость между дозой антигена (аллергена) и выраженностью реакции	Нет	Есть
Моно- или полиаллергия	Чаще моноаллергия	Чаще полиаллергия
Возникновение реакции при последующих введениях антигена (аллергена)	Возникает при повторном введении	Реакции может не быть
Результаты специальных методов обследования:		
1. Кожные пробы с аллергенами	Обычно положительные	Чаще отрицательные
2. Уровень общего IgE	Повышен	В пределах нормы
3. Иммунорегуляторный индекс	Сдвиг в сторону Т-хелперов	В пределах нормы
Эффективность терапии	Эффективно специфическое лечение	Неспецифическое лечение: терапия гастродуоденитов, ВСД, холецистохолангитов, дисбактериозов, применение антигистаминных препаратов (стабилизаторов мембран) приводит к исчезновению клинических проявлений

§10. Принципы лечения атопических заболеваний

Для атопических заболеваний характерна цикличность течения. При этом тактика терапии различна в период ремиссии и обострения.

В **остром периоде** оно направлено на ликвидацию клинических проявлений, иногда угрожающих жизни больного, а также предотвращение прогрессирования патологического процесса. Препараты, применяемые в остром периоде, являются симптоматическими или неспецифическими патогенетическими средствами. Нередко используются средства неотложной терапии (при анафилактическом шоке, асфиксии). Глюкокортикоиды применяются с целью подавления аллергической реакции, блокады действия медиаторов, предупреждения выделения новых порций биологически активных веществ. Применение антигистаминных средств оправдано при легких и некоторых среднетяжелых аллергических реакциях. В этом периоде также проводят элиминационные мероприятия, направленные на устранение причинно значимого аллергена. От полноты элиминации зависит эффективность терапии в острый период.

В периоде ремиссии аллергического заболевания основной задачей является предотвращение его рецидива, т.е. вторичная профилактика данного заболевания.

Основными группами лекарственных препаратов, используемых для лечения аллергии, являются:

- 1) **Препараты антимиediatorного действия.**
- 2) **Бронходилататоры:**
 - а) *симпатомиметические бронходилататоры;*
 - б) *препараты метилксантинового ряда;*
 - в) *антихолинергические средства.*
- 3) **Антиаллергические препараты, ингибирующие развитие воспаления.**
- 4) **Иммуотропная терапия (в том числе специфическая иммунотерапия).**

Препараты антимиediatorного действия. Наиболее широко используются препараты, являющиеся **блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов**. Все антигистаминные средства разделяют на препараты первого (димедрол, диазолин, супрастин, перитол, фенкарол, тавегил, пипольфен), второго (астемизол, кларитин, азеластин, терфенадин, цетиризин) и третьего поколения (фексофенадин, дезлоратадин).

Необходимо учитывать, что в развитии аллергических реакций играет роль не только гистамин, но и другие биологически активные вещества, в связи с чем препараты, обладающие только антигистаминной активностью могут быть недостаточно эффективными и обычно снимают лишь острые проявления аллергии. Более широкую противоаллергическую активность проявляют антигистаминные препараты второго и третьего поколений.

При неэффективности или возникновении аллергической реакции на антигистаминный препарат недопустимо назначать препарат той же химической группы (табл. 41).

Таблица 41. Классификация антигистаминных препаратов I поколения по химической структуре

• Алкиламины (бромфенирамин, хлорфенирамин)
• Этанолламины (димедрол, тавегил)
• Этилендиамины (супрастин, пириламин)
• Фенотиазины (дипразин, фенерган, мултерган)
• Трициклические антидепрессанты (доксепин)
• Пиперидины (гисманал, кларитин, перитол)
• Пиперазины (тинсет, зиртек, циннаризин)
• Тетрагидрокарболины (диазолин, диметон)
• Хинуклидины (фенкарол, бикорфен)

Следует отметить, что гистамин оказывает иммуномодулирующее действие. Гистаминовые рецепторы находятся на цитотоксических Т-лимфоцитах (CD8+) и Т-хелперах (CD4+). Иммуотропность гистамина, опосре-

дованная через H_2 -рецепторы, заключается в модулировании образования антителообразующих клеток, зависимо от влияния других факторов, тормозящих или усиливающих иммунный ответ. В различных концентрациях гистамин может оказывать тормозящее действие на продукцию некоторых интерлейкинов.

Изученое влияние димедрола на иммунный ответ при использовании его в фармакопейных дозах показало, что он вызывает выраженный иммунодепрессивный эффект с последующим (после его отмены) повышением чувствительности организма к гистамину. Поэтому назначение антигистаминных препаратов, особенно в сочетании с антибиотиками (которые также оказывают иммуносупрессорный эффект) должно быть тщательно обосновано.

Длительное применение антигистаминных препаратов первого поколения неэффективно, т.к. к ним быстро развивается привыкание. К недостаткам антигистаминных препаратов первого поколения можно отнести следующее:

1. проникая через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуя с H_3 -рецепторами, вызывают седативный эффект, снижение способности к обучению, концентрации внимания и познавательных функций;
2. блокируя H_3 -рецепторы сердечной мышцы, осуществляют отрицательный инотропный эффект;
3. за счёт инактивации H_4 -рецепторов циркулирующих клеток крови и красного костного мозга обеспечивают иммуносупрессивное действие и приводят к угнетению кроветворения;
2. являясь неселективными блокаторами H_1 -рецепторов, вызывают атропиноподобный эффект, оказывают антиадренергическое и серотонинолитическое действие;
3. блокируют H_1 -рецепторы лишь на короткое время (на 1,5-3 часа);
4. приводят к быстрому развитию привыкания (на 10 — 12-й день приема).

Антигистаминные препараты второго и третьего поколений лишены многих недостатков, поэтому предпочтительно их назначение. Они не обладают седативным эффектом (за исключением цетиризина), селективно и прочно связываются с H_1 -рецепторами, им характерно быстрое начало действия (кроме астемизола) и длительный эффект, к ним не развивается привыкание. Следует помнить, что терфенадин и астемизол могут вызывать кардиотоксический эффект. Наиболее изучены механизмы действия препарата второго поколения **кларитина**:

1. Кларитин является ингибитором кальциевых каналов.
2. Выполняет функцию стабилизатора мембран.
3. Ингибирует продукцию и высвобождение простагландина D_2 .
4. Ингибирует образование молекул адгезии различных классов.
5. Ингибирует хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов.
6. Ингибирует образование супероксид-аниона (т.е. является ангиоксидантом).
7. Снижает проницаемость сосудов

Сейчас существуют антигистаминные препараты третьего поколения (эриус, дезлоратадин), обладающие ещё более выраженной специфичностью.

Бронходилататоры. Эти препараты находят применение в лечении бронхиальной астмы, системных аллергических реакций, бронхообструктивных заболеваний инфекционного происхождения. Помимо бронхоспазмолитического действия препараты способны тормозить высвобождение клетками-мишенями медиаторов аллергического воспаления (симпатомиметики), модулировать иммунный ответ (препараты метилксантинового ряда), тормозить поступление аллергенов вследствие улучшения мукоцилиарного транспорта. Основные группы бронходилататоров:

1. Симпатомиметики прямого (адреналин, изопреналин, тербуталин, салбутамол, фенотерол) и непрямого (эфедрин, теофедрин) действия.
2. Препараты метилксантинового ряда (теофиллин, эуфиллин).
3. Антихолинергические средства (атропин, белладонна, ипратропиум бромид).

Симпатомиметические бронходилататоры.

В зависимости от вида стимулируемых адренергических рецепторов различают следующие группы симпатомиметических препаратов:

- α - и β -адреномиметики (адреналин, эфедрин);
- ρ_1 - и β -адреномиметики (изадрин, новодрин);
- β_2 -адреномиметики (салбутамол, беротек, тербуталин).

Наиболее часто из симпатомиметиков у детей используются β_2 -симпатомиметики, обладающие мощным и быстро наступающим бронходилатирующим действием. У детей с бронхиальной астмой наиболее эффективным является ингаляционный способ применения симпатомиметиков. В терапии бронхиальной астмы при среднетяжелом течении используют пролонгированные формы β_2 -агонистов: формотерол, салметерол и др.

Препараты метилксантинового ряда.

Эти препараты, помимо бронходилатирующего действия, могут тормозить высвобождение медиаторов аллергического воспаления, снижать поступление эозинофилов и нейтрофилов в верхние дыхательные пути. В практике применяются препараты теофиллинового ряда короткого действия (эуфиллин и др.), а также пролонгированные теофиллины (теопэк, теодур). Препараты короткого действия используют для снятия обострений бронхиальной астмы, пролонгированные препараты используют в целях превентивной терапии бронхиальной астмы. Следует отметить, что в последнее время препараты метилксантинового ряда реже применяются в терапии бронхиальной астмы у детей, т.к. имеют ряд побочных эффектов: нарушения со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а также в связи с учащением парадоксальных реакций на эти препараты. Из пролонгированных теофиллинов у детей наиболее часто используются теопэк, вентакс, теодур, ретафиллин.

Антихолинергические средства.

В последние годы были созданы антихолинергические препараты топического действия, которые могут использоваться как для купирования приступа, так и в профилактических целях. Основным препаратом этой группы является ипратропиум бромид (атровент), который обладает более продолжительным действием, чем β_2 -агонисты, однако эффект при его применении наступает медленнее. Сочетанное применение этих препаратов способствует увели-

чению продолжительности бронходилатирующего эффекта. Часто используют комбинированный препарат беродуал, содержащий беротек и атровент. Терапевтическая эффективность его выше, чем беротека или атровента при их изолированном применении.

Антиаллергические препараты, ингибирующие развитие воспаления.

В настоящее время известны следующие препараты, способные ингибировать развитие аллергического воспаления: кромогликат натрия (интал), недокромил натрия (тайлед), кетотифен, глюкокортикоиды, ингибиторы лейкотриенов.

Кромогликат натрия, недокромил натрия и кетотифен (задитен), являются стабилизаторами мембран тучных клеток, в связи с чем тормозят высвобождение медиаторов воспаления (гистамина и других биологически активных аминов), участвующих в развитии аллергических реакций.

Кромогликат и недокромил натрия используются в лечении бронхиальной астмы, являясь основными препаратами при легких формах, а в сочетании с симпатомиметиками — при среднетяжелых формах бронхиальной астмы.

Препараты на основе интала широко применяются при лечении аллергического ринита (ломузол, кромолин и др.), аллергического конъюнктивита (оптикром, кромогексал и др.), гастроинтестинальной аллергии (налкром).

Задитен (кетотифен) применяют для лечения бронхиальной астмы, аллергических ринитов, аллергических заболеваний кожи.

Следует отметить, что препараты данной группы эффективны для профилактики обострений заболевания, назначаются длительно и не применяются для купирования острых приступов бронхиальной астмы.

Глюкокортикостероиды принадлежат к группе противоаллергических фармакологических средств, обладающих выраженной способностью тормозить развитие аллергических реакций. Препараты применяются у следующих групп больных:

- 1) у пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни аллергическими реакциями и заболеваниями;
- 2) при резистентности к традиционным методам медикаментозного и немедикаментозного воздействия в период обострения аллергического заболевания;
- 3) при непрерывно рецидивирующем течении аллергического заболевания.

У пациентов 1-й группы используют парентеральный и пероральный пути введения глюкокортикоидов, в то время, как у больных 2-й и 3-й групп чаще всего применяют локальные глюкокортикоиды. При бронхиальной астме используют ингаляционные формы препаратов, при атопическом дерматите — кремы, при аллергическом рините — растворы и аэрозоли. Побочные действия могут развиваться в случаях длительного лечения системными глюкокортикоидами (синдром Иценко-Кушинга, гипофункция коры надпочечников, язвы пищеварительного тракта, артериальная гипертензия, остеопороз, стероидный диабет). Побочные эффекты развиваются и при длительном лечении локальными глюкокортикоидами (кандидозы дыхательных путей при астме, истончение кожи и пиодермии при атопическом дерматите, атрофия слизистой носа при аллергическом рините).

Используются также **препараты, блокирующие синтез лейкотриенов** (зафирлукаст, монтелукаст, zileuton). С появлением модификаторов лейкотриенов (ЛТ) связан новый этап в лечении больных с бронхиальной астмой, поскольку в ее патогенезе важное место занимают синтез и высвобождение мощных медиаторов воспаления — липоксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (цистеиновых лейкотриенов). Комплекс лейкотриенов C₄, D₄ и E₄, известный как **медленно реагирующая субстанция анафилаксии**, участвует во всех механизмах бронхообструкции: клеточном воспалении, отеке слизистого слоя, секреции слизи, повышении проницаемости сосудов, пролиферации гладких мышц дыхательных путей. Поэтому ингибиторы синтеза лейкотриенов также можно отнести к средствам, угнетающим развитие воспаления при аллергии. Назначение зафирлукаста позволяет существенно снизить дозу используемых глюкокортикоидов. Важно также отметить, что ингибиторы лейкотриенов эффективны при так называемой аспириновой астме.

Современные подходы к лечению бронхиальной астмы. Несмотря на большое количество противоастматических препаратов, существует лишь три основных современных подхода к лечению данного заболевания. В каждом из этих подходов важную роль играют ингаляционные глюкокортикоиды.

Наиболее популярным методом лечения БА является комбинированное применение высокоактивных **ингаляционных кортикостероидов** (флутиказон) с пролонгированными селективными β₂-адренергическими бронходилататорами (серевент). Результаты клинических исследований показали, что эта комбинация обеспечивает усиление действия её компонентов (потенцированный синергизм). Важным преимуществом метода является одновременное влияние на два звена патогенеза БА: воспаление (ингаляционные глюкокортикоиды) и гиперактивность бронхов (пролонгированные P₂-агонисты). Заметным достижением последних лет стало создание препаратов, объединяющих в одном ингаляторе оба компонента комбинированной терапии (фликсотид, серетид). К недостаткам метода относится неполная блокада воспаления, поскольку гистологические исследования слизистой бронхов указывают на частичное сохранение признаков воспалительного процесса даже на фоне приема клинически эффективной дозы ингаляционного кортикостероида. С другой стороны, продолжительное применение β-адренергических средств может быть опасным для пациентов с ишемической болезнью сердца.

Другой подход основан на использовании **антагонистов цистеиновых лейкотриенов** (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) и **ингибитора 5-липооксигеназы** (зилеутон) изолировано или в комбинации с ингаляционным жортикостероидом. Крайне важной является способность указанных препаратов ингибировать процессы ремоделирования дыхательных путей при БА. Можно отметить достаточно высокий профиль безопасности и удобство применения антилейкотриеновых препаратов (по 1-2 таблетки в сутки).

Еще одним новым направлением в терапии БА является применение **рекомбинантных анти-^εЕ-антител человека** (омализумаб). Результаты исследований показали, что при лечении омализумабом снижается интенсивность ранней и поздней фаз атопической реакции, уменьшается содержание эозинофилов в

мокроте. Указанный препарат применяется в виде парентеральных введений в основном как дополнение терапии ингаляционными кортикостероидами.

Иммунотерапия аллергических болезней

Специфическая иммунотерапия (СИТ), несмотря на прогресс в фармако-терапии, является наиболее эффективным методом достижения ремиссии заболевания. Она проводится только при атопических (IgE-опосредуемых) болезнях. Проведение специфической иммунотерапии пациентам с атопической патологией показано при наличии четко доказанного причинного аллергена и невозможности устранения последнего из окружения больного. Благоприятное влияние специфической иммунотерапии на течение заболевания связывают, в первую очередь, с переключением с гуморального на клеточный иммунный ответ, а также с выработкой специфических блокирующих IgG.

В зависимости от времени проведения СИТ может быть круглогодичной (при бытовых аллергенах), предсезонной или сезонной (при растительных аллергенах). Для проведения СИТ используются различные группы аллергенов (домашней пыли, клещевые, пыльцевые, грибковые) в виде так называемых **аллергенных вакцин**. Это очищенные водно-солевые экстракты аллергенов или выделенные из них отдельные аллергенные компоненты. Для дозирования лечебных доз аллергенов используют единицы NOON (объем антигена, который экстрагируют из 1 мкг пыльцы), общего (TNU) и белкового (PNU) азота. 1 PNU равняется 0,00001 мг белкового азота в 1 мл. Приблизительная эквивалентность $1 \text{ PNU} = 2,6 \text{ TNU} = 2 \text{ ед. NOON}$.

Традиционно СИТ проводится путём парентерального (подкожного) введения причинно значимых аллергенов в возрастающих дозах. При этом происходит планомерное истощение запасов медиаторов патохимической стадии воспаления. Классический метод состоит в подкожном введении аллергена серийного производства (в 1 мл 10000 - 20000 PNU) в период ремиссии. Начальная доза подбирается методом аллергометрического титрования. Аллерген в разведении от $Ю^6$ до $Ю^4$ вводят в дозах 0,1 — 0,2 — 0,4 — 0,8 мл каждый день или через день, потом следующие разведения от $Ю^3$ до $Ю^1$ в дозах 0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,5 - 0,6 - 0,7 - 0,8 - 0,9 мл с интервалами 7-8 дней с дальнейшим введением поддерживающей дозы.

Иммунофармакотерапия. Поскольку аллергию можно рассматривать как иммунодефицитное заболевание, применение иммуностропных препаратов является вполне обоснованным. Основные группы иммуностропных препаратов для лечения аллергии:

- тимические препараты (животного происхождения: тималин, тактивин, тимоптин, вилозен; синтетического происхождения: тимоген) и препараты тимомиметического действия (левamisол, диуцифон);
- препараты костномозгового происхождения (миелопид);
- препараты грибкового происхождения (нуклеинат натрия);
- лизаты микроорганизмов, экстракты и препараты из рибосом (бронхо-мунал, рибомунил и др.);
- иммуноглобулины;
- цитокины (интерфероны, ИЛ-2).

Все указанные иммуотропные средства способствуют переключению иммунной реакции на Th-1 зависимый путь, что уменьшает проявления атопии как Th-2 зависимого механизма. Эффективность препаратов иммуноглобулинов можно связать с блокирующим эффектом введённых антител, с индукцией антиидиотипического иммунного ответа, а также с иммуномодулирующим влиянием на активированные В-лимфоциты путём воздействия на их Fc-рецепторы.

Существуют попытки использования иммунодепрессантов у пациентов с тяжелым течением аллергических заболеваний.

Плазмаферез применяется в случаях острых токсико-аллергических реакций с целью снижения концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

§11. Основные принципы терапии псевдоатопических реакций

Лечение псевдоатопии должно предусматривать необходимость выяснения непосредственной причины возникновения патологической реакции и выявления фоновой патологии с учетом данных родословной.

Лечение больных в остром периоде псевдоатопии должно быть этиотропным и патогенетическим. Этиотропная направленность заключается в прерывании действия или элиминации причинного фактора. При лекарственной псевдоаллергии прекращение приема препарата оказывает лечебное действие. Если у больного имеется непереносимость ацетилсалициловой кислоты (АСК), ему не рекомендуется употреблять нестероидные противовоспалительные средства, а также продукты, содержащие пищевой краситель тартразин, и медикаменты в оболочках желтого цвета. При пищевой псевдоаллергии необходимо выявлять и исключать из рациона причинные продукты. В случае невозможности полного исключения продуктов из рациона следует хотя бы ограничить их употребление, поскольку псевдоаллергия является дозозависимой реакцией.

Поскольку у детей возникновение псевдоатопических реакций часто обусловлено патологией пищеварительной системы, адекватная терапия основного заболевания определяет успех лечения псевдоатопии. Учитывая роль дисбактериоза, необходимо назначение эубиотиков с учетом количественных и качественных нарушений микробной флоры.

При псевдоатопии, связанной с неадекватным усилением классического или альтернативного пути активации комплемента, наилучший эффект в остром периоде дает применение C1-ингибитора, содержащегося в препаратах свежезамороженной плазмы. Эффективен также ингибитор плазмина — ε-аминокапроновая кислота. Следует обратить внимание на то, что лечение псевдоатопического отека резко отличается от лечения его аллергической формы.

В случае использования лекарственных средств, являющихся либераторами гистамина, необходимо назначать антигистаминные препараты.

Высвобождение гистамина продуктами питания может быть заблокировано потреблением интала в дозе 0,15-0,2 г за час до приема пищи. Другие препараты, обладающие свойством стабилизаторов мембран тучных клеток, также могут применяться при псевдоатопических реакциях, протекающих по гистанолиберационному механизму.

Прогноз заболевания определяется механизмом развития псевдоатопии, клинической выраженностью развившихся нарушений, своевременностью и адекватностью назначенной терапии.

Резюме

Сегодня существенно изменилось понимание проблемы аллергии. Последние исследования показали, что типы реакций, описанные Джеллом и Кумбсом как аллергические, являются вполне физиологическими механизмами нормального иммунного ответа. Только их неадекватная активация, сопровождающаяся повреждением собственных тканей, является патологическим процессом и может трактоваться как аллергия. Кроме того, склоняются к сужению понятия аллергия до атопии, которая обозначается как IgE-зависимая иммунопатологическая реакция с вовлечением тучных клеток. При этом иммунопатологические реакции, реализующиеся по II, III и IV типу, относят к аутоимунным.

Установлено, что клинические проявления атопии могут быть обусловлены как атопическими, так и псевдоатопическими механизмами. Несмотря на идентичность клинической картины, атопия и псевдоатопия требуют принципиально разных подходов к лечению. Поскольку псевдоатопическая патология в практике встречается гораздо чаще, клиницист должен быть нацелен в первую очередь на лечение именно этих расстройств.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГЛАВА

§1. Теории срыва иммунной толерантности

Аутоиммунная реакция — форма иммунного ответа, индуцированная аутоантигенными детерминантами в условиях нормы или патологии и являющаяся одним из важных механизмов поддержания гомеостаза. Аутоиммунные реакции, выраженные в той или иной степени, сопровождают практически любой иммунный ответ, выступая в роли регулятора его интенсивности. Чрезмерно выраженные аутоиммунные реакции могут привести к клинически значимому самоповреждению, переходя из разряда регуляторных в разряд патологических.

Аутоиммунное заболевание — это болезнь иммунной системы, связанная с нарушением формирования или поддержания иммунной толерантности и проявляющаяся в клинически манифестном иммунно-опосредованном самоповреждении органов и тканей организма. Аутоиммунное заболевание, в отличие от аутоиммунных реакций, является не следствием, а причиной поражения различных внутренних органов.

Известно, что в норме в популяции лимфоцитов содержатся так называемые **аутореактивные клетки**, способные распознавать собственные молекулы организма (аутоантигены) и индуцировать развитие иммунного ответа против них. Поэтому важной функцией иммунной системы является поддержание **иммунной толерантности**, главный принцип которой заключается в отсутствии эффекторных реакций против аутоантигенов даже при условии их распознавания аутореактивными лимфоцитами. Для поддержания толерантности к аутоантигенам самые агрессивные аутореактивные Т-клетки уничтожаются путём **апоптоза** в тимусе ещё в период их созревания (так называемая **негативная селекция**). В-лимфоциты подвергаются делеции во время созревания в красном костном мозге. Оставшиеся "опасные" иммуноциты пребывают в периферических лимфоидных органах в состоянии определённой бездеятельности — **анергии**. Таким образом, основными механизмами иммунной толерантности являются апоптоз и анергия аутореактивных лимфоцитов (подробнее см. раздел "Иммунная толерантность").

Вполне ясно, что аутоиммунные заболевания развиваются вследствие нарушения механизмов поддержания иммунной толерантности. Первой теори-

ей, объясняющей развитие аутоиммунных болезней, была **теория генетической предрасположенности**. На сегодняшний день склонны считать, что генетическая предрасположенность сама по себе является не непосредственной причиной, а благоприятным фоном для срыва толерантности.

1. Теория "запрещённых клонов". Согласно данной теории аутоиммунные болезни инициируются аутореактивными Т-лимфоцитами — представителями так называемых **запрещённых клонов**, которые должны были погибнуть путём апоптоза ещё при созревании в тимусе (см. выше).

Несостоятельность тимуса как органа, где реализуются центральные механизмы иммунной толерантности, может носить как врождённый, так и приобретённый генез. В последнем случае важное значение придаётся вирусным инфекциям, поражающим данный орган, а также гормональным нарушениям, так как тимус функционирует в тесной взаимосвязи с железами внутренней секреции, влияя на систему гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников — половые железы.

2. Теория иммунных дефектов. Согласно этой теории аутоиммунные болезни являются разновидностью иммунодефицитных заболеваний, т.е. заболеваний, в основе которых лежит конкретный иммунный дефект. Согласно классическим представлениям, наличие иммунного дефекта приводит к нарушению поддержания иммунной толерантности из-за снижения активности клеток (**Т-супрессоров**), осуществляющих контроль за выжившими потенциально опасными аутореактивными лимфоцитами. Однако до сих пор не выявлено специфических иммунных дефектов, наличие которых в 100% случаев привело бы к развитию аутоиммунных реакций.

Согласно современным представлениям иммунные дефекты обуславливают срыв иммунной толерантности непрямым путём — в связи со снижением иммунитета к микроорганизмам у больного с ИДЗ развиваются хронические или рецидивирующие инфекции, из-за которых неестественно длительное время поддерживается защитный фон, предохраняющий активированные лимфоциты от апоптоза (см. раздел "Апоптоз"). В таких условиях возможна "безнаказанная" активация аутореактивных клеток, не сопровождающаяся индукцией их запрограммированной гибели. Особенно опасными в отношении провоцирования срыва толерантности являются персистирующие вирусные инфекции — они протекают субютически, в связи с чем больной может долгое время не подозревать о факте инфицированностиTM и не обращаться за медицинской помощью.

В последнее время обнаружены различные нарушения каскада апоптоза в аутореактивных Т-клетках у больных аутоиммунными заболеваниями, поэтому считают, что указанные иммунные дефекты могут лежать в основе срыва толерантности.

Согласно теории иммунных дефектов адекватное лечение иммунодефицитных заболеваний является профилактикой развития аутоиммунных болезней.

3. Теория барьерных антигенов. Известно, что некоторые органы (головной и спинной мозг, орган глаза, щитовидная железа, яички) развиваются и функционируют за физиологическими барьерами, относительно непроницаемыми для иммунокомпетентных клеток. Однако при нарушении целостности

таких барьеров возможно развитие аутоиммунных реакций против антигенов указанных органов, поскольку из-за пространственной изоляции к ним не поддерживается иммунная толерантность.

4. Теория поликлональной активации В-лимфоцитов. Различными патогенными микроорганизмами (например, Эпштейна-Барр вирусом) целенаправленно вызывается поликлональная активация В-лимфоцитов с целью уменьшения прицельности иммунного ответа. Напрямую стимулированные патогеном различные неспецифические клоны В-клеток синтезируют соответственно неспецифические к возбудителю антитела. Таким образом бесцельно продуцируется огромное количество иммуноглобулинов, не играющих никакой роли в иммунном ответе против конкретного возбудителя, а продукция специфических к нему антител осуществляется в недостаточном объеме, так как интенсивность синтеза иммуноглобулинов в организме имеет свои функциональные границы. В результате патоген-индуцированной поликлональной стимуляции возможна активация и некоторых аутореактивных В-лимфоцитов, способных опосредовать развитие аутоиммунных реакций.

5. Теория нарушения продукции антиидиотипических антител. Известно, что антитела и антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов содержат так называемые **антигенсвязывающие участки** (сайты), благодаря которым они способны распознавать различные антигены. Как ни парадоксально, это важное преимущество рецепторов антигенного распознавания лимфоцитов одновременно является и существенным их недостатком. Поскольку антигенсвязывающие сайты по физико-химическим свойствам максимально соответствуют антигенам патогена (т.е. чужеродным субстанциям), то они сами также распознаются как антигены. В связи с этим к антигенраспознающим сайтам антител продуцируются другие антитела (так называемые **антиидиотипические антитела**). Последние, как и следовало бы ожидать, существенным образом влияют на интенсивность и эффективность иммунного ответа, выступая в роли регуляторных факторов. Недостаточная продукция антиидиотипических антител способствует гиперактивации иммунных реакций, что сопровождается повышением риска возникновения аутоиммунных процессов. Вероятнее всего, нарушение синтеза антиидиотипических антител, как и генетическая предрасположенность, являются не самостоятельной причиной возникновения аутоиммунных болезней, а тем благоприятным фоном, на котором возможен срыв иммунной толерантности.

6 Теория суперантигенов. Известно, что суперантигены микроорганизмов способны напрямую (без фазы специфического распознавания) активировать Т-лимфоциты. При этом патоген вызывает снижение прицельности иммунного ответа. Неспецифичность суперантиген-индуцированной стимуляции лимфоцитов не исключает возможность активации аутореактивных клеток.

7. Теория молекулярной мимикрии. Мимикрия (структурное сходство) между антигенами возбудителя и некоторыми молекулами макроорганизма, к которым поддерживается иммунная толерантность, приводит к более слабому распознаванию патогена. При длительной персистенции возбудителя качество распознавания его поверхностных структур повышается, что в условиях мимикрии является небезопасным относительно срыва иммунной толерантности.

Современные взгляды. На сегодняшний день наиболее убедительными считаются теория запрещённых клонов (нарушение механизмов формирования иммунной толерантности в тимусе) и иммунных дефектов (нарушение механизмов поддержания иммунной толерантности в условиях хронической инфекции или сбоя в программе апоптоза). Действие суперантигенов, молекулярная мимикрия и поликлональная активация В-лимфоцитов являются дополнительными механизмами хронизации инфекции в условиях иммунодефицитных заболеваний. Нарушение синтеза регуляторных антиидиотипических антител и генетическая предрасположенность (наличие* определённых разновидностей HLA молекул) являются благоприятным фоном для срыва толерантности.

Аутоиммунные болезни можно разделить по типу аутореактивных Т-хелперов, при посредничестве которых осуществляется аутоагрессия.

- преимущественно Т-хелперы 1 типа: ревматоидный артрит, реактивные артриты, гранулематоз Вегенера, лайм-артрит, гигантоклеточный артериит.
- Т-хелперы 2 типа: синдром Чардж-Стросса;
- преимущественно Т-хелперы 2 типа: системная красная волчанка, дерматомиозит, системная склеродермия, синдром Шегрена.

Кроме этого, аутоиммунные болезни разделяют на **органоспецифические**, при которых патологический процесс сосредоточен преимущественно в одном органе, и **органонеспецифические**, при которых имеют место диффузные (генерализованные) аутоиммунные повреждения. К органоспецифическим относятся, например, миастения гравис, инсулинзависимый сахарный диабет, тиреоидит Хашимото и др., а к органонеспецифическим — системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.

Основные подходы к иммунодиагностике аутоиммунных заболеваний:

1. Наиболее значимым является выявление аутоантител к собственным антигенам (табл. 42). Например, при СКВ выявляют аутоантитела к нативной ДНК, при рассеянном склерозе — к основному белку миелина.
2. В иммунограмме, как правило, выявляется повышение уровня иммуноглобулинов класса G, часто отмечается повышение иммунорегуляторного индекса за счет снижения супрессорной функции Т-лимфоцитов, имеет место повышение количества В-лимфоцитов, снижение содержания компонента, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).
3. При биопсии органов определяется отложение иммунных комплексов и фибрина в поражённом органе.
4. Характерна инфильтрация тканей лимфоидными клетками.

Основные подходы к терапии аутоиммунных заболеваний:

- 1) Комбинированное назначение цитостатиков, глюкокортикоидов и плазмафереза.
- 2) При некоторых аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, миастения гравис и др.) целесообразно внутривенное введение иммуноглобулиновых препаратов.
- 3) В настоящее время синтезированы специфические пептиды, применяющиеся в лечении аутоиммунных заболеваний.

Таблица 42. Клиническое значение некоторых аутоантител

Виды аутоантител	Клинические проявления
1. К рецепторам:	
а) активирующие к ТТГ-рецепторам;	Гипертиреоз
Б) блокирующие: — к ацетилхолиновым рецепторам	Тяжелая миастения
в) к рецепторам для инсулина	Инсулинрезистентная форма диабета
г) к АКТГ-рецепторам клеток коры надпочечников	Болезнь Аддисона
Д) к синапсам ЦНС — механизм неизвестен	Шизофрения, хорей, паркинсонизм
2. К неклеточным структурам:	
а) к базальной мембране почечных клубочков	Гломерулонефрит, синдром Гудпасчера;
Б) антигенам кожи	Пузырчатка, герпетиформный дерматит
в) к основному белку миелина	Рассеянный склероз
г) к межклеточным структурам кожи	Пузырчатка
3. К внеклеточным биологически активным соединениям:	
а) к IgG	Артрит, васкулит
Б) к тироглобулину	Тироидит
в) к инсулину	Инсулинрезистентная форма диабета
4. К внутриклеточным структурам: ДНК, РНК, митохондриям	СКВ

§2. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, вызванное иммуно-опосредованной аутоагрессией по отношению к тканям суставов и проявляющееся в виде эрозивных артритов, приводящий к суставным деформациям, фиброзу и анкилозу. При РА возможно развитие висцеропатий, но ключевым все же является поражение суставов.

Этиология. Этиология заболевания не установлена. Предполагают, что вызывать срыв толерантности при РА может хроническая (часто — субклиническая) инфекция (парамиксовирусы, вирус Эпштейна-Барр, микоплазмы, хламидии) у генетически предрасположенных лиц или в условиях иммунных дефектов.

Патогенез. В патогенезе ревматоидного артрита принято выделять основной механизм аутоагрессии и второстепенный. Первый связан с нарушением толерантности к аутоантигенам ткани суставного хряща, в связи с чем в суставах осуществляется антигенная презентация пептидов аутоантигенов и активация аутореактивных Т-лимфоцитов с последующей их пролиферацией и дифференцировкой преимущественно в **Т-хелперы 1 типа**.

В роли антигенпрезентирующих клеток (АПК) при РА **выступают макрофаги, дендритные клетки и хондроциты**. Последние начинают экспрессию молекул HLA II класса под влиянием провоспалительных цитокинов. Активированные АПК продуцируют доиммунные цитокины: **ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6**. Эти цитокины вызывают ряд биохимических перестроек как на уровне сустава, так и во всём организме. В частности, ИЛ-1 β активирует остеокласты, способствуя остеопорозу кости в области сустава, что обуславливает характерную рентгенологическую картину болезни. Цитокин также вызывает локальную вазодилатацию и плазморрагию в синовии путём индукции высвобождения эндотелиоцитами простаглицина. С другой стороны, под влиянием ИЛ-1 β эндотелиоциты повышают экспрессию адгезионных молекул, что способствует поступлению нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов в очаг. Все эти изменения приводят к гиперемии (а значит — локальной гипертермии) и отёку тканей сустава, а также облегчают трансэндотелиальную миграцию клеток (т.е способствуют клеточной инфильтрации синовиальной оболочки). ФНО- α проявляет во многом синергическое действие с ИЛ-1 β . ИЛ-6 способствует синтезу гепатоцитами острофазовых белков (в частности С-реактивного белка), а также выступает как своеобразный контррегулятор активности указанных цитокинов.

Активированные антигенной презентацией и ИЛ-1 β аутореактивные Т-хелперы 1 типа, в свою очередь, синтезируют соответствующий набор цитокинов (**ИЛ-2, ФНО- α , лимфотоксин, γ -ИНФ, миграцию ингибирующий фактор [МИФ]**), которые способствуют как непосредственному повреждению тканей хряща (лимфотоксин, ФНО- α), так и армированию макрофагов и нейтрофилов, активации фибробластов, пролиферации эндотелия и новообразованию сосудов.

Из-за массивной инфильтрации синовиальной оболочки лимфоцитами в последней образуются лимфоидные скопления, напоминающие фолликулы периферических органов иммунной системы. Считают, что указанные изменения приводят к трансформации синовиальной оболочки сустава в своеобразный орган иммуногенеза, где происходят реакции антигензависимой дифференцировки аутореактивных лимфоцитов. Таким образом, на определённом этапе иммунопатогенеза болезни не только иммунная система в целом, но и сами повреждённые суставы вполне автономно могут поддерживать течение аутоиммунного процесса.

Следует отметить, что аутореактивные лимфоциты, созревающие в тканях сустава не имеют прямого доступа к хрящу (последний лишён кровеносных сосудов), поэтому изначально они и накапливаются в синовии суставов. В связи с этим первыми признаками воспаления является отёк и клеточная инфильтрация именно синовиальной оболочки. Вследствие пролиферации фибробластов, размножения эндотелиоцитов, нарастающей лимфоидно-гис-

тиоцитарной инфильтрации синовиальная оболочка пораженных суставов трансформируется в **паннус** — особым образом гипертрофированную соединительную ткань, обладающую, по крайней мере, двумя ключевыми свойствами. Во-первых, клетки паннуса лишены чувствительности к **кейлонам** (естественным ограничителям пролиферации), поэтому последний обладает свойством неуклонно прогрессирующего роста. Причина снижения чувствительности к кейлонам недостаточна ясна. Предполагают, что это происходит из-за частых делений клеток и изменённого микроокружения. Во-вторых, паннус является чрезвычайно агрессивной тканью, поскольку продуцирует высокие концентрации **металлопротеиназ** и **свободных радикалов**. Именно эти факторы обуславливают развитие эрозивных изменений при РА. Агрессивные свойства паннуса обусловлены его клеточным составом — в первую очередь макрофагами, активированными ИНФ- γ и МИФ, а также нейтрофилами и фибробластами. Последние начинают продукцию протеолитических ферментов под влиянием провоспалительных цитокинов.

Таким образом, паннус (воспалительная грануляционная ткань) содержит как регуляторные иммунокомпетентные клетки (Т-хелперы 1 типа) и клетки-эффекторы (макрофаги, нейтрофилы), так и обильную сосудистую сеть, способствующую эффективному обновлению его клеточного состава. Когда паннус достигает хряща, то эффективность аутоагрессии существенно возрастает, так как решается проблема относительной изоляции хряща.

Таким образом, постоянно растущий паннус перебрасывается из синовиальной оболочки на хрящ, разрушает и полностью замещает его, заполняя собой всю суставную полость. Это приводит к развитию суставной деформации и анкилоза — итогу иммунопатологического процесса при РА (рис. 53).

Другим патогенетическим звеном при РА является аутоагрессия в виде продукции аутоантител к Fc-фрагментам иммуноглобулинов разных классов. Такие аутоантитела относятся к классу IgG и называются **ревматоидным фактором** (РФ). Аутосенсibilизация к собственным антителам является следствием высвобождения аутоантигенов их Fc-фрагментов из-за утраты экранирующих молекул. В результате взаимодействия ревматоидными факторами с антителами образуются иммунные комплексы, т.е. к клеточному механизму иммунопатологических реакций при РА присоединяется иммунокомплексный. Важно отметить, что если клеточные реакции протекают преимущественно в пределах суставов, то иммунокомплексные широко реализуются и за их пределами, способствуя генерализации аутоиммунного процесса.

Установлено, что РФ не имеет самостоятельного значения в индукции срыва толерантности при РА, так как введение РФ от больных лиц к здоровым не вызывает развития заболевания у последних. В то же время перенесение аутореактивных Т-лимфоцитов провоцирует развитие симптомов РА у здоровых лиц. Причина высокой частоты сочетания аутосенсibilизации к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и ревматоидного артрита не ясна. На практике ревматоидный фактор (точнее одну из его фракций, направленную против IgM) определяют в **реакции Ваалера-Роуза** (диагностический титр 1:32) или путём **латекс-теста**.

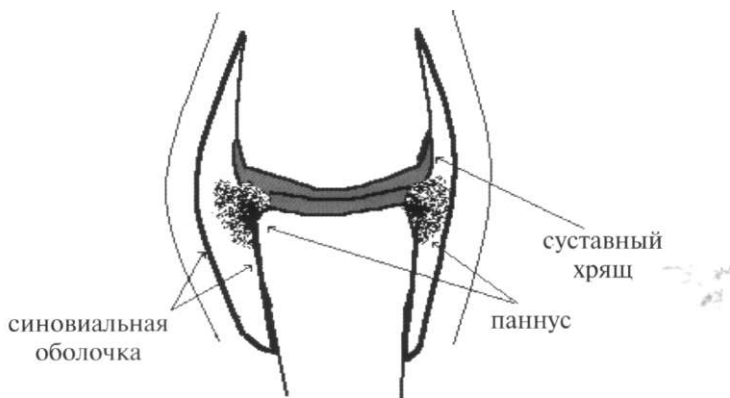


Рис. 53. Сустав, пораженный иммунопатологическим процессом при РА

На рисунке показано, что из синовиальной оболочки на суставной хрящ нарастает паннус (воспалительная грануляционная ткань), оказывающий агрессивное воздействие на хрящевую ткань. В состав паннуса входят активно пролиферирующие фибробласты, лимфоциты, макрофаги (гистиоциты); здесь происходит интенсивный неоангиогенез за счёт активного размножения эндотелиоцитов.

Наличие РФ — не обязательный признак ревматоидного артрита. В зависимости от наличия или отсутствия РФ различают **сероположительные** и **серонегативные** формы заболевания. При этом сероположительные формы являются более агрессивными, так как ревматоидный фактор, по видимому, способствует более быстрой генерализации аутоиммунного процесса и развитию висцеропатий. Иногда РА протекает по серонегативному варианту, но в последующем трансформируется в сероположительную форму, что расценивается как прогностически неблагоприятный признак. Следует отметить, что РФ может встречаться и при других аутоиммунных заболеваниях, но в меньших концентрациях (т.е. он не патогномоничен для РА). Особенно часто РФ обнаруживается при системной красной волчанке и узелковом периартериите. Также следует помнить, что РФ в низком титре встречается приблизительно у 5% здоровых людей.

Сегодня большее внимание уделяют определению **аутоантител к пептидам, содержащим аминокислоту цитруллин** (анти-CCP-антитела) как к достоверному лабораторному маркеру при РА. Особенность данной аминокислоты заключается в том, что она не входит в состав естественных белков, а является исключительно промежуточным продуктом метаболизма аминокислот.

Приблизительно у 40% больных с РА имеет место продукция **антиядерных антител**, однако их титры гораздо ниже, нежели при системной красной волчанке.

В течении РА условно выделяют 5 фаз, исходя из преобладающих иммунопатологических изменений в суставах (табл.43).

Таблица 43. Фазы иммунопатогенеза ревматоидного артрита

Название фазы	Иммунопатологические изменения
1. Начальная	Срыв иммунной толерантности к аутоантигенам суставного хряща под влиянием неизвестных факторов, развитие воспалительных изменений в суставах, миграция аутореактивных Т-клеток
2. Медиаторная	Действие цитокинов, секретированных АПК и иммунокомпетентными клетками
3. Лимфоидная	Образование лимфоидных фолликулов в тканях сустава, т.е. трансформация последнего в своеобразный орган иммуногенеза, где происходит местная антигензависимая дифференцировка аутореактивных Т-хелперов и В-лимфоцитов. Созревшие плазматические клетки продуцируют аутоантитела (в том числе РФ), а Т-хелперы 1 типа опосредуют разворачивание аутоиммунного процесса путём синтеза цитокинов.
4. Агрессивная	Связана с агрессивным действием нарастающего паннуса на ткань хряща
5. Деструктивная	Паннус практически полностью разъедает суставный хрящ, что приводит к фиброзу и анкилозу суставных поверхностей, деформации суставов.

Клинические критерии болезни. В табл. 44 приведены основные клинические критерии для постановки диагноза ревматоидного артрита. При этом диагноз считается доказанным при наличии 4-х из 7-ми указанных критериев.

Таблица 44. Критерии постановки клинического диагноза РА

1. Утренняя скованность в суставах более одного часа*
2. Артрит трёх и более суставных зон (отёк ткани и выпот в проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставах)*
3. Артрит суставов кисти (припухлость лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов)*
4. Симметричный характер артрита*
5. Ревматоидные узелки — подкожные узелки на выступающих участках костей, разгибательных и околосуставных поверхностях
6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови
7. Рентгенологические изменения — эрозии суставных поверхностей, чёткий остеопороз костей поражённых суставов (изменения, характерные для деформирующего остеоартроза не учитываются)

*— критерий учитывается при сохранении симптоматики на протяжении 6 недель

Лабораторная диагностика. При РА необходимо определение ревматоидного фактора, аутоантител к цитруллину, антинуклеарных антител, маркеров воспаления (С-реактивного белка, маннозо-связывающего протеина и др.), показателей дезорганизации соединительной ткани суставов (серомукоид, сиаловая кислота и др.), а также проведение общего иммунологического обследования.

Лечение. Лечение РА имеет патогенетическую направленность. Применяют средства **базисной терапии** и **противовоспалительные средства** (глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты). Первые способствуют приостановке иммунопатологического процесса, предупреждая инвалидизацию больного: ^Вторые способствуют уменьшению болевого синдрома и признаков воспаления в суставах, однако иммунопатологический процесс на фоне их приёма продолжает своё развитие, что приводит к формированию анкилоза, контрактур, суставных деформаций, т.е. инвалидизации. Согласно современному подходу к лечению РА средства базисной терапии должны быть назначены не позднее 3-х месяцев с момента постановки клинического диагноза (табл. 45).

Таблица 45. Препараты базисной терапии РА и способ их применения
(Рекомендации канадских ревматологов, 2000 год с изменениями)

Препарат	Время наступления клинического эффекта	Дозирование
1. Гидроксихлорохин (плаквенил)	2-6 мес.	200 мг два раза в день
2. Сульфасалазин	1-3 мес.	1000 мг 2-3 раза в день
3. Метотрексат	1-2 мес.	7,5-20 мг в неделю
4. Лефлюномид (арава)	4-12 недель	20 мг в день
5. Этанерцепт	От нескольких дней до 12 недель	25 мг п/кж 2 раза в неделю
6. Инфликсимаб + метотрексат	От нескольких дней до 4 мес.	3-10 мг в/в каждые 8 недель или 3-5 мг в/в каждые 4 недели
7. Азатиоприн	2-3 мес.	50-150 мг в день
8. D-пеницилламин	3-6 мес.	250-750 мг
9. Препараты золота перорально	4-6 мес.	по 3 мг 2 раза в день
10. Препараты золота внутримышечно	3-6 мес.	25-50 мг каждые 2-4 недели

Препараты золота. Лечебный эффект препаратов золота при РА обусловлен ингибирующим влиянием последних на активность нейтрофилов и макрофагов, а также нарушением процессов межклеточной кооперации во время реализации аутоиммунного ответа. Несмотря на высокую эффективность, применение препаратов золота достаточно ограничено в связи с частыми тяжелыми осложнениями терапии (гепато— и нефротоксическое действие, кожные высыпания, нейтропения и др.).

Метотрексат. Терапия метотрексатом является золотым стандартом лечения РА. Механизм препарата в дозах, рекомендуемых для применения при РА, связан с угнетением фолат-зависимых ферментов клеток крови, что приводит к противовоспалительному и мягкому иммуносупрессивному действию. Однако в последних исследованиях было показано, что метотрексат осуществляет иммуномодулирующее влияние, состоящее в повышении экспрессии лимфоцитарных генов, кодирующих структуру противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Аминохинолиновые препараты. Традиционно считают, что эффективность аминохинолиновых препаратов при РА обусловлена способностью последних угнетать пролиферацию фибробластов, снижать активность лизосомальных ферментов, уменьшать продукцию ИЛ-1 β и аутоантител. Благодаря последним исследованиям, представления о механизме действия аминохинолиновых препаратов значительно расширились. Оказалось, что плаквенил способен селективно накапливаться в цитоплазме макрофагов и вызывать повышение рН, что приводит к угнетению процессинга аутоантигенов и снижению антигенпрезентирующей активности макрофагов. Кроме того, аминохинолиновые препараты способны усиливать апоптоз активированных лимфоцитов и угнетать процессы ангиогенеза, активно протекающие в паннусе пораженных суставов при РА.

Циклоспорин А. В последнее время получены данные об эффективности при РА циклоспорина А (сандимунa). Препарат обладает иммунодепрессивным действием за счёт блокады эффектов ИЛ-2 в связи с нарушением его синтеза Т-лимфоцитами. В условиях аутоиммунной болезни большинство активированных Т-клеток являются аутореактивными. Известно, что ИЛ-2 используется активированными аутореактивными Т-клетками для ауто— и паракринной регуляции своей пролиферации. Блокада обмена данного цитокина приводит к существенному ослаблению аутоиммунного процесса.

Лефлуномид. Лефлуномид является синтетическим препаратом (дериватом изоксазола). Механизм действия лефлуномида связывают с блокадой фосфорилирования тирозина в цитоплазме Т-лимфоцитов, что приводит к блокированию передачи сигнала от ИЛ-2 внутрь клетки. Благодаря способности ингибировать дигидро-оротат-дегидрогеназу лефлуномид угнетает синтез пиримидинов *de novo*, благодаря чему спектр иммуотропной активности препарата существенно расширяется. Синтез пиримидинов *de novo* особенно активно протекает в активированных лимфоцитах, большинство из которых в условиях аутоиммунной болезни являются аутореактивными. Таким образом, лефлуномид оказывает относительно селективное иммуносупрессивное действие на аутореактивные иммунокомпетентные клетки. Поскольку обмен пиримидинов, которые, как известно, принимают участие в синтезе нуклеиновых кислот, интенсивно происходит и в активирован-

ных клетках врожденной резистентности, лефлуномид способен оказывать выраженное иммуномодулирующее действие и на это звено аутоиммунного процесса. Результатом такого влияния является снижение продукции ФНО- α , свободных радикалов и металлопротеиназ, ингибирование хемотаксиса нейтрофилов в ткани пораженных суставов. На неактивные клетки врожденной резистентности, то есть клетки, не задействованные в реализации аутоагрессии, препарат оказывает минимальное влияние, исходя из механизма его действия.

Ингибиторы ФНО- α . ФНО- α является одним из мощнейших провоспалительных цитокинов, опосредующих развитие деструктивных изменений в суставах при РА. Известно, что при взаимодействии указанного цитокина с клетками, содержащимися в очагах воспаления, происходит существенное усиление высвобождения из последних агрессивных металлопротеиназ. Кроме того, ФНО- α содействует миграции нейтрофилов и макрофагов в синовиальные оболочки пораженных суставов, а также обеспечивает продукцию ими других провоспалительных медиаторов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ГМ-КСФ. Поскольку ФНО- α является ключевым в регуляции воспаления, блокада эффектов данного цитокина приводит к уменьшению воспалительного процесса в синовиальной оболочке суставов при РА.

Препарат **инфликсимаб** (ремикейд) создан на основе моноклональных антител к ФНО- α , связывающих последний с образованием неактивных комплексов, которые в дальнейшем фагоцитируются макрофагами. Кроме того, такие антитела оказывают цитостатический эффект на нейтрофилы и макрофаги, в цитоплазме которых на момент действия препарата происходит синтез данного цитокина. Таким образом, препарат действует преимущественно на агрессивные активированные фагоциты, а на клетки, не задействованные в реализации аутоиммунного процесса (неактивные), оказывает минимальное угнетающее влияние. Указанные особенности обеспечивают относительную селективность действия инфликсимаба. Последние исследования указывают на то, что под влиянием периодических введений инфликсимаба (таблица 45) происходит уменьшение отека и болезненности в пораженных суставах, сокращается срок утренней скованности, снижается уровень С-реактивного белка и сывороточного предшественника амилоида А. При этом уменьшение плазматических концентраций острофазовых протеинов свидетельствует об угнетении воспалительного процесса, который, как известно, непосредственно вызывает развитие деструктивных изменений в суставах при РА. Однако препарат угнетает и эффекты ФНО- α , которые реализуются как механизмы противоинфекционной защиты, поэтому на фоне его приема инфекции приобретают затяжное течение и хуже поддаются лечению. Такие свойства ограничивают применение инфликсимаба у лиц с иммунодефицитными заболеваниями, проявляющимися хроническим или рецидивирующим инфекционным синдромом.

Более мягким действием на обмен ФНО- α обладает препарат **этанерцепт**, содержащий рецепторы к ФНО- α , комплексированные с Fc-фрагментами IgG. Известно, что в норме рецепторы к ФНО- α могут отделяться от мембран клеток-носителей и циркулировать в свободном состоянии. При этом установлено, что такие циркулирующие рецепторы принимают участие в регуляции ин-

тенсивности синтеза ФНО- α . Последние исследования указывают, что высокие концентрации рецепторов к ФНО- α угнетают активность макрофагов как основных продуцентов данного цитокина. Влияние этанерцепта на механизмы противоинфекционной защиты менее выражены, чем у инфликсимаба.

Ингибиторы ИЛ-1 β . Установлено, что при РА концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в синовиальной жидкости пораженных суставов прямо коррелирует с клинической активностью болезни. Согласно последним данным, парентеральное применение **рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 β п/кж 1 раз в день** на протяжении 6-ти месяцев вызывает не только уменьшение клинических и серологических признаков болезни, но и положительную динамику рентгенологических изменений.

Поскольку базисные препараты не всегда дают ощутимый симптоматический эффект, для улучшения качества жизни пациента показано дополнительное использование средств противовоспалительной терапии. Причём стартово отдают предпочтение **нестероидным противовоспалительным препаратам**, при недостаточной эффективности которых назначают **глюкокортикоиды**.

§3. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия системной красной волчанки

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, связанное с генетически обусловленной несовершенностью иммунорегуляторных механизмов, приводящей к продукции множественных аутоантител к антигенам различных органов и тканей.

Этиология. Этиология заболевания неясна. Предполагают, что определённую роль в развитии СКВ могут играть некоторые РНК-содержащие вирусы, длительно персистирующие в наследственно предрасположенном организме.

Важная роль наследственной предрасположенности в генезе заболевания на данный момент не подлежит сомнению. Показано, что у больных СКВ достоверно чаще, чем в общей популяции встречаются молекулы гистосовместимости HLA-A1, B8, DR2, DR3. Кроме этого, установлено, что наследственно обусловленный дефицит ряда компонентов комплемента (C1q, C2, C4) приводит к развитию симптомов СКВ. Известно, что иммунные комплексы, образующиеся при связывании антител с антигенами, элиминируются (разрушаются) макрофагами печени и селезёнки. При этом они распознаются по фрагментам компонентов комплемента (опсонинам), фиксированным к молекуле иммуноглобулина. Так, макрофаги содержат рецепторы к C3b и C1q компонентам, благодаря чему "вылавливают" циркулирующие иммунные комплексы из кровотока и обезвреживают их. При дефиците белков комплемента нарушается естественный клиренс иммунных комплексов, образующихся практически при любой инфекции. Последние длительно циркулируют в крови, провоцируя развитие аутоповреждения по **иммунокомплексному типу**. В то же время не у

всех больных с СКВ обнаруживается дефицит белков комплемента, поэтому считают что в генезе заболевания могут лежать и другие иммунные дефекты.

Системной красной волчанкой достоверно чаще болеют женщины. Считают, что женские половые гормоны способствуют развитию иммунопатологического процесса при СКВ. Это подтверждается и тем фактом, что при беременности и непосредственно после родов обычно отмечается обострение заболевания. В то же время андрогены оказывают определённый защитный эффект.

Патогенез. При СКВ происходит иммунизация к аутоантигенам разнообразных органов и тканей. При этом аутоиммунные реакции протекают преимущественно цитотоксическому типу, что сопровождается активацией, пролиферацией и дифференцировкой аутореактивных Т-хелперов 2 типа и аутореактивных В-клеток. Последние по мере созревания трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие разнообразные **аутоантитела**.

При СКВ определяются аутоантитела как к органным антигенам (противосердечные, противопочечные антитела), так и к отдельным клеткам и форменным элементам (например, к лейкоцитам, гладким мышцам, эритроцитам, тромбоцитам), внутреннему содержанию клеток (антимитохондриальные, антилизосомальные, антинуклеарные антитела) и даже содержанию органелл (например, антитела против ДНК, нуклеопротеина). Таким образом, при СКВ происходит аутоиммунизация на всех уровнях: на органном, клеточном, субклеточном и молекулярном. Предполагают, что сначала реализуется аутоагрессия к поверхностным структурам органов и клеток, по мере разрушения последних — к аутоантигенам органелл, а в конечном итоге — к молекулам, содержащимся в органеллах. Таким образом, при СКВ свойства аутоантигена, по-видимому, не играют существенного значения, поскольку аутоиммунизация возможна практически к любым структурам. Это свидетельствует о том, что при СКВ имеет место весьма глубокое нарушение иммунной толерантности (возможно, самое глубокое из всех известных аутоиммунных заболеваний). Огромное разнообразие аутоантител обуславливает **органонеспецифический** (генерализованный) характер иммунопатологического процесса. Возникает вопрос: если аутоиммунные реакции при СКВ имеют генерализованный характер, отчего же у конкретного больного определяются лишь отдельные очаги поражения? Дело в том, что иммунная система располагает ограниченными ресурсами, поэтому потребление иммунных факторов, направленных против одних антигенов, приводит к временному ослаблению иммунного ответа против других.

В результате взаимодействия антител со сравнительно мелкими аутоантигенами (макромолекулы, органеллы и даже небольшие клетки) образуется огромное количество иммунных комплексов как циркулирующих в крови, так и депонированных в тканях. Указанные комплексы, "оседая" в тканях и стенках сосудов, провоцируют тем самым развитие иммунопатологической реакции по иммунокомплексному типу (III тип реакций по Джеллу и Кумбсу). В клинике при этом отмечают проявления **васкулитов** различной локализации. Если же аутоантитела фиксируются к крупным структурам (например, базальной мембране сосудов), то инициируются **собственно аутоиммун-**

ные иммунопатологические реакции (точнее — антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность). Поскольку прибывшие макрофаги и нейтрофилы не в силах фагоцитировать "меченый" антителами крупный объект, они продуцируют факторы агрессии (свободные радикалы, токсические перекиси, протеолитические ферменты) во внеклеточную среду, что способствует деструкции макрообъекта на мелкие фрагменты. Последние либо фагоцитируются, либо связываются с аутоантителами, формируя иммунные комплексы. Для повышения литического потенциала макрофагов требуются Т-хелперы 1 типа. Поэтому, хотя иммунопатологический процесс при СКВ протекает с преимущественной активацией Т-хелперов 2 типа, всё же образуются и оказывают ощутимый вклад Т-клетки 1 типа.

Таким образом, основные иммунопатологические процессы при СКВ укладываются в картину иммунокомплексного и собственно аутоиммунного повреждения. Исключением являются так называемые гематологические кризы СКВ (остро возникшая тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия), которые развиваются по механизму комплемент-опосредованной аутоагрессии (II тип реакций по Джеллу и Кумбсу).

Критерии постановки клинического диагноза. Критерии диагностики СКВ приведены в табл. 46. При этом диагноз считается достоверным при наличии 4-х из ниже перечисленных симптомов.

Таблица 46. Критерии диагностики СКВ

1. Эритема-"бабочка" на лице
2. Дискоидная сыпь
3. Фотосенсибилизация — появление сыпи на участках кожи, которые подверглись солнечному облучению
4. Язвы слизистой ротовой полости и носоглотки
5. Неэрозивные артриты
6. Серозиты (перикардит, плеврит)
7. Нефрит (протеинурия, цилиндрурия)
8. Поражение нервной системы (психоз, судороги)
9. Гематологические нарушения (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения)
10. Иммунологические нарушения (аутоантитела против двуспиральной (нативной) ДНК, анти-β ₂ -антитела, антифосфолипидные антитела),
11. Наличие антинуклеарных антител

Волчаночные клетки, или LE-клетки (от лат. — *lupus erythematosus*) — важный, но необязательный диагностический критерий СКВ. Это нейтрофилы, осуществившие захват ядер клеток, к которым фиксированы антинуклеарные антитела. При этом собственное ядро нейтрофила смещается к периферии, а захваченное ядро в виде тёмной массы выполняет практически всю цитоплазму клетки. Другим важным лабораторным критерием является выявление

аутоантител. Теоретически возможно определение огромного множества таких иммуноглобулинов. Однако на практике хорошо себя зарекомендовали тесты, выявляющие **антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные и анти-β₂-тителы**. Последние представляют собой антитела к рибонуклеопротеинам (так называемым экстрагируемым ядерным антигенам) и названы в честь большой (Smith), у которой были впервые выявлены.

Определение **антифосфолипидных антител** проводится как для подтверждения диагноза СКВ, так и с целью установления причины рецидивирующих тромбозов и привычного невынашивания беременности (симптомов так называемого **антифосфолипидного синдрома**). Появление в сыворотке крови **антикардиолипидных аутоантител** (фракции антифосфолипидных антител) может обусловить возникновение **ложноположительной реакции Вассермана**. Обнаружение антикардиолипидных антител и ложноположительной реакции Вассермана является важным критерием для постановки диагноза СКВ. Также к фракции антифосфолипидных антител относится так называемый **волчаночный антикоагулянт** — аутоантитела к антигенам тромбопластина мембран.

Лабораторная диагностика. При СКВ необходимо определение антинуклеарных антител, аутоантител к двуспиральной ДНК (очень специфический метод), аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам, антифосфолипидных антител, а также показано общее иммунологическое обследование (по крайней мере, необходимо определение концентрации компонентов комплемента С3 и С4, а также исследование сывороточных антител и ЦИК).

Лечение. Для лечения СКВ применяют **цитостатики** циклофосфамид и азатиоприн, а также **глюкокортикоиды**. При резких обострениях последние используют в виде пульс-терапии метилпреднизолоном на фоне проводимых эфферентных методов лечения: **плазмафереза** или **иммуносорбции**. Эфферентные методы позволяют за короткий срок изъять из кровотока циркулирующие иммунные комплексы и аутореактивные лимфоциты, однако дают непродолжительный клинический эффект.

При СКВ целесообразно применение препаратов **иммуноглобулинов для в/в введения**, так как антитела этих препаратов обладают блокирующим свойством, защищая распознанные аутоантигены от иммунной агрессии. Кроме этого, введенные иммуноглобулины могут оказывать модулирующее действие на иммунокомпетентные клетки, основанием для чего является наличие Fc-рецепторов на цитолемме последних. Перед в/в введением препаратов иммуноглобулинов следует проанализировать иммунограмму для выявления пациентов, которым противопоказана такая терапия. Речь идет о небольшом количестве больных с наследственным дефектом синтеза IgA, у которых возможны анафилактические реакции на препарат, содержащий иммуноглобулины этого класса.

Основные механизмы положительного клинического эффекта препаратов иммуноглобулинов для в/в введения приведены ниже:

- нейтрализация патологических аутоантител антиидиотипическими антителами;
- снижение продукции собственных антител;
- угнетение провоспалительных цитокинов;

- ингибирование активности суперантигенов;
- изменение свойств Fc-рецепторов фагоцитов и вмешательство в Fc-опосредованный фагоцитоз;
- ингибирование связывания комплемента и предотвращение образования МАК;
- конкуренция за распознавание антигена с растворимыми рецепторами лимфоцитов CD4 и CD8 и молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса
- индукция транзиторной лимфопении, уменьшение уровня естественных киллеров и угнетение экспрессии LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов;
- угнетение функции CD8⁺ Т-лимфоцитов при помощи антител к свободному участку антигена главного комплекса гистосовместимости I класса.

Поскольку в основе заболевания лежит васкулит, оправдано использование сосудистых и антиагрегантных препаратов (трентал, курантил, ангинин, продектин, фенигидин и др.). Для улучшения качества жизни больных (купирования суставного болевого синдрома) применяют **нестероидные противовоспалительные средства**.

§4. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия инсулинзависимого сахарного диабета

Инсулинзависимый сахарный диабет — это одно из наиболее распространённых органоспецифических аутоиммунных заболеваний. Различают три основные формы болезни: **вирусиндуцированную, аутоиммунную и медленно прогрессирующую**.

В первом случае развитие болезни связано с поражением островков Лангерганса различными вирусами, тропными к панкреатическим β-клеткам (острый вирусный панкреатит). Некоторые из них обладают прямым повреждающим действием (вирусы Коксаки, эпидемического паротита), другие же вызывают повреждение непрямым путём, способствуя срыву иммунологической толерантности к аутоантигенам β-клеток (вирусы герпес-группы). Известно, что сложные вирусы имеют мембраноподобную оболочку. Её образование происходит из модифицированных вирусом участков плазмолеммы клетки-хозяина. Поэтому считают, что срыв толерантности к β-Клеткам при вирусных инфекциях происходит по механизму **молекулярной мимикрии** — в условиях распознавания молекул вируса, комплексированных с клеточными поверхностными структурами, эффекторные иммунные реакции реализуются как против клеточных, так и против вирусных антигенов. Это означает, что поддержание аутоиммунной реакции возможно и после устранения вирусной инфекции.

Осуществление аутоиммунных реакций происходит за счёт накопления **ауто-реактивных Т-хелперов 1 типа**, т.е. иммунопатологический процесс при инсу-

линзависимом сахарном диабете разворачиваются преимущественно по клеточному типу. Собственно эффекторный механизм представлен специфическим и "неспецифическим" (по сути он не менее специфичен, чем первый) компонентами. Первый осуществляется за счёт деятельности аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов, а второй — армированных макрофагов. Для обеспечения последних механизмом специфического распознавания панкреатических β-клеток (реакции антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности) необходимы аутоантитела, поэтому образуется определённое количество Т-хелперов 2 типа, способствующих пролиферации и созреванию аутореактивных В-лимфоцитов.

Вирусиндуцированной формой болезни чаще всего страдают лица мужского пола, дебют заболевания отмечается в молодом возрасте. Характерно наличие антигенов гистосовместимости В8, В12, DR3 и DR4.

Следует отметить, что инсулинзависимая форма сахарного диабета в связи с органоспецифичностью патологического процесса является самолимитирующимся аутоиммунным заболеванием — при полном уничтожении β-клеток аутоиммунные реакции прекращаются. В условиях вирусного поражения кинетика аутоиммунного процесса очень высока. Большинство клеток гибнут ещё в период инфицированное™, остальные разрушаются после устранения инфекционного начала по аутоиммунному механизму, разворачивающемся при посредничестве специфических аутоантител. На практике выявление таких антител затруднено, поскольку они существуют всего 3-4 месяца после устранения инфекционного начала — приблизительно такой срок необходим для полного завершения деструкции β-клеток панкреатических островков. В указанный период пациенты чувствуют себя удовлетворительно (так называемый медовый месяц — *honeymoon*), поскольку эндокринная часть поджелудочной железы обладает огромным функциональным резервом и первые клинические проявления заболевания развиваются только после разрушения 80-90% β-клеток.

Аутоиммунная форма болезни протекает более медленно, аутоантитела к β-клеткам определяются на протяжении 1-2 лет. Причина срыва толерантност™ в этом случае недостаточно ясна, однако установлено, что она не связана с острыми вирусными панкреатитами. Нарушения толерантност™ при этой форме диабета более обширно, поэтому параллельно с аутоиммунным панкреатитом наблюдаются поражения других органов (тироидит Хашимото, аддисонова болезнь). Заболевание чаще встречается у женщин, дебют приходится на средний возраст. Наиболее характерны антигены гистосовместимости HLA DR4, DR8, DRw3.

Медленно прогрессирующий инсулинзависимый сахарный диабет стартует поздно (в 40-50 лет), поэтому зачастую изначально таким пациентам ставится диагноз инсулиннезависимой формы болезни. Однако определение антител к β-клеткам панкреатических островков и выявление инсулинопении заставляют пересмотреть клинический диагноз. Указанная форма болезни встречается редко, причём наблюдается с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. Характерного узкого спектра молекул гистосовместимости не установлено.

Клинические проявления. В клинике характерен синдром 5 "П", включающий полидипсию, полиурию, полифагию, поллакиурию и похудение. В тяжё-

лых случаях возможно развитие комы (кетоацидотического, гиперосмолярного или лактатацидемического генеза).

Лечение. Лечение состоит в пожизненном применении препаратов инсулина. Для лечения инсулинзависимого сахарного диабета были проведены апробации различных иммуностропных средств, однако убедительных положительных данных не было получено ни в одной из них.

§5. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит демиелинизация волокон центральной нервной системы, проявляющаяся рассеянной в месте и времени органической симптоматикой. Этиология заболевания остаётся неизвестной. Предполагают, что срыв толерантности при РС происходит в результате вирусной нейроинфекции. При этом существуют две гипотезы, объясняющие связь между нейроинфекцией и развитием РС. Согласно первой, хроническая нейроинфекция (вирусы кори, простого герпеса, цитомегаловирус и др.), зачастую остающаяся субклинической, приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и изменению антигенного состава нервной ткани. Согласно другой, заболевание развивается в результате нарушения взаимоотношений в системе интегрированных вирусных генов и собственных генов нервных клеток. Известно, что около 5% генов клеток человеческого организма приобретены в результате интеграции нуклеиновых кислот различных вирусов в геном клеток-мишеней. Однако это не приводит к развитию аутоиммунных реакций, поскольку к вирусным интегрированным генам поддерживается иммунная толерантность. Нарушение такой толерантности может обусловить развитие аутоиммунной болезни. При этом заражение какой-либо инфекцией является необязательным, так как многие из интегрированных вирусных генов передаются из поколения в поколение.

Сегодня установлено, что в основе РС лежит синтез аутоантител к некоторым антигенам миелиновых оболочек нервной ткани. Наиболее изученными из них являются **основной белок миелина, протеолипидный белок, миелинассоциированный гликопротеин, миелинолигодендроцитарный гликопротеин**. На поздних стадиях заболевания синтезируются аутоантитела к антигенам .-нейронов и клеток нейроглии. Причиной продукции таких аутоантител является активация специфических аутореактивных **T-хелперов 1 типа**. Доступ антител к антигенам миелина обеспечивается за счёт повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера под влиянием провоспалительных медиаторов — ИФН- γ , ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-2, которые, как известно, относятся к комплексу цитокинов Th 1. В многочисленных исследованиях показано, что повышение уровня этих цитокинов коррелирует с нарастанием клинической симптоматики и ухудшением состояния пациента. Наоборот, повышение уровня цитокинов Th

2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10) сопровождается стиханием патологического процесса и возникновением клинической ремиссии заболевания. Однако следует отдавать себе отчёт, что причиной указанных изменений является не собственно цитокины, а те иммунные процессы, отражением которых являются изменения цитокинового баланса. Так как в нервной системе нет лимфоидной ткани, поначалу для развития воспалительного процесса необходима миграция аутореактивных лимфоцитов извне, однако в последующем синтез провоспалительных цитокинов начинают осуществлять клетки нейроглии, относящиеся к компонентам врождённой резистентности организма. Таким образом, на поздних стадиях патологический процесс во многом обеспечивается за счёт ресурсов самой нервной системы. Эффекторным звеном при РС являются армированные макрофаги, т.е. осуществляются реакции антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Морфологическим субстратом болезни являются очаги демиелинизации нервных волокон (белого вещества) центральной нервной системы (так называемые **бляшки**). В условиях ремиссии отмечается ремиелинизация за счёт деятельности олигодендроцитов (шванновских клеток). По мере прогрессирования болезни происходит не только разрушение миелина, но и повреждение шванновских клеток (гипоксия, ацидоз, действие свободных радикалов), что замедляет процесс ремиелинизации и способствует нарастанию резидуального дефекта, который не устраняется даже во время ремиссии. Замедление ремиелинизации в результате гибели олигодендроцитов в очагах воспаления приводит к ещё одному трагическому последствию. Дело в том, что миелиновая оболочка защищает аксональные цилиндры, принимая на себя "удар" агрессивных агентов (свободных радикалов, токсических перекисей, лизосомальных ферментов). При нарушении ремиелинизации происходит повреждение собственно нервных структур, что приводит к необратимым изменениям и формированию астроглиальных рубцов в месте повреждений за счёт компенсаторной пролиферации астро- и глиоцитов. Указанные механизмы лежат в основе трансформации ремиттирующего течения болезни во вторично прогрессирующее.

Клиника. Основные клинические синдромы РС представлены в табл. 47.

Таблица 47. Основные клинические синдромы РС

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Синдром поражения пирамидного тракта2. Синдром поражения путей мозжечка3. Синдром поражения черепно-мозговых нервов4. Синдром чувствительных расстройств5. Нарушение функции тазовых органов6. Зрительные нарушения7. Нейропсихологические нарушения |
|---|

Лабораторная диагностика. Для подтверждения диагноза рассеянного склероза помимо характерных результатов нейровизуализационных методов (например, магнитно-резонансной томографии мозга) необходимо выявление высоких

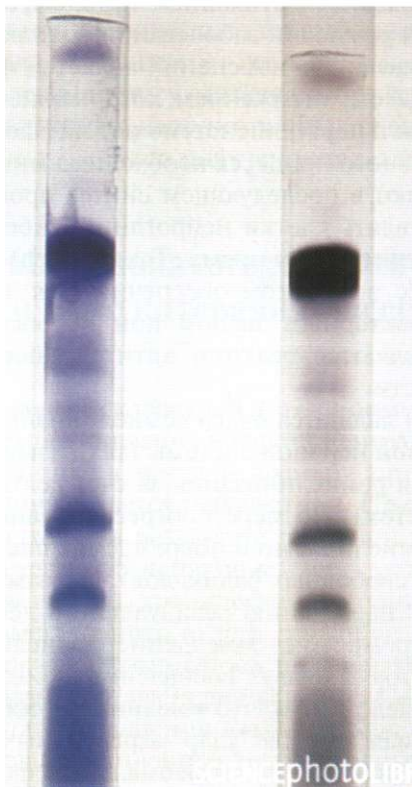


Рис. 54. Олигоклональные полосы иммуноглобулинов цереброспинальной жидкости у больного с рассеяным склерозом

в инициации и поддержании аутоиммунного процесса при РС.

Лечение. При обострении заболевания используют препараты **глюкокортикоидов** и **АКТГ**, а также **плазмаферез**. Иногда может быть полезной **внутривенная иммуноглобулинотерапия** в дозе 2 г/кг в течение 2-5 дней. Предупреждение последующих обострений достигается за счёт **интерферонотерапии** и применения **глатирамер ацетата** (копаксона).

Наиболее эффективными для лечения ремиттирующей и вторично прогрессирующей формы болезни оказались **препараты интерферона-β**. Иммунологические аспекты их терапевтического воздействия связаны со снижением продукции ИФН-γ и ФНО-α, а также с изменением экспрессии антигенпредставляющих и адгезионных молекул. Бетаферон (интерферон β-1b) вводят п/кж в дозе 8 млн ЕД через день. Авонекс (интерферон β-1a) используют в дозе 6 млн ЕД в/м 1 раз в неделю. Ребиф (интерферон β-1a) вводят 3 раза в неделю по 12 млн ЕД п/кж. Длительность лечения составляет месяцы и годы, а его эффективность достигает 75%. Основной проблемой интерферонотерапии РС является плохая переносимость препаратов, которые вызывают гриппоподоб-

титров **аутоантител к основному белку миелина** в сыворотке крови и ликворе. При анализе иммунограммы можно выявить признаки активации иммунной системы преимущественно за счёт клеточного звена — повышение количества Т-хелперов, возрастание иммунорегуляторного индекса, высокие концентрации цитокинов ФНО-α, ИЛ-2, ИФН-γ. Часто имеет место низкое количество регуляторных Т-клеток и малая концентрация интерлейкина 10 в сыворотке крови.

При анализе спинномозговой жидкости методом изоэлектрического фокусирования можно выявить характерные **олигоклональные полосы иммуноглобулинов** (рис. 54). Сывороточные **антитела к аквапорины 4 (NMO-IgG)**, водному каналу астроцитов, помогают отличить нейромиелит зрительного нерва от рецидивирующе-ремиттирующего РС с чувствительностью 73% и специфичностью 91%.

Целесообразна также диагностика персистирующих нейротропных вирусов (ДНК-гибридизация, ПЦР и др.), учитывая их возможную роль

ный синдром, повышение артериального и внутричерепного давления, усиление судорожной готовности.

Копаксон (глутирамер ацетат) является синтетическим полимером, состоящим из четырёх аминокислот: L-глутамина, L-лизина, L-аланина, L-тирозина. По своему составу копаксон подобен иммуногенным пептидам основного белка миелина — одного из главных аутоантигенов при РС. Механизм действия препарата предположительно связан с конкуренцией с причинными иммуногенными пептидами за антигенпредставляющие рецепторы (молекулы гистосовместимости II класса). Копаксон используют в дозе 20 мг ежедневно п/кж. В целом эффективность лечения копаксоном ниже, чем интерферонотерапии (около 30%), однако отмечается лучшая переносимость лечения.

Имеются сообщения об эффективности при РС **натализумаба**, представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела к $\alpha 4$ -интегрину, которые блокируют адгезию моноклеарных клеток периферической крови к эндотелию, снижая миграцию клеток через гематоэнцефалический барьер. Проходит клинические испытания другой иммуотропный препарат для профилактического лечения РС — **финголимод**, являющийся модулятором сфингозин-1-фосфата, что приводит к изоляции лимфоцитов в периферических иммунных органах, снижению их циркуляции и миграции.

В последние годы появились серьёзные научные работы российских учёных, которые демонстрируют эффективность профилактического лечения РС **амиксином** — индуктором синтеза эндогенного интерферона. Препарат применяется во вторую половину дня 3 раза в неделю по одной таблетке на протяжении нескольких месяцев или лет. Также имеются доказательства эффективности препарата **галавит**, оказывающего модулирующее действие на клеточное звено врождённого иммунитета.

У больных РС необходимо активно выявлять и лечить хроническую герпетическую инфекцию, что может существенно снизить частоту и тяжесть рецидивов болезни.

§6. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия миастении гравис

Миастения гравис — классическое заболевание аутоиммунной природы, развитие которого обусловлено повреждением двигательных конечных пластинок поперечнополосатой мускулатуры вследствие взаимодействия аутоантител с N-холинорецепторами, клинически проявляющееся в виде прогрессирующей мышечной слабости.

Исторические аспекты. Заболевание известно научному миру со середины 17 века благодаря описанию T. Willis. Такое раннее внимание к болезни обусловлено тем, что миастения являлась непосредственной причиной смерти в связи с развитием паралича дыхательных мышц. На протяжении продолжи-

тельного времени механизм болезни оставался неизвестным. Лишь в 1960 году D. Simpson высказал предположение об аутоиммунной природе заболевания и рассматривал его как полимиозит, ограниченный конечными пластинками.

Существенную роль в поимании патогенетических механизмов миастении сыграло исследование яда змей и выявление *α -bungarotoxin*, способного избирательно взаимодействовать со структурными компонентами Н-холинорецепторов постсинаптических мембран. При этом активные центры рецепторов остаются интактными. Тем не менее, подобное взаимодействие приводит к конформационной перестройке молекулы, сопровождающейся потерей чувствительности активных центров к медиатору. В соответствии с современными взглядами, на структурных компонентах Н-холинорецепторов (Н-Хр) конечных пластинок содержатся антигенные детерминанты, взаимодействие которых с Fab-фрагментами аутоантител вызывает пространственную перестройку макромолекулы рецептора, затрагивающую и центры связывания ацетилхолина (АЦХ). Это обуславливает снижение чувствительности постсинаптической мембраны (ПостСМ) к медиатору и нарушение синаптической передачи.

Физиология синаптической передачи. Мионевральный синапс является высокоспециализированной системой, состоящей из пресинаптической мембраны (ПреСМ), синаптической щели (СЩ) и постсинаптической мембраны (ПостСМ). Последняя имеет складчатое строение и содержит Н-Хр. Н-Хр являются гликопротеинами с молекулярной массой 258000 Д и состоят из 5 субъединиц (2- α , β , γ и δ), формирующих центральный канал, закрытый в спокойном состоянии. Работа синапса объясняется **квантово-везикулярной теорией**. Медиатор АЦХ накапливается в терминали аксона в специальных везикулах, которые в глубине аксона располагаются хаотично, а ближе к ПреСМ образуют группировки, именуемые кластерами. Каждый кластер расположен напротив активных мембранных зон, из которых возможен экзоцитоз ацетилхолина. Во время поступления нервного импульса осуществляется слияние мембран везикул кластеров с ПреСМ, вследствие чего происходит высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. Дальнейшая судьба медиатора связана с диффузией его по направлению к ПостСМ, где концентрация АЦХ практически равняется нулю за счет деятельности фермента **ацетилхолинэстеразы (АЦХЭ)**, способного быстро расщеплять медиатор до холина и уксусной кислоты. Каждый из образованных компонентов не обладает самостоятельной медиаторной активностью. Закономерность направленного перемещения АЦХ справедлива лишь для всего пула высвобожденного медиатора, предусмотреть же поведение отдельной молекулы можно лишь с определенной степенью вероятности. Диффузионная траектория движения АЦХ существенно отличается от прямой и является особенной у каждой молекулы, однако за счет небольшой дистанции пробега (глубина СЩ) все молекулы АЦХ прибывают на ПостСМ почти одновременно. Это имеет большое значение для синаптической передачи, поскольку одиночные, разрозненные молекулы имеют повышенный риск быть расщепленными АЦХЭ. При взаимодействии ацетилхолина с Н-Хр ионные каналы внутри молекул рецепторов открываются, и благодаря поступлению ионов Na^+ в саркоплазму, возникает местная деполяризация ПостСМ — пост-

синаптический потенциал. Если величина вызванного постсинаптического потенциала превышает пороговый уровень, то возбуждение генерализуется — формируется потенциал действия, который в виде волны деполяризации распространяется вдоль сарколеммы и в дальнейшем углубляется в саркоплазму по трубочкам, обеспечивая сокращение мышцы.

Наличие субнейральных складок и углублений существенно увеличивает площадь рецепторного поля, тем не менее это явление нельзя трактовать однозначно. Дело в том, что Н-Хр распределены вдоль ПостСМ крайне неравномерно. Подавляющее большинство рецепторов содержится на гребнях субнейральных складок (точнее, в участках их склонов, обращенных к противоположной складке) в то время, как вдоль углублений расположены одиночные Н-Хр. Кроме того, для сокращения мышцы достаточным является возбуждение лишь 30-40% имеющихся рецепторов.

В связи с этим считают, что значимо функционально активной является не вся ПостСМ, а лишь своеобразные координационные центры, морфологическим субстратом которых являются склоны гребней смежных складок, обращенные друг к другу. Они имеют 3 важных с точки зрения синаптической передачи свойства:

- 1) сюда поступает максимальное количество АЦХ, поскольку данные участки расположены точно напротив активных центров ПреСМ;
- 2) именно здесь самая большая плотность расположения рецепторов;
- 3) здесь достигается синхронизация поступления медиатора, благодаря малой глубине СЩ (рис. 55).

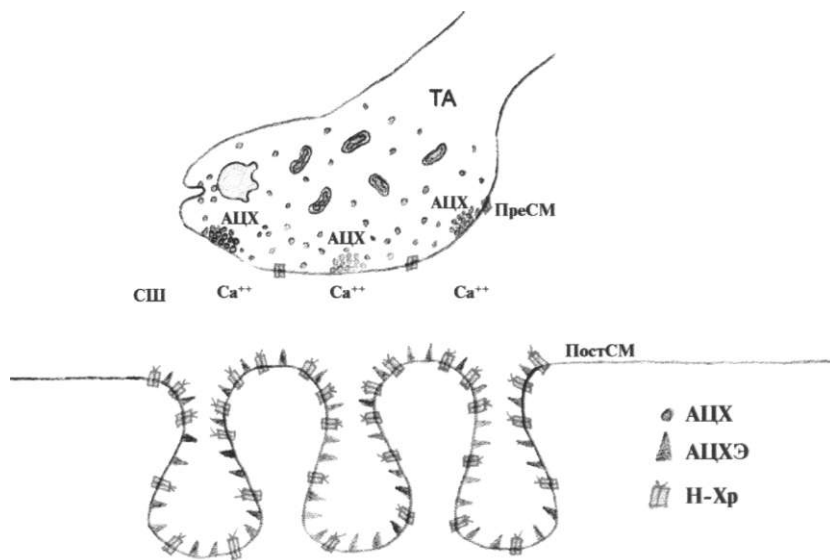


Рис. 55. Мионевральный синапс в покое

Все это обуславливает ослабление АЦХЭ барьера, а, значит, наиболее точную координацию между импульсацией, поступающей на терминаль аксона,

и эффектом — сокращением мышцы. Всегда есть возможность расширения площади таких центров в глубину складок, то есть, они являются динамическими. Все эти данные позволяют сделать важный вывод, что архитектура ПостСМ не менее значима, чем количество АЦХ или функционирующих Н-Хр (рис. 56).

Патоморфология миастенического синапса. Миастения относится к разряду **органоспецифических** аутоиммунных болезней. При этом иммунопатологические процессы, имеющие непосредственное клиническое проявление, развиваются в мионевральном синапсе, вследствие чего последний приобретает специфические черты, являющиеся сочетанием собственно патологических и компенсаторных изменений. Классический миастенический синапс характеризуется следующими признаками:

- 1) уменьшением высоты субнейральных складок, их нерегулярностью, сглаженностью рельефа ПостСМ;
- 2) увеличением глубины СЩ;
- 3) компенсаторным повышением запасов АЦХ и активности холинацетилтрансферазы в терминале аксона;
- 4) увеличением площади ПостСМ, вызванным компенсаторным новообразованием терминалей аксонов, однако новые синаптические зоны формируются с первично нарушенной складчатостью (рис. 57).

Дело в том, что при формировании новых синаптических зон в постнатальном периоде онтогенеза не происходит надлежащего погружения терминали аксона в мышечное волокно. Следует учитывать и тот факт, что сложный процесс формирования новых синаптических зон происходит в условиях их постоянного аутоиммунного повреждения.

Имунопатогенез. Для объяснения данных утверждений рассмотрим иммунопатологические процессы, которые происходят в синапсе при миастении. Считают, что антигенные детерминанты содержатся в α -субъединицах Н-Хр. При этом аутоантитела (в основном IgG₃) оказывают разный эффект на Н-Хр. Некоторые из них являются блокирующими и при взаимодействии с рецептором делают невозможным связывание последнего с АЦХ, хотя рецептор остается на поверхности ПостСМ. Предполагают, что для полной блокады необходимо взаимодействие, по крайней мере, с несколькими аутоАТ. Возможно, это связано с наличием нескольких центров связывания АЦХ на одной молекуле рецептора. Кроме того, была отмечена усиленная деградация Н-Хр, связанных с аутоАТ.

Известно, что для ускоренного разрушения рецепторов необходимо перекрестное связывание их бивалентными IgG. Несмотря на усиленную деградацию, скорость ресинтеза Н-Хр остается неизменной, что приводит к прогрессирующему уменьшению их количества на ПостСМ. И, наконец, третьим результатом взаимодействия Н-Хр с аутоАТ является присоединение к Fc-фрагментам последних C1 компонента комплемента с последующим вовлечением всего каскада, что сопровождается повреждением как самого рецептора (фрагменты комплемента обладают ферментативной активностью), так и ПостСМ за счет формирования мембранатакующих комплексов и цитотоксического действия макрофагов.

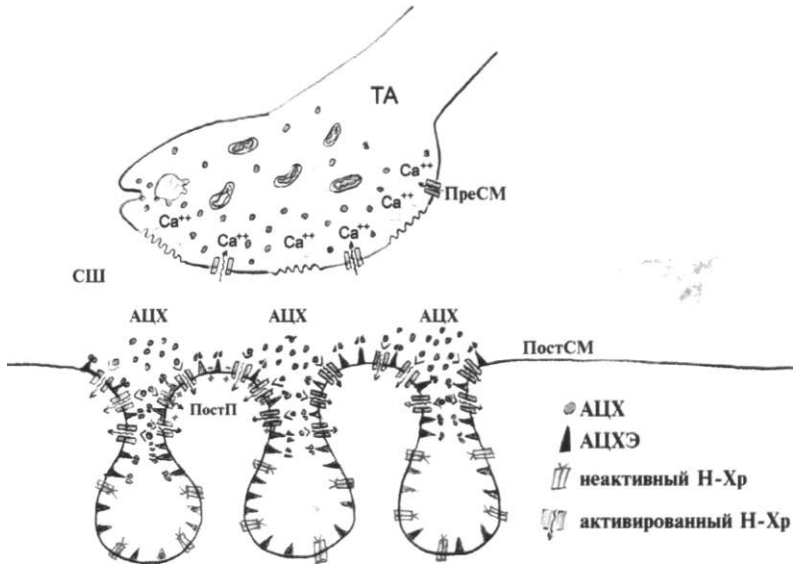


Рис. 56. Мионевральный синапс в процессе возбуждения

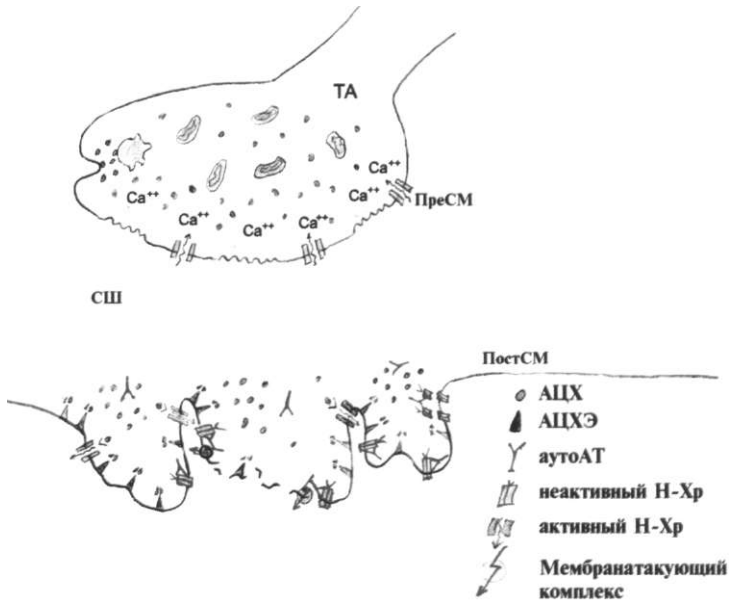


Рис. 57. Мионевральный синапс при миастении

Генерализованного повреждения собственно мышечных волокон не происходит, поскольку площадь ПостСМ несоразмерно мала по сравнению с размером волокна. Доказательством высвобождения из конечной пластинки фрагментов мембраны, содержащих Н-Хр, является выявление комплексов

АГ-АТ в регионарных лимфатических узлах, а также факт неуклонного сокращения площади ПостСМ. Именно поэтому морфологически установлено уменьшена высоты и нерегулярность субнейральных складок, сглаживание рельефа ПостСМ мионевральных синапсов у больных миастенией. Это приводит не только к уменьшению, площади потенциального рецепторного поля, но и ведет к увеличению размера СЦ. В результате увеличения дистанции пробега АЦХ происходит уменьшение количества молекул медиатора, которые одновременно прибывают на ПостСМ, что повышает эффективность работы АЦХЭ и, соответственно, увеличивает потери медиатора. Кроме этого, уменьшение плотности действующих рецепторов не только снижает чувствительность ПостСМ, но и сопровождается повышением эффективности работы АЦХЭ (возрастает количество молекул АЦХ, прибывающих на "немые" зоны мембраны и вынужденных осуществлять "поиск" рецептора, во время которого повышен риск быть расщепленным АЦХЭ до реализации эффекта). Третьим фактором, нарушающим синаптическую передачу, является потеря пространственного соответствия между активными зонами ПреСМ и участками максимальной плотности Н-Хр. Несмотря на компенсаторно повышенное высвобождение АЦХ при миастении, большинство медиатора расходуется напрасно в связи с затрудненным доступом медиатора к действующим Н-Хр, ведь активность АЦХЭ в миастеническом синапсе не изменяется. Итак, нарушение морфологии нервно-мышечного синапса является процессом, равнозначным дальнейшему абсолютному уменьшению числа функционирующих Н-Хр лишь с той разницей, что конфигурация ПостСМ полностью не восстанавливается даже при продолжительной ремиссии заболевания.

Гипотезы относительно этиологии миастении. Существует мнение, что вирус Эпштейна-Барр может играть пусковую роль в развитии миастении. Есть данные, что этот вирус может поражать тимические эпителиальные клетки (ТЭК), нарушая тем самым процесс негативной селекции Т-лимфоцитов. При взаимодействии с клеткой хозяина вирус интегрирует собственную ДНК в её геном, что позволяет ему пребывать в инфицированной клетке неограниченно длительный срок и изменять её АГ свойства без выраженной репродукции.

Согласно другой гипотезе, причиной срыва иммунной толерантности у больных миастенией гравис может быть персистирующая инфекция *Herpes simplex*, поскольку некоторые антигены возбудителя имеют определённую гомологию с антигенными детерминантами α -субъединиц Н-Хр ПостСМ мионевральных синапсов.

Клинические проявления. Как уже отмечалось, основным симптомом миастении является мышечная слабость. При этом изменений со стороны сухожильных и периостальных рефлексов, а также трофических нарушений, расстройств чувствительности и функции тазовых органов не отмечается. Клинические формы болезни выделяют в зависимости от распространённости слабости в мышцах:

1. локализованные формы:

- а) **глазная форма** (диплопия, косоглазие, птоз, возникающие при активных движениях глазами яблоками и исчезающие после отдыха);

- б) **глоточно-лицевая форма** (появление гнусавости голоса, дисфонии, дисфагии, пареза мускулатуры лица во время разговора, принятия пищи, при активной мимике соответственно);
- в) **скелетная форма** (поражение синапсов скелетной мускулатуры [мышц шеи, туловища, конечностей] без поражения глазных и глоточных мышц).

2. генерализованная форма

Генерализованная форма миастении проявляется одновременным поражением синапсов мышц всех вышеуказанных локализаций. Она является особенно опасной, поскольку возможно развитие слабости дыхательной мускулатуры и смерть в'бвязи с дыхательной недостаточностью.

Критериями постановки диагноза миастении гравис являются следующие:

- 1) появление мышечной слабости преимущественно у молодых женщин (18-30 лет) на фоне предшествующего клинического благополучия;
- 2) флюктуация мышечной слабости, которая состоит в резком нарастании проявлений болезни во время активных движений (вплоть до полной обездвиженности в работающих мышцах) и полном восстановлении двигательной активности после незначительного периода отдыха;
- 3) неравномерность проявления мышечной слабости на протяжении суток — на протяжении первой половины дня после ночного отдыха больные обычно чувствуют себя удовлетворительно и проявления болезни являются миимальными, но во второй половине дня миастенические расстройства нарастают и не исчезают даже после продолжительного периода покоя (возникает слабость мышц в покое);
- 4) положительная прозериновая проба, при которой после внутримышечного введения прозерина проявления мышечной слабости исчезают на период действия препарата (2-3 часа);
- 5) миастеническая реакция мышцы при проведении электромиографии, заключающаяся в нормальной реакции исследуемой мышцы на первый электрический стимул с прогрессирующим уменьшением электрической активности (вплоть до полного "молчания") при последующих раздражениях.

Дополнительную информацию дают данные УЗИ и компьютерной томографии тимуса, при помощи которых можно выявить тимому или гиперплазию органа. Очень редко при миастении наблюдается патологическое уменьшение объёма (гипотрофия) тимуса. При проведении серологических исследований у большинства больных миастенией можно определить повышенное содержание **аутоантител к H-Хр**, что является обязательной диагностической процедурой при миастении, однако прямой взаимосвязи между уровнем аутоАТ и выраженностью клинической симптоматики нет.

Иммунологические данные. Для миастении не установлено каких-либо специфических иммунных дефектов, однако существуют наиболее часто встречающиеся отклонения иммунологических показателей — снижение количества Т-лимфоцитов при снижении иммунорегуляторного индекса, повышение уровня В-лимфоцитов, повышение уровня ЕК, повышение уровня IgG, IgM при снижении IgA, повышение уровня ЦИК (средних и малых).

Миастенический криз.

У больных с генерализованной формой миастении иногда возникает быстрое ухудшение состояния с развитием дыхательной недостаточности, связанной со слабостью дыхательных мышц или бульбарной мускулатуры. Такое состояние называется миастеническим кризом. Миастенический криз развивается у 15-20% больных миастенией, в основном на протяжении первых 2-х лет от начала заболевания. Наличие тимомы вдвое повышает риск развития миастенического криза. Смертность при таком состоянии даже при правильном лечении составляет около 6%. Криз провоцируют инфекции (прежде всего, бактериальная пневмония и вирусные заболевания верхних дыхательных путей) и прием некоторых лекарств (табл. 48).

Таблица 48. Применение медикаментозных средств при миастении

Группа медикаментозных средств	Средства, которые могут усилить слабость	Безопасные медикаменты
Антибиотики	Стрептомицин, гентамицин, полимиксин В, тетрациклин, линкомицин, пенициллин, ампициллин, ципрофлоксацин	Цефалоспорины, левомецетин, рифампицин, нитрофураны, налидиксовая кислота, изониазид
Антиэпилептические средства	Триметин, дифенин, барбитураты, карбамазепин, бензодиазепины	Препараты вальпроевой кислоты, гексамидин
Психотропные средства	Нейролептики, бензодиазепины (в высокой дозе), амитриптилин	Тиоридазин, бензодиазепины (в малых дозах)
Гормональные средства	Кортикостероиды, АКТГ, оральные контрацептивы, окситоцин, гормоны щитовидной железы	
Кардиосредства	β -адреноблокаторы, хинидин, лидокаин, новокаинамид, антагонисты Ca^{2+} , ганглиоблокаторы	Дигоксин, резерпин, метилдофа, спирб'нолактон, триамтерен
Анальгетики, противовоспалительные средства	Производные морфина, хинин, хлоракин, D-пеницилламин	Аспирин, НПВС, пентазоцин, соли золота

Холинергический криз.

Иногда у больных миастенией нарастание мышечной слабости и дыхательной недостаточности вызвано передозировкой антихолинэстеразных средств, избыточное количество которых оказывает прямо противоположный эффект, блокируя синаптическую передачу. В пользу этого варианта криза свидетельствуют такие симптомы: миоз, парез аккомодации, генерализованные фасцикуляции, крампи, гиперсекреция слюны и бронхиальной слизи, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, диарея, рвота. Проводить дифференциальный диагноз между миастеническим и холинергическим кризом крайне тяжело. Ситуация усложняется еще и тем, что миастенический криз часто дополняется холинергическим компонентом, поскольку большинство больных при развитии прогрессирующей мышечной слабости применяют чрезмерное количество антихолинэстеразных средств.

Лечение. Поскольку этиология миастении до сих пор не установлена, лечение заболевания направлено лишь на удержание иммунопатологического процесса. Следует различать по крайней мере 2 принципиальных направления в лечении миастении. Средства, которые угнетают аутоиммунный ответ, хотя и не вызывают быстрого улучшения синаптической передачи, однако содействуют сохранению структуры ПостСМ, что замедляет процесс инвалидизации больных. Средства, обеспечивающие быструю нормализацию синаптической передачи, оказывают лишь симптоматический эффект, не влияя на иммунопатологические процессы (улучшают качество жизни больных).

Исторически первым методом лечения миастении была **тимэктомия**. За счет оперативного вмешательства можно достичь ремиссии, которая связана со следующими эффектами:

- 1) одномоментным удалением значительного количества клеток, которые несут аутоАТ, однако большинство антигенных детерминант остается (Н-Хр мионевральных синапсов);
- 2) одномоментным удалением значительного количества сенсibilизированных Т-лимфоцитов и В-клеток, которые продуцируют аутоАТ. Однако лишь инициальный антигенный стимул происходит из тимуса. В дальнейшем подконтрольный синтез антител может происходить на периферии, если комплексы АГ-АТ появляются в регионарных лимфатических узлах, что является результатом высвобождения Н-Хр-содержащих фрагментов мембран конечных пластинок при комплемент-опосредствованном повреждении.
- 3) иммуносупрессией за счет потери центрального органа иммунной системы.

У больных, перенесших тимэктомию, отмечают снижение показателей клеточного иммунитета, а также теряется функция тимуса как органа, где происходит формирование иммунной толерантности. Именно поэтому тимэктомия не отвечает современному пониманию иммунопатогенеза миастении, и ведутся поиски других путей лечебного воздействия.

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают более медленное иммуносупрессивное действие за счёт взаимодействия со специфическими плазматическими ре-

цепторами лимфоцитов (геномным и негеномным путем). В первом случае, комплекс ГК-рецептор, мигрируя в ядро, непосредственно взаимодействует с ДНК, угнетая экспрессию провоспалительных генов или активируя синтез факторов с противовоспалительной активностью. Во втором — происходит связывание ГК с нуклеарным фактором κВ, содержащимся в цитоплазме, и угнетение его провоспалительного действия. Под влиянием терапии ГК уменьшается пролиферативная активность лимфоцитов и снижается синтез антител, то есть иммуносупрессия является неселективной. Тимолитический эффект препаратов связан также с тем, что ТЭК, как и другие эпителиальные клетки, содержат к ним рецепторы. Вместе с этими, бесспорно, полезными свойствами ГК задерживают ресинтез Н-Хр за счёт угнетающего действия на синтез белка. Первый положительный клинический эффект проявляется, как правило, после двухнедельного применения ГК. Следует отметить, что у больных миастенией без тимомы отмечается сниженный синтез эндогенных ГК, что соответствует гормональному балансу большинства аутоиммунных заболеваний. Основные эффекты глюкокортикоидов приведены в табл. 49

Для преодоления резистентности к стероидам применяют **цитостатики** (ЦС), которые, однако, не имеют такого специфического действия на иммунную систему, как ГК, ограничиваясь наиболее выраженным супрессивным действием на деление клеток, имеющих высокий пролиферативный потенциал. ЦС применяют также с целью уменьшения терапевтических доз гормональных препаратов для устранения побочных эффектов последних (кушингоидный синдром, язвенная болезнь желудка, артериальная гипертензия, стероидный диабет и др.). Положительный клинический эффект ЦС также проявляется медленно (так, например, азатиоприн необходимо применять по крайней мере от 2-х до 8-ми месяцев). Учитывая неспецифичность действия и выраженные побочные эффекты (угнетение гемопоэза, тяжелые желудочно-кишечные расстройства, токсический гепатит и др.) цитостатики сегодня имеют довольно ограниченное применение при миастении. Вопреки серьезным побочным действиям, ГК и ЦС за счет иммуносупрессии способны оказывать протективное действие относительно структуры ПостСМ мионевральных синапсов, а значит, предупреждать инвалидизацию больных.

Таблица 49. Эффекты терапии миастении глюкокортикоидами

1. Неселективная иммуносупрессия за счет:
а) супрессивного эффекта на макрофагальное звено;
б) угнетения пролиферации и функциональной активности Т-лимфоцитов (преобладающее действие на Т-хелперы 2 типа);
в) угнетения пролиферации В-лимфоцитов и антителогенеза;
г) снижения уровня циркулирующих антител;
д) тимолитического эффекта
2. Непосредственное влияние на синаптическую передачу:
а) усиление кальциевого тока через пресинаптическую мембрану при ее деполяризации;

б) ускорение утилизации холина для синтеза медиатора;
в) потенциации эффектов симпато-адреналовой системы;
г) субстратное обеспечение синаптической передачи;
д) задержка ресинтеза Н-холинорецепторов, снижение чувствительности ПостСМ.
3. Способность потенцировать симптом мышечной слабости:
а) отрицательный баланс белка;
б) водно-электролитные нарушения (прежде всего, гипокалиемия, гиперкальциемия)
4. Снижение эффективности антихолинэстеразных средств (повышение активности АЦХЭ)

Антихолинэстеразные препараты (антиХЭ) способны быстро и эффективно улучшать условия синаптической передачи за счет:

- а) улучшения доступа АЦХ к Н-Хр;
- б) удлинения срока взаимодействия пула высвобожденного медиатора с рецепторным аппаратом ПостСМ.

Тем не менее, эти препараты ограничиваются лишь симптоматическим действием, не осуществляя протекции ПостСМ, поэтому при монотерапии антиХЭ инвалидизация больных происходит на протяжении периода мимого клинического благополучия. В соответствии с современным пониманием иммунопатогенеза миастении монотерапия антиХЭ препаратами при любой стадии заболевания является неприемлемой. При прогрессировании патологического процесса эффективность препаратов падает за счет явления десенситизации Н-Хр — при малом количестве рецепторов происходит их перегрузка с последующей инактивацией ионного канала.

Плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина применяют для купирования обострений миастении, а также при миастеническом кризе. Эффект плазмафереза связан с искусственным удалением циркулирующих аутоАТ и созданием условий для восстановления пула функционирующих Н-Хр. Метод содействует протекции структуры синапсов, однако является технически сложным. Механизм действия иммуноглобулина состоит, по крайней мере, в 3 эффектах:

- 1) искусственная гипер- γ -глобулинемия вызывает угнетение синтеза собственных антител по механизму обратной отрицательной связи;
- 2) блокирующий эффект, при котором предупреждается взаимодействие Н-Хр с более агрессивными аутоАТ;
- 3) введенный иммуноглобулин, будучи антигенной структурой, вызывает перераспределение ресурсов иммунной системы.

Установлена эффективность лечения лабораторных животных с экспериментальной миастенией экзогенными Н-Хр и антиидиотипическими АТ, но данные методики все еще не приобрели распространение в связи с высокой

стоимостью. Ведутся поиски в области селективной иммуносупрессии. Подобный механизм действия имеет **сандимун**, угнетающий пролиферацию активированных Т-лимфоцитов путём нарушения обмена ИЛ-2. Методами генной инженерии разработаны специальные вещества, выборочно разрушающие активированные аутореактивные Т-лимфоциты, а также расширяются попытки инактивации Т-лимфоцитов с помощью антигенпрезентирующих клеток с заданными свойствами. Перспективным методом можно считать пептидотерапию. При наличии стойких достоверных иммунных дефектов целесообразным является использование специальных иммуностропных средств. Выяснение этиологического фактора внесет в данный перечень средства этиотропного направления.

При лечении миастенического криза больных переводят на искусственное дыхание, проводят лечение сопутствующей инфекции, отменяют причинный препарат, проводят промывание желудка для удаления остатков принятого препарата, который мог привести к нарастанию миастенических проявлений (таблица 48). При лечении холинэргического или смешанного криза целесообразным является временная отмена антихолинэстеразных препаратов и назначение реактиваторов холинэстеразы.

Резюме

Таким образом, в основе развития аутоиммунных болезней лежит срыв иммунной толерантности к собственным антигенам. При этом нарушение указанной толерантности происходит не вследствие формирования агрессивных аутореактивных лимфоцитов, а в результате потери контроля над аутореактивными иммуноцитами, которые всегда содержатся в периферических органах иммунной системы. В норме аутореактивные клетки обеспечивают развитие аутоиммунных реакций, которые сопровождают любой иммунный ответ, выполняя саногенетическую функцию в очагах воспаления. В связи с этим ограниченный взгляд на аутоиммунные механизмы как на сугубо патологический процесс не соответствует современным представлениям о механизме иммунного ответа. Поскольку иммунная толерантность является одной из ведущих функций иммунной системы, аутоиммунная болезнь развивается не вследствие гиперфункции, а в результате недостаточности иммунной системы.

Сформулированные в последнее время концепции позволяют*допустить, что профилактикой аутоиммунных заболеваний может быть своевременное выявление и лечение больных ИДЗ.

ГЛАВА

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

*"Тот, кто научится
лечить иммунодефициты, —
научится лечить рак".*

Р.В.Петров

§1. Общие положения

Одна из важнейших проблем иммунологии — **иммуноонкология**. Известно, что в случае угнетения иммунной системы вероятность возникновения рака возрастает в сотни и тысячи раз. Подсчитано, что при относительном благополучии ежедневно в организме образуется около 10 миллионов мутантных клеток. Мутагенез значительно возрастает под влиянием многих неблагоприятных факторов. Так, цитостатики угнетают активность естественных киллеров (ЕК), а ионизирующее излучение и токсические химические вещества увеличивают количество мутантных клеток.

Прежде всего необходимо отметить, что иммунная система тем ли иным образом всегда реагирует на появление опухолевой ткани.

Доказательством этого являются следующие факты:

- моноклеарная клеточная инфильтрация опухолей;
- продукция антител и появление цитотоксических Т-лимфоцитов;
- положительные кожные тесты ГНТ и ГЗТ на введение экстрактов из опухолевых клеток у онкобольных;
- длительное развитие опухолей (опухоли-свидетели);
- случаи спонтанной регрессии опухолей;
- активация ЕК и макрофагов.

На фоне "положительного" иммунного ответа, который направлен против опухоли, на определенном этапе развития опухолевыми клетками начинают осуществляться механизмы защиты. Малигнизированные клетки выделяют вещества, индуцирующие развитие "отрицательных" иммунных реакций, которые нарушают работу иммунной системы организма-хозяина.

Все опухоли можно условно разделить на 3 группы:

1. Высокоиммуночувствительные опухоли (например, меланома, рак почки и мочевого пузыря).
2. Среднеиммуночувствительные опухоли (в частности, рак толстой кишки и лимфомы).
3. Низкоиммуночувствительные опухоли (например, рак молочной железы и рак легких).

Опухоль формируется и растёт в условиях одновременного разворачивания противоположно направленных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного надзора и пробластомными факторами, которые оказывают содействие росту опухоли.

§2. Этиология опухолей

Агенты, которые вызывают образование любых опухолей, называются **онкогенами**. Онкогены, обуславливающие злокачественную трансформацию, получили название **канцерогенов**.

Сегодня принято выделять 4 группы онкогенов:

I. Химические:

1.1. Канцерогенные вещества — соединения, которые достоверно вызывают образование опухоли или, по крайней мере, вызывают увеличение частоты возникновения рака.

1.1.1. Вызывают или изменил в ДНК — повреждения пуриновых и пиримидиновых оснований, разрывы полинуклеотидных цепей и образование перекрёстных связей между ими, — или индуцируют хромосомные абберации (в частности, делеции хромосом).

1.1.2. Действуют эпигенетически, вызывая изменения в белках, регулирующих рост клетки, без нарушений в геноме.

1.1.3. Действуют синергически с вирусами (дерепрессия онкогенов) или служат промоторами для канцерогенных веществ.

1.2. Пищевые онкогены.

1.3. Онкогены-гормоны:

1.3.1. Эстрогены;

1.3.2. Глюкокортикоиды.

II. Физические (различные виды излучения, приводящие к развитию опухолей в результате прямого влияния на ДНК или посредством активации клеточных онкогенов):

1.4. Ультрафиолетовое излучение.

1.5. Рентгеновское излучение.

1.6. Излучение радиоизотопов.

1.7. Радиоактивное загрязнение местности, приводящее к внутреннему облучению.

III. Вирусные:

1.8. Онкогенные РНК-вирусы: ретровирусы (онкорнавирусы).

1.9. Онкогенные ДНК-вирусы (вирусы папилломы, вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус гепатита В).

IV. Генетические: (в основном, генетическая склонность к развитию новообразований связана с наследственной потерей одного или нескольких генов супрессии опухоли (табл. 50).

Таблица 50. Гены супрессии опухолей у человека

Наименование гена	Хромосома	Заболевание
APC (аденоматозного полипоза кишечника)	5q21	Семейный полипоз кишечника
Rb1 (ретинобластоми)	13q14	Ретинобластома, остеосаркома
WT-1 (опухоль Вильмса)	11p13	Опухоль Вильмса.
p53	17p12-13	Опухолевый синдром Ли-Фромени
NF-1 (нейрофиброматоза)	17q11	Нейрофиброматоз (1 тип)
DCC (делеция гена при раке кишечника)	18q21	Рак кишечника

§3. Теории развития опухолей

Сегодня существуют две основные теории, объясняющие возникновение новообразований, — теория моноклонального происхождения и теория "опухолевого поля".

Теория моноклонального происхождения

В соответствии с этой теорией первичный канцерогенный агент вызывает мутацию лишь одной клетки. При ее делении формируется опухолевый клон, который и является новообразованием. Доказано, что при прогрессировании опухоли из начального клона могут развиваться субклоны с определёнными различиями. Это происходит в результате дополнительных генетических изменений, которые возникают на любых этапах развития опухоли (так называемые "многоцветные толчки").

Теория "опухолевого поля"

Канцерогенный агент, влияя на большое количество подобных клеток, может вызвать образование поля потенциально неопластичных клеток. В дальнейшем новообразование развивается в результате размножения того или иного количества клеток внутри этого поля. В результате возникает несколько разных новообразований, каждое из которых происходит из определенного

клонального предшественника. Образование опухолевого поля может быть расценено как первый из нескольких последовательных этапов, приводящих к развитию опухоли ("многоцветные толчки").

Для объяснения механизмов возникновения как опухолевого моноклона, так и "опухолевого поля" в данное время предложено ряд концепций.

Концепция генетических мутаций

Нарушения в геноме, обусловленные наследственностью, спонтанным действием внешних агентов или мутациями, могут вызвать неоплазию, если повреждаются гены, регулирующие рост и размножение клетки. Опухолевая трансформация происходит в результате активации (или дерепрессии) специфических последовательностей ДНК, которые известны как рост-регулирующие гены, или **протоонкогены**. Эти гены кодируют ряд факторов роста и рецепторов к им. Активация этих генов происходит несколькими путями: **мутацией** собственно протоонкогена; **транслокацией** протоонкогена в более активную часть генома, где регулирующие влияния активируют его; **встраиванием** ДНК онкогенного вируса в активную часть генома; **амплификацией** (многократным копированием протоонкогена); **дерепрессией** (потерей супрессорного контроля над имеющимся протоонкогеном). Постоянно функционально активный протоонкоген, образующийся в результате указанных механизмов, называется **клеточным онкогеном** (с-онс). Увеличение продукции стимулирующих факторов роста и их рецепторов, уменьшение секреции ингибирующих рост факторов или продукция функционально неполноценных ингибирующих факторов приводит к неуправляемому делению клеток. Таким образом, на молекулярном уровне неоплазия является результатом нарушением функции регулирующих рост генов (протоонкогенов и супрессорных генов, руководящих активностью первых).

Концепция вирусных онкогенов

Некоторые РНК-вирусы (ретровирусы) содержат последовательности нуклеотидов, являющиеся комплементарными протоонкогенам человека. При активации обратной транскриптазы на вирусной РНК синтезируется ДНК, где содержатся идентичные протоонкогенам последовательности. Эти последовательности названы **вирусными онкогенами** (v-онс). Предполагают, что онкогенные РНК-вирусы приобретают v-онс за счет встраивания протоонкогена клетки предшествующего хозяина в вирусную нуклеиновую кислоту путем рекомбинации. Такой механизм происходит во время пребывания вирусной ДНК в составе генома клетки хозяина (этап интеграции).

Онкогенные ДНК-вирусы также содержат последовательности, функционирующие как онкогены и встраивающиеся непосредственно в геном клетки.

Эпигенетическая концепция

В соответствии с эпигенетической концепцией, основное клеточное повреждение происходит не в генетическом аппарате клетки, а в механизмах регуляции активности генов — в белках роста. Эти белки кодируются рост-регулирующими генами. Уровень активности генов, ответственных за дифференцирование тканей, определяется именно наследственными эпигенетическими механизмами. Основное доказательство роли эпигенетических меха-

низмов в процессах онкогенеза обнаруживается при образовании опухолей под влиянием химических веществ, которые не действуют на генетический аппарат клетки. Эффект некоторых из этих веществ состоит в связывании цитоплазматических белков, изменения которых содействуют возникновению некоторых новообразований.

Концепция отказа иммунного надзора

Согласно этой теории неопластические изменения довольно часто происходят в клетках организма. В результате повреждения ДНК трансформированные клетки синтезируют новые молекулы (неоантигены, или опухолевые антигены). Иммунная система организма распознает эти неоантигены как "чужие", что приводит к реализации цитотоксического иммунного ответа. За счет этого уничтожаются неопластические клетки. Новообразования, которые клинически обнаруживаются, возникают только в том случае, если они не распознаются и своевременно не разрушаются иммунной системой. Доказательством этой теории является то, что высокая частота возникновения опухолей наблюдается при иммунодефицитах и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. Объяснением высокой частоты возникновения рака в преклонном возрасте является то, что в старости наблюдается прогрессирующее снижение иммунной реактивности на фоне возникновения многочисленных дефектов репарации ДНК.

Против данной теории свидетельствуют следующие факты. У людей после тимектомии не отмечено увеличения частоты возникновения новообразований.

§4. Онкогены и антионкогены

Важно поймать, что достаточно активации лишь одного протоонкогена, чтобы обеспечить возможность автономии роста, свойственного опухолевым клеткам. Сегодня выделяют такие основные механизмы возникновения онкогенов:

- I. Встраивание **вирусного онкогена** в геном клетки (Хр-хромосома; онкоонкоген), например, ретровирусы содержат онкогены *src*, *myc*, *ras* и *erb*.
- II. Активация клеточного онкогена встроенным вирусом, который сам не содержит онкогенов. Опухолевая трансформация связана с **исключением супрессорных влияний** на протоонкоген в связи с изменением пространственного размещения генов.
- III. **Транслокация** генетического материала, что приводит к активации онкогена или образованию нового онкогена из фрагментов разных хромосом. В первом случае транслоцированный онкоген выходит из-под контроля супрессорного гена и подвергается влиянию постоянно работающего регуляторного гена в новом локусе. В втором случае в месте разрыва-соединения получается новый химерный ген, который приводит к синтезу химерного белка (например, белок *bcr-abl* при хроническом миелолейкозе).

Таблица 51. Онкогены и антионкогены

Протоонкогены	Онкогены	Функции белка
ген PDGF — фактора роста тромбоцитов;	sis — онкоген вируса саркомы обезьян;	Ростовой фактор, аналог ростового фактора тромбоцитов.
ген EGF-R — рецептора эпидермального фактора роста;	erb B — онкоген вируса эритроblastоза птиц;	"Сумасшедший" рецептор фактора роста, непрерывно посылающий пролиферативные сигналы
c-RAS — ген белка, который входит в систему передачи сигнала к клетке;	ras — онкоген вируса саркомы и многих опухолей животных и человека	Цитоплазматический постоянно активный передатчик пролиферативных сигналов к клетке.
c-SRC — ген тирозинкиназы, ключевого звена в системе передачи сигнала к клетке;	sre — онкоген вируса саркомы птиц и млекопитающих;	Постоянно активный передатчик сигналов, которые вызывают пролиферацию клетки.
c-MYC — ген ядерного фактора транскрипции	myc — онкоген вируса лейкоза птиц и многих опухолей человека и животных;	Ядерный фактор, активация которого приводит к непрерывному делению клеток.
Антионкогены	Трансформирующий фактор	Функция белка
RB	мутация, потеря	Ядерный белок. Мутации приводят к инактивации онкогенов и прекращению клеточных делений.
p53	мутация, инактивация	Ядерный белок. Мутация приводит к бессмертию клетки, сохранению мутаций в её геноме и к точной пролиферации

IV. Амплификация - увеличение числа копий протоонкогена. При этом имеющиеся супрессорные гены не в состоянии контролировать все образованные копии (в частности, увеличение количества копий гена *myc* при опухолях нервной системы).

V. Мутация протоонкогена, приводящая к синтезу мутантного онкобелка. Образованный вследствие мутации новый онкоген лишен регулирующих влияний, так как нечувствителен к ним.

VI. **Инактивация гена-супрессора** опухолевого роста, что обуславливает постоянную активность нормального протоонкогена.

В последние годы открыто важное звено канцерогенеза — нарушение в системе генов-супрессоров опухолей, которые угнетают активность протоонкогенов. Главный представитель генов-супрессоров — ген, контролирующий синтез белка **p53** (буква **p** в названии происходит от английского *protein*, а цифра 53 — указывает на молекулярную массу белка, которая составляет 53 000 дальтон). Синтезированный белок p53 контролирует активность протоонкогенов, разрешая ее проявление только в строго определенные периоды жизни клетки, в частности, при необходимости деления. p53 также контролирует апоптоз, направляя клетку на самоубийство в случае повреждения её генетического аппарата. За счет этого p53 стабилизирует генетическую структуру клетки, предотвращая появление вредных мутаций, в том числе — опухолеопасных. Онкогены некоторых вирусов вызывают связывание p53 и инактивацию его, что приводит к активации протоонкогенов и отмене апоптоза, а, значит, к накоплению мутаций в клетке. Это создает субстрат не только для возникновения неоплазии, но и для опухолевой прогрессии. Типы онкогенов и антионкогенов приведены на рис. 58.

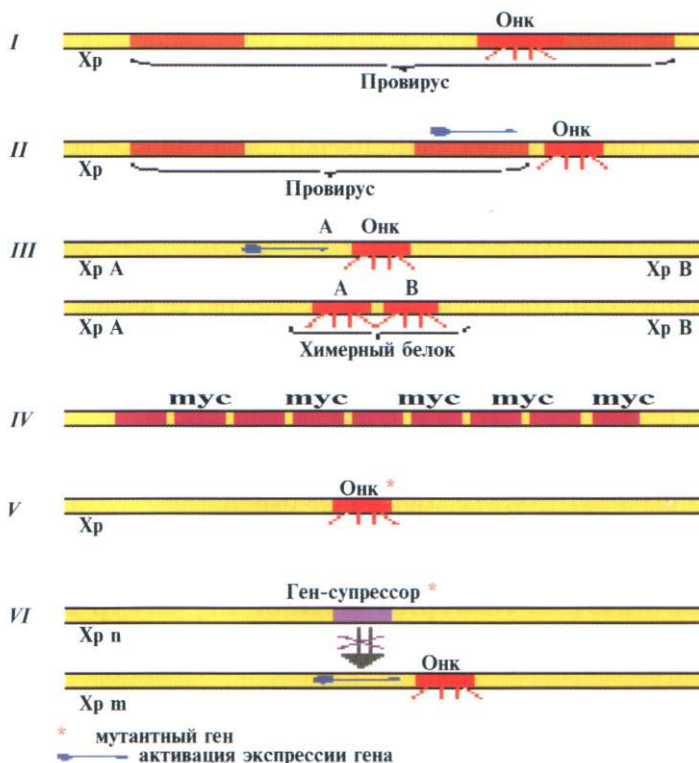


Рис. 58. Основные генетические механизмы злокачественной трансформации клетки (объяснение в тексте)

§5. Морфогенез опухолей

Многоразовые толчки и многочисленные факторы. Knudson предложил теорию, согласно которой для развития опухоли необходимо, по крайней мере, два толчка. Первый вызывает опухолевую трансформацию и связан с действием канцерогенного агента. Этот момент называется **иницированием**, а канцерогенное вещество, которое вызывает это изменение, — **инициатором**. Второе влияние стимулирует рост неоплазии и называется **промоцией**, а агент — **промотором**.

Сегодня доказан факт существования не двух, а многих этапов становления опухоли, которые образно называются "**многоразовыми толчками**" (их может быть 5 и больше). Спектр факторов, способных вызвать такие толчки, достаточно разнообразен. Важно отметить, что каждый "толчок" обуславливает появление определенных изменений в геноме опухолевой клетки, которые передаются потомству (неопластическому клону). Период между первым толчком и возникновением клинически манифестной опухоли называется **скрытым** (латентным). У выживших после атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки наибольшее число случаев лейкемии зарегистрировано не сразу после бомбардировки, а лишь спустя 10 лет. Случаи рака возникали еще на 20 лет позднее.

Как было отмечено, скрытый период охватывает промежуток времени между иницированием канцерогенного процесса и клиническим проявлением опухоли. Последовательные "многоразовые толчки", являющиеся необходимой частью канцерогенеза, происходят на протяжении первой части этого периода, который длится от нескольких лет до нескольких десятилетий. В результате этого образуется первая неопластическая клетка. При последующем делении этой клетки и её потомства (злокачественного клона) образуется новообразование, которое проявится клинически, когда суммарное количество её клеток достигнет (в среднем) 10^9 клеток. Период бессимптомной опухолевой пролиферации длится еще несколько месяцев (лет), составляя последний этап скрытого периода. В большинстве случаев на этих этапах не обнаруживается ни одного клинического или морфологического нарушения. Однако, в некоторых случаях определяются промежуточные состояния, которые характеризуются особым типом роста, который отличается от неопластического. Такие изменения называются **предопуховыми**.

§6. Особенности поверхностных структур опухолевых клеток

Онкофетальные антигены. На поверхности всех клеток находятся антигены, которые выполняют разнообразные функции, необходимые для обеспечения жизнедеятельности. Несколько антигенов, связанных с человеческими опухолями, присутствуют в фетальных тканях, но отсутствуют в соответствующих тканях взрослого. Это **онкофетальные антигены**. Им принадлежит чрезвычайно

важная роль в опухолевом росте. В фетальных тканях эти антигены присутствуют в виде полипептидов, которые обеспечивают клеткам особенно эффективный метаболизм. После рождения гены, кодирующие эти полипептиды, теряют свою активность и синтез фетальных антигенов прекращается.

В опухолевых клетках повторно активируются гены, функционирующие только в фетальных тканях. Но, в отличие от фетальных, онкофетальные антигены являются гликопротеинами. Углеводный остаток появляется в результате посттрансляционного гликозилирования фетальных белков. Онкофетальные антигены присутствуют в спонтанных, индуцированных химическими канцерогенами и вирусиндуцированных опухолях. Они обеспечивают повышенный метаболизм опухолевых клеток. Классическими онкофетальными антигенами являются **α -фетопротеин** при гепатоцеллюлярной карциноме и **раково-эмбриональный антиген** при злокачественных опухолях толстой кишки, лабораторное определение которых в плазме крови может использоваться в качестве скринингового метода.

Специфические опухолевые антигены. Пока что известно совсем немного таких антигенов, которые бы присутствовали на опухолевых клетках и никогда не появлялись на нормальных. Такие антигены называются **специфическими**. Именно они обеспечивают развитие эффективного иммунного ответа. Наиболее изученными являются опухолевые антигены генетических семейств MAGE и BAGE.

Растворимые опухолевые антигены. Некоторые антигены опухоли способны оставлять цитоллему её клеток и циркулировать во внутренней среде в виде растворимых форм. Такие антигены "отвлекают" иммунную систему, содействуя неоправданному использованию иммунных факторов.

Токсинвыводящий гликопротеин. Гликопротеин Р (от англ. *permeability* — проницаемость) находится в плазматической мембране и служит для удаления из клеток метаболитических токсинов. Благодаря интенсивному синтезу этого гликопротеина в опухолевых клетках развивается феномен множественной лекарственной стойкости. Клетки злокачественных новообразований быстро и эффективно выводят химиотерапевтические средства, которые применяются для их уничтожения.

Углеводы. В структуре углеводов, как и в структуре нуклеиновых кислот и белков, заложена важная биологическая информация. Углеводы имеют наибольшую информационную ёмкость, поскольку для них характерно наибольшее структурное разнообразие. Из двух идентичных моносахаридов могут образоваться одиннадцать разных дисахаридов, тогда как две аминокислоты дают лишь один дипептид. Считывание углеводных "слов" основано на вариативности углеводных субъединиц, отличии в связях между ими, наличии точек разветвления в молекуле. Так, набор углеводов раковых клеток резко отличается от такового у нормальных клеток и является маркером опухоли.

Поверхностные углеводы неопластических клеток оказывают содействие эффективному метастазированию. Проникнув в кровеносное русло, опухолевая клетка определенное время циркулирует в крови. Покинуть кровеносное русло опухолевые клетки могут только через стенку вены. Здесь они связываются с Е-селектинами эндотелиальных клеток, и через межклеточные промежутки в эндотелии оставляют кровеносный сосуд. Таким путем

опухолевая клетка попадает в другие органы и ткани, образуя метастазы. Лишь 1 из 10000 клеток, оставивших первичную опухоль, выживает и дает начало новой колонии.

На своей поверхности опухолевые клетки имеют клеточные адгезивные молекулы, которые содержат углеводный компонент (сокращенно **САМ**, от англ. *cell-adhesion molecules*), которые при метастазировании прикрепляются к САМ тех органов и тканей, с которыми они имеют наибольшее сходство. Чем лучше в таких органах развита капиллярная сеть, тем чаще там бывают метастазы. Этими особенностями и определяется типичное метастазирование определенных опухолей в определенные органы и ткани. САМ и иммуноглобулины имеют структурную гомологию, поэтому считают, что иммуноглобулины произошли из САМ.

Лектины также играют определенную роль в росте опухоли. Они связываются с поверхностными углеводами раковых клеток и маскируют опухоль от иммунной системы. С другой стороны, блокада поверхностных структур делает невозможным взаимодействие с тканевым матриксом, а поэтому ухудшает условия для метастазирования.

Вторичные опухоли более легко метастазируют, так как их сосудистая сеть развивается в результате самоиндуцированного ангиогенеза и поэтому является легкопроницаемой.

Другие факторы. Опухолевые клетки выделяют **фактор стимуляции ангиогенеза** и поэтому имеют хорошо развитую капиллярную сеть. За счёт этого обеспечивается достаточное для быстро пролиферирующих клеток поступление питательных веществ и факторов роста. Кроме того, опухолевые клетки содержат больше **рецепторов к факторам роста**. В связи с этим они становятся чрезвычайно чувствительными к пролиферативным сигналам, которые постоянно возникают в организме для обеспечения процессов самообновления и репарации. Это даёт возможность опухоли поддерживать интенсивный темп клеточного деления.

§7. Клеточные механизмы противоопухолевой защиты

Роль Т-лимфоцитов. Главным элементом активной противоопухолевой защиты являются **цитотоксические Т-лимфоциты**, или Т-киллеры. Распознавание опухоли Т-киллерами определяется наличием на опухолевых клетках специфических антигенов, по которым они отличаются от здоровых клеток. Способность Т-киллеров реагировать на опухолевые клетки также зависит от экспрессии молекул HLA I класса.

Молекулы HLA I класса кодируются в неопластических клетках мыши двумя генами: H-2K и H-2D, а у человека — тремя: HLA-A, HLA-B, HLA-C. Ген HLA-A человека отвечает гену H-2K мыши. С08-корцептор Т-киллера эффективно связывает молекулу H-2K и не взаимодействует с H-2D. Итак, чем больше молекул H-2K на плазматической мембране, тем более "заметными" становятся опухолевые клетки для Т-киллеров. А чем выше экспрессия гена

Н-2D, тем эффективнее опухолевые клетки избегают иммунного ответа со стороны Т-киллеров.

Экспрессия генов Н-2К и Н-2D является непостоянной. Так, интерфероны α и β , введенные одновременно, индуцируют экспрессию гена Н-2D, а γ -интерферон усиливает экспрессию гена Н-2К. Таким образом, экспрессию генов Н-2К и Н-2D можно регулировать, усиливая ответ Т-киллеров на опухолевые антигены.

Механизм цитотоксического действия Т-клеток состоит в следующем. Т-киллер, связавшись своим рецептором антигенного распознавания с комплексом пептид-НЛA I класса опухолевой клетки, вступает с нею в плотный контакт (рис. 59), для чего необходимы ионы Mg^{2+} . После этого происходит выделение повреждающего белка — **перфорина**. Мономеры перфорина встраиваются в мембрану опухолевой клетки и в присутствия ионов Ca^{2+} полимеризуются, образуя сквозные каналы (**патологические поры**). Через перфориновые поры в клетку поступают специальные ферменты Т-киллеров — **гранзимы**, предназначенные для активации каспазного каскада самоликвидации клетки-мишени. Индукция апоптоза возможна и другим путём — при взаимодействии **Fas-лиганда**, содержащегося на цитоллеме Т-киллера, с **молекулой Fas** опухолевой клетки. Оба описанных эффекторных механизма, будучи довольно эффективными, имеют существенный недостаток, поскольку требуют сохранения молекулярной системы апоптоза в опухолевой клетке. Известно, что неопластические клетки, характеризующиеся анаплазией, могут утратить способность синтезировать определённые компоненты каспазного каскада, что делает невозможной индукцию апоптоза. Тем не менее, и в этом случае обеспечивается их обезвреживание. Оно связано с поступлением в клетку избыточного количества воды через образованные стабильные трансмембранные каналы. Перемещение воды связано с повышенной осмолярностью цитоплазмы, которая по сравнению с тканевой жидкостью является гипертоническим раствором. В связи с водной перегрузкой внутриклеточное давление прогрессирующе нарастает и опухолевая клетка постоянно увеличивается в размерах. При этом наступает момент, когда напряжение её мембраны достигает критического уровня и, в конце концов, цитоллема разрывается. Гибель клетки по такому механизму называется **осмотическим лизисом**. Следует отметить, что через перфориновые поры происходит потеря клеткой важных метаболитов, что существенно нарушает её обмен веществ, а также происходит утрата физиологической ионной асимметрии между цитоплазмой и тканевой жидкостью, которая отрицательно отражается, прежде всего, на функционировании мембранных транспортных систем. За счет этого угнетается жизнедеятельность опухолевой клетки, а, значит, становится невозможным её активное противодействие цитотоксичному влиянию. Следует отметить, что Т-киллер способен уничтожить лишь несколько опухолевых клеток, после чего в нем истощаются запасы энергии и перфоринов, и он гибнет сам.

В последнее время описаны пути влияния **Т-хелперов 1 типа** на злокачественные клетки. Они состоят в синтезе **факторов некроза опухоли** (α и β), которые при взаимодействии с соответствующими рецепторами опухолей (в частности, с рецептором р55) индуцируют апоптоз их клеток. В случае неэффективности этого механизма срабатывает альтернативный путь — выделение **γ -интерферона**

и реализация его противоопухолевой активности. О некоторых аспектах такого действия уже шла речь. В частности, γ -интерферон стимулирует естественные киллеры и макрофаги, которые повторно привлекаются к иммунной реакции против опухоли. Кроме того, данный цитокин угнетает ангиогенез новообразования и усиливает экспрессию тех молекул гистовместимости, в составе которых наиболее эффективно обнаруживаются опухолевые пептиды цитотоксическими Т-лимфоцитами (см. выше). Благодаря этому неоплазия становится более доступной для иммунологического распознавания. Реальный вклад эффекторных механизмов Т-хелперов 1 типа в противоопухолевую защиту выясняется.

Естественные киллеры. Важным элементом противоопухолевой защиты являются **естественные киллеры (ЕК)**, или NK-клетки. Они не содержат рецепторов антигенного распознавания, а осуществляют отбор "кандидатов" на уничтожение в соответствии с экспрессией молекул HLA I класса. На поверхности этих клеток помещаются так называемые **лектиновые рецепторы**, которые распознают мембранные углеводные остатки, высвобождаемые в трансформированных клетках вследствие потери экранирующих молекул. Но этого стимула недостаточно для активации ЕК. Дело в том, что естественные киллеры содержат **киллинг-ингибирующий рецептор**, способный взаимодействовать с молекулами HLA I класса и отменять активацию. Поэтому ЕК проявляет свой эффект только при нарушенной экспрессии молекул HLA I на клетке-мишени, что свойственно опухолевым клеткам.

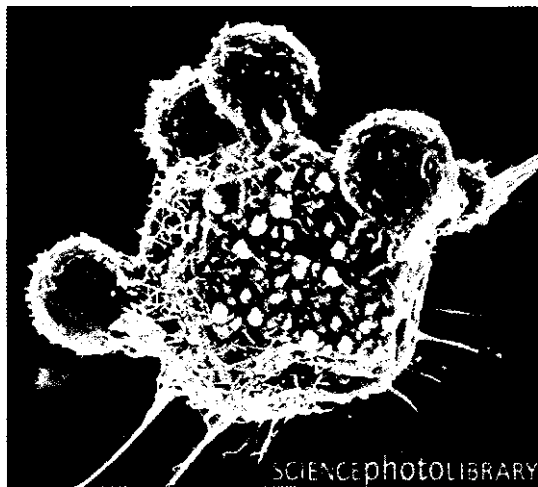


Рис. 59 Несколько цитотоксических Т-лимфоцитов убивают опухолевую клетку **гранзимов** в цитоплазму опухолевой клетки. ЕК, в отличие от Т-киллеров, не экспрессируют Fas-лиганд.

Известно, что опухолевые клетки для избежания распознавания Т-киллерами способны прекращать экспрессию молекул HLA I класса. В таком случае к противоопухолевой защите привлекаются естественные киллеры, которые осуществляют неспецифическое распознавание.

ЛАК-клетки. Уничтожить опухолевые клетки могут и активированные лимфоциты, называемые лимфокином активированными киллерами (ЛАК), или

Благодаря неспецифичности распознавания ЕК способны уничтожать неопластические клетки без предварительной сенсibilизации к опухолевым антигенам, которая включает продолжительные (4-5 дня) и сложные механизмы взаимодействия клеток, принимающих участие в иммунном ответе.

Эффекторный механизм ЕК состоит в высвобождении мономеров **перфорина**, встраивающихся в цитолемму клетки-мишени - и введении

ЛАК-клетками (от англ. *lymphokine activated killer*). ЛАК-клетки происходят из "нулевой" популяции лимфоцитов и этим сходны с естественными киллерами. Как и ЕК, они уничтожают опухолевые клетки без предварительного распознавания специфических антигенов. Кроме того, для них является обязательным отсутствие экспрессии молекул HLA I клетке-мишени. Получают такие клетки искусственным путем — при обработке культуры больших гранулярных лимфоцитов **интерлейкином-2**. Следует отметить, что большие дозы интерлейкина-2, введенные в организм, вызывают выраженный токсический эффект, который проявляется отеком ткани. Роль естественных ЛАК в иммунном ответе изучается.

Макрофаги. Макрофаги выполняют чрезвычайно важную роль в противоопухолевом иммунитете. Известно, что именно эти клетки наделены самыми мощными цитотоксическими свойствами. Если на поверхности опухолевых клеток содержатся антитела, последние распознаются макрофагами благодаря наличию Fc-рецепторов, что приводит к реализации цитотоксического эффекта (АЗКОЦ). Кроме того, макрофаги фагоцитируют остатки клеток, разрушенных ЕК и цитотоксическими Т-лимфоцитами, производя своеобразную "уборку территории".

Однако многие опухоли научились противостоять мощному цитотоксическому потенциалу макрофагов. Так, опухолевые клетки могут синтезировать фактор, угнетающий миграцию макрофагов (сокращенно — МИФ, **миграцию ингибирующий фактор**). МИФ в опухолевом росте выполняет одновременно две важные функции. Под действием этого цитокина макрофаги, поступившие в опухоль, теряют свою подвижность, сохраняя способность синтезировать биологически активные вещества. И так, с одной стороны МИФ лишает макрофагов возможности передать информацию о выявленной опухоли иммунокомпетентным клеткам (Т-хелперам), а с другой - позволяет опухоли использовать неподвижный макрофаг как фабрику для производства активатора плазминогена. Благодаря синтезированному активатору плазминогена опухолевые клетки приобретают возможность проникать в кровеносное русло и распространяться в организме.

Кроме того, существуют и другие механизмы противодействия макрофагам со стороны опухолей. Так, некоторые новообразования синтезируют вещества, нарушающие обмен **оксида азота** — сильного цитотоксического агента макрофагов. Известно, что при активации со стороны Т-лимфоцитов макрофаги превращают L-аргинин в оксид азота (NO) и с помощью этого токсичного соединения убивают опухолевые клетки. Для этого активированный Т-лимфоцит выделяет γ -интерферон, который, в конечном итоге, приводит к активации гена NO-синтазы макрофага. Образованный фермент обеспечивает преобразование L-аргинина в оксид азота. NO разрушает опухолевые клетки, угнетая их энергообеспечение и нарушая синтез ДНК. Без NO-синтазы и L-аргинина защитная активность макрофага существенно ослабляется. Производные L-аргинина, синтезируемые опухолью, блокируют как образование нитратов в макрофагах, так и их способность разрушать опухолевые клетки.

§8. Гуморальные факторы противоопухолевой защиты

Роль специфических антител. При взаимодействии антигенов опухоли и В-лимфоцитов, содержащих соответствующие рецепторы, происходит отбор специфически реагирующих В-клеток. Они активируются и осуществляют захват и процессинг опухолевых антигенов. В дальнейшем активированные В-лимфоциты презентуют иммуногенный пептид, являющийся фрагментом антигена. Зрелый Т-хелпер, который уже прошёл антигенспецифическую активацию макрофагом, связывается с активированным В-лимфоцитом. Это приводит к выделению Т-хелпером интерлейкина-2, под действием которого В-клетка начинает делиться и дифференцироваться, превращаясь в плазматическую клетку. Зрелый плазмоцит секретирует антигенспецифические иммуноглобулины (антитела). Опухольспецифические антитела связываются с антигенами новообразования и визуализируют их для факторов врождённой резистентности.

Итак, на поверхности опухоли формируются многочисленные иммунные комплексы, что приводит к активации **комплемента** по классическому пути. При этом противоопухолевый эффект достигается за счёт образования мембранатакующих комплексов с последующим осмотическим лизисом клетки. Тем не менее, комплемент едва ли можно считать ключевым механизмом в борьбе с неоплазиями. Дело в том, что фоновый уровень комплемента человека является недостаточным для развития антителозависимого лизиса значительного количества клеток опухоли. Кроме того, комплекс антиген-антитело оставляет мембрану неопластической клетки раньше, чем происходит активация и полная полимеризация комплемента. Дело в том, что опухолевая клетка имеет интересную особенность — она может отсоединять свои поверхностные антигены при атаке со стороны антител, подобно ящерице, которая отбрасывает хвост в случае опасности. Это свойство значительно уменьшает эффективность иммунных реакций. Следует учитывать, что зачастую опухолевые клетки сохраняют экспрессию протективных мембранных молекул, которые препятствуют активации каскада комплемента.

Соотношение фиксированных на опухоли антител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые формируются за счёт отсоединения комплексов АГ-АТ от цитолеммы раковых клеток, влияет на прогноз заболевания. За счёт формирования ЦИК не только нейтрализуются противоопухолевые антитела, а и обеспечивается блокада рецепторов антигенного распознавания иммунокомпетентных клеток и опухолевых антигенов, что защищает неоплазию от цитолитического удара Т-киллеров.

§9. Иммунная реакция организма на опухолевые антигены

На антигены опухолевых клеток возникают оба типа иммунного ответа: гуморальный с появлением антител и клеточный с накоплением специфически реагирующих Т-киллеров. Противоопухолевые антитела не только защищают организм от опухоли, но и могут оказывать содействие ее прогрессированию в связи с так называемым **эффектом усиления**.

Механизм первичного распознавания опухолевых антигенов — наименее изученный момент противоопухолевой иммунной защиты. Считают, что первичное распознавание осуществляют **антигенпрезентирующие клетки**. Как известно, они способны активироваться при выявлении патоген-связанных молекулярных шаблонов микроорганизмов. Оказалось, что соответствующие молекулы имеются в составе поверхностных структур клеток человеческого организма, но они надёжно экранированы от распознавания. Считают, что при злокачественной трансформации часть таких молекул высвобождается, теряя экранирующие молекулы, и становятся мишенями для взаимодействия с рецепторами шаблонного распознавания АПК. Скорее всего, изменение поверхностных структур связано с глубинными процессами злокачественной трансформации. В частности, установлена потеря экспрессии опухолевыми клетками поверхностных сиаловых кислот, что приводит к высвобождению остатков углеводов (галактозы, N-ацетилглюкозамина, маннозы), которые эффективно распознаются АПК. Активированные макрофаги или дендритные клетки благодаря процессингу захваченных антигенов и презентации иммуногенных опухолевых пептидов в составе молекул HLA II класса, привлекают к иммунному ответу "О" ("наивные") Т-лимфоциты, которые при дополнительном влиянии со стороны ИЛ-12 дифференцируются преимущественно в Т-хелперы I типа. За счёт презентации тех же пептидов в составе HLA I АПК активируют антигенспецифические, но "наивные" CD8+Т-лимфоциты, которые в дальнейшем дифференцируются в иммунокомпетентные Т-киллеры. Поскольку опухолевые антигены мало отличаются от обычных аутоантигенов, часто не происходит надлежащей экспрессии костимуляторных молекул на АПК, что приводит к анергии CD8+клеток. В таком случае активированные Т-хелперы I типа высвобождают γ -интерферон, содействующий усилению экспрессии костимулирующих молекул B7 (CD 80 и CD86) на АПК. В то же время, Т-хелперы секретируют интерлейкин-2, являющийся индуктором пролиферации CD8+клеток. В результате такого влияния CD8+Т-лимфоциты самостоятельно начинают синтез ИЛ-2, вызывая собственное деление по аутокринному механизму. Формируется антигенспецифический клон иммунокомпетентных клеток, названных **цитотоксическими Т-лимфоцитами**. Образованные Т-киллеры повторно распознают и разрушают соответствующие опухолевые клетки. При этом распознавание мишеней происходит в упрощенном виде, поскольку не требует наличия костимуляторов. Каждый клон Т-цитотоксиков, являющихся специфически реагирующими клет-

ками, содержит рецепторы антигенного распознавания исключительно против определенного опухолевого антигена и потому обладает прицельным действием. Количество лимфоцитов клона обычно коррелирует со степенью экспрессии соответствующего опухолевого антигена. Всё это обеспечивает наиболее адекватную противоопухолевую защиту.

Поскольку активированные опухолевыми клетками АПК синтезируют преимущественно ИЛ-12, иммунный ответ разворачивается по клеточному типу, но не исчерпывается им. Образованные Т-хелперы I типа синтезируют γ -интерферон, факторы некроза опухолей α и β , а также интерлейкин-2, каждый из которых оказывает известное противоопухолевое действие. Эти клетки повторно привлекают макрофаги к иммунному ответу против опухоли (в данном случае макрофаги функционируют уже как эффекторные клетки).

Известно, что опухолевые клетки для избежания цитотоксического действия Т-киллеров часто прекращают экспрессию молекул HLA I. В таком случае они становятся мишенями для **естественных киллеров**, восприимающих отсутствие молекул HLA I как сигнал для реализации киллингового эффекта. Действие ЕК состоит в запуске апоптоза скомпроментованной клетки или в разрушении её путём осмотического лизиса. Распознавание опухолевых клеток и эффекторная реакция при этом неспецифичны — они идентичны и относительно вирусинфицированных клеток. Вследствие функции ЕК и Т-киллеров высвобождаются фрагменты погибших опухолевых клеток, которые захватываются дендритными клетками или фагоцитуются макрофагами, что обеспечивает поддержание иммунной реакции.

Кроме того, в некоторых случаях ЕК расценивают неестественно повышенную экспрессию нормальных поверхностных молекул как сигнал к осуществлению киллингового эффекта. Скорее всего, этот механизм активации ЕК играет не менее важную роль в противоопухолевой защите, чем нарушение экспрессии молекул HLA I класса.

Морфологические проявления иммунной реакции на антигены опухоли выражаются в накоплении в строме и по периферии опухоли иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитов, а также плазматических клеток и макрофагов.

Клинико-морфологические наблюдения указывают на то, что в случаях выраженной клеточной инфильтрации стромы опухоли, наблюдается сравнительно медленное развитие новообразования. Опухоли же с полным отсутствием в строме иммунокомпетентных клеток растут быстрее и раньше дают метастазы.

На начальных стадиях развития опухоли, ещё до возникновения метастазов, в регионарных лимфатических узлах отмечаются признаки антигенной стимуляции. Они состоят в гиперплазии лимфатических фолликулов с увеличением размеров центров размножения и в гиперплазии ретикулярных и гистиоцитарных элементов по ходу синусов (так называемый **синусовый гистиоцитоз**). Указанные признаки рассматриваются как проявление противоопухолевой защиты и благоприятный прогностический признак относительно метастазирования. Клиническая манифестация опухоли возможна в случае несостоятельности иммунного ответа. Выделяют следующие причины этой ситуации (по Р.В. Петрову):

- 1) усиливающее рост опухоли действие циркулирующих противоопухолевых антител (см. выше);
- 2) блокада специфических "противоопухолевых" рецепторов на поверхности лимфоцитов циркулирующими в крови опухолевыми антигенами и иммунными комплексами.

Сегодня не исключается влияние **иммунной толерантности** на эффективность противоопухолевого иммунитета, поскольку клетки опухоли обычно сохраняют большинство нормальных антигенов исходной ткани, к которым эффективно поддерживается иммунная толерантность. Благодаря синтезу опухолевой растворимых антигенов возможна индукция "низкодозовой" толерантности. Кроме того, установлено, что с увеличением размеров новообразования происходит постепенное сворачивание иммунных реакций против него, что также расценивается как своеобразное проявление толерантности.

Определенное значение придают генетически детерминированной слабой реакции на определенные опухолевые антигены, а также недостаточности иммунного надзора со стороны тимуса.

§10. Факторы иммунорезистентности опухолевых клеток

1. Низкая иммуногенность антигенов опухоли. Поскольку опухолевые клетки происходят из собственных клеток макроорганизма, они сохраняют большинство аутоантигенов, к которым эффективно поддерживается иммунная толерантность.

2. Дисбаланс между скоростью пролиферации опухолевых и иммунокомпетентных клеток. Вполне реальна такая ситуация, когда интенсивность опухолевой пролиферации превышает скорость накопления противоопухолевых иммунных факторов, что непременно приведёт к несостоятельности иммунного ответа.

3. Изменение антигенов при опухолевой прогрессии. В результате опухолевой прогрессии накапливаются генетические отличия опухолевых клеток, находящихся в разных условиях пролиферации. Это связано с усиленным мутагенезом неоплазии и приводит к появлению новых поверхностных антигенов, которые не в состоянии распознать имеющиеся Т-киллеры. Время, расходуемое для иммунологического распознавания новых антигенов, пролиферации и созревания антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов, используется опухолью для активной пролиферации и экспрессии новых антигенных субстанций.

4. Селекция иммунорезистентных клеток опухоли. Те опухолевые клетки, которые наиболее чувствительны к эффекторным механизмам иммунного ответа, уничтожаются еще на ранних этапах опухолевого роста. С увеличением срока

существование опухоли уменьшается эффективность иммунных реакций, направленных против нее, поскольку сам иммунный ответ оказывает содействие селекции иммунорезистентных неопластических клеток.

5. Прекращение экспрессии молекул гистосовместимости I класса на поверхности клеток опухоли. Это явление наиболее часто является результатом селекции иммунорезистентных опухолевых клеток. Клетки, прекратившие экспрессию указанных молекул, становятся нечувствительными к цитотоксическому действию Т-киллеров, поскольку не распознаются ими.

6. Появление растворимых антигенов, ассоциированных с опухолью. Некоторые молекулы опухолевых антигенов способны оставлять мембрану клетки и циркулировать в свободном состоянии. Они распознаются иммунной системой, "отвлекая" иммунный ответ от опухоли-продуцента.

7. Быстрый катаболизм антител на мембране опухолевых клеток. Антитела, фиксированные на мембране опухолевых клеток, "визуализуют" неоплазию для факторов врожденной резистентности (макрофагов, комплемента, естественных киллеров). В то же время, благодаря продукции протеолитических ферментов опухолевые клетки отсоединяют иммунные комплексы от своей поверхности раньше, чем антитела успевают выполнить свою биологическую функцию.

8. Продукция опухолью иммуносупрессорных веществ. Одним из таких веществ является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), угнетающий реакции клеточного иммунитета.

9. Появление клеточных рецепторов к разным ростовым факторам и стимулирующим рост цитокинам. Огромное количество рецепторов к факторам роста (тромбоцитарному, эпидермальному, фибробластическому) и к стимулирующим деление цитокинам (например, ИЛ-1 или ИЛ-2) позволяют опухолевой клетке поддерживать чрезвычайно высокий темп пролиферации.

10. Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов. Известно, что активированные Т-клетки экспрессируют молекулы Fas, являющиеся рецепторами апоптоза. Гибели Т-лимфоцитов не происходит, поскольку при взаимодействии с другими клетками они получают сигналы, временно отменяющие апоптоз. Некоторые опухоли начинают экспрессию FasL, который способен индуцировать апоптоз в Fas-положительных клетках. В связи с этим опухольеспецифичные Т-киллеры не только не повреждают злокачественные клетки, но и сами гибнут при взаимодействии с ними.

11. Экспрессия опухолевыми клетками рецепторов-ловушек. Такие рецепторы (например, TRAIL-3, TRAIL-4) по структуре соответствуют молекулам, инициирующим апоптоз в клетке. Тем не менее, их цитоплазматический участок лишён домена смерти. Более того, их активация сопровождается синтезом белков, стимулирующих деление клетки. Активация этих рецепторов осуществляется лимфоцитами с целью уничтожения опухолевых клеток путем апоптоза, но, как и следовало бы ожидать, в результате подобных воздействий злокачественные клетки не только не гибнут, но и получают возможность усилить темп собственной пролиферации.

§11. Иммунодиагностика опухолей

Существенным достижением современной онкологии является внедрение в практику методов иммунодиагностики опухолей, к которым принадлежат серологическое выявление растворимых опухольспецифических антигенов в сыворотке крови и визуализация опухолей путём введения меченых радиоизотопами специфических моноклональных антител. В табл. 52 приведены основные растворимые специфические опухолевые антигены, используемые на практике для скринингового выявления тех или иных опухолей и мониторинга эффективности лечения (хирургических вмешательств, лучевой и химиотерапии).

Таблица 52. Основные специфические антигены, использующиеся с целью иммунодиагностики опухолей

Растворимый антиген	Характерная опухоль (высокая вероятность)	Характерная опухоль (вероятность меньше)
Раково-эмбриональный антиген	Рак толстой кишки	Рак печени, легких, молочной, поджелудочной железы
а-фетопротеин	Рак печени	Рак яичка
СА 15-3	Рак молочной железы	Рак яичника
СА 19-9	Рак поджелудочной железы	Рак желудка и ободочной кишки
СА 125	Рак яичника	Рак поджелудочной железы
СА 72-4	Рак желудка	Рак ободочной кишки, лёгких, молочной железы
Антиген плоско-эпителиального рака	Рак шейки матки	
Простато-специфический антиген	Рак простаты	
Кислая фосфатаза простаты	Рак простаты	
Трансфераза терминальных нуклеотидов	Рак яичка	Хорионэпителиома, рак молочной железы

Для выявления растворимых опухольспецифических антигенов используют диагностические сыворотки из специфических антител. Преимуществом метода является возможность выявления опухоли ещё на доклиническом этапе её развития. Однако он имеет и существенный недостаток, связанный с невозможностью определения точного расположения опухоли, её размеров и формы. Например, выявление раково-эмбрионального антигена позволяет заподо-

зреть наличие рака толстой кишки, однако не даёт информации о том, в каком именно отделе colon содержится опухоль. Эта проблема решается при помощи метода визуализации неоплазии за счёт специфических моноклональных антител, меченых радиоизотопами. Введённые антитела распознают и связывают антигены опухоли, благодаря чему избирательно накапливаются в очаге роста неоплазии. Собственно визуализационный эффект достигается путём применения методов сцинтиграфии или сканирования, которые регистрируют излучение радиоизотопов, фиксированных к антителам.

§12. Иммуноterapia опухолей

Современная иммуноterapia включает широкий спектр средств, основные группы которых представлены микроорганизмами и их компонентами, препаратами тимуса, препаратами цитокинов (естественными и рекомбинантными), полисахаридами и пептидами. Всё шире внедряются методы генной инженерии.

Моноклональные антитела стремительно вошли в иммунологию в конце 70-х годов. Предполагали, что разработанная технология получения так называемых **иммунотоксинов** для прямого и непрямого влияния на опухоль или для активации Т-киллеров должна обеспечить специфическую иммуноterapiaцию опухолей на основе антител. Однако лишь некоторые антигены клеточной поверхности опухолей могут служить более или менее специфическими мишенями для антител. К ним относятся, например, **раково-эмбриональный антиген** при опухолях толстой кишки или **идиотипические антигенные детерминанты иммуноглобулинов** при В-клеточных лимфомах. Поэтому применение моноклональных антител и антител-иммунотоксинов в иммунотерапии рака пока что очень ограничено (табл. 53).

Таблица 53. Применение моноклональных антител в онкологии

Имунофенотипирование гемобластозов	++++
Имуногистохимический диагноз	+++
Радиоимунолокализация метастазов	++
"Очищение" костного мозга от микрометастазов	++
Имунотоксины	+

Тем не менее, моноклональным антителам принадлежит главная роль в имунофенотипировании гемобластозов. Настолько же эффективно они используются и в имунодиагностикумах на серологические маркеры опухолей. Существуют работы по выявлению локализации опухолей и метастазов с помощью моноклональных антител или их активных фрагментов, меченых радиоактивными изотопами. Этим способом можно обнаружить небольшие метастазы в организме, а в некоторых случаях сосредоточить терапевтические дозы радиоизотопа в опухоли или метастазах. В качестве мишени в этих ис-

следованиях использовался раково-эмбриональный антиген. Наиболее богаты им злокачественные опухоли толстой кишки и щитовидной железы. Однако, эти работы, несмотря на их серьезный научный характер, еще не получили достаточного практического воплощения.

Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. Иммуноterapia опухолей на основе Т-клеточного звена получила мощный стимул к развитию в работах С. Розенберга, который доказал терапевтический эффект ростового фактора Т-клеток — интерлейкина-2 при метастатических меланом и других опухолях. Он использовал **Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль** (ЛИО, или англ. *tumor infiltrating lymphocytes*, TIL), активируя их ИЛ-2, и вместе с этим цитокином вводил больным. ЛИО являются ни чем иным, как активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными киллерами, которые на момент забора материала из донорского организма уже поступили в ткань опухоли и осуществляют разрушение её клеток. Подходы, предложенные Розенбергом, используют в клинике, хотя и очень ограничено, в связи с высокой токсичностью ростового фактора и непредсказуемостью эффекта в конкретных ситуациях. Однако эти работы стали началом для применения цитокинов с терапевтической целью, а также для поисков противораковых вакцин на основе цитокинов.

Цитокиноterapia опухолей. В современной онкологической практике ведущим методом иммунотерапии является **цитокиноterapia** с применением препаратов **интерферона (ИФН), интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей- α** .

Препараты интерферонов:

- **лаферон** — рекомбинантный ИФН- $\alpha_2\beta$ (ИМБИГ, "Биотехнолог", Украина);
- **велферон** — **ИФН- α_2** ("Welcome");
- **реаферон** и **реальдирон** — оба ИФН- $\alpha_2\beta$ (Россия);
- **роферон А**, - **ИФН- α_2** ("Roche");
- **интрон А** - ИФН- $\alpha_2\beta$ ("Shering Plough").

Анализ результатов применения ИФН у онкологических больных обнаружил его эффективность при метастатическом раке почки, меланоме, гемобластозах и других опухолях. Клиническая эффективность применения препаратов ИФН объясняется их иммунокорригирующим действием. Так, все используемые для лечения препараты ИФН (нативные и рекомбинантные) повышают цитотоксическую активность естественных киллеров, а также увеличивают экспрессию молекул HLA I класса на поверхности опухолевых клеток. Кроме того, имеются данные, что интерфероны способны повышать готовность клеток новообразований к апоптозу.

Кроме интерферонов, для иммунотерапии опухолей можно использовать препараты **интерлейкина 2**. Как известно, этот цитокин активирует клеточное звено иммунитета, что повышает противоопухолевую иммунную защиту. В литературе есть сообщения об успешном применении ИЛ-2 при лечении рака почки, меланомы и некоторых других опухолей. При этом препарат применяется как в отдельности, так и в комбинации с **лимфокинактивированными киллерами** и с **лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль** (TIL), активированными *in vitro* ИЛ-2. Есть сообщения о совместном применении препаратов интерлейкина-2 и ИФН α/β у больных с опухолями. Кроме того, открытие

цитокина ИЛ-2, способного в присутствии антигена поддерживать рост и размножение антигенспецифических Т-клеточных клонов, дало исследователям объективный тест для определения опухолевых антигенов, которые способны вызвать специфический Т-клеточный иммунитет.

Для лечения меланомы используются регионарные перфузии или местное введение **фактора некроза опухоли- α** . Механизм действия цитокина связан с индукцией апоптоза клеток опухоли путём воздействия на специфический рецептор.

Генная терапия опухолей. В последнее время большие успехи генной инженерии привели к развитию нового направления — **генной терапии опухолей**. В основе ее лежит создание так называемых **противораковых вакцин**. Они могут быть получены с помощью введения в геном опухолевой клетки новых генов: **генов противоопухолевых цитокинов** и их рецепторов, **опухольассоциированных антигенов, суицидных генов, чужеродных антигенов, вирусов**.

Одним из основных направлений генной терапии является создание вакцин, в которых опухолевые клетки сами продуцируют цитокины, способствующие угнетению опухолевого роста. Таким образом создается высокая концентрация протективных цитокинов в зоне опухоли и значительно уменьшается токсичность последних для организма. За последние годы появились десятки работ, где приводятся экспериментальные данные о противоопухолевом действии рекомбинантов, продуцирующих практически все цитокины.

Перспективным подходом к созданию противораковых вакцин является получение **гибридных белков**, состоящих из опухольассоциированных антигенов и цитокинов. Известно, что иммуногенность опухольассоциированных антигенов низкая, так как это в основном нормальные белки, продукция которых лишь увеличивается в опухолевых клетках. Цитокины могут усиливать иммуногенность последних и повышать чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическому действию Т-киллеров.

Другим направлением является использование так называемых **суицидных генов**, например, гена тимидинкиназы вируса простого герпеса. Благодаря последнему, опухолевые клетки приобретают способность фосфорилировать ациклический нуклеозид ганцикловир, используемый для лечения герпетических инфекций, вследствие чего эти клетки гибнут под действием противогерпетического препарата, к которому в обычных условиях являются нечувствительными.

В случае, когда собственные антигены опухоли имеют низкую иммуногенность, в неоплазию можно вносить гены, кодирующие структуру **чужеродных антигенов**, которые достаточно эффективно распознаются иммунной системой. Есть предварительные данные об эффективности препарата, содержащего иммунодоминантный пептид меланомного антигена и цитокины. На этот антиген может развиваться достаточно эффективный иммунный ответ. Таким образом, эта терапия позволяет усилить распознавание тех опухолей, которые продуцируют специфические антигены в слишком малых количествах. Так, показано, что применение иммунодоминантного пептида меланомного антигена при иммунизации онкологических больных значительно увеличивает количество противоопухолевых цитотоксических клеток среди циркулирующих лимфоцитов.

Важной является проблема способа внесения желаемых генов в геном опухолевой клетки. Известно, что определенные вирусы способны эффективно встраивать собственную ДНК в геном клетки. Если к нуклеиновой кислоте такого вируса присоединить желаемую полинуклеотидную последовательность, то он внесет её в состав генома пораженной клетки во время интеграции с ДНК хозяина. Нуклеиновая кислота вируса, с помощью которой осуществляется внесение дополнительной генетической информации в определенную биологическую систему, называется **вектором**. Применение вакцины, в составе которой с помощью векторов аденовируса или вируса ветряной оспы в опухолевые клетки вводили ген меланомного антигена вместе с геном интерлейкина-12, позволило в 40% случаев получить положительный клинический эффект у больных с генерализованной меланомой. Результат терапии связан с усилением экспрессии специфического опухолевого антигена, на который развивается эффективный иммунный ответ. Это направление считается наиболее перспективным в иммунотерапии опухолей.

Сегодня одним из наиболее перспективных направлений иммунотерапии опухолей является использование вакцин, состоящих из антигенпрезентирующих клеток (чаще всего — дендритных), нагруженных специфическим антигеном и экспрессирующих достаточный уровень костимуляционных молекул. Такие дендритные клетки называют **АПК с заданными свойствами**. Ниже приведено обоснование подобной терапии.

Т-лимфоцит может получить информацию об антигене только тогда, когда последний фрагментирован и представлен в комплексе с молекулой HLA I или II класса на мембране АПК. Фрагментация антигена и образование комплекса с указанными молекулами гистосовместимости происходят лишь в живой клетке. Кроме того, для индукции иммунного ответа на клетке-мишени должны присутствовать молекулы-костимуляторы (например, B7), без которых иммунные реакции не разворачиваются. Со стороны Т-клетки в процессе взаимодействия принимают участие несколько молекул — рецептор антигенного распознавания, адгезионные молекулы, корецепторы CD8 или CD4, комплекс молекул CD3, передающий сигнал внутрь клетки, и другие рецепторы, необходимые для тесного взаимодействия двух живых клеток.

Генетические вакцины дают впечатляющие результаты на экспериментальных моделях и в данное время проходят клинические испытания (табл. 54).

Таблица 54. Основные пути иммунотерапии препаратами цитокинов и вакцинами

Влияния	Фактор	Эффект	Клиника
Цитокины	ИЛ-2	++ (непредвиденный)	изучение
Цитокины	ИЛ-12	+ (*)	изучение
Цитокины	ФНО- α	+ (*)	изучение
Вакцины	Генетические, молекулярно— генетические (СОА, В7, ИЛ-2)	++ (*)	изучение

(*) на экспериментальных моделях

§13. Иммунопрофилактика опухолей

Общий принцип иммунопрофилактики опухолей основан на усилении иммунологического надзора. В соответствии с концепцией, предложенной Ф. Беретом, контроль за опухолями должны осуществлять факторы иммунитета. Однако низкая частота возникновения опухолей у бестимусных мышей, которые не способны вырабатывать иммунитет, напротив, резко усилила внимание к факторам врожденной резистентности. Такой подход получил дополнительные стимулы в экспериментах. Они показали, что спонтанные опухоли, в отличие от вирусиндуцированных и новообразований, вызванных химическими канцерогенами, являются или низкоиммуногенными, или совсем не индуцируют развитие иммунных реакций. В то же время, опыты на животных с подавленной естественной резистентностью показали значительную роль этих факторов в контроле над малыми популяциями опухолевых клеток.

Конкретные механизмы нарушений, ведущие к возникновению опухолей, пока ещё изучены недостаточно. Такая ситуация значительно усложняет проведение целенаправленной иммунопрофилактики новообразований. Однако в случае, когда развитие опухоли включает этап вирусной инфекции, проведение прицельной иммунопрофилактики вполне реально. Оно состоит в предотвращении заражения тем или иным вирусом или в лечении наявной вирусной инфекции.

Таблица 55. Иммунопрофилактика вирусных опухолей человека

Опухоль	Ассоциированный вирус	Вакцинация	Ожидаемый эффект
Первичный рак печени	Вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV)	+++ (Юго-Восточная Азия, Гамбия)	Снижение заболеваемости
Рак шейки матки	Вирусы папилломы человека 16 и 18 типов (HPV)	В разработке	Снижение заболеваемости
Лимфома Беркитта, рак носоглотки, лимфогранулематоз	Вирус Эпштейна-Барр	В разработке	Снижение заболеваемости
Т-клеточная лимфома	Вирус HTLV-I	.	.
Саркома Капоши	Вирус KSHV	.	?

Сегодня известно несколько типов опухолей человека, возникновение которых связано с вирусами (табл. 55). Необходимо подчеркнуть, что речь идёт не о стопроцентной и однозначной зависимости "вирус-рак", а о формировании групп высокого риска возникновения определенной формы рака среди людей, заражённых вирусом.

Противовирусная вакцинация в группах риска уже дает ощутимые результаты, например, в случае **вируса гепатита В** (HBV). Этот вирус распространен на обширных территориях (Юго-Восточная Азия, Африка, Аляска), где имеется огромная группа лиц с высоким риском возникновения рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы). Известно, что носители вируса гепатита В — это группа высокого риска возникновения первичного рака печени. Кроме того, если носительство вируса сочетается с потреблением **афлатоксина**, который является мощным печёночным канцерогеном (содержится в арахисе, зараженном цветковым грибом *Asperg. flavus*), то риск возникновения опухоли возрастает в десятки раз. Следует отметить, что данный вирус передаётся от матерей грудным детям при родах и в первые дни вскармливания. Именно вакцинация против вируса гепатита В призвана прервать переход инфекции от матери к потомству.

Разработаны эффективные вакцины против вируса гепатита В. Уже больше 10 лет ВОЗ проводит широкую программу вакцинации грудных детей против HBV в Юго-Восточной Азии, Гамбии, среди эскимосов Аляски, так как первичный рак печени в этих районах занимает одно из первых мест в мире по частоте. Можно ожидать, что программа вакцинации против вируса гепатита В поможет снизить заболеваемость раком не меньше, чем программа борьбы с курением.

В последнее десятилетие получены доказательства связи **вирусов папилломы** (HP) 16 и 18 типов с раком шейки матки. В этом случае, как и при гепатите, речь идет о носителях HP как о группе высокого риска возникновения рака. Очевидно, что "остановка" этого вируса и, возможно, его эрадикация позволят снизить заболеваемость раком шейки матки. В данное время проводятся работы по созданию анти-HP вакцины.

Хотя вакцинация против **вируса Т-клеточной лимфомы** человека (HTLV-I) в принципе возможна, из-за ограниченного распространения таких опухолей, она сейчас не проводится. Скорее всего, вакцинацию будут использовать только в районах, эндемических по этому вирусу.

В последнее время большое внимание приковано к вирусам группы герпеса. Хорошо изучена и твёрдо доказана роль **вируса Эпштейна-Барр** (EBV) как кофактора в развитии онкопатологии. В этиологии африканской лимфомы Беркитта и карциномы носоглотки, которые распространены в Юго-Восточной Азии. Также этот вирус связан с широко известной лимфомой Ходжкина, или лимфогранулематозом. Очевидно, что вакцинация против EBV — назревшая проблема, поэтому сейчас ведутся работы по созданию соответствующей вакцины.

Недавно из группы вирусов герпеса выделен ещё один представитель, ассоциированный с так называемой **саркомой Капоши** (KSHV). Его специфика состоит в том, что он активируется исключительно у больных с иммунодефицитом (в частности, при СПИДе). Это, конечно, значительно усложняет вакцинацию против герпеса KSHV, а в группе больных СПИДом она вообще нецелесообразна.

Резюме

Возникновение и дальнейшее развитие опухоли происходит в условиях взаимодействия антибластомных факторов иммунной системы, среди которых наиболее важную роль играют естественные киллеры, и факторов иммунорезистентности

опухоли. Иммунная система является чрезвычайно многогранной по своим свойствам, поэтому иммунные реакции включают немало "подводных течений", которые используются опухолью для выживания. Так, установлено наличие иммунных факторов, стимулирующих рост опухолей (пробластомных иммунных факторов), а также иммунных факторов, ослабляющих противоопухолевую защиту.

Антибластомные факторы иммунной системы:

1. Активированные макрофаги
2. Т-киллеры
3. Естественные киллеры
4. Противоопухлевые антитела
5. Интерфероны (α , β , γ)
6. Факторы некроза опухоли (α , β)
7. Интерлейкины 2, 12 и др.

Иммунные факторы, ослабляющие процессы иммунологического распознавания и ликвидации опухоли:

1. Супрессорные факторы макрофагов
2. Циркулирующие иммунные комплексы
3. Блокирующие антитела
4. Интерлейкины 4, 10 и др.
5. Трансформирующий фактор роста β
6. Иммунодефицитные заболевания

Факторы иммунорезистентности опухоли:

1. Низкая иммуногенность антигенов опухоли
2. Дисбаланс между скоростью пролиферации иммунных и опухолевых клеток
3. Изменение антигенного спектра при опухолевой прогрессии
4. Селекция иммунорезистентных клеток опухоли
5. Утрата клетками опухоли поверхностных молекул HLA I класса.
6. Появление растворимых опухолевых антигенов.
7. Быстрый катаболизм опухолевых антител на мембране клеток
8. Продукция опухолью супрессорных веществ.
9. Появление клеточных рецепторов к разным ростовым факторам и стимулирующим деление цитокинам.
10. Индукция опухолевыми клетками апоптоза специфических Т-киллеров
11. Экспрессия опухолевых "рецепторов-ловушек"

Иммунные факторы, стимулирующие рост опухоли:

1. Ростовые факторы (ГМ-КСФ, М-КСФ, фактор роста фибробластов, эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста)
2. Интерлейкины 1, 2 и 6 (усиливают рост опухоли, если она начинает экспрессировать соответствующие рецепторы)

ГЛАВА

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕПСИСА

§1. Общие положения

Сепсис (греч. — гниение, заражение крови) — острое или хроническое заболевание, для которого характерно прогрессирующее распространение в организме бактериальной, вирусной или грибковой микрофлоры. Сепсис может быть результатом распространения бактерий из определенного очага воспаления (нагноения), но довольно часто входные ворота инфекции остаются неустановленными.

Течение сепсиса бывает **острым**, иногда **молниеносным**, когда смерть наступает на протяжении нескольких часов или суток, или **хроническим** со стёртыми клиническими проявлениями. В данное время течение сепсиса существенно изменилось в результате проведения ранней антибактериальной терапии.

Несмотря на достижения современной медицины, генерализованная инфекция и сепсис остаются одной из ведущих причин летальности среди стационарных больных. Высокая летальность обусловлена, как правило, грамотрицательными бактериями (в 2 раза выше, чем в случаях грамположительной флоры) и грибами. Самая высокая летальность, достигающая 80-90%, наблюдается среди пациентов с полиорганной недостаточностью.

Всё чаще причиной развития сепсиса становится нозокомиальная (внутрибольничная) инфекция. По данным ВОЗ, более, чем в 60% случаев, клинически манифестная госпитальная инфекция вызывается антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов.

Важно поймать, что сепсис развивается в результате сбоя в иммунном ответе, вследствие которого происходит переключение саногенетической иммунной реакции на патогенетическую. К факторам, вызывающим нарушение адекватного иммунного ответа, принадлежат: свойства возбудителя, чрезмерно большая антигенная нагрузка, иммунные дефекты различного генеза, применение глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, цитостатиков, антимаботолитов, а также проведение инвазивных методов обследования и лечения.

В процессе многолетних исследований этиологии и патогенеза сепсиса возникла путаница в многочисленных терминах (сепсис, септический син-

дром, септический шок, септическое состояние). Классическое определение сепсиса (начало XX века) как наличия в организме очага, из которого в кровяное русло постоянно или периодически попадают патогенные возбудители, устарело и малоприспособлено для клинического использования.

В последние годы состоялись существенные изменения в трактовке понятия сепсиса и его патогенеза. При этом ведущее значение придают так называемым вторичным нарушениям функции иммунной системы, возникающим в результате применения кортикостероидных и цитостатических препаратов, а также увеличению количества пациентов с приобретенными иммунодефицитными заболеваниями, вторичной иммунной недостаточностью, ВИЧ-инфицированных.

Многочисленные исследования сепсиса у больных разных категорий привели к большому количеству определений этого заболевания и его классификаций. В основу предложенных классификаций были положены разные признаки:

1. течение болезни (**молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий**).
2. локализация и наличие возбудителя в месте входных ворот (**первичный, вторичный, криптогенный**).
3. характер входных ворот (**раневого, гнойно-воспалительный, ожоговый** и другие).
4. локализация первичного очага (**акушерско-гинекологический, ангиогенный, уросепсис, пупковый** и др.).
5. этиологический признак (**грамотрицательный, грамположительный, стафилококковый, стрептококковый, псевдомонадный, грибковый** и т.п.).

С целью внесения терминологической определенности и четкости для характеристики больных в критическом состоянии на конференции Американской коллегии врачей и Общества критической медицины США был принят термин "синдром системного воспалительного ответа" (ССВО). Таким образом, в данное время под сепсисом понимают системную реакцию на инфекцию, которая проявляется **синдромом системного воспалительного ответа** (англ. **SIRS — System inflammatory responsive syndrome**). Следует отметить, что полностью отождествлять сепсис с ССВО нельзя, так как последний является системной реакцией организма не только на инфекцию, но и на разнообразные экстремальные влияния и агрессию: травму, ожоги, повторные оперативные вмешательства, радиационные повреждения, шок, тяжёлые соматические расстройства (например, цирроз печени), рак, иммунодефицит. Если быть последовательным в интерпретации новых теоретических взглядов, то более логично определять сепсис как ССВО (SIRS) инфекционного генеза.

Таким образом, SIRS может развиваться вследствие разнообразных причин (ишемия, повреждение тканей, воспаление), ведущих к вторичному высвобождению цитокинов и других биологически активных веществ, которые вызывают развитие полиорганных нарушений.

В условиях сепсиса инициаторами высвобождения биологически активных веществ (цитокинов, ферментов, гистамина, кининов, арахидоновой кислоты,

простагландинов, окиси азота и других продуктов) являются микробы, их токсины и аллергены.

В качестве связующего звена между микробным сепсисом и немикробным SIRS усматривают **феномен транслокации бактерий и эндотоксинов из кишечника** вследствие его ишемии при развитии общего воспалительного процесса.

§2. Этиология и иммунопатогенез сепсиса

Возбудителями сепсиса могут быть патогенные и условнопатогенные микроорганизмы: **бактерии** (стафилококки, пневмококки, менингококки, кишечные палочки, синегнойные палочки, микобактерии туберкулеза, клебсиеллы и др.), **вирусы** герпетической группы, **грибы** (*Candida*, *Aspergillus* и др.).

Патогенез. Генерализация инфекции обусловлена преобладанием активности возбудителя над бактериостатическими возможностями организма. Указанная ситуация возможна в результате массивной инвазии, нарушения функций барьерных тканей или в условиях иммунодефицитных заболеваний различного генеза (наследственных, врожденных и приобретенных). Нарушения иммунитета, предшествующие сепсису, часто остаются незамеченными. Следует подчеркнуть, что сепсис возникает не в результате нарушения иммунитета вообще, а вследствие срыва в одном из его звеньев, что приводит либо к нарушению синтеза антител, либо к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов, либо к нарушениям пролиферации лимфоцитов. Поэтому в большинстве случаев сепсис изначально обусловлен одним возбудителем, размножение которого должна предотвратить активация скомпрометированного звена иммунной защиты. В среднем лишь в 10% случаев сепсис обусловлен комбинациями возбудителей. Одновременное сосуществование нескольких возбудителей или замена возбудителя при сепсисе наблюдаются при следующих условиях:

- иммунодепрессии, вызванные применением цитостатиков;
- тяжёлое иммунодефицитное заболевание;
- депрессия кроветворения как результат аплазии костного мозга или его лейкоемического поражения;
- чрезмерно интенсивная инсоляция, угнетающая иммунный ответ на нескольких уровнях;
- нарушения иммунитета, связанные с отсутствием селезенки;
- нарушения Т-клеточного (хелперного) звена иммунитета при СПИДе.

Повторная септическая бактериальная инфекция чаще всего развивается при дефектах системы комплемента (нейссерии), а также недостаточности фагоцитоза (кокковая флора) и дефиците антител (палочковая флора). При

грубых дефектах иммунитета развиваются так называемые **оппортунистические инфекции**, вызываемые условно-патогенной микрофлорой или даже сапрофитами (табл. 56).

Таблица 56. Возбудители сепсиса при разных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Причина изменений	Возбудитель
Отсутствие очевидных причин иммунодефицита	Цитостатическая, стероидная терапия	Стафилококк или пневмококк, реже менингококк
Внутрибольничное инфицирование	Цитостатическая терапия	Грамотрицательная микрофлора: кишечная, синегнойная палочка, протей
Аневризма аорты, фильтр нижней полой вены, катетер подключичной вены	Инфицирование тромба	Стафилококк, синегнойная палочка, пневмококк
Лимфопролиферативные заболевания, лимфомы, лимфогранулематоз	Снижение противовирусного иммунитета	Герпетические инфекции: ветряная оспа, опоясывающий лишай, простой герпес
Наследственные нейтропении	Нарушение нейтропоэза	Рецидивирующие стафилококковые инфекции
Длительное применение стероидных гормонов		Хронические или острые бактериальные септические процессы, возможен туберкулезный сепсис

Все же в центре внимания патофизиологии сепсиса лежит не возбудитель, а вызванная бактериальным токсином чрезмерная воспалительная реакция организма. В данное время считается, что именно эта гиперовоспалительная реакция иммунной системы (так называемое "сумасшедшее воспаление") приводит к развитию септического шока (схема 10).

Для преодоления существующих противоречий в поимайии патогенеза сепсиса консенсусная конференция Общества критической медицины и торакальных врачей США ACCP/SCCM предложила схему, приведенную в таблице. В соответствии с решением конференции, диагностика сепсиса должна основываться на **клинических критериях** и не требует обязательного выявления возбудителей в гемокультуре (табл. 57).



Схема. 10. Принципиальная схема патогенеза сепсиса

Таблица 57. Определение сепсиса в соответствии с решением консенсуса АССP/ SCCM

Инфекция: Воспалительная реакция на наличие микроорганизмов или на проникновение их в стерильные ткани
Бактериемия: Наличие живых бактерий в крови
Синдром системного воспалительного ответа (SIRS): Системная воспалительная реакция на экзо- и эндоинтоксикацию, которая возникает в результате следующих причин: инфекция, панкреатит, повреждение тканей, травма, ишемия, экзогенное введение воспалительных медиаторов, например, ФНО-α . Этот синдром проявляется двумя или большим числом признаков: <ul style="list-style-type: none"> • температура тела — выше 38°C или ниже 36°; • тахикардия — ЧСС больше 90 в минуту; • тахипноэ — ЧД больше 20 в минуту или pCO₂ меньше 32 мм рт.ст. • лейкоциты >12·x10⁹/л или < 4x10⁹/л, или незрелые формы > 10%
Сепсис: SIRS + наличие возбудителя (патогена)

Тяжелый сепсис: сепсис + нарушение перфузии или артериальная гипотензия. Нарушение перфузии может привести к возникновению лактат-ацидоза, олигурии или острого нарушения ментального статуса, но не ограничивается перечисленной симптоматикой

Септический шок:

сепсис + дисфункция органов + артериальная гипотензия

Артериальная гипотензия определяется как систолическое давление меньше 90 мм рт.ст. или диастолическое давление ниже 40 мм рт.ст. при отсутствии других причин гипотензии. Под влиянием лечения сосудосуживающими или инотропными агентами давление может нормализоваться при сохранении нарушений перфузии.

Синдром полиорганной дисфункции (недостаточности):

дисфункция органов у пациента, возникающая при неадекватной терапии сепсиса и проявляющаяся следующими видами расстройств:

- **РДС** — респираторный дистресс-синдром;
- **ДВС** — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови;
- **ОПН** — острая почечная недостаточность, которая переходит в шок, рефрактерный к терапии;
- **ОПЧН** — острая печеночная недостаточность;
- нарушения центральной нервной системы.

§3. Механизм развития синдрома системного воспалительного ответа при сепсисе

В норме мощный иммунологический каскад обеспечивает быстрый защитный ответ на вторжение микробов в организм человека. При недостаточности иммунной защиты инфекция может быстро генерализоваться. С другой стороны, чрезмерный или плохо регулируемый иммунный ответ также способен навредить организму из-за массивного высвобождения эндогенно синтезированных провоспалительных веществ, приводящих к развитию системного воспаления.

Общие механизмы развития SIRS. Инфекция клинически проявляется тогда, когда микроорганизмы проникают через физиологические барьеры организма (кожу и слизистые оболочки) или каким-нибудь образом "обходят" их (например, при парентеральном заражении). Микроорганизмы и их токсические продукты попадают в циркуляцию и активируют механизмы врожденной резистентности. К последним относятся гуморальные факторы: **система комплемента, калликреин-кининовая система и каскад свёртывания крови**, а также клеточные компоненты: **нейтрофилы, моноциты, макрофаги и клетки эндотелия**. Указанные клетки, активированные захватом патогена или его токсинов, продуцируют медиаторы, инициирующие и поддерживающие воспалительную реакцию.

К таким медиаторам относятся **доиммунные цитокины** (фактор некроза опухолей α [ФНО- α], интерлейкин- 1β [ИЛ- 1β], интерлейкин-6 [ИЛ-6]), **кинины**, **метаболиты арахидоновой кислоты** (простагландины и лейкотриены), **фактор активации тромбоцитов и оксид азота (NO)**. Гипервоспалительная реакция организма наряду с прямым повреждающим действием микробных экзотоксинов способна привести к повреждению клеток, нарушению перфузии органов и тканей и, в конце концов, к развитию шока, полиорганной недостаточности и смерти (см. рис.).

Пусковой фактор, например, микробный эндотоксин, запускает процесс образований провоспалительных цитокинов макрофагами (**фактора некроза опухолей α и интерлейкина 1β**). Эти цитокины усиливают адгезивные свойства нейтрофилов, способствуя их фиксации на эндотелиальных клетках, активируют процессы свёртывания крови, а также предопределяют образование многочисленных вторичных воспалительных медиаторов (других цитокинов, простагландинов, лейкотриенов, протеаз). Правда, высвобождаются и противоположно действующие факторы (в частности, **интерлейкин-6 и интерлейкин-10**), обладающие противовоспалительными свойствами, что до определенной степени уравнивает воспалительный процесс. Однако следует учитывать, что потенциал противовоспалительных цитокинов значительно ниже, чем провоспалительных (иначе иммунная система была бы неспособна развивать эффективный противомикробный ответ). С другой стороны, даже те цитокины, которые номинально относятся к противовоспалительным, наделены перекрёстными свойствами, что объясняет их частичные провоспалительные эффекты. Так, например, ИЛ-6 увеличивает продукцию гепатоцитами С-реактивного белка, который активирует комплемент и фагоцитоз, что приводит к усилению воспаления.

Таким образом, ключевым элементом развития SIRS являются цитокины, которые вырабатываются организмом-хозяином — так называемые плеоморфные иммунорегуляторные пептиды. К числу наиболее исследованных цитокинов относятся фактор некроза опухолей α , интерлейкин 1β и интерлейкин 8, наделённые провоспалительной функцией, а также интерлейкин 6 и интерлейкин 10, являющиеся, наоборот, противовоспалительными медиаторами.

Интерлейкин- 1β и ФНО- α синергичны, имеют много общих биологических эффектов. Ингибирование синтеза указанных цитокинов улучшает функционирование и выживание органов в экспериментальных моделях сепсиса.

Интерлейкин-8 (нейтрофильный хемотаксический фактор) играет особенно важную роль в поддержании воспаления, так как способствует направленному перемещению нейтрофилов к месту пребывания патогена.

Интерлейкину-6 и интерлейкину-10 присущи контррегуляторные эффекты. Они ингибируют образование ФНО- α , усиливают действие белков острой фазы и иммуноглобулинов, угнетают функции Т-лимфоцитов и макрофагов. Однако, эффективность препаратов этих цитокинов относительно снижения летальности среди больных сепсисом четко не доказана.

Именно суммарные эффекты, к которых приводят указанные медиаторы, и обуславливают формирование системной воспалительной реакции, или **син-**

дрома системного воспалительного ответа — ССВО (SIRS). Выделяют три стадии в течении этого синдрома.

Стадия 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на чрезмерное повреждение или инфекцию.

Стадия 2. Защитное высвобождение незначительного количества цитокинов в кровотоке.

Стадия 3. Массивная системная реакция, обусловленная генерализованным действием провоспалительных цитокинов на капиллярные стенки, что приводит к нарушению системы микроциркуляции.

В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и других функций эндотелия капилляров, запуску ДВС-синдрома, развитию моно- и полиорганной дисфункции. На этой стадии ССВО (SIRS) взаимодействие про- и противовоспалительных медиаторов проходит в две фазы.

Начальный период — гипервоспаление (так называемое "сумасшедшее воспаление"), которое характеризуется высвобождением сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов и оксида азота, что приводит к развитию шока и формированию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Конечный период характеризуется развитием компенсаторного противовоспалительного ответа, приводящего к снижению функциональной активности иммунокомпетентных клеток, т.е. к развитию так называемого "иммунного паралича". Немаловажное значение в развитии иммунного паралича имеет истощение провоспалительных механизмов.

Тонкие механизмы развития SIRS. Главным фактором инициирования ССВО является **бактериальный эндотоксин** — комплексный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, представленный **липополисахаридной субстанцией** (LPS). Токсический эффект указанной субстанции обусловлен **липидом А**. Эндотоксины отдельных видов грамотрицательных бактерий, хотя и отличаются в деталях, обладают общей структурой. Они представляют собой молекулярные комплексы, состоящие из многочисленных антигенных полисахаридных цепей, связанных с гидрофобным липидом А. Эти структуры локализованы в клеточной стенке бактериального агента, что обеспечивает их специфическое распознавание иммунной системой организма. Распознавание антигена является инициатором каскада высвобождения медиаторов, в частности, цитокинов с последующим развитием присущего им повреждающего действия. Таким образом, токсический эффект липида А во многом является непрямым обусловлен массивным высвобождением провоспалительных цитокинов.

Эндотоксины оказывают гораздо более выраженное биологическое действие при высвобождении в кровь (табл. 58). Это происходит в результате гибели микроорганизма под действием комплемента, при фагоцитозе или благодаря применению антибиотиков с бактериолитическим действием. При этом имеет значение как "агрессивная антибиотикотерапия", приводящая к лавинообразному поступлению эндотоксина в кровь, так и применение субтерапевтических доз антибиотиков с профилактической целью.

Огромным резервуаром бактериальных эндотоксинов является кишечник. Не исключено, что повреждение барьера слизистой желудочно-кишечного тракта может привести к эндотоксемии без развития бактериемии.

Токсическое влияние LPS эндотоксина проявляется комплексом нарушений, которые обусловлены одновременным повреждением как циркулирующих в крови клеток, так и эндотелиоцитов, что приводит к развитию полиорганной недостаточности.

Следует отметить, что указанные эффекты опосредуются эндотоксинами лишь в условиях их чрезмерно высокой концентрации в крови. При обычных условиях микробные продукты, наоборот, повышают эффективность иммунных реакций, так как специфически распознаются иммунокомпетентными клетками. В частности, эндотоксины усиливают хелперную функцию Т-клеток, стимулируют В-лимфоциты и плазматические клетки, ускоряют образование новых иммуноцитов.

Среди многочисленных метаболических сдвигов, опосредованных действием цитокинов, особого внимания заслуживает так называемый **оксирадикальный стресс**. Именно с развитием оксирадикального стресса в основном и связано аутоповреждение при сепсисе и ССВО другого генеза. При адекватном иммунном ответе подобный процесс происходит в фаголизосомах макрофагов и нейтрофилов и носит название "кислородного взрыва" (см. Раздел "Компоненты врождённых механизмов резистентности"). Возникновение оксирадикального стресса при сепсисе связано с генерализованной активацией макрофагов, продуцирующих большое количество свободных радикалов во внеклеточную жидкость для деструкции патогена. При сепсисе нарушается равновесие между про- и антиоксидантными механизмами фагоцитов, что и обуславливает высвобождение огромного количества свободных радикалов и перекисей. При этом за счет влияния свободнорадикальных агентов происходит **денатурация экстраклеточных ферментов** и других биологически важных протеинов, что сопровождается утратой их функциональной активности и повышением чувствительности к протеолизу. С другой стороны, инициируется процесс **перекисного окисления липидов** мембран, что приводит к нарушению целостности внешних покровов клеток. При этом свободные радикалы получают доступ к интрацеллюлярной среде, где повреждают многие важнейшие внутриклеточные энзимы — каталазы, NADF-дегидрогеназы, NADF-оксигеназы и другие, с последующим нарушением функционирования дыхательной цепи митохондрий и блокадой синтеза АТФ.

Усиление продукции оксирадикалов вызывает накопление веществ, инактивирующих натуральные продукты синтеза эндотелиальных клеток, нейронов, тромбоцитов, клеток эндокарда и миокарда, содействуя тем самым развитию неадекватной микроциркуляции. Свободные радикалы и гипохлорная кислота непосредственно повреждают клетки эндотелия разных органов, что и приводит к формированию полиорганной недостаточности. Обусловлено это, в первую очередь, нарушением нормального кровообращения, которое становится недостаточным в связи с одномоментным синергичным отрицательным действием липидного **простаглицлина (PGI₂)**, вызывающего вазодилатацию и

поддерживающего тромборезистентность крови, а также **свободнорадикального оксида азота (NO)**, обеспечивающего мощный сосудорасширяющий эффект. Высвобождение указанных веществ является реакцией эндотелия на действие цитокинов и прямое повреждение под влиянием свободных радикалов.

Известно, что NO является наиболее стабильным из свободных радикалов, который постоянно синтезируется в сосудистой эндотелии многих органов для обеспечения адекватной тканевой перфузии и уровня локального артериального давления. Также оксид азота защищает миокард от аритмии, легкие от гипоксии и токсического действия тромбоксана A₂, в почках поддерживает клубочковое кровообращение и нормальное выделение ренина, а в печени обеспечивает нормальный синтез белков коагуляции. Кроме того, NO обеспечивает стойкость сосудистых стенок к воспалению и регулирует выделение гистамина тучными клетками. В условиях сепсиса генерализованное высвобождение оксида азота приводит к развитию артериальной гипотензии и нарушению перфузии органов и тканей.

Под влиянием липида А эндотоксина нарушается целостность мембран эритроцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, вследствие чего происходит высвобождение в кровь ряда биологически активных веществ — цитокинов (ФНО-β и ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ 1-6) и др. Фактор некроза опухоли α — инициатор высвобождения фосфолипидов, продукции NO, ингибирования ангиотензина II, что приводит к нарушению систолической и диастолической функций сердца и развитию артериальной гипотензии.

Чрезмерная системная активация **макрофагальных цитокинов** является чрезвычайно вредной, так как стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления — лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), интерлейкинов, гистамина, брадикинина. Все они принимают участие в нарушении микроциркуляции и формировании отеков путем повышения проницаемости биологических мембран и увеличения гидростатического давления в капиллярах из-за активации вазодилатации.

Наряду с этим, повышается содержание клеточного кальция, ускоряется катаболизм белка в скелетных мышцах, усиливается распад глюкозы, нарастает ацидоз, повышается концентрация острофазовых протеинов.

Большинство цитокинов наделены свойствами эндогенных пирогенов, ответственных за развитие типичного для сепсиса и ССВО **гипертермического синдрома**. Так, например, при активации моноцитов в кровообращение поступает ИЛ-1β, проникающий через гематоэнцефалический барьер к нейронам преоптического участка гипоталамуса и, таким образом, стимулирующий теплопродукцию, а также нарушающий процессы поведения. Подобными свойствами наделён и ФНО-α.

Хотя тонкий механизм поражения гепатоцитов и синусоидальных клеток печени под влиянием цитокинов до сих пор неизвестен, установлено, что ФНО-α в сочетании с ИЛ-6 в высоких концентрациях способен оказывать прямое гепатотоксическое действие.

Главный механизм повреждения эндотелия канальцев почек под влиянием ФНО-α, лейкотриенов и LPS микробов состоит в локальных изменениях фи-

бринолитической активности крови, повреждении эндотелия с его последующим набуханием. Указанные вещества также приводят к увеличению числа эндотелиальных лизосом, агрессивные ферменты которых атакуют мембраны, что приводит к формированию очагов деструкции с последующим откладыванием фибрина в местах повреждения.

Таким образом, главной мишенью действия эндотоксина и ФНО- α являются эндотелиальные клетки сосудов. Активация последних приводит к высвобождению простаглицина (PGI_2), выделению эластазы, токсических метаболитов кислорода (свободных радикалов), фактора активации тромбоцитов (ТАФ) и комплемента с высвобождением анафилактогенов (C3a, C4a, C5a) и мембранатакующего комплекса. Анафилактогены приводят к генерализованной дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина. Последний в сочетании с брадикинином, высвобожденным вследствие активации калликреин-кининовой системы, приводит к формированию **синдрома повышенной проницаемости капилляров** (англ. *Capillary leak syndrom* [CLS]).

Высвобождение субэндотелиального коллагена при гибели эндотелиоцитов сопровождается активизацией кининогена с высокой молекулярной массой и дальнейшим разворачиванием каскада свёртывания крови. Указанные процессы происходят на фоне адгезии тромбоцитов к оголившимся коллагеновым волокнам при посредничестве фактора Виллебранда. При этом из активированных тромбоцитов высвобождается **тромбоксан A^2** (TrA_2), вызывающий дальнейшее повышение тромборезистентности крови. В то же время, указанный фактор увеличивает выраженность CLS путём увеличения гидростатической капиллярной гипертензии и отёка тканей, так как вазоконстрикция, индуцированная TrA_2 , происходит на фоне увеличивающейся проницаемости стенок сосудов, вызванной действием лейкотриенов, гистамина и брадикинина.

Таким образом, тяжесть нарушения микроциркуляции и формирование множественной недостаточности органов при сепсисе и ССВО другого генеза зависит от сочетанного повреждения под действием цитокинов, системы гемостаза и иммунитета. Так, активация коагуляции и агрегации тромбоцитов сопровождается развитием тромбоцитопении, появлением продуктов деградации фибриногена и белка **фибронектина**, являющегося ключевым модулятором иммунного ответа за счёт обеспечения бактериальной опсонизации, активации Т-лимфоцитов и процессов свёртывания крови. При этом происходит истощение белков-антикоагулянтов и повышением уровня протеинов-прокоагулянтов.

В присутствии тромбопластина, поступающего в кровь из поврежденных тканей, на фоне нарушенных функций эндотелиоцитов активация коагуляции крови приводит к блокированию капиллярной циркуляции, что лежит в основе полиорганной недостаточности при сепсисе.

Иммунопаралич — своеобразная реакция иммунокомпетентных клеток на массивную инфекцию и многие экстремальные влияния. Проявляется иммунопаралич Т-клеточной дисфункцией — неполноценной пролиферацией Т-лимфоцитов под влиянием чрезмерной антигенной или цитокиновой (ИЛ-2 и γ -ИФН) стимуляции.

Таким образом, ССВО — это массивная воспалительная реакция, которая в результате высвобождения сверхвысоких доз провоспалительных цитокинов приводит к развитию полиорганной недостаточности. Однако, многие вопросы остаются всё еще невыясненными. Что определяет повышение концентрации цитокинов? Какая физиологическая система способна устранить их высвобождение или изменить регуляцию их высвобождения?

Таблица 58. Роль эндотоксинов в патогенезе септического шока

Влияние токсина на мишени	Высвобождение веществ из клеток-мишеней	Патофизиологическое действие	Клинические проявления
Макрофаги	ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6, NO	Активация фагоцитов, высвобождение простагландинов в гипоталамусе под действием пирогенов, нарушение регуляции всех воспалительных реакций, NO-индуцированная вазодилатация	Лихорадка, умопомрачение, повышение проницаемости капилляров
Комплемент	Анафилотоксины, опсонины	Вазодилатация, повышенная проницаемость капилляров, активация фагоцитов	Артериальная гипотензия, геморрагический синдром
Тромбоциты	Тромбоцит-активирующий фактор, тромбоксан A [^] тромбоцитарный фактор-3	Нарушение регуляции воспаления, агрегация тромбоцитов, прокоагулянтный эффект	Вазодилатация, вызывающая артериальную гипотензию, ДВС-синдром
Нейтрофилы	Катионные протеины, калликреин, лизосомальные энзимы	Дегрануляция тучных клеток, синтез кининов, активация комплемента	Артериальная гипотензия, повышенная проницаемость капилляров
Фактор Хагемана	Активация кининовой системы, активация тромбообразующих и фибринолитических механизмов	Высвобождение калликреина и кининов, усиленное потребление фибриногена	ДВС-синдром, геморрагии как результат повышенного потребления фибриногена

§4. Критерии клинической диагностики сепсиса

Новый взгляд на патогенез сепсиса вызвал появление новой терминологии и новых диагностических критериев заболевания. В этом отношении широчайшую поддержку получила классификация R. Bone с соавт. (табл. 59).

Таблица 59. Диагностические критерии сепсиса

Синдром	Клинико-лабораторный признак
Бактериемия	Положительная гемокультура
Синдром системного воспалительного ответа	Температура тела выше 38° и ниже 36°С Тахикардия больше 90 уд/мин Одышка больше 29 дых/мин Лейкоцитов в крови меньше $4 \times 10^9/\text{л}$ или больше 10% незрелых форм
Сепсис	Синдром системного воспалительного ответа + задокументированная инфекция (положительная гемокультура)
Тяжелый сепсис	Сепсис + нарушение перфузии или артериальная гипотензия
Септический шок	Сепсис + органная дисфункция + артериальная гипотензия

О наличии органной дисфункции утверждают, исходя из следующих клинико-лабораторных признаков (достаточно одного из перечисленных):

1. Дисфункция в системе гемостаза (**коагулопатия потребления**): продукты деградации фибриногена $> 1/40$; димеры > 2 ; протромбиновый индекс $< 70\%$; тромбоциты $< 150 \times 10^9/\text{л}$; фибриноген < 2 г/л.
2. **Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)**: парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 71 мм. рт.ст.; билатеральные легочные инфильтраты; отношение PaO_2 к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе (Fi_2) < 175 ; необходимость ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) > 5 см. водн. ст. при давлении заклинивания капилляров легочной артерии (ДЗКЛА) < 18 мм. рт.ст.
3. **Почечная дисфункция**: креатинин крови $> 0,176$ мкмоль/л; натрий мочи < 40 ммоль/л; диурез < 30 мл/ч.
4. **Печеночная дисфункция**: билирубин крови > 34 мкмоль/л; увеличение АсАТ, АлАТ или щелочной фосфатазы в 2 раза и выше верхней границы нормы.
5. **Дисфункция ЦНС**: уровень сознания меньше 15 баллов по шкале ком Глазго.

Диагноз сепсиса не вызывает сомнения, если имеются три критерия — **инфекционный очаг**, определяющий природу патологического процесса; **ССВО**

(критерий проникновения медиаторов воспаления в системную циркуляцию); **признаки органно-системной дисфункции** (критерий распространения инфекционно-воспалительной реакции за границы первичного очага).

Сепсис — это всегда поражение всех органов и систем с разной степенью нарушения их функций.

§5. Особенности течения сепсиса у детей

Особенности течения сепсиса у детей обусловлены анатомо-физиологическими особенностями органов и систем организма ребенка. К ним принадлежат:

1. незрелость функциональных возможностей иммунной системы;
2. легкая истощаемость иммунных реакций;
3. отсутствие способности к отграничению инфекционного процесса;
4. высокая проницаемость и всасывающая способность серозных оболочек организма;
5. незрелость переваривающей способности желудочно-кишечного тракта;
6. высокая чувствительность кишечной флоры к повреждающим факторам;
7. высокая гидрофильность тканей;
8. превалирование процессов анаболизма по сравнению с процессами катаболизма;
9. преобладание процессов возбуждения над процессами торможения.

Все эти особенности детского организма обуславливают нетипичное (вялое) течение сепсиса. Отличия в клинике и лечении сепсиса при классическом и атипичном течении представлены на схеме 11.

I. Течение сепсиса

Острое (классическое)	Вялое (атипичное)
Гектическая температура	Снижение температуры
Гепатолиенальный синдром	Гепатолиенальный синдром
Прогрессирующая потеря массы	Снижение массы тела
Иктеричность кожных покровов	Иктеричность кожных покровов

II. Кровь

Септическая	Ареактивная	-г.
Увеличение Ig	Невыразительное	
Увеличение ФНО-α	Невыразительное	

III. Признаки полиорганной недостаточности

Классическое течение	Атипичное
Выраженные	Невыраженные

IV. Иммуные аспекты лечения

Классическое течение	Атипичное
Дезинтоксикационная терапия, антипротеазные средства	Гипериммунная плазма
Дезагреганты	Специфическая иммуноглобулинотерапия
Гепарин	Метацил
Борьба с гиповолемией	Иммуномодуляторы с учетом иммунных нарушений

У. Антибиотики

Классическое течение	Атипичное
Антибиотикотерапия с учетом возбудителя	

Схема 11. Различия в клинике и терапевтических подходах при классическом и атипичном течении сепсиса

§6. Иммунотерапия сепсиса

При лечении сепсиса кроме этиотропной терапии требуется применение широкого спектра методов патогенетической направленности. Необходимо выделить, по крайней мере, три уровня современной комплексной терапии сепсиса.

Первый уровень составляют лечебные средства, эффективность которых доказана, а применение — общепризнано. Сюда относятся такие компоненты как достаточное по качеству и объему питание, поддержание нормального волевического состояния организма, применение (по показаниям) инотропной поддержки сердца и катехоламинов, выполнение искусственной вентиляции легких и продленной артерио-венозной гемофильтрации. К этому уровню также следует отнести методы диагностики, позволяющие выполнить как наиболее раннюю этиологическую диагностику сепсиса, так и подобрать рациональную антибактериальную терапию.

Антибиотикотерапия (АБТ). Несмотря на появление новых фундаментальных представлений о сущности органных и системных повреждений при сепсисе, антибиотики продолжают играть чрезвычайно важную роль в его лечении. Выбор схемы АБТ "первого дня" (до получения результатов бактериологического исследования) осуществляется в зависимости от локализации очага инфекции на основании известных вариантов доминирования микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам, тяжести состояния больного и специфики его иммунного статуса, фармакокинетики препарата, возможных его побочных эффектов и стоимости.

Для эмпирической АБТ применяют антибиотики широкого спектра с бактерицидным действием или комбинацию препаратов, активных по отношению

к потенциально возможным в данной клинической ситуации возбудителям. Недостаточность механизмов антиинфекционной защиты при сепсисе требует достижения возможно наиболее полной эрадикации микроорганизмов, а значит, назначения антибиотиков именно с бактерицидным типом действия (β -лактамов, аминогликозидов, фторхинолонов). С другой стороны, быстрое поступление в кровь массивного количества эндотоксинов вследствие реализации бактерицидного эффекта может спровоцировать резкое усиление ССВО и развитие септического шока. Поэтому АБТ должна проводиться на фоне адекватной дезинтоксикационной терапии.

За последнее время выросло количество наблюдений, доказывающих высокую эффективность монотерапии тяжелого сепсиса карбапенемами (имипенемом, меропенемом). Этот факт связан с ультрашироким спектром действия указанных препаратов, низким уровнем приобретенной резистентности, возможностью применения у больных с полиорганной дисфункцией. Выбор оптимальной стартовой схемы АБТ может осуществляться и с учетом риска смерти: чем выше вероятность неблагоприятного исхода, тем больше аргументов в пользу назначения препаратов с более высокой активностью и меньшей способностью к увеличению содержания эндотоксинов в крови. У больных этих категорий вполне оправдано применение карбапенемов как первичной схемы АБТ. Аналогичная практика оправдана и при абдоминальном послеоперационном сепсисе.

У пациентов с сепсисом внутривенный путь введения антибактериальных средств является обязательным.

Выбор дозы и кратности введение антибиотика зависит от типа действия препарата и наличия постантибиотического эффекта, а также от чувствительности микроорганизмов.

К антибиотикам, бактерицидность которых зависит от концентрации, принадлежат аминогликозиды и фторхинолоны. Поэтому их следует вводить в максимальных для конкретного пациента дозах. Для аминогликозидов характерен длительный постантибиотический эффект. В связи с этим является рациональным болюсное введение аминогликозидов, за короткий срок создающее высокие концентрации препарата в крови и тканях. Бактерицидность β -лактамов зависит от срока использования препарата. Увеличение их концентрации не приводит к ускорению гибели микробов. Считается, что следует стремиться к поддержанию постоянных концентраций β -лактамов, превышающие МПК в 2-5 раз.

После уточнения характера микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам, в АБТ вносят коррективы: возможен переход на монотерапию, применение препарата более узкого спектра или более дешевого (например, оксациллина вместо ванкомицина при выявлении метициллинчувствительного *S.aureus*).

Инфузионно-дезинтоксикационная терапия. Инфузионная терапия при сепсисе содействует восстановлению адекватной тканевой перфузии, коррекции гомеостатических расстройств, а также снижению концентрации токсических субстанций и медиаторов септического каскада.

Сердечная недостаточность является основанием для использования инфузии инотропных препаратов — добутамина (5-7,5 мкг/кг/минуту) или допамина (5-10 мкг/кг/мин). В условиях септического шока выбор симпатомиметика определяется конкретной гемодинамической ситуацией. Все инфузионные среды имеют как свои преимущества, так и недостатки. Учитывая это, сегодня нет оснований отдавать предпочтение какой-то одной из них.

Респираторная поддержка. Адекватная и своевременная респираторная поддержка — один из ключевых моментов в лечении сепсиса. В последние годы наряду с известными аргументами в ее пользу (поддержание транспорта кислорода, уменьшение работы дыхательной мускулатуры), был получен еще один: в условиях гипоксии ускоряются реакции септического каскада.

Восстановление органной и тканевой перфузии. Восстановлению адекватной тканевой и органной перфузии может содействовать применение низкомолекулярных декстранов, плазмозаменителей на основе крахмала, а также гепарина (10-20 тыс. ЕД/сутки в/в), допамина (0,5-3 мкг/кг/мин), добутамина (2,5-5 мкг/кг/мин) и некоторых других средств.

Нутритивная поддержка. Развитие синдрома полиорганной недостаточности сопровождается, как правило, проявлениями гиперметаболизма. В такой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур ("аутоканнибализм"), что увеличивает уже имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. В связи с этим проведение **искусственной нутритивной поддержки** является чрезвычайно важным компонентом лечения. Оптимальная величина калоража суточного рациона — 40-50 ккал/кг. Акцент следует делать на энтеральном питании специальными смесями (изокал, нутрилан, нутризол и др.), сбалансированными по составу, высококалорийными, содержащими основные микроэлементы и витамины. На энтеральный путь введения должно приходиться до 80% калоража суточного рациона.

К средствам второго уровня следует отнести группу препаратов, пребывающих на испытании и являющихся специфическими акцепторами (ингибиторами) эндотоксинов и провоспалительных цитокинов: **гипериммунную плазму к эндотоксину, моноклональные антитела к эндотоксину, моноклональные антитела к ФНО- α , антагонисты рецептора интерлейкина- β** и прочие (табл. 60).

При проведении антиэндотоксиновой терапии применяют **поли- и моноклональные антитела к липиду А. Антитела к эндотоксину** — деривату липида А — ингибируют провоспалительные эффекты эндотоксина: адгезию нейтрофилов на эндотелии, продукцию простагландинов, экспрессию активатора плазминогена, эндотоксин-индуцированную продукцию супероксидов.

Антитела к полисахаридному компоненту эндотоксина обеспечивают антибактериальный и антитоксический эффекты. **Антагонисты эндотоксина** (синтетический липид А) конкурентно предотвращают связывание бактериального эндотоксина с поверхностными структурами макрофагов и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов. **Предшественник липида А** (вещество 406) также снижает выброс цитокинов.

Таблица 60. Средства второго уровня терапии сепсиса

Средства	Обоснование применения
Антиэндотоксиновые антитела для в/в и в/м введения	Нейтрализация эндотоксина — вещества, являющегося пусковым фактором развития сепсиса
Антиоксидантные вещества	Нейтрализация эффектов свободно-радикального повреждения тканей
Антикоагулянты	Ингибирование образования микротромбов и предупреждение повреждения тканей вследствие ишемии, а также обеспечение реперфузии
Протеин, повышающий бактериальную проницаемость	Убивает бактерии и нейтрализует эндотоксин
Антитела к фактору некроза опухоли альфа	Блокирует действие фактора некроза опухоли на тканевом уровне
Фрагменты растворимого рецептора к фактору некроза опухоли альфа	Блокирует действие фактора некроза опухоли на тканевом уровне
Антагонисты рецепторов интерлейкина-β	Ингибирует действие интерлейкина- β на клеточные рецепторы
Антитела к интерлейкину-β	Предотвращают взаимодействие интерлейкина- β с рецепторами
Антагонисты рецепторов брадикинина	Предотвращают вазоактивное действие брадикинина
Ингибиторы циклооксигеназы	Блокируют чрезмерное образование пирогенов, тромбксана и простаглицлина
Антагонисты тромбксана A_2	Ингибируют чрезмерную вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов
Антагонисты фактора активации тромбоцитов	Блокируют активацию тромбоцитов и высвобождение данного воспалительного липида
Ингибиторы молекул лейкоцитарной адгезии	Угнетают взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов
Антагонисты окиси азота	Восстанавливают эффективную регуляцию перфузии

Патогенетически оправданным является применение **белков, связывающих эндотоксин:**

- ППБП — протеин, повышающий бактериальную проницаемость — в естественных условиях продуцируется нейтрофилами и обладает высоким сродство к липиду А;
- ПЗЛ — протеин, связывающий липополисахарид — соединяется с указанными молекулами и угнетает их биологическую активность.

Терапевтические влияния на ФНО- α моноцитарного происхождения и ФНО- β лимфоцитарного генеза состоят в негативной модуляции их синтеза, контроле выделения цитокинов из клеток-продуцентов, ингибировании свободной фракции моноклональными антителами.

Препараты ИЛ-4 и ИЛ-10 ингибируют продукцию ФНО- α и ИЛ-1 β , в связи с чем обладают потенциально противовоспалительными свойствами.

Одним из направлений в цитокиноконтролирующем лечении является использование **антагонистов рецепторов к ИЛ-1 β и ФНО- α** . Как известно, эти цитокины в нормальных концентрациях обеспечивают адекватную иммунную защиту в йесте инфекции. Чрезмерная активация синтеза указанных цитокинов при ССВО (SIRS) стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления (эйкозаноидов, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, оксида азота), ответственных за развитие гипотензии и нарушений в кардиоваскулярной системе. В последнее время предложено использование антагонистов рецепторов к ИЛ-11 и ФНО- α во время всех фаз развития сепсиса и ССВО (SIRS), что приводит к улучшению гемодинамики по сравнению с плацебо.

Лечение **липополисахаридсвязывающим протеином (LBP — *Lipopolysaccharide Binding Protein*)** направлено на индукцию клеточного иммунного ответа на липополисахариды возбудителя при их комплексировании с LBP (см. Раздел "Стратегия и тактика распознавания патогенов врожденными механизмами резистентности").

Эффективность использования **С-1-ингибитора комплемента** определяется тем, что последний тормозит не только активацию комплемента и высвобождение анафилатоксинов (С3а, С4а, С5а), но и является ингибитором плазматических протеаз и регулятором содержания антитромбина III, кофактора II гепарина и вторичных медиаторов — брадикинина и оксида азота (NO). Благодаря описанным свойствам препарат предупреждает развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров и артериальной гипотензии.

Целесообразность применения **антагонистов фактора активации тромбоцитов** (англ. PAF — *Platelet Activating Factor*) обусловлена тем, что PAF является одной из важнейших причин нарушения микроциркуляции в легких, почках, желудочно-кишечном тракте при сепсисе. PAF ответственен также за развитие системной артериальной гипотензии, легочной гипертензии и повышенной сосудистой проницаемости. Среди синтетических структурных антагонистов PAF известны ONO-6240, R019-3700, RP-4874, BN-52730 и прочие. Они предупреждают агрегацию тромбоцитов, развитие артериальной гипотензии, бронхоспазма и других патологических эффектов PAF. Некоторым естественным соединениям, содержащимся в китайских травах (например, *piper futokadsure*) также присущи подобные свойства, в связи с чем они предупреждают развитие антигениндуцированной легочной анафилаксии и гипотензии. PAF-антагонистические свойства проявляют препараты глюкокортикоидов, тиротропного гормона, а также блокаторы кальциевых каналов.

К средствам третьего уровня относят разнообразные препараты и процедуры, эффективность которых не изучалась методами двойного слепого контролируемого многоцентрового исследования, однако существуют обоснованные

предположения об их возможном положительном эффекте. К этой группе относятся следующие медикаменты: **препараты кортикостероидов, налоксон, пентоксифиллин, антитромбин III, нестероидные противовоспалительные средства, акцепторы свободных кислородных радикалов, рекомбинантный человеческий γ -интерферон, гормон роста, фибронектин, акцепторы тяжёлых металлов, искусственный сурфактант, средства деконтаминации кишечника.**

Глюкокортикоиды (дексаметазон, метилпреднизолон) применяются для лечения септического шока с начала 50-х лет прошлого столетия. Но после публикации отрицательных результатов двух мультицентровых исследований, касающихся оценки применения метилпреднизолона в фармакологических дозах (30 мг/кг и выше), многие реаниматологи отказались от использования глюкокортикоидов при сепсисе.

Хотя глюкокортикоиды угнетают синтез ФНО- α , в высоких концентрациях они оказывают ощутимый иммуносупрессивный эффект, что отрицательно сказывается на прогнозе сепсиса. Но после расшифровки механизмов контроля синтеза и секреции цитокинов появились новые аргументы в пользу применения глюкокортикоидов, но уже в весьма воздержанных дозах — 60-120 мг/сутки преднизолона или 200 мг/сутки гидрокортизона.

Ингибиторы циклооксигеназы (например, ибупрофен и диклофенак) также снижают продукцию ФНО- α . С другой стороны, указанные препараты симают так называемую **простагландин-индуцированную иммуносупрессию**, что может привести к парадоксальному усилению воспаления в острый период сепсиса. В то же время, затяжная простагландин-индуцированная иммуносупрессия может значительно пролонгировать реконвалесценцию, поэтому применение ингибиторов циклооксигеназы целесообразно именно в этот период.

Недавно получены данные о способности **лактоулозы** снижать концентрацию ФНО- α , поэтому этот препарат также может быть рекомендован для включения в комплексную терапию сепсиса.

К средствам третьего уровня относятся и экстракорпоральные методы — **плазмаферез, гемосорбция, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови**, а также модификации этих методов.

Коррекция иммунных нарушений. При сепсисе наблюдается развитие тяжёлых иммунных расстройств или углубление имеющихся нарушений, так как большие гнойные раны с высоким уровнем бактериальной контаминации приводят к интенсивному потреблению факторов клеточного и гуморального иммунитета. Основной принцип иммунокоррекции состоит в восстановлении ослабленного звена иммунной защиты путём применения соответствующих иммуномодуляторов. Однако адекватность иммунокоррекции зависит, в первую очередь, от радикальности санации гнойных очагов.

В период, предвещающий развитие сепсиса, усиление механизмов иммунной сопротивляемости путём использования иммуномодуляторов обеспечивает предотвращение генерализации инфекции. Однако, если иммунные механизмы оказались несостоятельными и развитие сепсиса стало состоявшимся фактом, целесообразным является кратковременное введение препаратов с иммуносупрессорным действием, ингибирующих высвобождение проксималь-

ных медиаторов воспаления, что может предотвратить развитие полиорганной недостаточности.

Таким образом, тактика применения иммуотропных препаратов при сепсисе состоит в своевременном использовании иммуномодуляторов при высоком риске возникновения сепсиса и проведении кратковременной иммуносупрессорной терапии при уже состоявшемся сепсисе (табл. 61).

Таблица 61. Тактика применения иммуотропных препаратов в комплексной терапии сепсиса

Высокий риск развития сепсиса	Манифестная инфекция	Инфекция + ССВО (сепсис)
<i>Профилактическое применение</i>	<i>Терапевтическое применение</i>	
Противовоспалительные препараты: антибиотики, иммуномодуляторы	Антибиотики, антитоксины, иммуноглобулины	Ингибиторы свертывания крови, цитокины, антиоксиданты, антагонисты провоспалительных цитокинов: трентал, дексаметазон, плазма

Отдельно следует остановиться на **иммуноглобулинотерапии** сепсиса. Известно, что способность антител класса М связывать микроорганизмы (например, сальмонеллы) в 10 раз выше, чем у IgG. IgM значительно эффективнее уничтожает микроорганизмы, так как в 100-400 раз сильнее, чем IgG, активирует комплемент.

При тяжелых инфекциях уровень иммуноглобулинов часто существенно снижается. Таким образом, у части пациентов с сепсисом наблюдается дефицит IgM, что, в свою очередь, отрицательно отражается на прогнозе заболевания. Поэтому восполнение содержания IgM может положительно повлиять на исход сепсиса.

С конца 80-х годов прошлого столетия в распоряжении клиницистов имеется препарат **пентаглобин**, содержащий 75% IgM, 12% IgG и 12% IgA. Кроме уже упомянутых механизмов действия, присущих IgM и IgG (элиминация бактерий, нейтрализация токсинов), было выявлено модулирующее влияние антител на течение генерализованных воспалительных процессов в результате угнетения агрессивных неспецифически активированных фрагментов системы комплемента.

При изучении эффективности IgM-обогащенного препарата пентаглобина оказалось, что он содержит антитела против множества грамотрицательных бактерий и защищает подопытных животных от смерти, обусловленной массивной эндотоксinemией. В рандомизированных исследованиях было показано, что человеческий IgM—обогащенный пентаглобин снижает титр эн-

дотоксинов в плазме септических пациентов, в связи с чем статистически достоверно уменьшает летальность. Эти данные подтверждают, что IgM является наиболее эффективным антителом при грамотрицательном сепсисе.

Таким образом, в острый период патологического процесса показана пассивная (заместительная) терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения: **пентаглобином** (5 мл/кг/сутки), **сандоглобулином** (0,5-1,0 г/кг) или **интраглобином** (2-5 мл/кг).

Только сам перечень такого многочисленного арсенала средств и методов лечения свидетельствует о значительном разнообразии подходов к патогенетической терапии сепсиса и об её огромных потенциальных возможностях.

Резюме

В начале XXI столетия стало очевидно, что мы находимся только в начале нового этапа лечения сепсиса, этой чрезвычайно сложной и тяжелой патологии. Несмотря на то, что многие медиаторы сепсиса уже идентифицированы, а их эффекты расшифрованы, не вызывает сомнения факт существования других, ещё не изученных биологически активных веществ. Следует поймать, что **сепсис — есть вариант SIRS, обусловленным преобладанием активности возбудителя над нейтрализующими возможностями иммунной системы организма.** Подтверждением этому служат противоречивые результаты, получаемые во время клинических испытаний моноклональных антител у пациентов с тяжелым сепсисом. Определенные перспективы обещает создание селективных сорбентов и мембран, а также вакцин, способных ослаблять медиаторный ответ.

Сегодня усилия клиницистов должны быть сосредоточены на ранней диагностике сепсиса, своевременной санации очагов инфекции и проведении терапии, основывающейся на принципах доказательной медицины.

ГЛАВА

ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

§1. Особенности системных и местных иммунных реакций при беременности

Процесс оплодотворения имеет иммунную природу, поскольку сперматозоид содержит на своей поверхности антиген МА-1, а на прозрачной оболочке яйцеклетки есть специфический рецептор к этому антигену. Экспрессия специфического рецептора к антигену МА-1 может изменяться под влиянием многих факторов: стресса, эндогенных белков, способных блокировать его. Таким образом, сам процесс оплодотворения может поддаваться влиянию разных факторов.

Толерантность к сперматозоидам в организме женщины обеспечивается за счёт отсутствия на половых клетках молекул системы гистосовместимости, иммуносупрессорным действием семенной плазмы, а также местными супрессорными факторами в женских половых путях.

После оплодотворения зигота защищена от Т-клеточного иммунного ответа прозрачной оболочкой, которая также не содержит антигенов системы гистосовместимости (HLA). К моменту имплантации бластоцисты в стенку матки антигены гистосовместимости не обнаруживаются.

В процессе супружеской жизни у женщины продуцируются антитела к трофобласт-лимфоцит перекрестно-реагирующему (TLX) антигену, который попадает с эякулятом. В дальнейшем, после оплодотворения эти антитела, принадлежащие к иммуноглобулинам класса G (субклассу G₁), выполняют функцию блокирующих антител, защищая трофобласт от влияния цитотоксических Т-лимфоцитов, других киллерных клеток и разрушительного действия цитотоксических антител.

Следующим фактором, поддерживающим течение нормальной беременности, является соответствующий гормональный статус. Все процессы, которые происходят после оплодотворения, протекают на фоне влияния многих гормонов и гормоноподобных веществ: белка ранней фазы беременности, бластокинина, прогестерона. В дальнейшем функцию эндокринного органа выполняет также плацента, гормоны которой (хорионический гонадотропин, простагландин E₂, трофобластический β_1 -гликопротеин плацентарный лактоген) имеют

супрессорное влияние на иммунную систему женщины. Преимущественно угнетается локальный иммунный ответ в системе мать-плод, но системный иммунитет также испытывает определенные изменения: уменьшается ИРИ за счет увеличения количества Т-цитотоксических клеток, выполняющих супрессорную функцию; преобладает функция Т-хелперов 2 типа. Уменьшение иммуносупрессии начинается лишь с 32 недели беременности.

Плацента также выполняет транспортную функцию, обеспечивая проникновение в плод иммуноглобулинов, а в организм матери — а-фетопротеина, имеющего супрессорное действие, клеток трофобласта и эритроцитов плода.

Кроме транспортной и иммунорегуляторной (продукция гормонов), к функциям плаценты принадлежит также барьерная: плацента сорбирует на себе анти-HLA-антитела, синтезируемые в организме женщины на отцовский гаплотип HLA.

Следует также указать, что клетки трофобласта не содержат классических локусов HLA I и II классов, что защищает их от действия Т-киллеров матери. Неклассический локус G I класса HLA ингибирует рецептор естественных киллеров, поэтому последние не принимают участия в отторжении трофобласта.

К моменту родов действие всех факторов, направленных на поддержание иммунной толерантности к антигенам плода, резко уменьшается, в связи с чем роды можно рассматривать как своеобразную реакцию отторжения.

§2. Патогенез, диагностика и лечение иммунозависимого бесплодия

Брак считается бесплодным, если на протяжении 2-х лет супружеской жизни без использования контрацептивных средств не возникает ни одной беременности, или происходят спонтанные аборты.

Бесплодие может быть двух типов: бесплодие I — если не возникает беременность, и бесплодие II — если происходит ее спонтанное прерывание.

Об иммунозависимом бесплодии следует думать в тех случаях, если исключены все другие альтернативные причины: не имеется патологии репродуктивных органов, что подтверждается заключениями гинеколога и уролога (андролога), нет эндокринных нарушений.

Иммунозависимое бесплодие может быть обусловлено иммунодефицитным заболеванием женщины, антигаметным иммунитетом, наличием антифосфолипидного синдрома и повышенным сродством супругов по HLA-фенотипу.

Следует учитывать, что бесплодие, обусловленное ИДЗ, может быть как I, так и II типа. Бесплодие, связанное с антигаметным иммунитетом, относится к I типу. Бесплодие, вызванное антифосфолипидным синдромом, а также бесплодие, обусловленное повышенной гистосовместимостью супругов, — ко II типу.

В случае подозрения на иммунологическое бесплодие, следует проводить следующее обследование супругов:

1. иммунологическое обследование женщины;
2. определение группы крови и резус-принадлежности;
3. определение антиспермальных антител;
4. типирование по антигенам системы HLA.

§3. Бесплодие, обусловленное иммунодефицитным заболеванием женщины

Этот вид бесплодия может иметь место на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивных или соматических органов. Причем возникает такой порочный круг: воспаление — нарушение эндокринно-иммунного взаимодействия — приобретенное иммунодефицитное заболевание.

Бесплодие при иммунодефицитном заболевании женщины может быть обусловлено:

- активацией провоспалительных цитокинов с последующей активацией Т-звена иммунитета и спонтанным абортom (бесплодие II типа);
- снижением экспрессии на яйцеклетке рецептора к антигену MA-1 на сперматозоиде, что приводит к нарушению оплодотворения (бесплодие I типа);
- снижением продукции антител в ответ на TLX-антиген и последующим прерыванием беременности вследствие недостаточной защиты трофобласта блокирующими антителами (бесплодие II типа).

Диагностика этого варианта бесплодия состоит в проведении иммунологического обследования женщины.

Лечение. После установления диагноза женщине назначают иммуностимулирующие препараты, учитывая пораженное звено иммунитета.

§4. Антигаметный иммунный конфликт

Этот вид бесплодия можно разделить на иммунозависимое женское бесплодие и иммунозависимое мужское бесплодие.

Женское бесплодие определяется синтезом организмом женщины **антиспермальных антител**, появление которых является результатом нарушения механизмов поддержания иммунной толерантности к антигенам мужских половых клеток. Составляющими такой толерантности являются как иммуносупрессивная активность плазмы семени, в которой находятся сперматозоиды, так и свойства цервикального секрета, где содержится большое количество так называемых **естественных антител**. Последние покрывают поверхность мужских половых клеток, задержавшихся в шейке матки, блокируя иммунное распознавание их антигенов. Таким образом, деятельность естественных антител

препятствует сенсбилизации к спермальным антигенам и предотвращает продукцию специфических антиспермальных антител.

Кроме того, сниженная активность **нейтрофилов** также может содействовать иммунизации организма женщины к антигенам мужских половых клеток, поскольку в таком случае не происходит быстрой деструкции лишних сперматозоидов, чем создаются условия для их иммунного распознавания.

В клинике факторами риска синтеза антиспермальных антител являются хронические инфекции половых путей (хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз и прочие), а также эрозии и трещины шейки матки, очаги дис— или метаплазии, опухоли ее слизистой оболочки. Механизм срыва иммунной толерантности в указанных случаях состоит в запуске в половых путях женщины специфического иммунного ответа, что сопровождается усилением процессов иммунного распознавания антигенов.

Механизм действия антиспермальных антител заключается в склеивании (агглютинации) или обездвиживании сперматозоидов, а также в инициации их комплемент-зависимого лизиса и блокаде рецепторов слияния с яйцеклеткой.

Реже причиной бесплодия женщины может быть синтез аутоантител к антигенам прозрачной оболочки яйцеклетки. Наиболее часто это происходит у женщин, имеющих аутоиммунные заболевания. Сегодня выделяют три группы аутоантигенов женских гамет, именуемые ZP-1, ZP-2 и ZP-3 (от лат. *zona pellucida* — прозрачная оболочка).

Диагностика иммунозависимого женского бесплодия состоит в определении содержания специфических антиспермальных антител в плазме крови и цервикальной слизи, а также в исследовании плазменных концентраций антиооцитарных аутоантител. Вспомогательное значение имеет диагностика хронической инфекции половых путей с помощью клинических, микробиологических, серологических методов и полимеразной цепной реакции. Выявление эрозий и опухолей шейки матки также помогает при определении причины срыва иммунной толерантности к антигенам сперматозоидов.

Лечение иммунозависимого женского бесплодия состоит в медикаментозном устранении инфекции, терапии предопухолевых состояний и опухолей шейки матки. Возможно проведение курсов иммуносупрессивной терапии для блокады синтеза аутоантител. В частности, применяется кларитин двухнедельным курсом. При неэффективности указанных мероприятий целесообразно применение экстракорпорального оплодотворения или методики впрыскивания сперматозоидов непосредственно в полость матки без прохождения фазы цервикальной миграции.

Иммунозависимое мужское бесплодие. Причиной бесплодия со стороны мужчины может быть синтез антиспермальных аутоантител, причем такая ситуация встречается значительно чаще, чем продукция антиооцитарных антител у женщин. Указанная особенность связана с половыми отличиями в сроках формирования гамет. В женском организме все предшественники яйцеклеток закладываются еще в период эмбриогенеза параллельно с процессом становления иммунной системы и формированием иммунной толерантности, когда очерчивается круг "своих" антигенов. В мужском организме сперматогенез на-

чинается лишь в период полового созревания, когда уже сформирована система иммунной толерантности. Поэтому у мужчин гораздо выше риск срыва толерантности к антигенам половых клеток.

Фактором риска формирования антиспермальных аутоантител является травмы яичек, приводящие к нарушению целостности гемато-тестикулярного барьера, защищающего половые клетки от аутоиммунной агрессии. Кроме того, к неблагоприятным факторам относятся перенесенные в детстве крипторхизм, травмы спинного мозга и эпидемический паротит.

Еще одной причиной иммунозависимого мужского бесплодия является продолжительное поддержание высоких концентраций провоспалительных цитокинов в плазме семени. Указанная ситуация встречается при хронических инфекциях половых органов. Считают, что большинство провоспалительных цитокинов оказывает супрессорное влияние на активность сперматозоидов.

Диагностика иммунных причин бесплодия у мужчин состоит в измерении содержания свободных антиспермальных антител в плазме крови и спермы. Также исследуют сперматозоиды на предмет наличия аутоантител, блокирующих рецепторные структуры взаимодействия с яйцеклеткой. Двойной подход в диагностике связан с тем, что антиспермальные антитела могут синтезироваться как на системном уровне (IgG), так и местно (IgA), причем в последнем случае они не поступают в кровь.

Лечение иммунозависимого мужского бесплодия состоит в устранении хронической инфекции половых органов и проведении курсовой иммуносупрессивной терапии, направленной на угнетение синтеза аутоантител. Возможно применение методики экстракорпорального оплодотворения после медикаментозной иммуносупрессии.

§5. Иммунные механизмы бесплодия, обусловленные повышенной гистосовместимостью супругов

Нарушение иммунной толерантности к отцовским антигенам плода обуславливает формирование повторных спонтанных выкидышей, среди которых выделяют первичные и вторичные формы. Про вторичный генез иммунных расстройств говорят тогда, когда в анамнезе имело место рождение живого ребенка.

Сегодня существует по крайней мере две гипотезы, объясняющие привычное невынашивание беременности. В соответствии с первой гипотезой иммунная толерантность к антигенам плода обеспечивается синтезом так называемых **блокирующих антител**, которые практически не активируют комплемент и Fc-рецепторы иммунных клеток. Блокирующие антитела распознают чужеродные антигены фетоплацентарного комплекса, связываются с ними и экранируют от дальнейшего иммунного распознавания. Чем выше чужеродность плодовых антигенов, то более интенсивной является продукция блокирующих антител. Указанная особенность объясняет на первый взгляд парадоксальный

феномен более сильной иммунной агрессии со стороны матери на похожий по антигенному составу плод. Именно поэтому более высокая частота спонтанных выкидышей наблюдается при кровном родстве родителей, то есть при повышенной гистосовместимости супругов по HLA-системе.

Вторая гипотеза утверждает, что аналогом антигенов гистосовместимости трофобласта являются молекулы так называемого **трофобласт-лимфоцит перекрестно реагирующего фактора** (англ. *trophoblast-lymphocyte cross-reactive*, TLX). Если отец и мать имеют подобный набор TLX, то плод не проявляет достаточной иммуногенности, чтобы обеспечить продукцию надлежащего количества блокирующих антител. Таким образом, в соответствии с обеими гипотезами риск невынашивания беременности возрастает при антигенном сродстве родителей и уменьшается по мере их отдаления в генетическом плане.

Диагностика. Иммуногенетические исследования, позволяющие определить сродство родителей по антигенному составу, пока ещё не приобрели широкого распространения в странах СНГ в связи с высокой стоимостью. Целесообразным является изучение гормонального профиля при беременности, поскольку именно гормональный фон обеспечивает надлежащие условия для формирования и поддержания иммунной толерантности к антигенам фетоплацентарного комплекса.

Лечение. Сегодня существует несколько подходов к лечению повторных спонтанных выкидышей, связанных с реализацией иммунных механизмов. Основные терапевтические подходы соответствуют предложенным гипотезам. Согласно первому подходу осуществляют введение в организм матери донорских лейкоцитов (мин доза — 1×10^8 клеток). Альтернативным терапевтическим подходом является в/в введение препарата, в состав которого входят микроворсинки синцитиотрофобласта, выделенные из сыворотки беременных. Обе методики обеспечивают усиление продукции блокирующих антител к антигенам плода. Существуют сообщения об эффективности в/в иммуноглобулинотерапии вторичных форм спонтанных выкидышей. Клиническая эффективность в таком случае объясняется блокирующим действием антител, входящих в состав препарата.

§6. Бесплодие, обусловленное продукцией антифосфолипидных антител -

Еще одной причиной спонтанных выкидышей может быть продукция **антифосфолипидных антител**. Синтез антифосфолипидных антител происходит в контексте СКВ или как самостоятельный синдром. Антитела к фосфолипидам тромбопластина приводят к нарушению процессов свертывания крови и повреждению эндотелия сосудов, что проявляется клинически в виде тромбозов различных сосудистых бассейнов. Нарушение гемокоагуляции в сосудах фетоплацентарного комплекса при синдроме антифосфолипидных антител приво-

дит к развитию фетоплацентарной недостаточности и преждевременному отслоению плаценты.

Диагностика состоит в изучении содержания специфических антител против антигенов фетоплацентарного комплекса, а также в определении титров антифосфолипидных антител.

Лечение антифосфолипидного синдрома состоит в применении кортикостероидов и цитостатиков, а также в проведении плазмафереза и антикоагуляционной терапии. Для лечения антифосфолипидного синдрома также применяют в/в иммуноглобулинотерапию, эффективность которой связана как с блокирующей активностью введенных антител, так и с усилением антиидиотипического иммунного ответа.

§7. Иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунопрофилактика серологического конфликта "мать-плод" при беременности

Причинами серологического конфликта "мать-плод" при беременности может быть несовместимость матери и плода по антигенному набору системы резус (Rh), ABO и некоторых других. Наиболее часто встречается так называемый **резус конфликт**, развивающийся при повторной беременности резус-положительным плодом у резус-отрицательной матери. При этом во время первой беременности происходит иммунизация матери к антигенам крови системы резус, которая проявляется синтезом специфических антител (**антител к D-антигену**).

Установлено, что во время нормальной беременности в кровь матери поступает около 0,1-0,2 мл крови плода. Поступление плодовой крови значительно увеличивается во время родов, особенно если последние имели осложненное течение. Благоприятными факторами иммунизации также являются перенесенные спонтанные или искусственные аборты. Кроме того, причинами иммунизации может быть переливание в анамнезе резус-отрицательной женщине препаратов крови, которые изготовлены из материала многих доноров и содержат незначительные концентрации D-антигена. Последний механизм иммунизации объясняет возможность возникновения резус-конфликта между матерью и плодом во время первой беременности.

Механизм повреждения плода связан с миграцией синтезированных резус-отрицательной женщиной анти-О-антител (IgG) через плаценту в кровь плода, где они связываются с поверхностью эритроцитов и обуславливают их дальнейший фагоцитоз или разрушение в реакциях АЗКОЦ. В клинике реализация подобного механизма приводит к возникновению гемолитической болезни плода и новорожденного, а в тяжелых случаях — к прерыванию беременности.

Иммунодиагностика резус-конфликта состоит в изучении содержания анти-О-антител в сыворотке крови резус-отрицательной женщины. Вспомогательное диагностическое значение имеет выяснение фактов перенесенных абортов

и переливаний препаратов крови, детальный сбор анамнеза течения предыдущей беременности и родов.

Лечение гемолитической болезни плода является крайне сложной проблемой, поскольку до сих пор не разработано достаточно надежных терапевтических мероприятий. Однако имеется довольно эффективная **иммунопрофилактика** серологического конфликта, которая заключается во введении препарата **анти-В-иммуноглобулина** резус-отрицательным женщинам после родов, искусственных аборт и спонтанных выкидышей. Во время последующей беременности резус-положительным плодом осуществляют повторное применение анти-О-иммуноглобулина в сроке 28 недель, что повышает надежность иммунопрофилактики. Механизм клинической эффективности экзогенных анти-Д-антител связан как с блокирующим эффектом последних, так и с индукцией антиидиотипического иммунного ответа и супрессией функции В-лимфоцитов посредством влияния на их Fc-рецепторы.

Конфликт по системе АВО возможен в случае, когда мать имеет первую группу крови (не содержит агглютиногенов А и В), а плод — II, III или IV. В таком случае не нужна иммунизация организма матери, поскольку анти-А- и анти-В-антитела являются естественными и синтезируются априорно. Поэтому конфликт по системе АВО развивается уже при первой благоприятной беременности. Указанные антитела (IgG) проникают через плаценту и связываются с соответствующими антигенами эритроцитов плода, опосредуя их дальнейший гемолиз. Серологический конфликт "мать-плод" по системе АВО встречается на практике крайне редко, еще реже он приводит к тяжелым последствиям для плода. Причина этого состоит в низкой экспрессии эритроцитами плода антигенов системы АВО, а также в высокой концентрации растворимых форм подобных антигенов, которые связывают материнские антитела и отводят их самым удар от эритроцитов плода.

Резюме

Сегодня уже не возникает сомнений, что одно из важных мест среди причин бесплодия занимают иммунные нарушения. Установление значения нарушений иммунитета в развитии определённых форм бесплодия позволяет проводить более эффективное лечение даже в тех случаях, которые ранее признавались безнадежными. С другой стороны, именно благодаря достижениям иммунологии было установлено, что частота причин бесплодия со стороны мужчины мало уступает таковой со стороны женщины, что обуславливает необходимость детального диагностического обследования обоих представителей семейной пары.

ИЖГА u/\ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

§1. Иммунологические аспекты лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом

Иммунопролиферативные заболевания включают широкий спектр патологических состояний — от относительно доброкачественных инфекций (инфекционный мононуклеоз) до злокачественных образований.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина). В основе заболевания лежит опухолевое поражение периферических лимфоидных тканей. Источником опухолевого роста являются макрофаги и Т-лимфоциты.

Чаще первым симптомом заболевания служит увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, затем — над- и подключичных, подмышечных, а позже — средостенных и паховых. Последовательность вовлечения лимфатических желез наводит на мысль о роли вирусной инфекции в генезе заболевания. Параллельно увеличиваются печень и селезенка. Характерны потрясающие ознобы, высокая температура тела (38-38,5°C), обильные потоотделения, потеря массы тела. Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии периферических лимфатических узлов.

При болезни Ходжкина различают четыре гистологических варианта (табл. 62). Обычно гистологический вариант лимфогранулематоза остается стабильным, однако детальные наблюдения показали, что в ряде случаев возможны переходы от лимфоцитарного преобладания к форме лимфоцитарного истощения.

Болеют чаще подростки. Еще в начале века возник интерес к иммунопатологии лимфогранулематоза, затем была доказана роль иммунного дефекта в этиологии этого заболевания. Затем были обнаружены нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

1. Нарушение клеточного иммунитета (снижение иммунного ответа на тест-антигены).
2. Антителообразование — снижение IgM на ранних стадиях заболевания.
3. Снижение функциональной активности лимфоцитов. Снижена пролиферативная активность стимулированных клеток.
4. Умеренная лимфопения.

Таблица 62. Морфологическая классификация болезни Ходжкина

Гистологические варианты	Вид пролиферации	Морфологическая картина	Частота, %	Вероятность 5-летнего срока жизни, %
Лимфоцитарное преобладание	Диффузный	Скопление лимфоцитов, единичные гранулоциты и плазматические клетки; клетки Штернберга-Риддекера обнаруживаются в редких случаях; фиброз отсутствует	5	90
Смешанно-клеточный вариант	Диффузный	Умеренное содержание лимфоцитов, плазматических клеток и гранулоцитов; классические клетки Штернберга-Риддекера; возможен слабовыраженный фиброз	40	35
Лимфоцитарное истощение	Диффузный	Фиброзные разрастания с заменой стромальных клеток и лимфоцитов; многочисленные клетки Штернберга-Риддекера, 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 Штернберга-Риддекера		

Дополнительные иммунологические тесты:

- выявление антилимфоцитарных антител в 30-60% случаев;
- цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки Березовского-Штернберга *in vitro*;
- наличие ЦИК в 50-80% случаев.

В настоящее время доказано, что клетки Березовского-Штернберга не являются патогномичным признаком лимфогранулематоза, а встречаются при мононуклеозе, сальмонеллезе и, вероятно, при других вирусных и бактериальных инфекциях.

Лечений лимфогранулематоза состоит в своевременной лучевой терапии и химиотерапии, что позволяет получить ремиссию на 5 лет в 85% случаев. В отдельных случаях происходит выздоровление.

Неходжкинские лимфомы. Термин "лимфомы" первоначально был предложен для обозначения локальных опухолевых процессов, не сопровождающихся выходом пролиферирующих клеток в периферическую кровь. В понятие лейкоз вкладывали противоположный смысл. Такое разграничение оказалось условным, поскольку при лимфомах также идентифицированы пролиферирующие клетки в крови.

Лимфомы делятся в зависимости от клеточного состава (**лимфоцитарные, смешанно-клеточные, гистиоцитарные**) с указанием степени дифференцировки (высоко- и низкодифференцированные). Эта классификация позволяет прогнозировать течение заболевания. Прогностически неблагоприятными являются низкодифференцированные гистиоцитарные формы лимфом.

Лимфоцитарные лимфомы разделяют на Т- и В-клеточные, при этом большинство неходжкинских лимфом имеет В-клеточную природу. Но у детей чаще наблюдается Т-клеточный тип пролиферации.

Дифференциальную диагностику лимфом следует проводить с очаговыми лимфопролиферативными проявлениями Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Лечение состоит в использовании лучевой и химиотерапии, а также в проведении хирургических вмешательств.

§2. Иммунологические аспекты лейкозов

Лейкоз. Лейкоз является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у детей; их доля составляет 1/3 от новых случаев опухолевых заболеваний, возникающих ежегодно у детей. В детском возрасте встречаются те же формы лейкозов, что и у взрослых, за исключением хронического лимфоцитарного лейкоза. При этом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается в 76-82% случаев от общего числа лейкозов.

Наиболее высокая заболеваемость острым лейкозом (ОЛ) приходится на дошкольный возраст. Пик общей заболеваемости ОЛ приходится на возраст от 2 до 4 лет с постепенным уменьшением числа заболевших в возрасте 7 лет.

Причины опухолевых заболеваний у детей изучены мало. Отсюда следует, что возможности для предупреждения этих заболеваний на современном этапе весьма ограничены. Обсуждаются роль эндогенных и экзогенных канцерогенов трансплацентарного действия, лучевой терапии, генетические и конституциональные факторы предрасположенности к возникновению опухолевого процесса, а также действие вирусных агентов.

Степень воздействия этих агентов в значительной мере детерминируется наследственными факторами макроорганизма.

Выявлено, что повышенным риском заболевания лейкозом обладают те дети, чьи родители по работе связаны с хлорированными растворителями, красками, метилэтилкетонам, смазочными маслами или работают на транспорте.

Заболеемость лейкозами среди больных, получавших интенсивную химио- или лучевую терапию по поводу лимфогранулематоза, в 290 раз выше, чем в популяции.

При лечении детей цитостатиками через несколько лет может развиваться лейкоз, чаще острого нелимфобластного лейкоза. Доказательством трансплацентарного лейкозогенеза служат случаи врожденного лейкоза.

Известно, что генетические дефекты увеличивают риск развития ОЛ, например, при синдроме Блума, атаксии-телеангиэктазии, синдроме Дауна, анемии Фанкони, врожденных иммунодефицитных заболеваниях.

Одним из важнейших направлений лейкозологии было изучение влияния вирусов на механизм канцерогенеза. Известные в настоящее время опухолеродные вирусы принадлежат к четырем семействам ДНК-содержащих (поксвирусы, герпесвирусы, аденовирусы, паповавирусы) и одному семейству РНК-содержащих вирусов (ретровирусы, или онкорнавирусы).

Возбудитель инфекционного мононуклеоза вирус Эпштейна-Барр (группа герпесвирусов) при недостаточности иммунитета может стать причиной развития лимфомы Беркитта. Открытие в 1970 году обратной транскриптазы создало основу для понимания механизма инфицирования клеток ретровирусами. Их обратная транскриптаза синтезирует на РНК-матрице молекулу ДНК, несущую ту же генетическую информацию, что и вирусная РНК. ДНК может проникать в ядро и встраиваться в геном клетки-хозяина.

Опухоли кроветворной системы — гемобластозы — проходят в своем развитии два основных этапа. На первом этапе опухоль состоит из внешне нормальных клеток, не имеющих признаков ни полиморфизма, ни атипии. На втором этапе в результате повторных мутаций опухолевых клеток среди них появляются новые клоны (субклоны), обычно уже с резко повышенной склонностью к мутациям. Опухоль из моноклоновой превращается в поликлоновую. Моноклоновая опухоль первого этапа доброкачественна, а поликлоновая трансформация делает ее злокачественной. Когда лейкозная популяция достигает определенной массы, происходит торможение дифференцировки нормальных стволовых клеток и резко падает нормальная продукция клеток крови по принципу обратной связи.

Однако необходимо отметить, что все эти признаки не являются строго стабильными, они могут претерпевать изменения в процессе эволюции лейкозного процесса и под влиянием терапии.

Особенности острого лейкоза у детей:

1. У детей чаще всего наблюдается лимфобластный вариант острого лейкоза.
2. Чаще, чем у взрослых, наступает ремиссия и возможно выздоровление.
3. Встречается врожденный лейкоз.
4. Чаще, чем у взрослых, (у 30% больных детей долгожителей, которые живут более 5 лет), наблюдается развитие нейролейкоза.
5. Чаще чем у взрослых начальным проявлением являются оссалгии, артралгии.
6. Нередко встречаются опухолевые формы (гиперплазия тимуса, опухолевидные разрастания в области плоских костей — черепа, грудины, ребер).
7. Чаще чем у взрослых встречаются лейкемиды — специфические поражения кожи.

Лечение лейкозов состоит в использовании цитостатических препаратов, которые могут вызывать иммуносупрессию в виде агранулоцитоза как осложнение цитостатической терапии. Для лечения агранулоцитоза, часто встречающегося при лейкозах, используют препараты рекомбинантных колоние-стимулирующих факторов (нейпоген, граноцит, лейкомакс) — цитокинов, вызывающих резкое усиление миелопоэза. Преимущество этих средств состоит в физиологичности их действия. Параллельно при иммуносупрессии назначают иммуностропные средства, усиливающие фагоцитоз и цитотоксичность нейтрофилов (ликопид, полиоксидоний и др.). Следует учитывать, что препараты глюкокортикоидов также усиливают миелопоэз, однако в связи с отрицательным влиянием на антителогенез при использовании их высоких доз может понадобиться введение препаратов иммуноглобулинов с заместительной целью. В период выхода из агранулоцитоза для поддержания потенцирующего эффекта на миелопоэз возможно использование метилурацила, нуклеината натрия или пентоксила, которые имеют более мягкое действие по сравнению с нейпогеном. Контроль иммунограммы и миелограммы во время терапии агранулоцитоза является обязательным.

§3. Иммунологические аспекты лейкомоидных реакций

Лейкемоидная реакция — реактивное состояние организма, при котором изменения в крови и органах кроветворения напоминают лейкоз или опухоли лимфатической системы.

Клиника лейкомоидных реакций состоит в увеличении лимфатических узлов, печени и селезенки. Часто при лейкомоидных реакциях отмечается высокий абсолютный лимфоцитоз.

Абсолютный лимфоцитоз характерен для:

- **бактериальных инфекций** — коклюш, болезнь "кошачьей царапины", лептоспироз, иерсиниоз;

- **вирусных инфекций** — цитомегаловирусная и аденовирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, инфекционный лимфоцитоз, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, лихорадка Ку, полиомиелит, инфекционный гепатит;
- **протозойных инфекций** — токсоплазмоз и др.;
- **других заболеваний** — иммунобластная лимфаденопатия, аллергический дерматит, гипертироз, гиперфункция надпочечников.

Инфекционный лимфоцитоз — доброкачественное инфекционное заболевание, вызванное различными энтеровирусами.

Возбудители передаются контактно либо через предметы, продукты. Описаны вспышки заболеваний в детских коллективах. Инкубационный период длится до 21 дня. Заболевание может протекать в виде симптомов инфекции верхних дыхательных путей или абдоминального синдрома в виде кишечной колики, острого живота, энтероколита.

В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз от 30 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$, а также лимфоцитоз. Лимфоциты представлены в основном Т-хелперами со сниженной способностью к реакции бласттрансформации (РБТЛ) на митоген фитогемаглютинин. Нормализация лейкограммы происходит в течение 3-х месяцев. Лечения не требует, прогноз благоприятный.

Инфекционный мононуклеоз — лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся появлением атипических лимфоцитов.

Однако было установлено, что инфекционный мононуклеоз является неоднородным в этиологическом плане заболеванием. Считают, что собственно Эпштейна-Барр вирус вызывает гетероположительные формы заболевания (формы с появлением гетерофильных антител), а гетеронегативные варианты могут вызываться другими вирусами (цитомегаловирусом, вирусами простого герпеса, краснухи, гепатита В, аденовирусом), а также *Toxoplasma gondii*.

Заражение *вирусом Эпштейна-Барр* начинается с 2-7 месячного возраста, когда исчезает пассивный иммунитет, переданный матерью. При этом первичный инфекционный процесс протекает либо бессимптомно, либо в виде кратковременного недомогания. Вирус внедряется в эпителиальные клетки носоглотки и В-лимфоциты лимфоглоточного кольца Пирогова, где усиленно размножается. При этом патоген вызывает **поликлональную активацию и пролиферацию заражённых В-лимфоцитов**, что обеспечивает интенсивное образование разнородных плазмоцитов. Деятельность указанных клеток приводит к резкому повышению содержания всех классов иммуноглобулинов сыворотки крови. Однако последние являются неспецифическими, т.е. иммунные факторы тратятся впустую и не обеспечивают прицельного противовирусного ответа. Причина указанного феномена заключается именно в поликлональной активации В-лимфоцитов. Известно, что при адекватном иммунном ответе образуется лишь один клон наиболее специфических к патогену иммунокомпетентных клеток.

Следует отметить, что в качестве иммунного ответа на поликлональную активацию В-лимфоцитов происходит усиленное образование цитотоксических Т-клеток, специфических к зараженному вирусом В-лимфоцитам. Последние

предназначены для устранения резервуаров вируса, неоправданного лимфоцитоза и гипергаммаглобулинемии. С другой стороны, появляются Т-лимфоциты с супрессивной активностью, что также является важным механизмом контроля В-клеточной пролиферации и способствует выздоровлению. Таким образом, инфекционный мононуклеоз является инфекцией самой иммунной системы и может вызвать развитие иммунодефицитного заболевания. Более серьезной является ситуация, когда инфекционный мононуклеоз развивается на фоне уже имеющегося иммунодефицитного заболевания. В последнем случае компенсаторная Т-клеточная реакция развита слабо или вообще отсутствует, что может привести к развитию **В-клеточной лимфомы** в связи с неконтролируемой пролиферацией В-лимфоцитов. Если же значительно повышается супрессивная функция Т-лимфоцитов, что также может быть признаком ИДЗ, возникает гипогаммаглобулинемия и соответствующие клинические проявления. У некоторых больных инфекционный мононуклеоз сопровождается развитием тромбоцитопенической пурпуры или анемии в связи с продукцией **антитромбоцитарных** и **антиэритроцитарных антител**. В общем анализе крови отмечается лимфоцитоз, моноцитоз, повышение количества палочкоядерных нейтрофилов на фоне относительной нейтропении или нормального содержания нейтрофильных гранулоцитов, а также появление атипичных лимфоцитов.

Цитомегаловирусный мононуклеоз встречается редко. При внутриутробном инфицировании ЦМВ у 90-95% родившихся детей симптомов заболевания не наблюдается. Клинические проявления ЦМВ инфекции состоят в задержке роста, микроцефалии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии. Также характерно появление в крови атипичных лимфоцитов.

Диагностические тесты инфекционного мононуклеоза, вызванного Эпштейна-Барр вирусом:

1. Реакция Пауля-Буннелля, основанная на выявлении гетерофильных антител, обнаруживается у 75% больных (до 12 недель с момента заражения).
2. Антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр (максимум через 3-4 недели после заражения).
3. Антитела к раннему антигену вируса Эпштейна-Барр (реакция положительна у 35% больных сразу после заражения).
4. Определение антител к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр (появляются через 2-3 месяца и сохраняются на всю жизнь).

Для диагностики ЦМВ-мононуклеоза используется выявление вируса в ПЦР, а также ИФА специфических IgM и IgG-антител в динамике.

Для диагностики инфекционного мононуклеоза, вызванного токсоплазмой, используют следующие методики:

- Микробиологический метод (выделение токсоплазмы из крови, жидкостей, биоптатов);
- Микробиоскопический метод (микроскопия токсоплазмы в срезах);
- специфические серологические тесты, основанные на связывании компонента;
- определение титра специфического антитоксоплазменного IgM.

Лечение инфекционного мононуклеоза часто симптоматическое, помимо специфической противовирусной терапии (специфический иммуноглобулин + интерферонотерапия) использование в тяжелых случаях антибиотиков и глюкокортикоидов. Следует иметь в виду, что лимфоцитоз может сохраняться до 1 года и более после выздоровления.

Болезнь "кошачьей царапины" — заболевание, причиной которого являются грамотрицательные микроорганизмы из группы хламидий.

Инкубационный период составляет около 50 дней. Клиника состоит в возникновении покраснения в месте царапины, а через 3-5 дней — папулы, ещё через 2-3 — везикулы, которая в дальнейшем раскрывается. На её месте образуется корочка, потом рубчик. Через 1-2 недели возникает регионарное увеличение лимфатических узлов, повышение температуры тела. У большинства больных определяется общее недомогание, слабость, снижение аппетита, могут быть рвота, боль в животе. Болезнь протекает несколько месяцев. Прогноз благоприятный.

Эозинофильные лейкомоидные реакции. В этих случаях эозинофилия сочетается с лейкоцитозом или даже гиперлейкоцитозом. Существует критерий определения понятия "эозинофилия" — повышение эозинофилов выше 15%. Эозинофильная реакция чаще всего является реакцией на паразитарные инвазии либо следствием реакции гиперчувствительности немедленного типа, либо результатом пониженных клеточно-опосредованных реакций.

"Гиперэозинофильный синдром" — это эозинофилия $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше, сохраняющаяся на протяжении 6 месяцев и дольше при отсутствии паразитарной инфекции и других состояний, вызывающих эозинофилию. Гиперэозинофильный синдром встречается при наследственном иммунодефицитном синдроме Оменна.

Эозинофилия может ограничиться только периферической кровью, но иногда она сочетается с тканевой инфильтрацией эозинофилами. Так, эозинофилия периферической крови часто предвещает инфильтрацию эозинофилами ткани лёгких.

Механизмы развития гиперэозинофилии крови:

1. антителозависимый хемотаксис при паразитарных инфекциях;
2. иммунный механизм, опосредованный через IgE;
3. ответ на хемотаксический эозинофильный фактор, продуцируемый некоторыми опухолями;
4. собственно опухолевая пролиферация, субстрат которой составляют эозинофилы.

Гиперэозинофильный синдром неизвестной этиологии (до 85%^Г больных составляют мальчики).

Начало болезни, как правило, имеет постепенный характер (незначительное повышение температуры, общее недомогание). У большинства больных появляется кашель, одышка, боль в животе, рвота, диарея. Характерным признаком является фибробластный эндокардит Леффлера. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с лейкозом. В отличие от последнего при данном заболевании не наблюдаются бластные клетки, очаги экстремедуллярного кроветворения, анемия и тромбоцитопения.

Лечение состоит в назначении антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов. Прогноз неблагоприятный.

Нейтрофильные лейкомоидные реакции чаще всего встречаются при сепсисе и локализованных гнойных воспалительных болезнях.

Нейтрофильные лейкомоидные реакции могут провоцироваться некоторыми активно протекающими инфекциями: грамположительные кокки, грамотрицательные бациллы, вирусы кори, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза и полиомиелита, большинство грибковых и ряд протозойных инфекций. Во всех перечисленных случаях при развитии лейкомоидной реакции следует заподозрить иммунодефицитное заболевание.

Неинфекционные причины нейтрофильных лейкомоидных реакций: ожоги, системные заболевания соединительной ткани, диабетический кетоацидоз, опухоли коры надпочечников.

Характерен высокий лейкоцитоз за счет нейтрофилов, резкий сдвиг формулы влево, появление токсической зернистости лейкоцитов.

Следует особо отметить, что при токсикоинфекциях, вызванных энтеротоксигенными *E. coli*, или при острой кровопотере может отмечаться высокий палочкоядерный сдвиг формулы крови (уровень ядерных нейтрофилов может повышаться до 30-40%).

Промиелоцитарные лейкомоидные реакции встречаются при выходе из состояния иммунного агранулоцитоза. Во всех случаях нейтрофилиза требуется поиск причины и лечение основного заболевания.

Моноцитарно-макрофагальные лейкомоидные реакции. Появление указанных реакций возможно при любой инфекции: Так, они могут сопровождать туберкулез, иерсиниоз, ряд бактериальных, вирусных и паразитарных заболеваний. Подобные реакции наблюдаются при болезнях иммунных комплексов (ревматизм, саркоидоз Бека, болезнь Вегенера, Кристена-Вебера).

Образуются моноцитарно-макрофагальные инфильтраты в органах и тканях в виде гранулем. В крови имеет место высокий моноцитоз, а в стерильном пунктате отмечается увеличение количества моноцитов и промоноцитов более 2%.

Резюме

Важное место в работе клинического иммунолога занимает выявление и правильная интерпретация иммунопролиферативного синдрома. В данной главе показано, что такой синдром может быть первичным в развитии иммунных нарушений (лимфогранулематоз, лейкоз) или иметь вторичный характер вследствие существующих иммунных дефектов. В последнем случае иммунопролиферативные расстройства являются проявлением специфических инфекционных заболеваний и иммунодефицитных болезней (лейкемоидные реакции). **Лейкемоидные реакции - это осложнения инфекций или интоксикаций, проявляющиеся изменениями в лейкограмме, которые имитируют злокачественную болезнь крови, являясь на самом деле обратимым синдромом.**

Это проявление начавшегося процесса в организме, утратившего контроль на грани реакции, но еще не перешедшего в клиническое проявление болезни.

В последнее время накапливаются данные о возможной роли иммунных нарушений и в генезе так называемой первичной пролиферации. В частности, речь идёт о гипотезе о триггерной роли Эпштейна-Барр вирусной инфекции в возникновении лимфогранулематоза и саркоидоза.

ГЛАВА ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

§1. Иммунные механизмы формирования патологии органов желудочно-кишечного тракта

Гастрит. Гастрит — одно из наиболее частых заболеваний органов пищеварения. Следует помнить, что гастрит может быть синдромом иммунодефицитного заболевания. Различают две основные формы заболевания: **гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, и аутоиммунный гастрит.**

Helicobacter pylori — грамотрицательный подвижный микроорганизм, обладающий микроаэрофильными свойствами. Заражение происходит пероральным путём. Попав на слизистую желудка, *H. pylori* мигрирует в зону межклеточных промежутков крипт и желёз, используя в роли хемоаттрактантов мочевины и гемин, высвобождающиеся в микроциркуляторном русле. Благодаря уреазной активности микроорганизм расщепляет мочевины с высвобождением аммиака, что создаёт вокруг него защитную зону с повышенным рН. Кроме того, патоген нивелирует агрессивное влияние низкой кислотности желудочного содержимого благодаря функционированию водородной помпы, которая ответственна за поддержание стабильного редокс-потенциала поверхностных структур клетки.

Распознаётся *H. pylori* по поверхностным тейхоевым кислотам, которые выступают в качестве патогенсвязанных молекулярных шаблонов для нейтрофилов и макрофагов слизистой желудка. Фагоцитоз микроорганизмов указанными клетками приводит к активации последних и синтезу доиммунных цитокинов, обеспечивающих развитие воспалительной реакции в слизистой желудка. Синтезированные цитокины вызывают активацию и дегрануляцию тучных клеток, содержащихся в значительном количестве в рыхлой соединительной ткани органа. Гистамин, высвобожденный при дегрануляции, провоцирует развитие вазодилатации и плазморрагии, а также активирует макрофаги и лимфоциты (через **H₁-гистаминовые рецепторы**). Однако действие гистамина не ограничивается провоспалительным эффектом. Дело в том, что париетальные клетки желудка, продуцирующие HCl, содержат так называемые **H₂-гистаминовые рецепторы**, при посредничестве которых высвобожденный гистамин стимулирует их деятельность. Таким образом, под влиянием воспаления повышается кис-

лотность желудочного сока, поэтому классическая форма *H. pylori* — абонированного гастрита является гиперацидной.

Поскольку значительная часть гистамина, выделенного тучными клетками с целью поддержания воспаления, расходуется на взаимодействие с H_2 -гистаминовыми рецепторами, последние обеспечивают снижение интенсивности воспаления. Кроме того, длительное активационное воздействие гистамина на лимфоциты и макрофаги приводит к реализации прямо противоположного эффекта, так как сопровождается снижением их функциональной активности. Всё это составляет основу так называемой **гистамин-индуцированной иммуносупрессии**, ограничивающей самоповреждение при гастрите. Именно со снятием гистамин-индуцированной иммуносупрессии связывают нередкие случаи усиления язвообразования при назначении блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, что на первый взгляд кажется парадоксальным, поскольку данные препараты снижают агрессивные свойства желудочного сока. Также именно этим механизмом можно объяснить некоторые случаи более тяжёлого течения язвенного процесса при гипоацидных состояниях.

Иммунологическим тестом для определения факта инфицированности *H. pylori* является определение специфических антител в плазме крови. Недостаток метода состоит в трудности дифференциации активной и перенесённой инфекции, так как высокие титры специфических IgG могут сохраняться на протяжении длительного времени после эрадикации *H. pylori*.

Развитие **аутоиммунного гастрита** связано с нарушением поддержания толерантности к антигенам париетальных клеток желудка. Специфическим маркером данного заболевания является обнаружение в плазме крови высокого содержания аутоантител к париетальным клеткам. Вследствие длительной иммунно-опосредованной аутоагрессии развивается прогрессирующее обеднение клеточного состава слизистой желудка и гипоацидное состояние. Для улучшения регенерации эпителиоцитов слизистой желудка при атрофическом гастрите используют **метилурацил**, однако положительный клинический эффект препарата также можно связать с потенцирующим воздействием на систему фагоцитов (т.е. с иммуномодулирующим эффектом).

Вирусные гепатиты. Наиболее часто в клинической практике встречаются вирусный гепатит А и В. Возбудитель вирусного гепатита А (болезни Боткина) — РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству энтеровирусов. Известно, что по сравнению с вирусным гепатитом В болезнь Боткина является более благоприятной формой гепатотропной инфекции. Причина этого заключается в свойствах самого возбудителя. Внутрицитоплазматическая репликация вирусной РНК, невозможность интеграции нуклеиновой кислоты патогена в геном клетки-хозяина, стабильность антигенного состава паразита — основные причины относительно доброкачественного течения инфекционного процесса, благоприятного клинического исхода и формирования долгосрочной иммунной памяти при вирусном гепатите А. Именно поэтому данный возбудитель считается высокоиммуногенным патогеном, т.е. патогеном, на который развивается достаточно интенсивный и эффективный иммунный ответ.

Повреждение гепатоцитов в условиях вирусного гепатита А обусловлены как прямым цитопатическим действием возбудителя, так и аутоиммунным компонентом, обусловленным транзитной отменой иммунной толерантности к инфицированным печёночным клеткам. В иммунном ответе против вируса гепатита следует различать два принципиально разных дополняющих друг друга механизма. Первый из них направлен на уничтожение свободных вирусных частиц, другой — на разрушение инфицированных вирусом клеток. Свободные вирусные частицы связываются специфическими нейтрализующими антителами, которые исключают возможность адгезии и пенетрации возбудителя в чувствительные клетки, благодаря блокированию предназначенных для этих целей его поверхностных молекул. Поскольку антитела наделены функциями опсонингов, в дальнейшем сформированные иммунные комплексы захватываются макрофагами, где разрушаются до мономеров. При этом иммуногенные пептиды вируса презентуются Т-хелперам, т.е. именно гуморальный механизм обеспечивает поддержание иммунного ответа против вируса. Второй механизм является клеточным и нацелен на вирусинфицированные гепатоциты. Клеточный механизм устраняет недостатки гуморального иммунного ответа, неспособного воздействовать на внутриклеточный патоген. Специфические цитотоксические Т-лимфоциты, армированные макрофаги и естественные киллеры, составляющие цитологическую основу клеточного иммунитета, разрушают инфицированные гепатоциты, что приводит к высвобождению вирусных частиц и активации гуморального звена. В свою очередь, гуморальные механизмы облегчают работу факторов клеточного иммунитета. Так, антитела против инфицированных гепатоцитов обеспечивают реализацию реакций антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, в которых принимают участие армированные макрофаги и естественные киллеры.

Таким образом, клеточные и гуморальные механизмы являются не альтернативными путями иммунного ответа, а его взаимодействующими компонентами. При этом наиболее важным является не интенсивность какого-то одного пути, а степень их сбалансированности. Это объясняет недостаточную эффективность изолированной иммуноглобулино- или цитокиноотерапии вирусных инфекций. Гуморальный механизм является более выгодным для организма, так как при его реализации не повреждаются собственные ткани. Однако для эффективного протекания гуморальных реакций необходима стабильность антигенного состава возбудителя, так как даже незначительные изменения поверхностных антигенов могут обесценить синтезируемые ранее антитела. Вирус гепатита А является стабильным в антигенном отношении патогеном. Кроме того, благодаря прямому цитопатическому действию и невозможности интеграции в ДНК хозяина, вирус не может длительно пребывать в клетке, а поэтому более доступен для распознавания специфическими антителами.

В то же время, вирус гепатита В обладает целым рядом свойств, значительно снижающих эффективность иммунного ответа. Важно отметить, что сам по себе вирус не разрушает гепатоциты, т.е. активная репродукция вируса не сопровождается гибелью клетки-хозяина. Как ни парадоксально, это свойство является причиной более тяжёлого исхода болезни, так как требует более ши-

рокого вовлечения клеточных механизмов иммунного ответа, опосредующих самоповреждение. ДНК вируса способна интегрироваться в геном клетки хозяина, что позволяет возбудителю пребывать в заражённом гепатоците неограниченно длительное время, поэтому полная эрадикация вируса возможна только при условии полного разрушения инфицированных им клеток. Этот факт предусматривает массивный характер цитолиза при гепатите В и возможность развития фульминантных форм болезни.

Вирус гепатита В имеет нестабильный антигенный состав. Благодаря усиленному мутагенезу происходят постоянные изменения как поверхностных, так и внутренних антигенов возбудителя, что обесценивает синтезированные ранее антитела и требует реализации повторного цикла синтеза специфических иммуноглобулинов. За это время вирус успевает поразить новые клетки и осуществить несколько циклов репликации, во время которых возможно возникновение новых мутаций. Таким образом, при вирусном гепатите В происходит снижение эффективности гуморальных механизмов иммунитета, которые, как известно, являются наиболее приемлемыми для макроорганизма. В связи с этим возбудитель в полной мере пользуется основным недостатком клеточных реакций — невозможностью цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров непосредственно повреждать патоген. Однако армированные (рекрутированные) макрофаги, участвующие в клеточных реакциях, наделены такой возможностью, так как фагоцитируют содержимое разрушенной ими клетки. Вирус гепатита В значительно снижает эффективность функций макрофагов путём нарушения синтеза эндогенных интерферонов — основных факторов рекрутирования этих клеток.

Таким образом, вирус гепатита В нарушает баланс между клеточными и гуморальными иммунными реакциями, тем самым значительно обесценивая эффективность и тех и других. Стоит ли упоминать, что деятельность Т-киллеров в условиях несостоятельности гуморального звена только лишь способствует распространению инфекционного агента. Указанные данные обосновывают необходимость иммуноглобулинотерапии вирусного гепатита В, поскольку изолированная интерферонотерапия, повышающая активность Т-киллеров, может приводить к усугублению клинической картины заболевания. Препараты специфических иммуноглобулинов содержат антитела к наиболее типичным антигенам возбудителя, в то же время иммунная система организма может быть нацелена на мутирующие эпитопы патогена, что приводит к значительному снижению прицельности гуморальных реакций. При оценке тяжести болезни и эффективности терапии следует помнить, что возможность внепечёночной репродукции (например, в клетках поджелудочной железы) обеспечивает вирусу временную эвакуацию из очага эффективно развивающегося иммунного ответа.

О степени репликации вируса гепатита В судят по результатам ПЦР, причём более информативной является ПЦР биоптата печени. Также в диагностике широко распространены серологические методы. Определение в плазме крови специфических иммуноглобулинов класса М (независимо от того, к какому именно антигену вируса они специфичны) свидетельствует об активной инфекции. Определение же специфических IgG даёт информацию лишь о

факте инфицированное™. Резкое повышение IgG в динамике или изначально чрезвычайно высокий титр антител класса G также может быть признаком протекающей инфекции, однако такие данные следует интерпретировать в контексте клинических проявлений болезни.

Одной из причин снижения качества иммунного ответа против вируса гепатита В является **метаболическая иммуносупрессия**, индуцированная нарушенным обменом веществ и являющаяся по сути вторичной иммунной недостаточностью. Коррекция такой иммуносупрессии производится путём параллельного использования парентеральных средств метаболической коррекции (гепасол А, гепа-Мер'ц, глутаргин и др.) и энтеральных препаратов с дезинтоксикационным действием (энтеросгель, дуфалак, микотон, форлак).

§2. Иммунные механизмы формирования патологии органов дыхания

Бронхиты — воспалительные заболевания бронхов, которые занимают особое место среди болезней человека. Слизистая оболочка бронхов постоянно контактирует с разнообразными агрессивными факторами внешней среды: патогенными микроорганизмами, аллергенами, токсическими газами, дымом, туманом, пылью, а также перегретым или охлажденным воздухом. Обладая ярко выраженными защитными свойствами, слизистая оболочка бронхов в значительной мере нейтрализует перечисленные вредные факторы. Именно она поражается в первую очередь при условиях чрезмерного повреждающего влияния. Воспалительный процесс, который начался в слизистой оболочке бронхов, при распространении в подслизистый слой и мышечные пласты приводит к образованию рубцов, которые деформируют бронхиальное дерево. Десквамационно-некротическое поражение слизистой и подслизистой оболочек бронхов сменяется метаплазией и поликистозным разрастанием бронхиального эпителия, а вместо мерцательного эпителия развивается плоский ороговевающий, который не имеет свойств первого и не способен осуществлять его функции.

По этиологии различают бактериальные, вирусные, пылевые, термические бронхиты. Возникновение бронхита связано со снижением местного иммунитета, вследствие чего повышается активность условно-патогенной флоры, являющейся причиной развития заболевания. Роль вирусной инфекции в этиологии бронхитов очевидна. Вирус гриппа, например, развивается в верхних дыхательных путях. Его действие связано с повреждением эпителия, нарушением трофики бронхов за счет поражения нервных проводников и ганглиев.

Наличие очагов инфекции в верхних дыхательных путях ускоряет процесс развития хронического бронхита, так как содействует поступлению патогенной микрофлоры в бронхи. Далее в процесс вовлекаются все пласты бронхиальной стенки, нарушается структура бронхиального дерева, развивается склероз, который обуславливает постоянное течение воспалительного процесса и его

периодическое обострение. При позднем выявлении и недостаточном лечении хронический бронхит может стать основанием для развития пневмоний, бронхоэктазов и пневмосклероза.

Следует отметить, что рецидивирующий и хронический инфекционный бронхит обычно является не самостоятельной болезнью, а синдромом иммунодефицитного заболевания. Поэтому такие больные должны в обязательном порядке быть проконсультированы клиническим иммунологом. Исключение могут составить бронхиты при аномалиях развития бронхо-лёгочной системы, однако такие ситуации на практике встречаются редко.

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперсенситивный пневмонит). Заболевание возникает вследствие аллергической реакции легочной ткани на вдыхание аллергенов (АГ), которые содержатся в органической пыли. Среди АГ, обуславливающих формирование этой патологии, наибольшую роль играют грибы, особенно термофильные актиномицеты, а также белки животного происхождения (птиц, рыб, млекопитающих). В зависимости от характера АГ, вызвавшего заболевание, выделяют разные его формы.

АГ, которые попадают в организм ингаляционным путем, вызывают образование преципитирующих АТ, которые принадлежат к IgG. При повторном контакте АТ, вступая в реакцию с АГ, образуют циркулирующие иммунные комплексы, которые откладываются под эндотелием альвеолярных капилляров. Иммунные комплексы активируют систему комплемента, способствуют выделению провоспалительных интерлейкинов, хемотаксических факторов, привлекающих фагоциты, иммунокомпетентные клетки. Фагоциты высвобождают свободные радикалы и агрессивные лизосомальные ферменты, вызывающие повреждение легочной ткани. Вследствие реализации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности в условиях резистентного патогена образуются эпителиоидно-клеточные гранулёмы, возникает инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами и плазматическими клетками, а в конечной стадии — происходит фиброзирование лёгочной ткани.

Клиническая симптоматика заболевания определяется продолжительностью и интенсивностью антигенного влияния и его формой. Острая форма развивается через несколько часов после контакта с АГ и проявляется резко возникшей одышкой и кашлем. Обычно также наблюдаются повышение температуры, озноб, боль в мышцах. Аускультативно определяется типичная для альвеолита крепитация. Хроническая форма заболевания характеризуется развитием медленно прогрессирующей дыхательной недостаточности, упорным кашлем, крепитацией, постепенным истощением больного. Рентгенологически обнаруживаются ячеистые тени на фоне усиления сосудистого рисунка, при хронических формах выявляются фиброзные изменения.

В диагностике экзогенного альвеолита большое значение принадлежит иммунологическим исследованиям, направленным на выявление специфических АТ или определение клеточно-опосредованных реакций.

Наиболее распространенными иммунологическими методами диагностики заболевания являются серологические тесты для определения специфических АТ по Оухтерлони.

Саркоидоз — мультифакториальное заболевание с образованием неказеозных гранулём в различных органах. Формирование гранулём связано с реакцией Т-хелперов 1 типа на неизвестный антиген.

Поражение легких при саркоидозе обнаруживается почти всегда. Типичными являются также поражения лимфатических узлов средостения или корней легких с легочной инфильтрацией, комбинированной с кожной или глазной патологией. Реже наблюдаются периферическая лимфаденопатия, узловатая эритема, артриты, сплено- и гепатомегалия, гиперкальциемия, диффузное или локальное поражения ЦНС и кардиомиопатия. Иммунологически заболевание проявляется угнетением реакции ГЗТ. Саркоидная неказеозная эпителиоидная гранулёма является тканевым ответом на какое-то локальное поражение.

Клиническое и гистологическое сходство свидетельствуют о связи саркоидоза с туберкулезом и другими микобактериозами. Однако отсутствие идентификации любого инфекционного агента и эпидемиологических взаимосвязей ставит под сомнение инфекционную этиологию заболевания. У пациентов определяется нарушение клеточного иммунного ответа, который характеризуется полной кожной анергией к туберкулину или к другим кожным АГ. Снижение уровня циркулирующих Т-лимфоцитов обуславливается, скорее всего, их миграцией в легкие, поскольку бронхоальвеолярный лаваж в типичных случаях выявляет значительное увеличение количества этих лимфоцитов.

Саркоидоз следует заподозрить у любого пациента с аденопатией средостения или корней легких и с интерстициальной болезнью легких (например, с легочным фиброзом). Узловатая эритема, увеит, поражение кожи, гиперкальциемия (вследствие выработки гранулематозной тканью кальцитриола), мультисистемное поражение и гранулёмы любого органа также могут свидетельствовать о наличии саркоидоза. **Существует гипотеза этиологической роли ЭБВ — инфекции на фоне гипокортицизма в развитии саркоидоза.**

§3. Иммунные механизмы формирования патологии органов сердечно-сосудистой системы

Атеросклероз. Согласно современным представлениям о патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), дестабилизация ишемической болезни сердца происходит вследствие активации воспалительного процесса, лежащего в основе атерогенеза коронарных сосудов, что сопровождается эрозивными изменениями атеросклеротической бляшки. Причина воспаления, ведущего к эрозии бляшки, — **оксидантный стресс**, который может быть вызван психоэмоциональным напряжением, физическими нагрузками, пищевыми погрешностями, гемодинамическими стрессами (например, гипертоническим кризом), инфекционным фактором, в том числе и обострением хронических инфекционных болезней.

Механизм местного повреждения сосудистой стенки связан с её инфильтрацией окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), которые

при проникновении в субэндотелиальное пространство захватываются макрофагами. Те, в свою очередь, трансформируются в так называемые **пенистые клетки** и выделяют большое количество металлопротеиназ и свободных радикалов, оказывающих значительное повреждающее действие. В связи с этим происходит разрушение соединительнотканного матрикса, вскрытие бляшки и контакт её содержимого с кровью.

Поскольку процесс тромбообразования начинается с агрегации тромбоцитов, общепризнанный патогенетический подход к лечению нестабильной стенокардии состоит в назначении антиагрегантной терапии. Однако вполне логично заключить, что для полноценной патогенетической терапии необходимо использование препаратов, уменьшающих интенсивность воспаления в бляшках. Установлено, что такими свойствами обладают **статины** и **препараты триметазидина** (предуктал, кардитал). Таким образом, гиполипидемическая терапия статинами оказывает лечебное воздействие не только путём снижения содержания причинных ЛПНП, но и благодаря уменьшению выраженности воспаления в бляшках. Последнее свойство позволяет использовать данные препараты наряду с ацетилсалициловой кислотой для профилактики возникновения ОКС.

В 2002 году появились данные о положительном влиянии на течение атеросклероза **противогриппозной вакцины**, которое связано, видимо, с модулирующим влиянием последней на иммунную систему. Полученные данные позволяют предположить возможный положительный эффект терапии атеросклероза **иммуномодулирующими средствами**.

В последнее время в ряде работ продемонстрирована роль хламидий и *H. pylori* в индукции и поддержания воспаления в атеросклеротических бляшках. Поэтому предпринимаются попытки длительной **антибиотикотерапии** атеросклероза. На данный момент окончательные результаты многоцентровых исследований ещё не получены, однако уже можно утверждать, что подобная терапия даёт положительный результат на грани достоверных величин.

Иммунологические тесты могут давать информацию о прогнозе и тяжести ОКС. Так, определение уровня сывороточного ИЛ-6, фибриногена и С-реактивного белка, наряду с содержанием тропонинов является стандартом обследования пациента с ОКС во всём мире. Известно, что ИЛ-6 является цитокином, который повышает продукцию гепатоцитами С-реактивного белка. Последний является своеобразным прототипом антитела и своим активным центром связывается с фосфатитилхолином и подобными молекулами мембран клеток. В норме такие структуры экранированы другими поверхностными молекулами. Однако при гибели клеток (зона инфаркта миокарда) они высвобождаются и становятся доступными для распознавания С-реактивным белком. Последний при связывании со специфическим лигандом претерпевает конформационную перестройку, приобретая, тем самым, способность активировать С-1 компонент комплемента, подобно молекуле иммуноглобулина. Это приводит к активации каскада комплемента по классическому пути, что, в свою очередь, обуславливает усиленное разрушение структур зоны инфаркта, интенсивное развитие процессов асептического воспаления в некротизированной ткани.

Интенсификация разрушения некротизированных клеток под влиянием С-реактивного белка преследует цель предупреждения аутоиммунных реакций против высвобожденных антигенов. Однако при инфаркте миокарда указанное свойство С-реактивного белка может иметь плачевные последствия, так как быстрая резорбция зоны некроза может обусловить резкое нарастание сердечной недостаточности, не говоря уже о риске разрыва стенки желудочков при трансмуральных очагах. Поэтому определение уровня С-реактивного белка у больных с ОКС является весьма необходимым методом исследования, игнорирование которого сегодня считается диагностической ошибкой. Достоверно установлена прямая корреляция между уровнем С-реактивного белка и риском смерти при ОКС. Это означает, что чем выше уровень этого протеина, тем выше риск смертельного исхода болезни. Поскольку иммунный ответ характеризуется стадийностью, С-реактивный белок появляется в крови с некоторым опозданием по сравнению с его индуктором (ИЛ-6). Таким образом, раннее определение уровня ИЛ-6 может дать информацию о возможном возникновении в ближайшее время высоких концентраций С-реактивного белка, что требует проведения таким пациентам особо активной терапии даже при условии мимого клинического благополучия на момент обследования.

Неревматический кардит. Заболевание чаще всего вызывается вирусами (например, Коксаки или ЕСНО) и протекает в виде миокардита. Вирусы, являясь внутриклеточными паразитами, проникают внутрь кардиомиоцитов, где активно репродуцируются, что приводит к появлению вирусных антигенов на поверхности поражённых клеток. Чужеродные молекулы распознаются факторами врождённой резистентности (макрофагами, нейтрофилами), которые разрушают инфицированные клетки. При вирус-индуцированном нарушении экспрессии молекул HLA I класса заражённые клетки разрушаются естественными киллерами. Макрофаги в последующем презентуют иммуногенные пептиды вируса Т-хелперам. В роли антигенпрезентирующих выступают также дендритные клетки. Разворачивание иммунных реакций по Th 1 пути приводит к формированию специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, избирательно направленных против тех или иных антигенов вируса. Т-киллеры распознают клетки-мишени при взаимодействии своих антигенраспознающих рецепторов с комплексами пептид — молекула HLA I класса на поверхности кардиомиоцитов. Эффекторное звено связано с высвобождением перфорина и введением через образованные мембранные отверстия гранзимов. Кардиомиоцит при этом гибнет либо путём осмотического лизиса, либо путём апоптоза.

Важно отметить, что при неревматическом кардите повреждаются не только инфицированные, но и интактные клетки миокарда. Это связано со срывом иммунной толерантности к аутоантигенам кардиомиоцитов. Последний феномен объясняют механизмом **молекулярной мимикрии**: при комплексировании вирусных антигенов с поверхностными нормальными молекулами происходит иммунизация как к чужеродным, так и собственным молекулам. Это значит, что миокардит может протекать дольше, чем собственно инфекционный процесс.

Наличие иммунных расстройств при неревматическом кардите (а срыв толерантности это и есть иммунное расстройство) обуславливает необходимость использования иммунотропных средств в его терапии. Отдельно следует остановиться на клинических эффектах гепаринотерапии при миокардите. Хорошо известно, что **гепарин** является прямым антикоагулянтом. Однако тот факт, что гепарин обладает выраженной иммунотропной активностью, всё ещё не приобрёл широкой известности. На сегодняшний день достоверно установлено его модулирующее влияние на процессы клеточной кооперации Т- и В-лимфоцитов в процессе осуществления иммунного ответа. Результатом реализации описанного эффекта является повышение эффективности иммунных реакций и уменьшение чрезмерно повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Также гепарин снижает активность лизосомальных ферментов и оказывает антиоксидантное действие, заключающееся в угнетении процессов перекисного окисления липидов мембран. Риск геморрагических осложнений ограничивает широкое применение гепарина. Однако при миокардитах с выраженной клинической и лабораторной активностью применение гепарина является не только патогенетически оправданным, но и необходимым. При этом следует отметить, что более выраженными иммунотропными свойствами обладают препараты нефракционированного гепарина.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Несмотря на убедительность нейрогуморальной теории, согласно которой основной причиной развития синдрома ХСН является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, в последние годы появляется всё больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только повышением активности этих систем. Так, установлено, что в плазме крови больных ХСН, независимо от её этиологии, увеличено содержание провоспалительных цитокинов, к которым относятся ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Известно, что основными продуцентами указанных цитокинов являются активированные макрофаги. Во многих работах показано, что при расстройствах микроциркуляции, обусловленных атеросклерозом сосудов, происходит активация моноцитов и макрофагов, пребывающих в плазме крови и тканевой жидкости. Макрофаги реагируют активацией на воздействие многих "стрессовых" факторов, одним из которых является ишемия. Поскольку активация клетки в данном случае не связана с фагоцитозом специфического патогена, она называется **неспецифической**. Таким образом, неспецифически активированные макрофаги начинают синтез провоспалительных цитокинов, которые приводят к нарушению как сократительной активности сердца, так и деятельности эндотелия сосудов. При этом ведущую роль отдают ФНО- α . На данный момент считается доказанным, что именно ФНО- α (кахексии) является причиной развития кахексии при ХСН. Указанный эффект реализуется, благодаря способности цитокина активировать липопротеинлипазу, мобилизирующую липиды из депо. При длительном воздействии ФНО- α в условиях ХСН происходит истощение жировых запасов организма и развитие сердечной кахексии. Действие ФНО- α на миокард обусловлено индукцией

апоптоза кардиомиоцитов. Известно, что ишемия является фактором, повышающим чувствительность кардиомиоцитов к запрограммированной гибели. В условиях ишемической болезни сердца именно ФНО- α является непосредственным фактором, запускающим внутриклеточный каскад самоликвидации ишемизированных сердечных клеток. Кроме этого, цитокин способен активировать в кардиомиоцитах процессы свободнорадикального окисления, что приводит к перекисному окислению липидов мембран клетки (в том числе — и митохондриальных). Нарушение структурной целостности митохондрий также является инициальным стимулом для запуска апоптоза. Апоптоз кардиомиоцитов приводит к снижению насосной функции левого желудочка (ЛЖ). В связи с этим, ФНО- α наряду с другими провоспалительными цитокинами оказывает выраженный отрицательный инотропный эффект. Гибель кардиомиоцитов влечёт за собой **ремоделирование** (перестройку) миокарда, состоящую поначалу в компенсаторной гипертрофии выживших клеток, а затем в дилатации полостей сердца под влиянием внутрисердечного давления.

Именно этими механизмами объясняется полученная прямая положительная связь между уровнем ФНО- α и тяжестью ХСН, согласно которой чем более высокий плазменный уровень цитокина, тем тяжелее клинические проявления ХСН. В свою очередь, нарастающая дисфункция ЛЖ приводит к ещё большему нарушению микроциркуляции и, соответственно, дополнительной продукции провоспалительных цитокинов (замыкание почечного круга).

Следует отметить, что ФНО- α воздействует также на эндотелиоциты, запуская в них процессы свободнорадикального окисления, что сопровождается нарушением регуляторного влияния эндотелия на диаметр просвета мелких сосудов. Таким образом, воздействие ФНО- α на сердечно-сосудистую систему состоит, по крайней мере, в трёх механизмах:

- 1) индукция запрограммированной гибели ишемизированных кардиомиоцитов путём взаимодействия с их рецепторами апоптоза или посредством активации свободнорадикального окисления;
- 2) индукция ремоделирования миокарда, приводящего к гипертрофии и дилатации сердца, каждая из которых лишь усугубляет ишемические нарушения в миокарде;
- 3) нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол.

Цитокиновая модель патогенеза ХСН предусматривает возможность использования новых медикаментозных средств — ингибиторов синтеза ФНО- α (веснаринона, пентоксифиллина) и ингибиторов активности ФНО- α (этанерцепта). Так, пентоксифиллин путём повышения содержания внутриклеточного цАМФ угнетает транскрипцию гена ФНО-1, уменьшая тем самым продукцию мРНК цитокина. Предполагается, что пентоксифиллин в дозе 400 мг в сутки может быть использован как эффективное средство для лечения и вторичной профилактики ХСН. На данный момент проводятся доказательные исследования эффективности данного препарата при ХСН.

Резюме

Результаты исследований последних лет демонстрируют важную роль иммунологических расстройств в развитии патологии внутренних органов. При этом ключевое место иммунных нарушений устанавливается при той патологии, где ещё недавно не предусматривалось даже участие иммунных механизмов. Реальный вклад иммунных нарушений в развитие таких широко распространённых патологических состояний, как атеросклероз и хроническая сердечная недостаточность, ещё требует значительного уточнения, но уже сейчас открываются перспективы в разработке новых, эффективных методов лечения, в структуре которых должны занимать важное место иммуностропные средства.

ГЛАВА КРАТКИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

§1. Классификация иммуностропных препаратов

Иммуностропными называют средства, которым свойственно прямое или опосредствованное влияние на деятельность иммунной системы. В широком понимании к иммуностропным препаратам можно отнести практически все известные на сегодня средства, поскольку иммунная система является высокочувствительной и всегда определенным образом реагирует на введение тех или иных веществ. Однако на практике под собственно иммуностропными препаратами понимают лишь те средства, основной фармакологический эффект которых непосредственно связан с влиянием на иммунные процессы.

Сегодня нет унифицированной классификации иммуностропных препаратов. Все известные иммуностропные средства можно разделить по происхождению на *естественные, синтетические* и *рекомбинантные*. Естественные иммуностропные средства в свою очередь делятся на растительные (препараты эхинацеи пурпурной, солодки голой, *Uncaria fomentosa*), животные (например, тимические препараты, эрбисол, препараты иммуноглобулинов), бактериальные (имудон, ИРС-19), грибков (суспензия зимозана, имуномакс, натрия нуклеинат). К синтетическим иммуностропным препаратам принадлежат полиоксидоний, галавит, левамизол и многие другие. Рекомбинантными являются те иммуностропные препараты, которые получены с помощью генно-инженерных технологий. В частности, классическими рекомбинантными иммуностропными средствами являются препараты интерферонов и интерлейкинов.

Все иммуностропные препараты можно разделить на применяющиеся с терапевтической целью (подавляющее большинство) и использующиеся для специфической профилактики инфекционных заболеваний (вакцины, сыворотки). По принципу действия все иммуностропные препараты терапевтического назначения разделяют на *иммуностимуляторы, иммуномодуляторы, иммунокорректоры* и *иммуносупрессоры*. Сегодня установлено, что подобное распределение является достаточно условным, так как один и один и тот же иммуностропный препарат может проявлять разные свойства в зависимости от дозы и конкретной клинической ситуации. Поэтому более корректно говорить про иммуностимуляцию, иммунокоррекцию, иммуномодуляцию как направ-

ления иммунотерапии, а не о препаратах иммуномодуляторах, иммунокорректорах и иммуностимуляторах.

По механизму действия различают средства, действующие преимущественно на систему врожденной резистентности (метилурацил, полиоксидоний, дибазол, ликопид), на клеточное (имунофан, левамизол, препараты интерферонов) и на гуморальное звенья специфического иммунитета (миелопид, спленин, препараты иммуноглобулинов).

На современном рынке представлено достаточно большое количество иммуностропных препаратов. Назначение таких средств должно проводиться под обязательным контролем иммунограммы, поскольку каждый из препаратов оказывает преимущественное влияние на определенные звенья иммунитета. Стимуляция ненарушенного звена может приводить к нарастанию дисбаланса в иммунном ответе и к углублению существующего дефекта. В табл. 63 основные иммуностропные средства сгруппированы, согласно профилю их действия.

Таблица 63. Классификация иммуностропных препаратов согласно профилю их действия

Мишень влияния препарата	Иммуностропные средства
Т-клеточное звено специфического иммунитета	Препараты тимуса, эрбисол, имунофан, производные имидазола (декарис, левамизол), диуцифон, препараты ИЛ-2 и ИФН- γ , нуклеинат Na, а также галаскорбин, витамины А и Е, микроэлементы (Zn), гепарин
В-клеточное звено специфического иммунитета	Миелопид, полиоксидоний, ликопид, галавит, препараты иммуноглобулинов, продигиозан, пирогенал, сальмозан, пропермил, бестатин, индометацин, спленин, микроэлементы
Системное влияние на факторы врожденной резистентности	Адаптогены (осторожно !), препараты эхинацеи, апилак, спленин, препараты лизоцима (лисобакт), глицирам, метилурацил, пентоксил, витамин А
Фагоцитоз	Полиоксидоний, ликопид, галавит, нуклеинат Na, метилурацил, пирогенал, продигиозан
Естественные киллеры	Препараты ИФН α и β , интерферогены (циклоферон, амиксин, пирогенал, продигиозан, полудан), мефенаминовая кислота, дймексид, противовирусные препараты (амизон, гропринозин), дибазол

Основным и безоговорочным правилом для детских клинических иммунологов должно быть восстановление нарушенного звена иммунной системы путем корректного вмешательства в его работу. В таблице 64 приведены иммуностропные препараты, которые могут быть рекомендованы для широкого использования при болезнях иммунной системы у детей.

Таблица 64. Препараты, рекомендуемые для применения в детской иммунологии

Препарат	Действие
Дибазол 0,001-0,005 г на прием — 2-3 раза в день за 2 часа до еды или через 2 часа после еды на протяжении 1 месяца, повторный курс — через 1 месяц	Оказывает сосудисторасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие. Стимулирует функцию спинного мозга, проявляет умеренную иммуностимулирующую активность
Метацил (метилурацил) 0,25-0,5 г на прием — 3 раза в день на протяжении 1-1,5 месяца	Обладает анаболическим и антикатаболическим действием. Ускоряет процессы клеточной регенерации, стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунной защиты. Стимулирует лейко- и эритропоез.
Пентоксил 0,015 — 0,01 г на прием — 3 раза в день	Стимулятор лейкопоеза. Применяют при заболеваниях органов дыхания с нейтропенией и угнетением фагоцитоза, при язвенной болезни желудка и хроническом панкреатите.
Рутин 0,02-0,05 г — 2-3 раза в день	Является компонентом антиоксидантной системы организма, способствует уменьшению проницаемости капилляров. Применяют в комплексе с аскорбиновой кислотой
Кверцетин 0,05 г 2-3 раза в день	По действию сходен с рутином. Используют для профилактики и лечения геморагических диатезов, а также аллергических, ожоговых и радиационных поражений капилляров
Диуцифон 0,1 г — 3-4 раза в день	Обладает стимулирующим влиянием на обменные процессы в иммунной системе. Показания: дерматозы (псориаз, склеродермия), туберкулез, ХНЗЛ, ревматоидный артрит

§2. Имунотропные препараты, усиливающие иммунитет

1. Имунотропные препараты естественного происхождения

1.1. Препараты растительного происхождения

Растительные адаптогены (препараты женьшеня, лимонника, заманихи, элеутерококка). Данные средства вызывают преимущественно системное стимулирующее влияние на факторы врожденной резистентности организма и на клеточное звено иммунной системы, поскольку содействуют преимущественно

ному формированию Т-хелперов 1 типа. Кроме иммуностимулирующего, растительные адаптогены оказывают стимулирующее влияние на деятельность ЦНС и сердечно-сосудистой системы, а также повышают продукцию глюкокортикоидов корой надпочечников. Основная проблема применения этих препаратов — проблема передозировки, поскольку в результате "перестимуляции" иммунной системы возможна индукция патологического апоптоза иммунокомпетентных клеток и углубление иммунного дефекта. В связи с указанными аспектами применение растительных адаптогенов должно происходить под тщательным контролем иммунограммы в динамике.

Противопоказания. Повышенная судорожная готовность, эпилепсия, высокая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, перенесенный недавно инфаркт миокарда, гиперкортицизм, повышенная экспрессия на лимфоцитах рецепторов апоптоза (повышенная готовность к апоптозу).

Препараты корня солодки. Солодка голая является так называемым атипичным растительным адаптогеном, поскольку психо- и кардиостимулирующий эффекты препарата развиты минимально, однако сохраняется достаточный по силе иммуностимулирующий эффект и потенцирующее действие на продукцию гормонов коры надпочечников. Действующим веществом являются соли глициризиновой кислоты. Отхаркивающий эффект препаратов солодки является весьма полезным для симптоматической терапии ИДЗ, проявляющихся преимущественно хронической бронхо-легочной патологией. Одним из наиболее известных препаратов корня солодки является **глицирам**. Выпускается глицирам в таблетках по 50 мг, 50 штук в упаковке. Рекомендованная суточная доза препарата колеблется от 50 до 200 мг в сутки, препарат следует применять в утренние часы.

Препараты эхинацеи. Препараты эхинацеи пурпурной являются одними из наиболее распространенных иммуностимулирующих средств. Препарат действует преимущественно на клеточное звено иммунитета и факторы врожденной резистентности, поэтому довольно широко применяется при острых и хронических вирусных инфекциях. Основным побочным эффектом препаратов эхинацеи является возможность развития чрезмерного лимфопролиферативного эффекта, который проявляется увеличением размеров миндалин и шейных лимфоузлов, высоким лимфоцитозом по данным общего анализа крови. Чрезмерный лимфопролиферативный эффект всегда опасен индукцией апоптоза лимфоцитов, поэтому мы не рекомендуем рутинное применение препаратов эхинацеи при ОРВИ. Данное средство, как и другие иммуностимулирующие препараты, может назначаться лишь при наличии клинико-anamnestических и лабораторных критериев ИДЗ и под контролем иммунограммы.

Манакс. Иммуностимулирующее средство, созданное на основе экстракта из растения *Uncaria fomentosa*, более известной под народным названием "кошачий коготь". Кроме выраженного иммуностимулирующего эффекта, манакс имеет противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую, антиаритмическую, антиагрегантную и гипохолестеринемическую активность. Фармакологические свойства препарата обусловлены наличием в его составе тетра- и пентациклических оксииндоловых алкалоидов, гликозидов хин-

ной кислоты, терпенов, сапонинов, полифенолов, процианидов, флавоноидов. Средство применяют для устранения иммунных дефектов при ИДЗ, для лечения хронических вирусных инфекций, а также при синдроме хронической усталости, поскольку препарат имеет выраженный антиастенический эффект.

Поликомпонентность состава манакса является одновременно и преимуществом и недостатком препарата. Преимущество состоит в комплексном действии данного средства, недостаток — в невозможности изучения его фармакокинетики и фармакодинамики, а также в непредсказуемости конечного эффекта терапии у конкретного больного. Дело в том, что растительные экстракты "кошачьего когтя" содержат противоположно действующие "компоненты" (иммуностимуляторы и цитостатики). Соотношение таких соединений в растении зависит от многих факторов: географической зоны, погоды за последний вегетационный период, степени загрязненности почвы и воздуха, в связи с чем возникает проблема стандартизации экстрактов "кошачьего когтя", которая до сих пор остается нерешенной.

Побочным действием могут быть как лейкомоидные реакции, так и лейкопения вследствие миелосупрессорного эффекта и индукции патологического апоптоза, что объясняет необходимость осторожного применения препарата.

Максимун. Это растительный иммунотропный препарат с выраженными иммуностимулирующими свойствами. Получен на основе экстракта гудучи (*Tinospora cordifolia*) и содержит ряд биологически активных компонентов: гликозиды кордифолиозид и тиноспоразид, алкалоиды тиноспорин и протоберберин, негликозидный гиленин, тиноспоровую кислоту, тиноспорол и гилостерол. Таким образом, подобно манаксу, максимун является поликомпонентным препаратом.

Проведенные исследования указывают на повышение уровня и усиление функциональной активности нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов под влиянием приема препарата. Рекомендованный режим приема — по 1 капсуле три раза в день на протяжении 10 дней. Контроль иммунограммы во время лечения обязателен.

"Украин" — иммуномодулирующее средство, полученное на основе экстракта чистотела. Действующим веществом является ряд алкалоидов чистотела. Препарат нашел широкое использование в онкологии в связи с преимущественно модулирующим влиянием на клеточное звено иммунитета. При этом было показано, что препарат не только повышает содержание Т-лимфоцитов и усиливает их функциональную активность, но и оказывает модулирующее влияние на фагоцитоз и синтез IgG. Доказательств относительно влияния "Украина" на процесс синтеза антител других классов в указанных исследованиях получено не было. В связи с преимущественной модуляцией фагоцитоза и Т-звена иммунитета, препарат может быть рекомендован и для лечения синдрома хронической усталости.

Рекомендованный режим дозирования "Украина": по 5 мл препарата в/м 1 раз в три дня в 17⁰⁰-18⁰⁰ №8. В случае недостаточной эффективности одного курса терапии возможно проведение повторных курсов.

Форма выпуска: в ампулах по 5 мл, содержащих 5 мг препарата.

1.2. Препараты животного происхождения

Эрбисол — это комплекс небелковых естественных низкомолекулярных органических соединений негормональной природы, полученный из эмбриональной ткани большого рогатого скота.

Препарат содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты.

Фармакологическая активность препарата определяется содержащимися в нем низкомолекулярными биологически активными пептидами, которые активизируют естественные, эволюционно сформированные контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение тех или других патологических изменений. В организме одной из таких систем является иммунная. Эрбисол активизирует иммунную систему, способствуя ускорению восстановления пораженных и уничтожению аномальных клеток и тканей. Основной иммуномодулирующий эффект препарата проявляется, прежде всего, через действие на макрофагальное звено, которое отвечает за репарацию поврежденных клеток и восстановления функциональной активности органов и тканей, а также через естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты, отвечающие за уничтожение клеток, не способных к регенерации, или аномальных клеток (мутантных, злокачественных, вирусоносителей и т.п.). Таким образом, эрбисол обладает иммунокорректирующим действием. При нарушениях иммунологического статуса препарат содействует его нормализации, причем не только путем активизации Т-хелперов и Т-киллеров.

Механизм действия эрбисола основывается на наличии "маркеров физиологического состояния клеток", которые являются мембранными гликопротеинами, расположенными на поверхности большинства животных клеток и определяющих иммуногенность ткани, предоставляя иммунной системе организма информацию о физиологическом состоянии клеток. При нормальном физиологическом состоянии клеток эти "маркерные" молекулы синтезируются в нормальную стандартную молекулу и для иммунной системы организма являются незаметными. При изменении физиологического состояния эти молекулы синтезируются нестандартно, а именно, с измененной конформацией углеводного компонента. Это приводит к изменению иммуногенности молекулы, степень которой пропорциональна степени тяжести заболевания. Изменение иммуногенности таких молекул является определенным сигналом тревоги для иммунной системы, которая на него надлежащим образом реагирует.

Побочное действие. Эрбисол хорошо переносится больными, побочное действие препарата не выявлено. В первые 3-5 суток приема препарата возможно обострение воспалительных процессов. При повышенном давлении, а также в фазу обострения процесса его следует применять осторожно, уменьшая дозу.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Форма выпуска: в ампулах по 1 или 2 мл.

Миелопид (*Myelopidum*). Препарат пептидной природы, получаемый из культуры клеток костного мозга млекопитающих (свиней или телят).

Препарат восстанавливает показатели Т- и В-систем иммунитета, стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных

клеток, содействует восстановлению ряда других показателей гуморального звена иммунитета.

У взрослых миелопид применяют при вторичной иммунной недостаточности с преобладающим поражением гуморального звена, в частности, для предупреждения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, остеомиелита, для лечения осложнений при неспецифических легочных заболеваниях, хронических пиодермиях. Вводят под кожу по 0,003-0,006 г (3-6 мг) ежедневно или через день, на курс — 3-5 инъекций. Для инъекций препарат разводят непосредственно перед применением (содержимое 1 или 2 ампул (3 или 6 мг) в 1 мл изотонического раствора NaCl).

Побочное действие: возможны головокружение, слабость, гиперемия и болевое ощущение в месте введения, повышение температуры тела. Противопоказан беременным при наличии резус-конфликта.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок в герметически закрытых флаконах емкостью 10 мл (0,003 г (3 мг) препарата).

Спленин (*Spleninum*). Препарат, полученный из селезенки крупного рогатого скота. При его использовании наблюдается стимулирование фракций Т- и В-лимфоцитов и улучшение общего состояния. Указанные эффекты, в частности, отмечаются, у больных сифилисом в случае серорезистентности. Препарат предложен для лечения и профилактики ранних гестозов беременности. Препарат нормализует нарушенный азотистый обмен и повышает детоксикационную функцию печени.

Спленин вводят внутримышечно или под кожу. Для лечения ранних гестозов беременных вводят в/м по 2 мл ежедневно на протяжении 10 суток, при тяжелых формах — по 4 мл в день (утром и вечером по 2 мл). При улучшении общего состояния дозу уменьшают до 1 мл 2 раз в день, продолжая инъекции 10-15 суток. Одновременно со спленином рекомендуется в/в введение изотонического раствора NaCl, 40% раствора глюкозы, назначение седативных средств. Спленин используют также при гипопаратирозе, при этом его вводят в/м по 1-3 мл 1-2 раза в день. В комплексной терапии больных туберкулезом легких спленин вводят в/м по 2 мл ежедневно на протяжении 20 суток, а потом по 1 мл через день на протяжении 2 месяцев.

Форма выпуска. В ампулах по 1 мл, в упаковке по 10 ампул.

Препараты из экстрактов тимуса

Тималин (*Thymalinum*). Препарат является комплексом полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы (тимуса) крупного рогатого скота.

Механизм действия. Регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, преимущественно стимулируя реакции клеточного иммунитета, а также усиливает фагоцитоз. Стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения.

Клинико-иммунологический эффект. Используется при острых и хронических гнойных процессах и воспалительных заболеваниях, при ожоговой болезни, трофических язвах, а также после лучевой или химиотерапии у онкологических больных. Есть данные об эффективности тималина при терапии рожистой инфекции, хронического пиелонефрита, при химиотерапии туберкулеза легких и других заболеваний.

Форма выпуска. В стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками и алюминиевым колпачком по 10 мг. Разводят в 1-2 мл изотонического раствора NaCl до равномерной взвеси. Вводят глубоко в мышцу (избегая попадания в кровеносные сосуды). Взрослым вводят по 5-20 мг ежедневно (30-100 мг на курс). Детям до 1 года вводят по 1 мг,

- 1-3 года — по 1-2 мг,
- 4-6 лет — по 2-3 мг,
- 7-14 лет — по 3-5 мг

Препарат используется на протяжении 3-10 суток в зависимости от проявлений нарушения иммунитета. При необходимости проводят повторный курс через 1-6 месяцев. Профилактически вводят внутримышечно ежедневно взрослым по 5-10 мг, детям по 1-5 мг на протяжении 3-5 суток.

Побочные эффекты, как правило, не отмечаются. Иногда наблюдается озноб, головокружение, головная боль и боль в мышцах. В таком случае применение препарата может быть прекращено.

Тактивин (*Tactivinum*). Препарат полипептидной природы, полученный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Тактивин ормализует количественные функциональные показатели преимущественно Т-звена иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе — интерферонов. Препарат используют у взрослых в комплексной терапии инфекционных, гнойных, септических процессов, при лимфопролиферативных заболеваниях, рассеянном склерозе, псориазе, рецидивирующем офтальмогерпесе.

Форма выпуска. 0,01% раствор во флаконах по 1 мл (100 мкг) или ампулированный лиофилизированный порошок. Вводят подкожно 1-2 мкг/кг массы тела на ночь ежедневно на протяжении 5-14 суток. Повторные курсы проводят по такой схеме: сначала высчитывается доза, которую потом вводят на протяжении 1-3 суток 1 раз в сутки. Эффект обнаруживается уже на первые сутки применения, но достигает максимума лишь на 6-7 сутки. При стойких нарушениях иммунитета тактивин назначается ежедневно на протяжении 5-6 дней с последующим введением препарата 1 раз в 7-10 суток. При рассеянном склерозе препарат принимают ежедневно на протяжении 5 дней, потом 1 раз в 5-14 суток. Курс лечения составляет 1-3 года. Хирургическим больным тактивин вводят на протяжении 2 суток перед операцией и 3 дней после. При рецидивирующем офтальмогерпесе препарат используют в дозе 0,01-0,025 мг, что составляет 10-25 мкг в сутки через день на протяжении 8-14 суток. Курс повторяют через 3-6 месяцев.

Противопоказан при атопической форме бронхиальной астмы и беременности. Подобными свойствами обладает тимактид и тимоптин. ²⁸ -

Вилозен (*Vilozenum*). Это лиофилизированный диализат экстракта вилочковой железы большого рогатого скота. Содержит соединения нуклеотидной и нуклеозидной природы, аминокислоты, олигопептиды, амины, неорганические соли.

Препарат обладает иммуностимулирующей активностью, стимулируя пролиферацию и дифференциацию Т-лимфоцитов и угнетая развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа. Используется местно в виде закапываний в нос или путем интраназальных ингаляций при аллергических

заболеваниях верхних дыхательных путей (поллинозах и других аллергических риносинусопатиях).

Вилозен назначают взрослым и детям старшего возраста. Перед использованием в ампулу добавляют 2 мл кипяченой воды или изотонического раствора NaCl. В каждую ноздрю вводят 5-7 капель 5 раз в день или делают интраназальную ингаляцию. Курс лечения — 14-20 суток. При необходимости курсы повторяют. Начинать лечение следует при первых признаках заболевания или с профилактической целью.

Побочное действие: в первые дни лечения может увеличиваться заложенность носовых ходов, возникать преходящая головная боль.

Препараты иммуноглобулинов

Принципы иммуноглобулинотерапии. Препараты иммуноглобулинов используются как средства заместительной терапии при гипогаммаглобулинемиях путём внутримышечного или внутривенного введения. Преимущества иммуноглобулинов для внутривенного введения:

- препарат можно вводить в большом объёме;
- эффект наступает быстрее;
- отмечается более полное использование препарата;
- почти не наблюдается антикомплемментарной активности;

В последнее время установлено, что препараты иммуноглобулинов сами по себе оказывают выраженное иммуномодулирующее действие, что расширяет показания к их применению. Так, при синдроме Гиена-Барре, сопровождающемся гипергаммаглобулинемией, высокая эффективность терапии иммуноглобулинами объясняется именно иммуномодулирующим действием препаратов.

Показания к применению препаратов иммуноглобулинов:

- ИДЗ, в основе которых лежит дефицит антител;
- синульмональные инфекции на фоне гипогаммаглобулинемии;
- лечение гипогаммаглобулинемии после терапии цитостатиками;
- лечение гипогаммаглобулинемии после лучевой терапии;
- при ингибиторных формах гемофилии у взрослых;
- при тромбоцитопениях у взрослых;
- при синдромах Гиена-Барре и Кавасаки.

Сандоглобулин (иммуноглобулин человека для внутривенной инфузии). Сандоглобулин — поливалентный иммуноглобулин человека, в состав которого входит широкий спектр опсонизирующих и нейтрализующих антител против бактерий, вирусов и других возбудителей.

У больных с симптомами иммунодефицитных заболеваний сандоглобулин пополняет количество антител класса IgG, в связи с чем уменьшается риск инфицирования. При некоторых других нарушениях функций иммунитета, например, при идиопатической (иммунной) тромбоцитопенической пурпуре и синдроме Кавасаки, механизм, который обеспечивает положительное действие сандоглобулина, до конца еще не определен.

Сандоглобулин вводится путем внутривенной инфузии.

Дозовые режимы при разных показаниях зависят от состояния иммунной системы больного, тяжести заболевания и индивидуальной переносимости. Универ-

сальных инструкций относительно использования препарата не существует, поэтому перечисленные ниже положения имеют лишь рекомендательный характер.

Иммунодефицитные заболевания: от 0,2 до 0,8 г/кг массы тела (чаще всего 0,4 г/кг) с промежутками от 3 до 4 недель; цель — поддержание минимальных уровней Ig в плазме крови (не ниже 5 г/л).

Вторичная иммунная недостаточность: от 0,2 до 0,4 г/кг с промежутками от 3 до 4 недель. Доза, которая рекомендуется для профилактики инфекций у больных, которым проводится аллотрансплантация костного мозга, составляет 0,5 г/кг. Ее можно вводить однократно за 7 суток до пересадки, повторять раз в неделю на протяжении первых трех месяцев после пересадки и один раз в месяц — в последующие 9 месяцев.

Идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП): лечение начинают с 0,4 г/кг в сутки на протяжении 5 суток подряд, или с 0,4-1 г/кг однократно или на протяжении 2 последующих дней. При необходимости в дальнейшем для поддержания нормального числа тромбоцитов можно вводить по 0,45 г/кг с промежутками в 1-4 недели.

Синдром Кавасаки: 1,6-2,0 г/кг в несколько приемов на протяжении 2-4 суток как дополнение к стандартному лечению препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Тяжелые бактериальные инфекции (включая сепсис) и вирусные инфекции: от 0,4 до 1,0 г/кг в сутки на протяжении 1-4 суток.

Профилактика инфекций у недоношенных и новорожденных с низким весом: от 0,5 до 1,0 г/кг с промежутками в 1-2 недели.

Синдром Гийена-Барре, хроническая демиелинизирующая полинейропатия: 0,4 г/кг на протяжении 5 суток подряд, при необходимости — повторение с 4-недельными интервалами. В зависимости от клинической потребности, лиофилизированный препарат можно растворить в 0,9% растворе хлорида натрия, воде для инъекций или 5%-ном растворе глюкозы. Концентрация сандоглобулина в этих растворах для в/в введения может колебаться от 3 до 12%, в зависимости от используемого объема. Больным, которым назначается лечение сандоглобулином впервые, препарат следует вводить в виде 3% раствора со скоростью инфузии от 0,5 до 1,0 мл/мин (от 10 до 20 капель в минуту). При отсутствии побочных реакций в первые 15 минут скорость инфузии можно постепенно увеличить, максимально до 2,5 мл/мин (около 50 капель за минуту).

Больным, регулярно получающим и хорошо переносящим сандоглобулин, его можно вводить в более высоких концентрациях (до 12%), но инфузию всегда следует начинать с низкой скорости и внимательно наблюдать за состоянием больного при постепенном увеличении скорости.

Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность к иммуноглобулинам человека, особенно у больных с дефицитом IgA.

При учете противопоказаний и соблюдении рекомендаций относительно дозирования и осторожном введении тяжелые побочные реакции на сандоглобулин наблюдаются редко. Они более вероятны при первом, чем при последующих введениях препарата (или в начале, или, чаще, на протяжении первых 30-60 минут инфузии), и могут разворачиваться по анафилактическому типу.

Пентаглобин. Это ирресарат донорского иммуноглобулина для в/в ввд. : Пентаглобин содержит большое количество опсонизирующих и нейтрал рующих специфически антител против разнообразных бактерий, вир\г:1 их токсинов. Кроме того, клиническая эффективность препарата связан . наличием так называемых естественных антител, которые нацелены на мо лекулярные шаблоны татогенов и являются компонентом врожденной рези стентности организма. Особенностью пентаглобина является более высокое, по сравнению с сашюглобулином, содержание IgG и IgA, что существенно повышает антибактериальный потенциал препарата. В связи с этим при септи ческих расстройствах, гаойных бактериальных инфекциях препаратом выбора является йменно пентаглобин. Кроме того, пентаглобин применяют при ИДЗ, в основе которых лежит глубокий дефицит IgM. Среднетерапевтическая доза препарата — 5 мл кг массы тела.

Побочное действие и противопоказания такие же, как и для сандоглобулина.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 10 и 20 мл, а также во флаконах по 50 и 100 мл.

Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (Россия). В целом показания к применению препарата такие же, как и для сандоглобулина. Однако, следует отметить, что широкомасштабных исследо ваний эффективности данного средства не проводилось.

Донорский нормальный иммуноглобулин для в/м введения (Украина). Показан в случае незначительного дефицита иммуноглобулинов, а также при неко торых острых вирусных инфекциях или при обострении хронических (герпес простой, опоясывающий лишай, ЭБВ и другие).

Специфические препараты иммуноглобулинов для в/м введения (против виру са простого герпеса I и II типов, ЦМВ, ЭБВ, хламидий) применяются исклю чительно при документально подтвержденной соответствующей инфекции или при очевидной клинической картине болезни (например, в случае опоясываю щего герпеса).

1.3. Препараты бактериального происхождения

Продигиозан (*Prodigiozanum*). Это высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bac. prodigiozum*. Препарат активи рует Т-систему иммунитета и функцию коры надпочечников. Действие проди гиозана в значительной мере связано со стимуляцией эндогенных иммунных систем организма, активацией образования интерферонов. Используют про дигиозан при хронических воспалительных процессах, в послеоперационном периоде, при лечении антибиотиками, при ранах с вялым течением, при при менении лучевой терапии.

Используют препарат в виде стерильного 0,005% раствора для инъекций в изотоническом растворе NaCl с добавлением буфера с рН=5,7-7,0. Вводят препа рат внутримышечно. Дозу устанавливают индивидуально, предварительно исклю чив непереносимость препарата, — в/м взрослым 15 мкг, детям — 10 мкг. При от-

сутствии нежелательной реакции через 3 дня назначают курс лечения. Обычная однократная доза для взрослых составляет 25-30 мкг (0,5-0,6 мл 0,005% раствора). Суточные дозы вводят с интервалом в 4-7 суток. Курс лечения — от 3 до 6 инъекций. Иногда разовую дозу увеличивают до 50 и 100 мкг (не больше!). Детям препарат назначают в меньших дозах (10-20 мкг). При инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания продигиозан вводят путём аэрозольных ингаляций. Взрослым назначают 4-5 ингаляций по 5 мл 0,005% р-ра (по 1 ингаляции 2 раза в неделю). Лечение продигиозаном проводят под внимательным врачебным надзором. Через 2-3 часа после инъекции у некоторых больных повышается температура тела, появляется головная боль, ломота в суставах, общее недомогание. Отмечается лейкопения, которая сменяется лейкоцитозом. Эти явления, как правило, проходят через 2-4 часа.

Противопоказан препарат при поражениях ЦНС, острой коронарной недостаточности, инфаркте миокарда.

Форма выпуска: 0,005% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

Пирогенал (*Pyrogenalum*). Это липополисахарид, который образуется в процессе жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa* и некоторых других микроорганизмов.

Препарат проявляет пирогенное действие. Активность препарата определяют биологическим путем и измеряют в МПД (минимальная пирогенная доза). 1 МПД — это количество вещества, которое вызывает при внутривенном введении кролю повышение температуры его тела на 0,6°C и выше.

По характеру действия пирогенал подобен продигиозану. При введении пирогенала наряду с повышением температуры тела наблюдается лейкопения, которая сменяется лейкоцитозом, а также увеличивается проницаемость тканей, в том числе гематоэнцефалического барьера, угнетается процесс рубцевания, улучшаются восстановительные процессы в нервной ткани. Препарат содействует лучшему проникновению медикаментов в очаг поражения.

Используют пирогенал для стимулирования восстановительных процессов после повреждений и заболеваний центральной и периферической нервной системы, для рассасывания патологических рубцов, спаек после ожогов, травм, при спаечном процессе в брюшной полости, в комплексной терапии больных инфекционными заболеваниями, особенно при их затяжном рецидивирующем течении, при некоторых аллергических заболеваниях (бронхиальная астма), псориазе, хронической диффузной стрептодермии, склеротических процессах в бронхах, эпидиммах и простатитах, при некоторых затяжных дерматозах (нейродермитах, крапивнице), хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов и при других заболеваниях. Пирогенал применяют также как дополнительное неспецифическое средство в комплексной терапии сифилиса. Вводят внутримышечно 1 раз в день с промежутками в 1 или в 2-3 дня. Начальная доза составляет 25-50 МПД. Затем устанавливают дозу, которая вызывает повышение температуры тела до 37,5 — 38°C, и вводят ее до исчезновения такой реакции, после чего дозу снова (постепенно!) повышают на 25-50 МПД. Максимальная однократная доза для взрослых — 1000 МПД. Курс лечения — 10-30 инъекций, при необходимости

его повторяют. Перерыв между курсами должен быть не меньше 2-3 месяцев. У детей дозу уменьшают в соответствии с возрастом; начинают с введения 5-15 МПД, постепенно повышая дозу, но не превышая 250-500 МПД. На курс лечения — 10-15 инъекций.

Побочное действие. При передозировке пирогенала у отдельных больных могут появиться озноб, повышение температуры тела, головная боль, рвота, боль в пояснице. Эти реакции длятся, как правило, 6-8 часов, после чего температура тела снижается, исчезают и остальные побочные явления. В подобных случаях рекомендуется уменьшить дозу препарата.

Противопоказания. Препарат нельзя вводить больным с острыми заболеваниями, которые сопровождаются выраженной лихорадкой, и беременным. Больным гипертонической болезнью и сахарным диабетом препарат назначают в уменьшенных дозах, осторожно их повышая.

Маленьким детям и людям старше 60 лет пирогенал необходимо вводить с осторожностью, начиная с уменьшенной дозы и постепенно повышая ее только в случае удовлетворительной переносимости препарата.

Форма выпуска. В ампулах, содержащих в 1 мл изотонического раствора NaCl 100; 250; 500 или 1000 МПД.

Иммунотропные препараты на основе лизатов микроорганизмов (вакцинирующие препараты)

Имудон. Это антигенный поливалентный комплексный препарат, состоящий из фрагментов инактивированных микроорганизмов, которые наиболее часто встречаются при патологических процессах в ротовой полости. Антигены таких микроорганизмов активируют иммунную систему, что проявляется повышением фагоцитарной активности макрофагов, увеличением содержания лизоцима и sIgA в слюне, повышением количества и активацией плазматических клеток. Поскольку существует так называемый феномен "солидарности слизистых", местный иммунитет повышается не только в ротовой полости, но и на всех слизистых макроорганизма. Для достижения максимального эффекта препарат рекомендуется использовать после курса дезинтоксикационной терапии.

Показания к применению. Препарат используется для лечения и профилактики гингивитов, пародонтитов, стоматитов, глосситов, тонзиллитов, фарингитов. Для лечения острых и обострений хронических заболеваний имудон используют в дозе 8 таблеток в день курсом 10 дней. 1 таблетку рассасывают в ротовой полости каждые 2-3 часа. Для профилактики заболеваний полости рта препарат принимают в дозе 6 таблеток в день курсом 20 дней.

Побочное действие. Возможно развитие аллергических реакций, а также диспептических явлений.

Противопоказания. Противопоказанием для применения имудона служат аллергические реакции на препарат.

ИРС-19. Это комплексный препарат лизатов бактерий, которые являются наиболее распространёнными возбудителями инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Лизис микроорганизмов осуществлён путём оригинальной биологической методики, позволяющей получить непатогенные

фрагменты бактерий с сохранёнными специфическими антигенными свойствами. Благодаря указанным свойствам лизат инициирует в слизистой верхних дыхательных путей осуществление иммунных защитных реакций, проявляющихся в виде активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, повышения уровня лизоцима, sIgA и интерферонов, усиления фагоцитоза.

Показания к применению. Препарат целесообразно использовать для лечения острых и хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов (синуситов, ринитов, отитов), трахеитов, бронхитов, ринотрахеобронхитов, а также в перед- и послеоперационном периоде для профилактики инфекционных осложнений хирургических вмешательств на ЛОР-органах.

Для лечения инфекций верхних дыхательных путей препарат используют в виде впрыскиваний в каждую ноздрю по 2-5 раз в день до исчезновения симптомов заболевания. С целью профилактики препарат применяют в другой дозе: по 2 впрыскивания в день на протяжении 2-х недель.

Побочное действие. В начале приёма возможно усиление воспалительных проявлений в связи с активацией иммунных реакций. Редко возникают аллергические реакции в виде крапивницы.

Противопоказания. ИРС-19 противопоказан при возникновении аллергических реакций на препарат.

Рибомунил. Препарат содержит рибосомы микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают инфекции органов дыхания (*Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*), а также протеогликаны клеточной стенки *Klebsiella pneumoniae*. Известно, что рибосомы прокариотов существенным образом отличаются по структуре от аналогичных органелл эукариотических организмов, что практически исключает возможность перекрёстных реакций на аутоантигены человека.

Препарат предназначен для лечения и профилактики рецидивирующих инфекций уха, горла и носа, а также органов дыхания (бронхиты, трахеобронхиты, инфекционно-зависимая бронхиальная астма). Рибосомальная фракция препарата активирует Т- и В-лимфоциты, специфические к вводимым антигенам, что обеспечивает вакцинирующий эффект за счёт синтеза антител к возбудителям инфекций дыхательных путей. Протеогликаны *Klebsiella pneumoniae* оказывают модулирующий эффект на факторы врождённой резистентности, активируя макрофаги и нейтрофилы к осуществлению хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза, а также увеличивая продукцию α -ИФН и интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8).

Способ применения. Разовая доза препарата — 3 таблетки утром натощак. Схема приёма — первые 4 дня недели на протяжении 3-х недель, в последующие 2-5 месяцев препарат принимают первые 4 дня каждого месяца.

Побочное действие. Преходящая гиперсаливация в начале лечения.

Противопоказания. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Форма выпуска. В виде таблеток, по 12 таблеток в блистерной упаковке.

Бронхо-мунал. Это препарат лизатов бактерий, вызывающих инфекции дыхательных путей (*Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus*

influenzae, Streptococcus pyogenes, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Neisseria catarrhalis).

Целесообразно применение препарата при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей (бронхиты, тонзиллиты, фарингиты, риниты, синуситы, отиты). Бронхо-мунал обеспечивает иммунизацию к антигенам наиболее распространённых возбудителей дыхательных путей путём индукции активации, пролиферации и дифференцировки специфических Т-и В-лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов (преимущественно IgA, а также IgG). Поскольку реализуется принцип "солидарности слизистых" образуются и мунгокомплетные клетки и иммуноглобулины расселяются по всем слизистым, а не только поступают в слизистую дыхательной системы, что обеспечивает генерализованный защитный эффект.

Способ применения. По одной капсуле в день на протяжении 10 дней месяца 3 месяца подряд для профилактики инфекций. Для лечения применяют по одной капсуле на протяжении от 10 до 30 суток (в зависимости от тяжести заболевания). В последующие 2 месяца препарат принимают по 1 капсуле на протяжении 10 дней подряд. Между курсами рекомендованы 10-ти дневные интервалы.

Побочное действие. Редко наблюдаются лёгкие диспептические расстройства и повышение температуры.

Противопоказания. Индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата.

Форма выпуска. В капсулах по 7 мг №10 или №30 в упаковке.

1.4. Препараты грибкового происхождения

Суспензия зимозана (*Suspensio Zymosani*). Это суспензия (1:1000 в изотоническом растворе NaCl) полисахаридов, получаемых из культуры пекарских дрожжей.

Препарат рекомендуется для использования в качестве неспецифического стимулятора лейкопоза при лучевой терапии и химиотерапии опухолей. Вводят в/м по 1-2 мл через день, на курс лечения 5-10 инъекций. Для предупреждения возникновения лейкопении используют одновременно с лучевой терапией или химиотерапией.

Противопоказан при повышенном содержании лейкоцитов, при больших опухолях, метастазах в печень.

Форма выпуска. В ампулах по 1 и 2 мл (0,001-0,002 г зимозана).

Имуномакс. Имуномакс является иммуностропным препаратом, полученным из грибов *Lentinula edodes* и *Grifola frondosa*. Действующими веществами выступают грифолан, усиливающий активность макрофагов, и так называемая D-фракция, которая потенцирует клеточное звено иммунитета. Кроме того, препарат содержит целый ряд субстанций, распознаваемых макрофагами и дендритными клетками как патоген-связанные молекулярные шаблоны, что обеспечивает активацию иммунной системы естественным путем. При этом следует отметить, что грибы, из которых получен препарат, содержат молеку-

лярные шаблоны, принадлежащие разным типам организмов (целлюлозу растений, хитин животных, полисахариды бактерий), что обеспечивает тройное активационное воздействие на антигенпрезентирующие клетки. Весьма полезным свойством является способность препарата нормализовать так называемый метаболический синдром — повышать толерантность к глюкозе, снижать гиперлипидемию, оказывать гепатопротекторный, антиатеросклеротический и антиоксидантный эффекты. Таким образом, иммуномакс может быть рекомендован как иммуностропное средство выбора у лиц преклонного возраста.

Форма выпуска. Выпускается в таблетированной форме для перорального приема.

Натрия нуклеинат (*Natrii nucleinas*). Синоим — натриевая соль нуклеиновой кислоты. Препарат получают путем гидролиза дрожжей с дальнейшей очисткой. Препарат способствует ускорению процесса регенерации, стимулирует деятельность костного мозга, вызывает лейкоцитарную реакцию, стимулирует лейкопоэз, а также иммунитет: миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов врожденной резистентности.

Применяют натрия нуклеинат в комплексной терапии как иммуностимулирующее средство при заболеваниях, которые сопровождаются развитием иммунодефицита, в частности, при лейкопениях и агранулоцитозе.

Употребляют внутрь после еды. Как иммуностимулирующее средство назначают взрослым в суточные дозах 1,0; 1,5-2,0 г (в 3-4 приема). Продолжительность лечения — от 2 недель до 3 месяцев и дольше.

Людам преклонного возраста со сниженной иммунологической реактивностью назначают по 1,0-1,5 г в день на протяжении 2-3 недель 2 раза в год (весной и осенью). При лейкопениях назначают взрослым по 0,1-0,2 г 4 раза в день и больше. Лечение натрия нуклеинатом проводят под контролем иммунного статуса.

Форма выпуска: в флаконах из темного стекла по 100 г.

1.5. Препараты бактериофагов

Препараты бактериофагов являются стерильными фильтратами фаголизатов соответствующих бактерий. Действующий фактор — бактериофаги (вирусы бактерий), которым присуща способность разрушать бактериальные микроорганизмы. Препараты бактериофагов могут быть использованы как средство антибактериальной терапии, в первую очередь, при гнойных инфекциях.

Показания к применению:

- заболевания верхних и нижних дыхательных путей: пневмонии, плеврит, ангины;
- инфекции почек и мочевыводящих путей: цистит, пиелонефрит, уретрит;
- заболевания желудочно-кишечного тракта: колит, энтероколит, брюшной тиф, дизентерия, сальмонеллез, дисбактериоз, диспепсия;
- воспалительные заболевания желчного пузыря;
- инфекции кожи: пиодермия, фурункулез, абсцессы, инфицированные раны.

Препараты рекомендуются с лечебной и профилактической целью при операциях на желудочно-кишечном тракте, при перитонитах, акушерских операциях, ампутациях и открытых переломах костей, ожогах, артритах. Способы применения бактериофагов:

- местно;
- ректально;
- через рот (за 20-30 минут до приёма пищи).

Дозирование (табл. 65).

* **Таблица 65. Дозирование жидких бактериофагов**

Возраст	Доза на 1 прием	
	per os (мл)	в клизме (мл)
до 6-ти месяцев	5-10	10
от 6 до 12 мес.	10-15	20
с 1 года до 3 лет	15-20	30
старше 3-х лет	20-30	40-60

Лиименты бактериофагов:

- от 5 до 20 г в зависимости от площади очага поражения 1-2 раза в день, а также при перевязках.

Таблетированные бактериофаги:

- до 3 лет — 1 таблетка 3-4 раза в день,
- старше 3 лет — 1-2 таблетки 3-4 раза в день.

Свечи бактериофагов:

- до 1 года — 1/2 свечи 1 раз в день;
- старше 1 года — 1 свеча 1 раз в день.

2. Иммунотропные средства синтетического происхождения

Тимоген (*Thymogenum*). Тимоген является синтетически полученным дипептидом, состоящим из остатков аминокислот глутамина и триптофана. Препарат обладает иммуностимулирующим действием и усиливает врождённую резистентность организма.

Показания к использованию препарата отвечают таковым для других иммуностимуляторов этой группы. С профилактической целью тимоген используется для предупреждения осложнений при инфекционных заболеваниях.

Препарат применяют интраназально и внутримышечно. Интраназально (главным образом при ОРВИ) назначают по 3-5 капель (0,01% р-н) в каждую половину носа 2-3 раза в день. Внутримышечно вводят на протяжении 3-10 суток: взрослым по 50-100 мкг (300-1000 мкг на курс), детям до 1 года — по 10 мкг,

- 1-3 лет - по 1-20 мкг,
- 4-6 лет — по 20-30 мкг,
- детям 7-14 лет — по 50 мкг.

При необходимости проводят повторный курс через 1-6 месяцев.

Форма выпуска: 0,01% раствор в флаконах или тубиках-капельницах (капли для носа); лиофилизированный порошок или пористая масса по 0,0001 г в стеклянных герметически закрытых флаконах, в упаковке по 5 или 10 флаконов

Левамизол (*Levamisolum*). По химическому строению это — 2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо-2,1-тиазогидрохлорид.

Препарат обладает как противогельминтной, так и иммуностропной активностью. Механизм антигельминтного действия основан на специфическом ингибировании фермента сукцинатдегидрогеназы, в связи с чем блокируется важнейшая для нематод реакция восстановления фумарата, и таким образом нарушается течение биоэнергетических процессов гельминтов. Лечебный эффект отмечается при аскаридозе, некаротозе, стронгилоидозе, частично — при анкилостомидозе. Назначают при гельминтозах однократно перед сном: взрослым по 150 мг, детям — по 2,5 мг/кг. При необходимости повторяют лечение через 1 неделю. Придерживаться специальной диеты не нужно.

Левамизол повышает общую сопротивляемость организма, а также может быть использован как средство для иммунотерапии. Левамизол избирательно стимулирует регуляторную функцию Т-лимфоцитов, может выполнять функцию иммуномодулятора, способного усиливать слабую реакцию клеточного иммунитета и ослаблять сильную, но не действовать на нормальную.

Наиболее изучено применение левамизола как иммуностропного средства при ревматоидном артрите. Действует он при продолжительном использовании, эффект развивается медленно (не ранее 3-го месяца). Употребляют препарат внутрь в суточной дозе 150 мг, приём ежедневный. Иногда назначают прерывистые курсы (по 3 дня в неделю). Терапевтический эффект также отмечается у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, получавших по 150 мг препарата в день; у больных хроническим гломерулонефритом и пиелонефритом, принимавших левамизол по 150 мг 3 раза в неделю. Включение левамизола (2-2,5 мг/кг в сутки на протяжении 3 суток с перерывами у 5-6 суток; всего 2-4 курса) в комплексную противоязвенную терапию положительно влияет на клиническое течение и рубцевание язвы двенадцатиперстной кишки. Больным токсоплазмозом со вторичной иммунной недостаточностью назначают левамизол по 150 мг 3 дня подряд с перерывом в 1 неделю между циклами, всего — 2-3 цикла.

Использовать левамизол целесообразно при снижении активности Т-звена иммунитета. При превышении рекомендованных доз возможно не иммуностимулирующее, а иммунодепрессивное действие препарата, причем в некоторых случаях — и при низких дозах.

Побочное действие. При повторном использовании могут наблюдаться головная боль, нарушение сна, повышение температуры тела, изменение вкусовых ощущений, диспептические явления, обонятельные галлюцинации, аллергические кожные реакции, агранулоцитоз. В процессе лечения левамизолом следует периодически (не реже, чем каждые 3 недели) проводить контрольные анализы крови. Препарат противопоказан, если через 10 часов после первого его приёма в дозе 150 мг количество лейкоцитов оказывается ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ (или количество нейтрофильных гранулоцитов уменьшается до $1 \times 10^9/\text{л}$).

Форма выпуска: таблетки по 0,05 или 0,15 г

Ликопид. По химической природе это глюкозаминилмурамил дипептид (ГМДП). Действующее вещество ликопида (ГМДП) является универсальным компонентом бактериальной стенки и естественным стимулятором иммунной системы. Ликопид стимулирует все звенья иммунной системы, но в первую очередь — макрофагально-фагоцитарное, поражение которого играет ведущую роль в патогенезе хронических инфекций.

При введении ликопида активируется поглощение и разрушение патогенных микроорганизмов фагоцитами, передача информации о микробах другим иммунокомпетентным клеткам, распознавание и уничтожение инфицированных вирусами клеток. За счет синтеза активированными макрофагами цитокинов активируется Т-клеточное звено иммунитета и продукция защитных антител (сывороточных Ig и секреторного IgA слизистых). Ликопид индуцирует синтез интерферона, одного из основных факторов, обеспечивающих противовирусный и противоопухолевый иммунитет, а также нормализует сниженный уровень лейкоцитов крови. В результате многократно повышается стойкость к патогенным бактериям, вирусам, грибам, происходит стимуляция процессов регенерации и лейкопоэза.

У детей ликопид используется только в виде таблеток по 1 мг, а у взрослых — в виде таблеток по 10 мг. При лечении хронических инфекций дыхательных путей и гнойных инфекций кожи у детей возрастом от 1 до 16 лет ликопид применяют в дозе 1 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 10 суток. При лечении герпетических инфекций всех локализаций у детей возрастом от 1 до 16 лет — по 1 мг 3 раза в сутки внутрь на протяжении 10 суток. При лечении хронических вирусных гепатитов В и С у детей возрастом от 1 до 16 лет — по 1 мг 3 раза в сутки внутрь на протяжении 20 суток. При длительном течении инфекций у новорожденных (пневмонии, энтероколиты, сепсис, послеоперационные осложнения и др.) ликопид применяют по 0,5 мг внутрь 2 раза на сутки на протяжении 7-10 суток.

Серьезных **побочных эффектов** при лечении ликопидом не выявлено. Не рекомендуется использовать препарат в острой фазе воспаления с высокой лихорадкой.

Форма выпуска: таблетки по 1 мг и 10 мг; по 10 таблеток в блистерной упаковке.

Полиоксидоний. По химической природе это сополимер N-ОКСУ-1,4-этилен-пиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этилен-пиперазиний бромид. Препарат представляет собой лиофилизированную пористую массу с желтоватым оттенком, хорошо растворимую в воде и новокаине.

Стимулирует механизмы иммунной защиты (через активацию фагоцитоза и антителообразования), повышая стойкость организма к бактериальным и вирусным инфекциям.

Восстанавливает иммунные реакции при тяжелых формах иммунодефицитных заболеваний, в т.ч. вследствие старения, поражения ионизирующим излучением, терапии стероидами, цитостатиками, а также при опухолевом процессе.

Проявляет определенные дезинтоксикационные свойства. Препарату присущи антиоксидантная и мембранопротекторная активность. Характеризуется пролонгированным действием. Полиоксидоний хорошо сочетается с разными

группами лечебных средств (антибиотиками, противовирусными, противоопухолевыми, антигистаминными, бронхолитическими, гормональными препаратами и др.).

Полиоксидоний не влияет на метаболизм других лечебных веществ. Безопасен при использовании, не вызывает аллергических и других побочных реакций.

Полиоксидоний хорошо всасывается и распределяется в тканях при внутримышечном и подкожном введении. В организме разрушается и выводится двуфазно преимущественно почками: период полувыведения в быстрой фазе — 1,5 часа, в медленной — 84 часа.

Препарат более эффективен, если его применять в сочетании с традиционными методами лечения.

Препарат назначают взрослым внутримышечно в дозе 6 мг 2 раза в неделю курсом 5-10 инъекций. При необходимости курс лечения может быть повторен многократно с интервалом от 1 до 6 месяцев между курсами. Перед инъекцией препарат растворяют в 1-2 мл изотонического раствора хлорида натрия, дистиллированной воды или 0,25-0,5% раствора новокаина. Раствор полиоксидония длительному хранению не подлежит.

При острых воспалительных заболеваниях: стартовая инъекция составляет 12 мг, а далее — по 6 мг 2 раза в неделю. Курс — 5-10 инъекций.

При хронических воспалительных заболеваниях: по 6 мг 2 раза в неделю курсом до 10-15 инъекций.

У больных урогенитальными инфекциями: по 6 мг 3 раза в неделю в/м в сочетании с антибиотиками. Курс лечения — 10-15 инъекций.

При хроническом рецидивирующем герпесе: по 6 мг в/м в сочетании с ацикловиром и препаратами интерферонов. Курс лечения — 15 инъекций: первые 5 инъекций через день, следующие пять — 2 раза в неделю, последние пять — 1 раз в неделю.

У онкологических больных:

- для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли по 6 мг два раза в неделю, курс 2-3 месяца;
- на фоне химиотерапии для снижения иммунодепрессивного влияния цитостатиков по 6-12 мг через 2 дня в курсовой дозе не менее 60 мг;
- для коррекции иммунной недостаточности после химио- и радиационной терапии показано длительное использование полиоксидония (от 2-3 месяцев до года) по 6-12 мг один раз в неделю;
- для снижения гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств у онкологических больных полиоксидоний назначают в дозе 6-12 мг за 3-18 часов до введения базисных препаратов.

Возможна болезненность в месте введения препарата. Для ее предупреждения необходимо растворить препарат в 0,25-0,5% растворе новокаина при отсутствии индивидуальной повышенной чувствительности к последнему.

Противопоказания — беременность.

Форма выпуска: ампулы из нейтрального стекла, которые содержат 0,003 г (для детей) или 0,006 г (для взрослых) препарата.

Галавит — новое синтетическое иммуномодулирующее средство. Подобно предыдущим препаратам, основными мишенями действия галавита являются антителогенез и фагоцитоз. При использовании данного средства отмечается усиление синтеза иммуноглобулинов класса G и повышение их аффинности к эпитопам патогена. Наиболее вероятно, повышение аффинитета антител обусловлено, в первую очередь, усилением процессов фагоцитоза, что приводит к трансформации незавершенного фагоцитоза в заверченный и к повышению качества антигенной презентации. Отличительной чертой галавита является регуляторное воздействие на пролиферацию естественных киллеров и Т-лимфоцитов за счёт стимуляции синтеза интерферонов α и γ .

При острых кишечных инфекциях препарат применяется в однократной дозе 0,2 г в/м, а затем — по 0,1 г в/м 1 раз в день №2-3. При хроническом и рецидивирующем фурункулезе на протяжении первых 3-х суток галавит вводят по 0,1 г в/м ежедневно, а в дальнейшем — по 0,1 г через день № 20-25. При урогенитальной инфекции рекомендуется следующий режим дозирования препарата: на протяжении острого периода по 0,2 г в сутки, а затем — по 0,1 г 1 раз в три дня №15-25. При гнойном перитоните и других тяжёлых гнойно-септических осложнениях галавит применяют в суточной дозе 0,1 г №5-10, а в восстановительном периоде — по 0,1 г 1 раз в 3 суток. В зависимости от индивидуальных особенностей больного и специфики клинической картины дозы препарата и режим его введения могут несколько варьировать.

Побочные реакции: возможны аллергические реакции на препарат, которые встречаются достаточно редко.

Форма выпуска: флаконы (№5), содержащие по 0,1 г лиофилизированного порошка, а также ректальные суппозитории по 0,1 г №10.

Имунофан. Имунофан — аринил-альфа-аспарил-лизил-валил-тирозил-аргинин-гексапептид с молекулярной массой 836 D. Прозрачная, бесцветная жидкость без запаха.

Имунофан полностью всасывается из места инъекции и быстро расщепляется до аминокислот, которые входят в его состав. Препарату присуще выраженное иммунорегулирующее, детоксикационное, гепатопротекторное действие. Он вызывает инактивацию перекисных и свободнорадикальных соединений. Фармакологическое действие этого пептидного иммунооксидредуктанта базируется на достижении коррекции иммунной и антиоксидантной систем организма.

Применяют у взрослых и детей для профилактики и лечения иммунодефицитных заболеваний разной этиологии.

Имунофан назначают подкожно или внутримышечно по 1,0 мл 1 раз сутки. Курсовое количество инъекций определяется в зависимости от патологии, состояния больного, характера базисного лечения.

При лечении онкологических больных по схеме радикального комбинированного лечения (химиолучевая терапия и операция) препарат используется через день курсом в 3-5 инъекций перед химио-лучевой терапией и через день курсом в 2-3 инъекции перед операцией с последующим продолжением курса с тем же интервалом.

У больных с распространенным опухолевым процессом (III-IV стадии) различной локализации препарат вводится через день, курс лечения 5-7 инъекций с перерывом 20 дней и повторением курса 2-3 раза.

При оппортунистических инфекциях (цитомегаловирусная и герпетическая инфекция, токсоплазмоз, хламидиоз, пневмоцистоз, криптоспоридиоз) препарат вводят с интервалами 2 суток, курс лечения — 10-15 инъекций.

При хроническом вирусном гепатите и хроническом бруцеллезе имунофан используют 1 раз в 3 суток, курс лечения — 8-10 инъекций, для предупреждения рецидива следует проводить повторные курсы через каждые 4-6 месяцев.

При дифтерии - 1 раз в сутки, курс лечения 8-10 инъекций. При дифтерийном бактерионосительстве — 1 раз в 3 суток курсом в 3-5 инъекций.

При лечении тяжелых ожогов с проявлениями токсемии, септикотоксемии, у хирургических больных с септическим эндокардитом и гнойно-септическими осложнениями, а также при длительно не заживающих ранах конечностей — 1 раз в сутки, курс лечения — 7-10 инъекций, при необходимости курс следует продлить до 20 инъекций.

При бронхообструктивном синдроме, холецисто-панкреатите, ревматоидном артрите препарат вводится 1 раз в 3 суток, курс лечения — 8-10 инъекций, при необходимости курс следует продлить до 20 инъекций с тем же интервалом между введениями препарата.

При лечении псориаза имунофан вводят с интервалами в 1 день, курс лечения — 8-10 инъекций.

Противопоказания: беременность, осложненная реус-конфликтом.

Форма выпуска: ампулы, содержащие 1,0 мл 0,005% раствора препарата (по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке).

Индукторы синтеза эндогенного интерферона (интерферогены)

Полудан (*Poludanum*). Полиаденил-уридилловая кислота. Препарат имеет интерфероногенную активность и проявляет противовирусное действие. Используют у взрослых при вирусных заболеваниях глаз. Назначают в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву. Раствор готовят, разводя 200 мкг порошка в 2 мл дистиллированной воды. Закапывают при конъюнктивитах и поверхностных кератитах 6-8 раз в день в конъюнктивальный мешок. При уменьшении воспалительного процесса число инсталляций сокращают до 3-4 в день. Для субконъюнктивальных инъекций растворяют 200 мкг препарата в 1 мл стерильной воды для инъекций и вводят по 0,5 мл (100 мкг) под конъюнктиву ежедневно или через день. Курс лечения включает 15-20 инъекций.

Форма выпуска. В ампулах по 200 мкг.

.*

Циклоферон — препарат, который при поступлении в организм приводит к существенному повышению продукции эндогенного интерферона. Результатом такого эффекта является усиление клеточного звена иммунитета. Препарат применяют при инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, в частности, в случае разнообразных вирусных инфекций (вирус простого герпеса, опоясывающий лишай, Эпштейна-Барр вирус, ЦМВ, аденовирус). Кроме того, циклоферон можно применять как вспомогательное средство при лечении ИДЗ, в основе которых лежит дефект клеточного звена иммунитета.

Преимущество циклоферона по сравнению с препаратами интерферонов состоит в более мягком действии (лучшей переносимости) и отсутствии угнетающего эффекта на синтез эндогенного интерферона. Схема назначения препарата следующая: по 2 мл в/м на протяжении первых 2-х суток, а потом — по 2 мл в/м через день №10-12. При необходимости продолжительного применения целесообразно использование таблетированных форм препарата.

Противопоказания. Противопоказания к применению циклоферона такие же, как и для препаратов интерферонов.

Форма выпуска. В ампулах 12,5% по 2 мл, а также в таблетках по 0,15 г.

Амиксин. Данный препарат является пероральным индуктором эндогенного интерферона пролонгированного действия. Показания к применению амиксина такие же, как и для препаратов интерферонов. Обобщенная схема применения амиксина: 125 мг дважды в день на протяжении первого дня приема, а потом — по 125 мг через день курсом продолжительностью несколько недель (в зависимости от природы болезни).

Побочное действие и противопоказания аналогичны таковым у препаратов интерферонов.

Форма выпуска. Выпускается в таблетках по 125 мг.

3. Иммуотропные препараты рекомбинантного происхождения

3.1. Препараты интерферонов

Интерфероны обладают противовирусным, антибактериальным, антипролиферативным, противоопухолевым, а также иммуномодулирующим и радиопротекторным эффектом, играя контрольно-регуляторную роль в процессах поддержания иммунологического гомеостаза.

Сегодня известно более двух десятков интерферонов (ИФН). Их можно разделить на 3 класса с учетом разных индукторов синтеза, клеток-продуцентов и функциональной характеристики. Тем не менее, все интерфероны сохраняют основную функцию — поддержание нуклеинового гомеостаза организма путем непосредственной защиты от экспрессии инородного генетического материала.

С одной стороны, ИФН стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров, экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости; с другой — угнетают образование антител, развитие анафилактического шока и гиперчувствительности немедленного типа, а также пролиферацию лимфоцитов, иммунные реакции против трансплантата.

Менее изучен вопрос существования обратной связи, т.е. влияние иммунитета на систему ИФН. Аргументами существования такой связи служат хорошо известные факты резкого снижения интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов, полученных от больных со сниженной иммунореактивностью (например, при онкологических и аутоиммунных болезнях, во время рецидивов инфекционных хронических заболеваний).

Синтез ИФН, как и антител, требует специальной индукции. Индукторы синтеза ИФН разнообразны. Наиболее активные из них — молекулы РНК (участки, которые реплицируются или транскрибируются) генома РНК-содержащих вирусов или их имитаторы [сополимеры]). К индукторам ИФН относятся также эндотоксины бактерий или простые химические вещества типа мегасина, поли-А — поли-У.

Существуют и широко используются в клинической практике многочисленные медицинские препараты ИФН — **естественные** (ИФН первого поколения) и **рекомбинантные** (ИФН второго поколения).

1. Естественные ИФН:

- α (человеческий лейкоцитарный ИФН) — эгиферон;
- β (человеческий фибробластный ИФН) — ферон;
- γ (человеческий иммунный интерферон) — ИФН- γ .

2. Рекомбинантные ИФН:

- a_{2a} — реаферон, реальдирон, вилферон, роферон;
- a_{2b} — интрон-А, инрек, лаферон;
- a_{2c} — берафор;
- β — бета-ферон;

• γ — гамма-ферон, имукин, интерферон-лаген.

Спектр заболеваний, при которых показано использование ИФН, представлен тремя большими группами: вирусными инфекциями, онкологическими заболеваниями и другими формами патологии.

Среди вирусных инфекций наиболее изучены (тысячи наблюдений) различные герпетические поражения (кератиты и кератоконъюнктивиты, герпес гениталий, опоясывающий лишай), менее изучено применение препаратов при острых и хронических вирусных гепатитах, гриппе и других ОРВИ.

ПРЕПАРАТЫ α -ИНТЕРФЕРОНА

РЕАФЕРОН (Россия) (человеческий рекомбинантный ИФН- a_{2a}). Препарат реаферон получен при культивировании бактериального штамма *Pseudomonas sp.*, содержащего в генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена ИФН- a_2 человека. Реаферону присущи антивирусная, противоопухолевая, иммуномодулирующая активность. При длительном употреблении у отдельных больных появляются антитела к реаферону, что снижает эффективность препарата. При местном применении он не попадает в кровь, при распылении в дыхательных путях определяется в легочной ткани и в очень незначительном количестве — в крови. Препарат выводится, главным образом, через почки.

Реаферон выпускается в виде лиофилизированного порошка в ампулах по $1 \cdot 10^6$ МЕ для внутримышечного, субконъюнктивального и местного применения. Реаферон рекомендуется взрослым и детям при остром лимфобластном лейкозе, ювенильном папилломатозе у детей, а также взрослым при злокачественных заболеваниях, остром и хроническом активном вирусном гепатите В, рассеянном склерозе, вирусных заболеваниях глаз.

Дозирование. Назначается при вирусных герпетических поражениях — по 1 млн МЕ 10 раз на курс, при хроническом гепатите В — 3 млн МЕ по 10-15

инъекций курсами с интервалами в 1 месяц, при злокачественных опухолях (рак мочевого пузыря, лейкоз и др.) доза увеличивается до 10 млн МЕ. Препарат вводится внутримышечно.

Побочное действие: озноб, повышение температуры, утомляемость, головная боль, диспептические явления, кожные высыпания и зуд, лейко- и тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов в крови.

Противопоказания: аллергические заболевания. В связи с пирогенностью препарата при сердечно-сосудистых заболеваниях его следует применять под контролем ЭКГ.

ВИФЕРОН (Россия) (человеческий рекомбинантный ИФН- α_{2a}). Новая врачевная форма человеческого рекомбинантного ИФН- α_{2a} в виде суппозиторий. Выпускается в виде свечей, содержащих 200 и 400 МЕ ИФН на 1 г основы (соответственно виферон-1 и виферон-2) и мембраностабилизирующие добавки.

Показания:

— инфекционно-воспалительные заболевания в неонатальном периоде у доношенных и недоношенных новорожденных (инфекционные заболевания ЦНС, пневмонии, омфалит, конъюнктивиты).

— гепатиты В, С, D у детей и взрослых;

— гломерулонефриты у детей и взрослых (особенно те, которые ассоциируются с герпетической и цитомегаловирусной инфекциями): по 2 суппозитория в сутки с 12-часовым интервалом на протяжении 10 суток, потом — 3 раза в неделю на протяжении 6-12 месяцев;

— герпес, хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция у детей и взрослых (дозы и способ использования: детям до 7 лет — виферон-1, детям после 7 лет и взрослым — виферон-2);

— пневмонии и инфекционные заболевания ЦНС: по 2 суппозитория в сутки с 12-часовым интервалом ежедневно на протяжении 5 суток, 2-3 курса с перерывом по 5 суток;

— хронические активные гепатиты В, С, и D у детей: по 2 суппозитория в день с 12-часовым интервалом ежедневно на протяжении 10 суток, потом — по 2 суппозитория в день с 12-часовым интервалом 3 раза в неделю на протяжении 6-12 месяцев.

Проводятся исследования виферона у беременных с инфекционно-воспалительной патологией с целью снижения заболеваемости и смертности новорожденных.

Противопоказания: отсутствуют.

Побочного действия не выявлено.

РОФЕРОН-А (человеческий рекомбинантный ИФН- α_{2a}). Препарат роферон-А получен путём рекомбинантной ДНК-технологии с использованием бактериальных штаммов *E. coli*, содержащих встроенный методом генной инженерии ген, который кодирует интерферон.

Основной эффект препарата — противоопухолевое действие, которое проявляется в способности тормозить *in vitro* пролиферацию многих линий человеческих опухолевых клеток. Это явление характеризуется определенной степенью видоспецифичности.

По многим своим характеристикам роферон-А близок к реаферону. Препарат предназначен для внутримышечного и подкожного введения. Форма выпуска — флаконы-ампулы с порошком, содержат по $3 \cdot 10^6$, $9 \cdot 10^6$ и $18 \cdot 10^6$ МЕ активности.

Роферон-А рекомендуется для лечения ассоциированной с СПИДом саркомы Капоши, меланомы, волосатоклеточного лейкоза, активной формы хронического гепатита В.

Побочные эффекты. У большинства больных, получающих роферон-А, отмечается гриппоподобный синдром, характеризующийся повышенной утомляемостью, повышением температуры, ознобом, снижением аппетита, головной болью, миалгиями и артралгиями, гипергидрозом. Эти проявления частично симаются парацетамолом, а также при уменьшении дозы роферона-А. Из расстройств желудочно-кишечного тракта отмечаются потеря аппетита, тошнота. Нарушения гемопоэза состоят в транзиторной лейкопении, которая в некоторых случаях вынуждает уменьшить дозу роферона-А. Изредка отмечается тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина и гематокрита. Гематологические сдвиги нормализуются на протяжении 7-10 суток после отмены препарата.

Противопоказания. Гиперчувствительность к роферону-А и другим препаратам ИФН, тяжелые заболевания сердца, тяжелые болезни печени и почек, эпилепсия и различные функциональные нарушения ЦНС.

ВИЛФЕРОН (человеческий рекомбинантный ИФН- a_{2a}). Препарат вилферон получен при индукции вирусом Сендай секреторной активности суспензионной культуры лимфобластных клеток человека *Namalwa* и является комбинацией подтипов ИФН- α человека, стабилизированных человеческим альбумином плазмы в растворе с трис-глициновым буфером. Активным компонентом препарата является человеческий лимфобластный ИФН.

Предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Форма выпуска — флаконы объемом 3 мл с активностью вилферона $3 \cdot 10^6$ и $10 \cdot 10^6$ МЕ. Используется при диссеминированных формах рака. Вводится внутривенно капельно (1 инфузия — 6 г) в сочетании с в/м введением по $0,5 \cdot 10^6$ МЕ. Продолжительность курса — до 5 недель.

При хроническом лимфолейкозе препарат дозируют, исходя из расчета $1-7 \cdot 10^6$ МЕ на $1m^2$ поверхности тела. Препарат имеет дозозависимую токсичность, связанную с развитием гриппоподобного синдрома.

ЛАФЕРОН (Украина) (человеческий рекомбинантный ИФН- a_{2b}) является препаратом, полученным с применением фагозависимой генно-инженерной биотехнологии. Лаферон, подобно естественному лейкоцитарному интерферону, имеет три основных вида биологической активности: иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую. Препарат может быть применён в комплексной терапии взрослых и детей при:

- острым и хроническом вирусном гепатите В;
- острых вирусных, бактериальных и смешанных инфекциях у грудных детей;
- острых и хронических септических заболеваниях вирусной и бактериальной природы, включая диссеминированные формы острого и хронического сепсиса;

- герпетических инфекциях разнообразной локализации: опоясывающем лишае, множественных герпетических высыпаниях, генитальной герпетической инфекции, герпетических кератокоњунктивитах и кератоувеитах;
- папилломатозе гортани;
- рассеянном склерозе;
- злокачественных опухолях

При ОРВИ у детей лаферон применяют по 4-6 капель в каждый носовой ход 3-6 раз в день на протяжении 3-5 суток. При ОРВИ у взрослых препарат вводится по 0,25 мл раствора (100 тыс. МЕ/мл) в каждый носовой ход 6-8 раз в день. В случае гнойно-септических заболеваний целесообразной является такая схема введения препарата: в/в по 2-4 млн МЕ 1 раз в сутки в общей дозе 12-16 млн. МЕ на курс. Лечение опоясывающего лишая: ежедневно 1 млн МЕ в/м и 2 млн МЕ в 5 мл физиологического раствора п/кж в несколько точек вокруг зоны высыпания. Продолжительность лечения 5-7 суток. Генерализованные кожные высыпания *Herpes simplex* 1: ежедневное в/м или п/кж (вокруг очагов) введение препарата в дозе 2 млн МЕ. При рассеянном склерозе рекомендуют применять лаферон в/м по 1 млн МЕ 2-3 раза в сутки 10-15 суток, а потом — по 1 млн МЕ 1 раз в сутки на протяжении полугода.

Побочное действие. При инъекционном применении лаферона в дозах 3 млн МЕ и выше некоторых лиц может кратковременно знобить, однако повторные инъекции переносятся спокойнее. При продолжительных курсах иногда отмечается лейко — и тромбоцитопения, устраняемые уменьшением дозы.

Противопоказания. Продолжительное применение лаферона в высоких дозах (3 млн. МЕ и выше) противопоказано при аллергических заболеваниях, а также при беременности.

Форма выпуска. Лиофильно высушенный порошок в ампулах; активность в каждой ампуле 1 млн. МЕ или 3 млн. МЕ.

ИНТРОН-А (человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha_2\beta$). Препарат интрон-А получен путём рекомбинантной ДНК-технологии с использованием бактериальных штаммов *E. coli*, содержащих встроенный генно-инженерным путем ген, который кодирует интерферон.

Препарат проявляет противовирусное действие против вируса гепатита С, риновирусов, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа и др. Как и другие препараты ИФН- α , интрон-А проявляет иммуномодулирующее действие.

Препарат предназначен для внутримышечного и подкожного (на воде для инъекций), а также для внутривенного введения (на изотоническом растворе NaCl). Форма выпуска — флаконы с порошком, содержащие по $1 \cdot 10^6$, $3 \cdot 10^6$ и $10 \cdot 10^6$ МЕ.

Интрон-А рекомендуется для лечения волосатоклеточного лейкоза, множественной рецидивирующей миеломы у пациентов, нечувствительных ко всем видам химиотерапии, а также саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом.

Побочное действие. Во время приёма препарата может развиваться гриппоподобный синдром: астения, повышение температуры, гипергидроз, озноб, отсутствие аппетита, миалгии, артралгии и головные боли. Эти симптомы частично симаются

парацетамолом. У отдельных пациентов возникают сухость кожи, зуд, ломкость и умеренное выпадение волос. Другие расстройства: ринорея, стоматит, фарингит, нарушение гемокоагуляции, расстройства зрения, грудная боль, судороги в ногах.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату и его составляющим компонентам, в первую очередь, к самому ИФН, тяжелые заболевания сердца, почек и печени, различные варианты депрессии кровообразования, эпилепсия.

БЕРОФОР (человеческий рекомбинантный ИФН- α_2c). Препарат бирофор изготовлен путём рекомбинантной ДНК-технологии с использованием бактериальных штаммов *E. coli*.

Бирофор препятствует репликации вирусов и ингибирует *in vitro* пролиферацию широкого спектра опухолевых клеток. Препарату присуще иммунорегулирующее действие, проявляющееся активацией естественных киллеров и увеличением экспрессии поверхностных рецепторов на иммунокомпетентных клетках.

Препарат предназначен для внутримышечного, подкожного введения и местного использования в виде капель для глаз. Форма выпуска — флаконы, содержащие по 15 мкг сухого вещества (активность $5 \cdot 10^6$ МЕ, упаковка содержит 5, 50 или 100 флаконов) и по 6 мкг сухого вещества (активность $2 \cdot 10^6$ МЕ, упаковка содержит 5 или 50 флаконов).

Бирофор рекомендуется для лечения волосатоклеточного лейкоза, папилломатоза гортани, Herpes zoster и герпетического кератита.

Взаимодействие с другими препаратами. Одновременно с бирофором нельзя вводить γ -глобулин. Перерыв между курсом бирофора и введением γ -глобулинов должен быть не менее 3-х недель. Гриппоподобное действие бирофора может быть ингибировано ацетилсалициловой кислотой.

Побочное действие. Гриппоподобный синдром в виде повышенной утомляемости, отсутствия аппетита, дурноты, рвоты, головной боли, озноба, затуманивания сознания, мышечных болей. Нередко, особенно в первые дни лечения, повышается температура тела.

ЭГИФЕРОН (Венгрия) (человеческий лейкоцитарный ИФН- α). Препарат эгиферон получен в результате обработки лейкоцитов крови человека очищенным вирусом Сендай и является смесью подтипов ИФН- α (продуктов более чем 20 генов). Это обуславливает широкий спектр его биологического действия. В отличие от предыдущих препаратов, данное средство содержит не рекомбинантный, а естественный интерферон.

Эгиферон проявляет антивирусную, противоопухолевую и иммуномодулирующую активность. Препарат дозозависимо увеличивает опосредованную антителами-активность естественных киллеров, человеческих лимфоцитов. Препарат предназначен для в/м инъекций и местного использования, но непригоден для внутривенного введения. Форма выпуска для инъекционного введения — ампулы по $3 \cdot 10^6$ МЕ, для местного использования (наносят на кожу и на глаза) в виде водной мази.

Рекомендован при вирусных инфекциях:

- герпетических заболеваниях роговицы, губ и половых органов, гингивостоматитах;

- опоясывающем лишае, остром и хроническом вирусном гепатите В, при папилломах;
- лимфопролиферативных заболеваниях.

Побочное действие. После введения эгиферона возможно ощущение дурноты, ухудшение общего самочувствия, повышение температуры. При продолжительном введении больших доз эгиферона (около $10\text{-}20 \cdot 10^6$ МЕ в день) может наблюдаться транзиторная тромбоцитопения, анемия, ферментативная недостаточность. Возможно развитие аллергических реакций (по типу крапивницы).

Противопоказания: аллергические проявления, отмеченные ранее при терапии ИФН.

ПРЕПАРАТЫ β -ИНТЕРФЕРОНОВ

ФЕРОН (человеческий фибробластный ИФН- β). Препарат имеет широкий спектр антивирусной активности. Так, противовирусная активность ферона выявлена к *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *Polio*-, *Adenoviruses* и других вирусов. Препарат индуцирует синтез клетками противовирусных белков, ограничивающих распространение вируса в организме. При вирусном гепатите антивирусная активность ферона в 6 раз превышает таковую ИФН- α_2 .

Ферону присуще четкое противоопухолевое действие, которое реализуется через цитостатические механизмы (ингибирование синтеза ДНК в опухолевых клетках, пролонгация клеточного цикла, угнетение синтеза белка), а также иммунорегуляторный эффект (усиление активности естественных киллеров, фагоцитоза, Т-клеточной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности).

Препарат предназначен для внутривенного введения и местного применения. Форма выпуска — флаконы, содержащие по $1 \cdot 10^6$ МЕ и $3 \cdot 10^6$ МЕ.

При введении ферона иногда возникают аллергические проявления в виде сыпи и зуда. При этом препарат отменяют. При приёме препарата могут возникать лейкопения, тромбоцитопения, эритропения. Иногда повышается уровень некоторых печеночных ферментов (щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы), появляется альбуминурия.

Может наблюдаться ухудшение общего состояния больного, проявляющееся в виде повышения температуры (снимается введением жаропонижающих средств), ознобом, апатией.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ферону или бычьему сывороточному альбумину, а также к вакцинальным препаратам.

3.2. Препараты колониестимулирующих факторов

Нейпоген (филграстим) — негликозилированный рекомбинантный колониестимулирующий фактор гранулоцитов человека. Препарат вызывает значительное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови и небольшое увеличение уровня моноцитов. Действует на протяжении 24 часов после введения. Степень повышения количества нейтрофилов в крови при применении нейпогена прямо зависит от дозы препарата. Данное иммуностропное средство используют

при абсолютных нейтропениях различного генеза — при гипо- и апластических анемиях аутоиммунного характера, при цитостатической терапии злокачественных опухолей и лейкозов, в случае угнетения миелопоэза токсического характера (эндо- или экзогенными токсинами). При цитотоксической терапии нейпоген рекомендуют применять в дозе 5 мкг (0,5 млн ЕД)/кг массы тела 1 раз в сутки. У больных, получающих миелоабластивную терапию с последующей трансплантацией красного костного мозга, — 10 мкг/кг/сутки в виде в/в инфузии на протяжении 30 минут. У больных, которым проводится мобилизация клеток предшественников гемопоэза в периферической крови, рекомендованная доза препарата может составлять 10 мкг/кг в сутки подкожно или путем непрерывного внутривенного введения на протяжении 24 часов 6 суток подряд.

Побочное действие. При применении нейпогена развивается гриппоподобный синдром, психомоторное возбуждение, повышение судорожной готовности, артериальная и внутричерепная гипертензия. При передозировке возможно развитие лейкомоидной реакции.

Противопоказания. Эпилепсия, повышенная судорожная готовность, беременность, лактация, гидроцефалия, состояния, сопровождающиеся повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, нестабильная стенокардия, высокая артериальная гипертензия, лейкомоидные реакции в анамнезе.

Форма выпуска. Выпускается во флаконах (150 мкг, 300 мкг, 400 мкг) по 1 штуке в упаковке.

Лейкомакс (молграмостим) — рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор. По сравнению с нейпогеном имеет более широкий спектр действия. Под влиянием лейкомакса интенсифицируется образование не только нейтрофилов, но и моноцитов и частично — Т-лимфоцитов. Препарат способен усиливать экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса на макрофагах, что сопровождается улучшением условий антигенной презентации, а также повышать продукцию антител. Кроме того, лейкомакс оказывает выраженное влияние на функциональную активность зрелых макрофагов (усиление фагоцитоза, цитотоксичности). Таким образом, препарат имеет довольно широкий диапазон иммуностимулирующей активности.

Максимальная суточная доза лейкомакса составляет 10 мкг/кг массы тела. При цитостатической терапии применяется в дозе 5-10 мкг/кг массы тела в сутки №7-10. При апластической анемии препарат вводят подкожно в дозе 3 мкг/кг 1 раз в сутки №10-12. Больным с лейкопениями, связанными с инфекционными заболеваниями, лейкомакс применяется подкожно в дозе от 1 до 5 мкг/кг 1 раз в сутки.

Побочное действие и противопоказания аналогичны таковым у нейпогена.

Форма выпуска. Выпускается во флаконах в виде лиофилизированного порошка (150 мкг, 300 мкг, 400 мкг), в упаковке содержится 1 флакон.

Граноцит (ленограстим) - рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. По свойствам соответствует нейпогену.

3.3. Препараты эритропоэтинов

Эритрогим. Эритрогим для инъекций содержит рекомбинантный эритропоэтин человека, а также сывороточный альбумин человека. Это прозрачный бесцветный раствор во флаконах (ампулах).

Эритростим стимулирует образование эритроцитов, действует на поздние предшественники эритроцитов, являясь фактором терминального дифференцирования эритроидных клеток. Кроме того, препарат наделён иммуномодулирующей активностью.

Рекомбинантный эритропоэтин не отличается от естественного гликопротеинового гормона эритропоэтина человека как по биологической активности, так и иммунологически.

Дефицит эритропоэтина возникает у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), которым проводили гемодиализ; у больных с пересаженными почкам; в случае ЭПО-зависимой анемии или острой потери крови; анемии, связанной с химиотерапией рака; со СПИДом, радиационными поражениями.

Эритростим вводят внутривенно. Продолжительность введения не менее 2-х минут. Больным, получающим гемодиализ, препарат вводят в кровь через артериовенозную фистулу сразу после гемодиализа. Препарат нельзя вводить вместе с растворами других лечебных средств.

Начальная доза — 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. В процессе лечения необходимо следить за скоростью повышения гематокрита. При повышении гематокрита более 0,5% в неделю дозу не изменяют.

Если повышение гематокрита менее 0,5% в неделю, дозу увеличивают на 25 МЕ/кг через каждые четыре недели. Максимальная доза не должна превышать 200 МЕ/кг трижды в неделю.

Цель терапии — достижение уровня гематокрита 30-35% и возрастание уровня гемоглобина на 10-12%, после чего следует уменьшить последнюю дозу препарата наполовину и индивидуально подобрать ее для поддержания желательного уровня гематокрита и гемоглобина.

Для успешной терапии эритростимом следует ликвидировать у пациентов недостаток железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, дефицит которых часто возникает через 2 месяца после начала лечения эритростимом.

Должен проводиться контроль за уровнем артериального давления с использованием, при необходимости, антигипертензивных препаратов (периферических вазодилататоров).

Побочное действие — повышение артериального давления. При этом назначают антигипертензивные препараты или снижают дозу эритростима.

Противопоказания — беременность, лактация. Эритростим с осторожностью назначают при злокачественных опухолях, тромбоцитозе, эпилептиформных состояниях, гипертонической болезни и в случае повышенной чувствительности к альбуминам сыворотки крови.

При гемодиализе для предупреждения тромбообразования в диализаторе во время процедуры следует увеличить дозу гепарина.

Применение эритростима может привести к развитию гиперкалиеми; при этом назначают соответствующую диету.

Форма выпуска: по 500 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ или 10000 МЕ в ампулах или флаконах по 5 мл.

§3. Имунотропные препараты с иммуносупрессорной активностью

1. Цитостатики

Азатиоприн (*Azathioprinum*). Это антиметаболит пуринов, нарушающий синтез нуклеиновых кислот. По химическому строению и биологическому действию близок к меркаптопурину. Имеет цитостатическую активность и проявляет иммунодепрессивный эффект. В больших дозах (10 мг/кг) препарат угнетает функцию костного мозга, снижает пролиферацию гранулоцитов, вызывая лейкопению.

Применяют азатиоприн для угнетения реакций тканевой несовместимости при пересадке органов, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях — ревматоидном полиартрите, неспецифическом язвенном колите, системной красной волчанке, волчаночном нефрите, хроническом гепатите и др. При аутоиммунных заболеваниях, как правило, препарат назначается по 1,5-2 мг/кг в сутки, но в случае необходимости дозу повышают до 200-250 мг в сутки (в 2-4 приема). Продолжительность курса лечения зависит от тяжести заболевания.

Лечение азатиоприном должно проводиться под внимательным врачебным надзором. Необходимо следить за картиной крови. В первые 8 недель лечения следует ежедневно проводить полный анализ крови с подсчетом тромбоцитов. При уменьшении количества лейкоцитов до $4 \times 10^9/\text{л}$ дозу препарата уменьшают, а при уровне лейкоцитов $3 \times 10^9/\text{л}$ и ниже — его отменяют и назначают повторные переливания препаратов крови и стимуляторы лейкопоэза.

Побочное действие: головокружение, рвота, потеря аппетита, при продолжительном употреблении — токсичное поражение печени, возможна аллергическая реакция.

Противопоказан препарат при значительном угнетении гемопоэза с развитием лейкопении, тяжелых заболеваний печени, беременности.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г (50 мг) по 50 или 100 штук во флаконах.

Метотрексат (*Methotrexate*). Это аналог фолиевой кислоты по химическому строению, но по фармакологическому действию — её антагонист.

Метотрексат используют при аутоиммунных процессах, поскольку при этих условиях имеет место существенная гиперактивация Т- и В-систем иммунитета, повышение содержания комплемента, увеличение синтеза и секреции простагландинов и других провоспалительных агентов. Метотрексат, наряду с иммунодепрессивным эффектом, проявляет довольно заметную противоопухолевую активность. При сосудистых проявлениях аутоиммунной патологии, например, синдроме Рейно, метотрексат имеет преимущество перед другими иммунодепрессантами.

Препарат выпускается в таблетках по 2,5 мг и в ампулах по 0,005 (5 мг) для в/м или в/в введения (раствор готовят перед использованием). Учитывая то, что метотрексат угнетает функцию костного мозга, целесообразно периодически назначать стимуляторы лейкопоэза.

Противопоказания: беременность. Ограничивается применение в детородном периоде.

Побочные эффекты чаще возникают у людей с ожирением, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, в преклонном возрасте, на фоне сахарного диабета, при поражениях почек и печени.

Сульфасалазин (*Sulphasalazinum*). По химическому строению является азотистым соединением сульфопиридина с салициловой кислотой. Препарат проявляет антибактериальное действие относительно диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

Под влиянием сульфасалазина снижается аутоагрессивность патологического процесса, в ряде случаев уменьшается уровень аутоантител. Взаимопотенцирующий эффект дает сочетанное применение сульфасалазина и азатиоприна: к подобранной дозе сульфосалазина прибавляют азатиоприн (2-3 раза в день по 50 мг). Салазины применяют довольно длительно, улучшение состояния наступает лишь через 3-4 месяца непрерывного применения препарата.

Доза внутрь: в таблетках по 0,5 г 4 раза в день после еды на протяжении 4-6 недель на фоне потребления достаточно большого объема щелочного питья. При отсутствии эффекта можно изменить схему терапии: 1-я неделя — по 0,5 г 2 раза в день, 2-я неделя — по 1 г 2 раза в день, 3-я неделя и далее — по 1,5 г 2 раза в день.

Побочные явления: головокружение, рвота, головная боль; при лейкопении прием препарата следует прекратить.

Сульфосалазин противопоказан, если в анамнезе имели место токсико-аллергические реакции на сульфаниламиды.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г в упаковке по 50 штук.

Циклоспорин (*Cyclosporinum*). Препарат полипептидной природы, состоящий из 11 аминокислотных остатков. Циклоспорин удлиняет срок выживания различных аллогенных трансплантатов (кожи, почек, сердца и др.). Механизм действия циклоспорина А связан с избирательным и обратимым изменением функции лимфоцитов посредством угнетения синтеза и секреции лимфокинов (в частности ИЛ-2) и блокады их связывания со специфическими рецепторами. Обратимое угнетение продукции интерлейкина-2 приводит к угнетению дифференцирования и пролиферации Т-клеток, принимающих участие в отторжении трансплантатов, а также к снижению продукции других интерлейкинов.

Вводят препарат в/в или внутрь. Внутривенно вводят медленно (лучшее капельно) в изотоническом растворе NaCl или 5% растворе глюкозы. Начальная доза составляет при парентеральном введении 3-4 мг/кг в день, при употреблении внутрь — 10-15 мг/кг в день. Далее подбирают дозу, исходя из концентрации циклоспорина А в крови.

Побочные явления: нарушение функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия), гиперплазия дёсен, тромбоцитопения, задержка жидкости в организме, судороги.

Форма выпуска: раствор для перорального использования, содержащий 100 мг препарата в 1 мл; концентрат для в/в вливаний (ампулы по 1 или 5 мл, содержащие по 50 или 650 мг в 1 мл); капсулы, содержащие по 50 или 100 мг циклоспорина А. Концентрат циклоспорина для в/в введения разводят *ex tempore* изотоническим раствором NaCl или 5% раствором глюкозы в соотношении 1:20-1:100. Разбавленный раствор можно сохранять не больше 48 часов.

Лефлуномид (Арава, фирма Aventis Pharma Deutschland) — новый иммуносупрессорный препарат, обладающий селективным воздействием на активированные иммунокомпетентные клетки. По химической структуре лефлуномид является дериватом изоксазола. Основной механизм действия препарата связан с блокадой синтеза пиримидинов *de novo*. Как известно, активированные лимфоциты синтезируют пиримидины преимущественно *de novo*, что и обуславливает их высокую чувствительность к воздействию лефлуномида и селективность последнего. Иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты препарата включают блокаду эффектов ФНО- α , ингибирование продукции активных форм кислорода и угнетение хемотаксиса нейтрофилов. В последнее время лефлуномид широко используется в базисной терапии ревматоидного артрита в дозе 20 мг/сутки. В первые 3 дня лечения рекомендуют использование нагрузочной дозы — 100 мг/сутки. Клинический эффект проявляется через 4-12 недель приёма препарата.

К **побочным эффектам** лефлуномида относятся диарея и алопеция. Препарат **противопоказан** при беременности, поскольку установлен его тератогенный эффект.

Форма выпуска. Препарат выпускается в таблетках в блистерной упаковке по 100 мг (3 и 30 шт.) и 20 мг (30 шт.).

Инфликсимаб (Ремикейд, фирма Schering-Plough) - препарат моноклональных антител к ФНО- α . Известно, что именно ФНО- α является самым мощным провоспалительным цитокином, поэтому блокада его эффектов оказывает надёжное иммуносупрессорное действие. Препарат используется как средство базисной терапии при ревматоидном артрите, а также при сепсисе для устранения синдрома системного воспалительного ответа. При длительном применении эффективность инфликсимаба может несколько снижаться в связи с синтезом антител к компонентам препарата. Эта проблема решается путём одновременного использования небольших доз метотрексата.

К **побочным эффектам** инфликсимаба относятся головная боль, диарея, сыпь, инфекции (фарингиты, риниты, инфекции дыхательных путей и мочевого тракта).

Форма выпуска. Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка по 100 мг во флаконах для инфузий.

2. Препараты глюкокортикоидов

Преднизолон (*Prednizolonum*). Преднизолон является дегидрированным аналогом гидрокортизона. Кортикостероиды ингибируют активность Т-лимфоцитов относительно продукции ИЛ-2, что обуславливает невозможность дальнейшего течения иммунной реакции. Преднизолон снижает общее количество лимфоцитов и моноцитов, а также ослабляет ответ мононуклеаров в смешанной культуре лимфоцитов с аутологическими клетками, при этом не вызывает подобного эффекта с аллогенными клетками. Под влиянием преднизолон угнетается способность фиксировать макрофагами Fc-фрагменты IgG и осуществлять антителозависимый клеточно опосредованный цитолиз клеток

мишеней. Преднизолон в высоких концентрациях выключает из циркуляции цитотоксические Т-лимфоциты, а также циркулирующие В-лимфоциты.

Назначают внутрь в виде таблеток, начиная с 20-40 мг в день. В дальнейшем дозу снижают до 5-10 мг в день. Прекращать лечение следует постепенно уменьшая дозу. По завершению лечения следует ввести 1-2 раза кортикотропин.

Побочные эффекты: симптомокомплекс Иценко-Кушинга, гипергликемия, усиление выведение кальция и остеопороз, замедление процессов регенерации, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагический панкреатит, повышение свёртывания крови, ожирение, нарушение менструального цикла, нервные и психические нарушения.

Противопоказан препарат при тяжелых формах гипертонической болезни, беременности, острых психозах, нефритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, после недавно перенесенных операций, при сифилисе, активных формах туберкулеза (при отсутствии специального лечения), при сахарном диабете.

Форма выпуска: таблетки, содержащие 0,001 или 0,005 (1 и 5 мг) преднизалона.

Метилпреднизолон (*Methylprednisolonum*). Аналог преднизолона. По активности близок к нему, но практически не обладает натрийзадерживающей активностью, что обуславливает лучшую его переносимость. Как и преднизолон, содействует выводу из кровообращения лимфоцитов.

Противопоказания к назначению метилпреднизолона и возможные осложнения такие же, как и при применении других кортикостероидов.

Выпускается в виде таблеток по 0,004 г (4 мг) и по 0,016 г (16 мг), в растворимой форме (в виде натрия сукцината) — в ампулах по 0,02 и 0,04 г для взрослых и по 0,008 (8 мг) для детей (сухой порошок и ампулы с растворителем), а также в ампулах с готовым раствором по 40 мг в 1 мл. При бронхиальной астме назначают внутрь, начиная с 12-40 мг в сутки, поддерживающая доза — 4-12 мг в сутки. При ревматизме начинают с дозы 0,8-1,5 мг/кг, потом ее постепенно уменьшают. В острых случаях вводят в/м или в/в капельно взрослым в дозе 20-40 мг, детям — 8-16 мг, потом переходят на прием препарата внутрь. Раствор препарата при необходимости вводят в полость сустава (10-40 мг), в брюшную и плевральную полости (до 100 мг), под конъюнктиву (до 20 мг).

Дексаметазон (*Dexamethazonum*). Характерной особенностью химического строения дексаметазона является наличие в его молекуле атома фтора. По действию на организм он близок к другим глюкокортикоидам, но более активен, проявляет довольно сильное противовоспалительное и антиаллергическое действие.

Дексаметазон повышает количество плазматических клеток в культурах, стимулированных митогеном лаконоса. Препарат, блокируя продукцию ИЛ-2 и экспрессию ИЛ-рецепторов, препятствует ИЛ-2-опосредованной индукции пролиферации Т-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов под влиянием кортикостероидов также уменьшается, хотя и в меньшей мере, чем Т-клеток.

Показания к использованию в основном такие же, как и для других аналогичных препаратов. Применяют внутрь. Детям назначают в зависимости от возраста от 0,00025 г до 0,002 г (2 мг=4 таб.) в день в 3-4 приема. Лечение прекращают постепенно, как и при использовании других кортикостероидов, целесообразно в конце лечения назначить несколько инъекций кортикотропина.

Форма выпуска: таблетки по 0,0005 г (0,5 мг).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абелев Г.И.* Воспаление // Сорос, образ, журн. -1996. - Т. 10 - С. 28-32.
2. *Адо А.Д.* Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978. — 464 с.
3. *Альберте Б., Брей Д., Льюиз Дж.* Молекулярная биология клетки. — М.: Медицина, 1994. - 286 с.
4. *Беклемишев Н.Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция. — М.: Медицина, 1986. - 253 с.
5. *Белки иммунной системы:* под ред. Иванова В.Т. - М.: ИБХ, 1997. — 138 с.
6. *Белозеров Е.С. и др.* Иммунодефицитные состояния. — Алма-Ата.: Алатау, 1991.- 118 с.
7. *Белозеров Е.С., Змушко Е.И., Карабенков А.Ж., Исинова Т.Н.* Первичные и вторичные иммунодефицита. — Алма-Ата.: Алатау, 1999. — 152 с.
8. *Борисова А.М.* Проблемы иммунотерапии общей вариабельной иммунной недостаточности у взрослых. // Int. J. Immunogehab. — 1998. — №10. — С.118 -126.
9. *Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дмитрюк С.В. и др.* Справочник по иммунотерапии для практического врача. - СПб.: Диалог, 2002. — 478 с.
10. *Ю.Галактионов В.Г.* Иммунология: Учебн. пособ. — М.: РИЦМЭК. — 2000. — 488 с.
11. *Гриневич Ю.А., Чеботарёва В.Ф.* Иммунобиология гормонов тимуса. — К.: Здоров'я, 1989. - 145 с.
12. *Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. — СПб.: Политехника, 2001. - 249 с.
13. *И.Долгих В.Т.* Основы иммунологии: Учебное пособие. — М.: НГМА, 1998. - 202 с.
14. *М.Долгушин И.И.* Иммунология травмы. — Свердловск: Полиграф, 1990. — 208 с.
15. *Дранник Т.Н.* Клиническая иммунология. — О.: АстроПринт, 1999. -604 с.
16. *Дука К.В., Чергшець В. І., Ульченко С.І.* **вікові** аспекти становлення імунної системи у дітей придншров'я // Ж. Перинатологія та педіатрія. —2002. — №3. - С.108-109.
17. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и патологии. — М.: Медицина, 1996 - 239 с.
18. *Зарецкая Ю.М.* Клиническая иммуногенетика. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.
19. *Ивановская Т.В., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.И.* Патология тимуса у детей. - СПб.: СОТИС, 1996. - 270 с.
20. *Иммунология / Берзофски Д. А., Берковер А. Дж. и др.; Под ред. У. Пола.* - М.: Мир, 1987. - Т.3. - 360 с.
21. *Иммунология / Амброзиус Х., Андреас М.; Под ред. Герхарда Бундшу, Буркхарда Шнеевайса.* — К.: Наукова думка, 1981. - 480 с.
22. *Иммунология в клинической практике / Лебедев К.А., Понякина И. Д.; Под ред. К. А. Лебедева.* - М.:ЦПИ "ИЭМК", 1996. - 354 с.

23. *Иммунология* инфекционного процесса: Рук. для врачей / под ред. Покровского В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. — М.: Медицина, 1993. - 360 с.
24. *Имунопатология* и аллергология. Стандарты диагностики и лечения / Ильина Н. И., Гущин И. С.; Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: Медицина, 2001. - 95 с.
25. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология. — М.: Медицинское информационное агенство, 1999. — 603 с.
26. *Кемилева З.* Вилочковая железа: Пер. с болг. — М.: Медицина, 1984 — 253 с.
27. *Кетлинский С. А., Калинина Н. М.* Иммунология для врача. — СПб.: Гиппократ, 1998. - 156 с.
28. *Кетлинский С.А., Симбирцев А. С., Воробьев А.А.* Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 255 с.
29. *Клиническая иммунология и аллергология* / Под ред. Л.Йегер: Пер. с нем. - М.: Медицина , 1986. - т. 3. - 448 с.
30. *Клиническая иммунология* / Под ред. Караулова А.В. — М.: Медицинское информационное агенство, 1999. — 603 с.
31. *Клиническая иммунология и аллергология* / Т.Фишер, Д. Адельман и др.; Под ред. Г. Лолора-младшего: Пер. с англ. — М.: Практика, 2000. - 806 с.
32. *Клиническая иммунология: Руководство для врачей* / Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин и др.; Под ред. Е.И. Змушко. - СПб. ЛИТЕР, 2001. - 574 с.
33. *Клиническая иммунология: Учебное пособие* / Под ред. Е.И. Соколова. — М.: Медицина, 1998. - 272 с.
34. *Ковальчук Л.В, Чередеев А.Н.* Иммунодефицитные заболевания человека: Обзорная информация. ВНИИМИ. - М.: Медицина, 1984. - С. 1-84.
35. *Коненков В.И.* Медицинская и экологическая иммуногенетика. — Новосибирск.: СО РАМН, 1999. - 249 с.
36. *Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К, Новоженев В.Г.* Клиническая иммунология для врачей,- М.: Медицина, 1997. — 124 с.
37. *Новиков Д.К.* Клиническая аллергология. — Мн.: Беларусь, 1991. — 180 с.
38. *Новиков Д.К.* Медицинская иммунология. — Витебск: БААКИ, 2002. — 175 с.
39. *Новиков Д.К.* Противовирусный иммунитет. Иммунопатология, аллергол., инфектол. - 2002. - №1. - С. 5 - 15.
40. *Новиков Д.К, Новикова В.И.* Оценка иммунного статуса. Мн.: Беларусь, 1996. - 282 с.
41. *Новиков Д.К, Новикова В.И., Новиков П.Д.* Основы иммунокоррекции. — Витебск.: Витязь, 1998. — 222 с.
42. *Новиков Д.К, Новикова В.И., Сергеев Ю.В.* Иммунотерапия, иммунокоррекция, иммунореабилитация // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2002. - №3. - С. 7 - 16.
43. *Павлович С.А.* Основы иммунологии. — Минск.: Робелс, 1998. — 115 с.
44. *Петров Р.В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1983. — 368 с.
45. *Петров Р.В.* Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976. — 326 с.

46. *Петров Р.В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1987. - 416 с.
47. *Петров Р.В., Михайлова А.А., Фокина Л.А., Степаненко Р.Н.* Миелопептиды. - М.: Наука. - 2000. - 181 с.
48. *Плейфер Дж.* Наглядная иммунология: Пер. с англ. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - 96 с.
49. *Покровский В.И.* Иммунология инфекционного процесса. — М.: Медицина, 1994. - 230 с.
50. *Последние достижения в клинической иммунологии / Эймс Х. Е., Амос Н. Е.; Под ред. Р.А. Томпсона: Пер. с англ. - М.: Медицина. - 1983. - 495 с.*
51. *Прикладная иммунология / Под ред. А.А. Сохина, Е.Ф. Чернушенко. — К.: Здоров'я, 1984. - 320 с.*
52. *Роит А., Бростофф Дж., МейлД.* Иммунология. - М.: Мир, 2000. - 582 с.
53. *Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Р.* Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. — М.: Медицина, 1982. - 200с.
54. *Сепиашвили Р.И.* Иммунореабилитация: определение и современная концепция // *Int. J. Immunorehab.* - 1998. - №10. - С.5 -7.
55. *Сепиашвили Р.И.* Иммунореабилитология на рубеже веков // *Int. J. Immunorehab.* - 2000. - Vol. 2, №1. - С. 5 -11.
56. *Сепиашвили Р.И.* Основы физиологии иммунной системы. — М.: Медицина, 2003. - 239 с.
57. *Сморodinцев А.А., Лузянина Т.Я., Смородицев А. А.* Основы противовирусного иммунитета. - Л.: Медицина, 1975. - 308 с.
58. *Справочник по иммунотерапии для практического врача / Володин Н. Н., Дегтярёва М. В., Димитрюк С. В.; Под ред. Володина Н. Н. - СПб.: Диалог, 2002. - 476 с.*
59. *Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е.* Иммунология и иммунопатология детского возраста. - М.: Медицина, 1996. -384 с.
60. *Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е.* Клиническая иммунология детского возраста. - М.: Медицина, 1977. - 279 с.
61. *Тимпнер К., Нойхаус Ф.* Иммунологическая недостаточность у детей. — М.: Медицина, 1979. - 207 с.
62. *Федосеева В.Н., Порядим Г.В., Ковальчук Л.В.* Руководство по аллергологии и клинической иммунологии. — Львов, 1997. — 290 с.
63. *Хаитов Р.М. Пинегин Б. В. Истамов Х.И.* Экологическая иммунология. — М.:ВНИРО, 1995. - 219 с.
64. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2000. - 429 с.
65. *Чеботарев В.Ф.* Эндокринная регуляция иммуногенеза. — К.: Здоровье, 1979.*- 157 с.
66. *Шабашова Н.В.* Лекции по клинической иммунологии. — СПб.: Изд. МАЛО, 1998. - 113 с.
67. *Шевелев А.С.* Противоречия иммунологии. — М.: Медицина, 1978. — 243 с.
68. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
69. *Adachi Y., Oyaizu N., Than S. et al.* Fetal immunity // *J. Immunol.* - 1996. - Vol. 157. - P. 4184 - 4193.

70. *Adorini L., Goldman M., Kabelitz D. et al.* Apoptosis, tolerance, and immunoregulation — integrated pathways for immune system homeostasis // *The immunologist.* - 1998. - Vol. 6, N 2. - P. 92-94.
71. *Arends M. J., Wyllie A. H.* Apoptosis. Mechanism and role in pathology // *Intern, rev. exp. pathol.* - 1991. - Vol. 32. - P. 223 - 254.
72. *Bochman D. E.* Development of the thymus // *Microsc. res. tech.* — 1997. — Vol. 38, №3. - P. 209-215.
73. *Boman H.G., Broekaert W.F.* Peptide antibiotics come of age // *The immunologist.* -1998. -Vol.6, №6. - P. 234-238.
74. *Bone B.C., Balk R.A., Cerra F.B.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. care med.* — 1992. - №20. - P. 864-874.
75. *Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A.* Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest.* - 1997. - Vol. 112. - №1. - P. 235-242.
76. *Broom B., De LaConcha I.G., Webster A. et al.* Immunity of fetus and infant // *Clin, exp. immunol.* - 1976. - №23.
77. *Bruton O.C.* Agamaglobulinemia // *Pediatrics.* - 1952. - №29. - P. 722 - 728.
78. *Buckley R. H.* Immunodeficiency // *J. Allergy clin. immunol.* — 1983. — Vol. 72. - P. 627-641.
79. *Buckley R. H., Schiff R. I.* The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases // *N. engl. J. med.* - 1991. - Vol. 325. - P. 110-117.
80. *Cazzola M., Bergamaschi G.* X-linked Wiskott-Aldrich syndrome in a girl // *N. engl. J. med.* - 1998. - Vol. 338, №25. - P.1850.
81. *Condie R.M., Bridges R.A.* Mechanisms of antibody formation. — Prague: Publ. House of Czech. Acad. Sci, 1960.
82. *Docke W.D., Reinke P., Syrbe U., et al.* Immunoparalysis in sepsis — from phenomenon to treatment strategies // *Transplantationmedizin.* — 1997. — № 9. P. 55-65.
83. *Dwyer J. M.* Manipulating the immune system with immunoglobulin. // *N. engl. I. med.* - 1992. - Vol. 326. -P. 107-116.
84. *Eibl M.* Aufgaben und Moglichkieten dez Immunologi bei Padiatrischen Erkrankungen // *Pediat. prax.* - 1976. - Vol. 17, №1. - P. 69-74.
85. *European Group to Immunodeficiencies.* Meeting, 1st Proceedings / Ed. C. GrisCELLI, J. Vossen. — Amsterdam: Exc. Med., 1984. - 481 p.
86. *Ficher A.* Severe immunodeficiencies // *Clin, and exp. immunol.* — 2000. — №2. P. 143-149.
87. *Fudenberg H., Stites D., Caldwell J., Wells J.* Basic and Clinical Immunology. — Los Altos: LMP, 1980. - 782 p. *Goldstein A.L.* Clinical potential and application of thymosin peptides // *Int. J. Immunorehab.* — 1997, №5,- P. 9.
88. *Good R.A., Kapoor N., Pahwa R. N. et al.* Current approaches to the primary immunodeficiencies — *Immunology* 80. — London, New York: Academic Press, 1980. - 906 p.
89. *Hanson L, Yolken R.* Probiotics, others nutritional factors and intestinal microflora. — Philadelphia: Raven Publish, 1999. — 306 p.

90. *Immunodeficiency*. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization. - Geneva, 1978. — 80 p.
91. *Immunologic disorders in infants and children* // Ed. E. R. Stiehm. - Philadelphia: Saunders, 1989. - 829 p.
92. *Ianeway C.A., Trovers P.* Immunobiology. The Immune System in Health and Disease. - London, 1997. - №8. - P. 21-23.
93. *Jeneway Ch. A., Trovers P.* Primary immunodeficiency // Immunobiology. — 1994. - P 15-17.
94. *Jones C.A., Holloway J.A., Warner J. O.* Does atopic disease start in fetal life?// Allergy. - 2000. - Vol. 55, N.1. - P. 2-11.
95. *Levin S., Altman Y, Sela M.* Antibodies IgE // *Pediat. res.* - 1971. - N5. - P. 1- 87.
96. *Litwin S.D., Zanjani E.D.* Immunity of infant. - Lond.:Nature,1977. - 266 p.
97. *Nezelof C., Jammet M., Lortholary P.* Primary immunodeficiency // *Arch, pediat.* - 1964. - №21. - P. 897.
98. *Pan H., Yin C., Duke T. V.* Apoptosis and cancer mechanisms // *Cancer surveys.* - 1997. - Vol. 29. - P. 305 - 327.
99. *Pittet D., Rangel-Frausto S., Li N., et al.* SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients // *Ibid.* - 1995. - N21. - P. 302-309.
100. *Siegel M, F.P., Siegal M., Good R.A.* Immunopathology // *J. Clin, invest.* - 1976. - Vol. 58, N109. - P. 15-19.
101. *Stiehm E. R.* New and old immunodeficiencies // *Ped. res.* — 1993. — Vol. 33, Suppl.1. - P. 2-8.
102. *WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases* // *Immunodeficiency rev.* - 1992. - N3. - P. 195 - 236.