

Введение

в клиническую иммунологию и аллергологию.

Методическое пособие

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета < 1996-1998 >

Краткие сведения о структуре и функции иммунной системы.

Основная функция иммунной системы — функция иммунного надзора, защита от экзо- или эндогенных веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации.

ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.

Органы иммунной системы вместе составляют единый диффузный орган, объединенный общей функцией. Вес его около 1,5- 2 кг, а количество лимфоидных клеток находится в пределах астрономических цифр, при этом каждая десятая клетка организма осуществляет функцию иммунологического надзора. Органы иммунной системы разделяются на два типа: *центральные* (первичные) и *периферические* (вторичные). К центральным органам иммунитета относятся тимус и костный мозг, которые служат местом, где стволовые клетки дифференцируются в различные эффекторные лимфоидные клетки. К периферическим органам иммунной системы относятся селезенка, лимфатические узлы, лимфоглоточное кольцо, групповые лимфатические фолликулы, клетки крови.

Тимус — железа, которая продуцирует гормоны, необходимые для управления, созревания и дифференцировки Т- лимфоцитов (Т-Лф). К ним относятся: тимопоэтины, тимозины, тимический гуморальный фактор и сывороточный тимический фактор. Созревание тимуса происходит до 15-20 лет, затем наступает его постепенная инволюция. Приобретенная (акцидентальная) инволюция тимуса, как результат стрессовых ситуаций и экологических катастроф, проявляется снижением клеточных реакций и приводит к возникновению вторичной иммунной недостаточности.

Костный мозг, является вторым центральным органом иммунитета, где из единого для всех кроветворных ростков элемента — стволовой клетки (Ст Кл) начинается формирование клеток иммунной системы. Этот процесс происходит в три этапа.

Этапы дифференцировки Т- и В-лимфоцитов

представлены в таблице № 1.

	1. Этап ранних предшественников	11. Этап незрелых предшественников	III. Этап зрелых (покоящихся) Т- и В-
-лф	Протекает в костном мозге. Под действием дифференцировочного сигнала на поверхности лимфоидной СтКп экспрессируется рецептор ГП 33.	Протекает в тимусе. ГП33 трансформируется в Ag-распознающий рецептор (АГРР). Развитие толерантности к аутоАг.	Протекает в тимусе. На поверхности появляются дифференцировочные рецепторы для различных субпопуляций.
-лф	Протекает в костном мозге. Под действием дифференцировочного сигнала на поверхности лимфоидной Ст Кл экспрессируется суррогатная легкая цепь (L-цвп) иммуноглобулина М.	Протекает в костном мозге. На поверхности В-лф экспрессируется молекула 1дМ. Развитие толерантности к аутоАг.	Протекает в костном мозге. На поверхности появляется IgD.

Важной отличительной чертой клеток иммунной системы является их способность к миграции для осуществления их основных функций. Эта способность реализуется при помощи специальных **молекул адгезии**. К ним относятся: фибрин, коллаген, фибронектин, молекулы CD4 и CD8 на Т-лимфоцитах и др. Молекулы адгезии также делятся на селектины, хемокины и интегрины.

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

Т-лимфоциты.

Т-Лф относятся к долгоживущей и медленно рециркулирующей популяции лимфоидных клеток. Длительность жизни для некоторых Т-лимфоцитов составляет 15- 20 лет. Поскольку во взрослом состоянии замещаемость среди популяции Т-Лф невелика, то повреждения в этой части иммунной системы трудно восстанавливаются и имеют серьезные последствия. Например, удаление тимуса в

период онтогенеза приводит к нарушению в иммунной системе, что проявляется снижением клеточных реакций организма. На долю Т-Лф в периферической крови приходится 40-60% от общего числа лимфоцитов. В селезенке их количество достигает 60%, а в лимфоузле — 70%.

Различают общую популяцию Т-Лф, а также несколько субпопуляций: Т-хелперы/индукторы, Т-супрессоры/киллеры, которые отличаются между собой по физико-химическим и биологическим свойствам:

продолжительностью жизни, резистентностью к облучению, кортикостероидным гормонам и цитостатикам. Т-хелперы являются важной составной частью системы, без которой невозможны трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки и образование АТ. Они играют усиливающую роль в реакциях клеточного иммунитета.

Среди хелперов различают Т-хелперы 1 типа (Th1) и Т-хелперы 2 типа (Th2) которые отличаются продукцией специфических гормонов-лимфокинов.

Th1- продуцируют интерлейкин-2 и гамма-интерферон (участие в клеточном иммунитете). Th2- продуцируют интерлейкин-4, интерлейкин-5 и интерлейкин-10 (участие в гуморальных реакциях). Т-киллерам принадлежит решающая роль в системе регуляции иммунного ответа, их действие распространяется на В-лимфоциты и макрофаги. Нарушение их функции играет патогенетическую роль в развитии аутоиммунных и аллергических заболеваний, когда наблюдается снижение их функции. Иммунодефицитные и онкологические заболевания сопровождаются повышением активности этих клеток. Для выявления субпопуляций лимфоцитов используют их антигенные маркеры. Под этим названием понимают поверхностные или внутриклеточные структуры, характеризующие как отдельные типы Лф в целом, так и определенные стадии их развития. При анализе Лф и других клеток иммунной системы учитываются, по меньшей мере, 2 варианта маркеров:

1. Поверхностные антигены, в том числе и дифференцировочные, появляющиеся и исчезающие в зависимости от стадии развития клетки или сохраняющиеся на всех стадиях клеточного цикла;
2. Поверхностные рецепторы (распознающие структуры), с помощью которых клетки узнают антиген и воспринимают сигналы, необходимые для их жизнедеятельности.

В соответствии с международной классификацией все основные антигенные маркеры Лф и других клеток иммунной системы сведены в группы и обозначены как кластеры дифференцировки или CD. **Кластер дифференцировки** — это моноклональные антитела, реагирующие со специфическими дифференцировочными антигенами клеточных мембран лейкоцитов. Набор различных CD на отдельных клетках составляет фенотип (поверхностная характеристика).

К Т-клеточным антигенам, характерным для большинства Т-лимфоцитов, относятся CD2, CD3, CD4, CD8, приведенные в таблице 2.

D2	C	Идентичен "рецептору к эритроциту барана" Т-клеток человека и способен образовывать розетки с эритроцитами барана. Обнаруживается на всех зрелых периферических Т-лимфоцитах. Принимает участие в процессе неспецифической активации Т-клеток, который независим от специфического антигенного рецептора Т-лимфоцитов.
D3	C	Используется для идентификации зрелых Т-клеток. Является частью Т-клеточного рецептора, (антиген специфического рецептора Т-лимфоцитов), участвует в передаче сигнала внутрь клетки при связывании лимфоцитами антигена, ассоциированного с детерминантами ГКГ.
D4	C	Экспрессируется большой популяцией Т-лимфоцитов. Является адгезионной молекулой для ГКГ 2 класса. Зрелые CD 4 Т-лимфоциты включают Т-лимфоциты, функционально характеризующиеся как хелперы и индукторы.
D8	C	Экспрессируется примерно на 1/3 периферических Т-клеток, которые созревают из CD 4+ / CD 8+ — Т-лимфоцитов. Является адгезионной молекулой для ГКГ 1 класса. CD8 включает цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты.

- На поверхности всех Т-лимфоцитов также есть:
- Т-клеточный антиген распознающий рецептор;
- рецептор к эритроциту барана;
- рецептор к Т-митогенам: фитогемагглютинину (белок растительного происхождения, полученный из фасоли) и конканавалину А;
- рецепторы к интерлейкину-1 (ИЛ-1), ИЛ-2;

- антигены класса 1 главного комплекса гистосовместимости

Структура Т-клеточного антигенраспознающего рецептора.

Антигенраспознающий рецептор находится на поверхности Т-лимфоцита и относится к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов. Это гетеродимер, состоит из α - и β -цепей, каждая из которых по аналогии с иммуноглобулином имеет константную и переменную части. Рецептор прочно связан с молекулой CD3, через которую внутрь клетки передается информация об антигене.

Медиаторы иммунной системы

Цитокины — группа белковых соединений или гликопептидов, которые вырабатываются разными типами клеток (в основном активированными клетками иммунной системы), неспецифичны по отношению к антигенам и являются медиаторами межклеточных и межсистемных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении. Сегодня открыто около 20 интерлейкинов, 3 типа интерферонов, факторы некроза опухолей (ФНО), колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины и др. цитокины.

В таблице 3 представлены наиболее значимые интерлейкины.

	Клетка-	Эффект
ИЛ 1 эндогенный пироген	Мц, Мф, глия, эпителий, эндотелий, фибробласты	Индукцирует продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов к ИЛ-2. Вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы. Воздействует на ЦНС (лихорадка, сонливость, анорексия). Индуцирует продукцию ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, КСФ.
ИЛ-2	Т-хелперы 1	Индукцирует пролиферацию Т-клеток, созревание цитотоксических Т-Лф, пролиферацию и дифференцировку В-Лф, усиливает функцию НК и Мц.
ИЛ-3, КСФ, по липоэтин	Т-хелперы, тучные клетки	Стимулирует пролиферацию стволовой клетки для всех ростков кроветворения.
ИЛ-4	Т-хелперы 2, тучные клетки	Индукцирует пролиферацию В-клеток, экспрессию Fc-рецепторов IgE, секрецию IgE и IgG. Антагонист — у-интерферона. Переключает синтез IgG на IgE.
ИЛ-5	Т-хелперы 2	Индукцирует дифференцировку и активность эозинофилов, повышает их жизнеспособность.
ИЛ-6	См. ИЛ 1	Во многом сходен с действием ИЛ 1. Усиливает продукцию белков острой фазы, усиливает дифференцировку В-клеток и продукцию Ig.
ИЛ-8 нейтрофильный фактор	Мф, Т-клетки, фибробласты	Повышает хемотаксис Нф, экспрессию адгезивных молекул, прилипание к эндотелиальным клеткам, дегрануляции, проницаемости сосудов.
ИЛ-10 супрессорный фактор	Т-хелперы 2	Ингибирует продукцию Т-х1 и Мц провоспалительных цитокинов (особенно у-ИФН). Угнетает клеточный иммунитет.

Цитокины делятся на два типа по участию в воспалительных реакциях:

Провоспалительные цитокины: ИЛ 1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИФН-у. Антивоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

киллерные клетки.

Киллинговый эффект осуществляется в организме 3 видами специализированных клеток: Т-Лф-киллерами, К-клетками и ЕК-клетками.

Т-Лф-киллер — сенсibilизированный Т-Лф с поверхностным маркером CD8. В норме в организме существует в виде незрелого предшественника. Для созревания и активации этой клетки нужно время — 7-10 дней. За это время происходит связывание незрелого Т-лимфоцита киллера с Кл-мишенью (за счет распознавания антигена, расположенного на поверхности этой клетки, в комплексе с молекулами HLA класса 1). В месте контакта наблюдается быстрое перераспределение цитоплазматических гранул Т-Лф-киллера, содержимое которых — специфический белок перфорин. В результате экзоцитоза перфорин вступает в контакт с мембраной клетки-мишени. Мембрана повреждается, клетка набухает, лизируется и погибает. **К-клетка — киллер:** Для созревания этой клетки времени не нужно. На её поверхности есть специфический рецептор к Fc-фрагменту IgG. Если на поверхности клетки-мишени фиксируется иммуноглобулин (антитело), то происходит активное связывание клетки-мишени, антитела и К-клетки и включается киллинговый эффект (разрушение клетки).

Эта система получила название антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКОЦ).

ЕК-(NK-) клетка — естественный киллер — клетка с поверхностными маркерами CD 16, CD56 — осуществляет первичную защиту от спонтанно мутировавших клеток, а также уничтожает клетки организма, изменённые вирусом (спонтанная клеточно-опосредованная цитотоксичность — СКОЦ). Высокая цитотоксичность и способность продуцировать многие цитокины — основное свойство ЕК.

В-лимфоциты.

В-Лф относятся к короткоживущей популяции. Скорость рециркуляции их более высокая, чем у Т-лф. На долю В-Лф в периферической крови приходится 15 — 30% от общего числа лимфоцитов. В лимфоузлах их количество достигает 30%, а в селезенке — 40%.

На поверхности всех В-лимфоцитов есть:

- иммуноглобулиновые рецепторы,
- рецептор к эритроцитам мыши,
- рецептор к Fc-фрагменту Ig,
- рецептор к компоненту комплемента СЗЬ,
- рецептор к В-митогену (митоген лаконоса — ЛПС),
- рецептор к ИЛ-2,
- антигены класса II главного комплекса гистосовместимости. Известно 4 дифференцировочных антигена В-лимфоцитов, которые выявляются на большинстве клеток этой популяции (CD 19, CD21, CD22, CD24).

Характеристика дифференцировочных антигенов

приведена в таблице 4.

D 19	Присутствует на всех периферических В-лимфоцитах, а также на предшественниках В клеток в костном мозге. Антиген CD 19 — самый ранний маркер, позволяющий отнести лимфоцит к В-клеточному ряду, исключая неспецифические антигены II класса главного комплекса гистосовместимости.
D21	Хорошо представлен на В-клетках в лимфоидных органах, но значительно слабее — на В-лимфоцитах периферической крови. Антиген характерен для относительно зрелых В-клеток. Функционально CD 21 является рецептором СЗЬ компонента комплемента и рецептором вируса Эпштейна-Барр.
D22	Присутствует на зрелых В-клетках периферической крови и лимфоидных органов, специфичен для В-клеток. Исчезает с мембраны при активации В-лимфоцитов. Специфичен для волосато-клеточного лейкоза.
D24	Представлен на всех зрелых В-лимфоцитах и их предшественниках.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ.

Молекулы иммуноглобулинов — это эффекторные продукты В-лимфоцитов. Особенность этих иммуноглобулинов новых молекул состоит в том, что их специфичность априорна, т. е., она образуется в отсутствие АГ, но направлена по отношению к любому мыслимому в природе АГ. На поверхности одного В-Лф присутствует иммуноглобулиновая молекула одной специфичности. После контакта с АГ такой В-Лф превращается в плазматическую Кл, которая затем продуцирует АГ той же специфичности, что и бывший на поверхности этого В-Лф иммуноглобулин. В-Лф продуцируют иммуноглобулины 5 классов. Структура иммуноглобулинов: молекула состоит из 2 тяжелых и 2 легких цепей, которые соединяются дисульфидными связями. Цепи состоят из определённых последовательностей аминокислот. Молекула Ig имеет три фрагмента: два *Fab* фрагмента — переменные антигенсвязывающие участки, образованные частью легкой и тяжелой цепи, позволяющие организму отвечать на любые антигены и один Fc-фрагмент — константная область молекулы Ig; его основные функции:

активировать систему комплемента по классическому пути;

связываться с поверхностными рецепторами клеток к Fc-фрагментам иммуноглобулина. В зависимости от строения тяжелых цепей константных областей выделены пять классов иммуноглобулинов.

Характеристика классов иммуноглобулинов:

IgG — составляет около 80 % всех Ig, имеет 4 изоформа (1, 2, 3, 4). IgG — 7-20 г/л, период полувыведения 17-23 дня. Проходит через плаценту. Активирует систему комплемента. Участвует во вторичном иммунном ответе благодаря вирус-, токсиконейтрализующей, опсонизирующей и бактерицидной активности антител. Увеличение количества изоформ

- IgG1, IgG2 наблюдается при хронических заболеваниях ,
- IgG3 -при аутоиммунных заболеваниях,
- IgG4 при аллергических реакциях реактивного типа.

IgA — составляет около 16 % сывороточных Ig. IgA — 0,7-5 г/л, период полувыведения 6 суток. Не проходит через плаценту. Не активирует систему комплемента. Существует в организме в виде 2-х сывороточных форм и секреторного IgA. Две молекулы сывороточного IgA соединены в единую молекулу и содержат секреторный компонент (S), обеспечивающий защиту от воздействия протеолитических ферментов. Секреторный IgA является компонентом первой линии защиты местного иммунитета и обладает высокой бактерицидной и противовирус

ной активностью. Он находится во внешних секретах: молозиве, слюне, слезах, моче и т.д. Дефицит sIgA способствует развитию инфекции дыхательных путей, пищеварительного и уrogenитального тракта. Он часто сочетается с избытком IgE, что приводит к развитию поллинозов и бронхиальной астмы. **IgM** — составляет 5- 10% от всего количества Ig. IgM — 0,5-2 г/л, период полувыведения 5 суток. Состоит из пяти молекул и способен связать 10 молекул антигена. По молекулярной массе IgM самый крупный иммуноглобулин. Он лучше всех активирует систему комплемента. Не проходит через плаценту, но синтезируется у плода, что при его высоком уровне свидетельствует о развитии внутриутробной инфекции. Это Ig первичного иммунного ответа и находясь в сосудистом русле, играет важную роль при бактериемии, на ранних стадиях инфекционных процессов.

IgE — присутствует в ничтожных концентрациях в сыворотке (0,00001-0,0003 г/л). Не проходит через плаценту, не активирует комплемент. Циркулирующий IgE имеет период полураспада 2-3 суток; фиксированный на клетках IgE сохраняется намного дольше (около 28 суток). Fc-фрагмент IgE связывается с рецепторами на тучных клетках и базофилах; при взаимодействии с антигеном приводит к их дегрануляции, выбросу вазоактивных аминов и развитию аллергических реакций реактивного типа (атопий). При аллергической предрасположенности концентрация IgE повышена. Уровень IgE также значительно повышается при глистных инвазиях. **IgD** — 0,02-0,04 г/л, период полувыведения 3 суток. Не активирует систему комплемента. IgD — определяет зрелость В-лимфоцитов, функция его пока неизвестна.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Распознавание и элиминация из организма генетически чужеродного материала — сложный многоэтапный процесс, в котором участвуют лимфоциты и добавочные клетки. Организм реагирует на попадающие во внутреннюю среду чужеродные субстанции двумя основными способами. Первый из них — **гуморальный иммунитет** -это синтез и секреция В-лимфоцитами и их потомками АТ в ответ на проникновение в организм болезнетворных микроорганизмов, некоторых чужеродных клеток и белковых молекул. Говоря о гуморальном иммунитете, выделяют следующие основные биологические эффекты иммуноглобулинов:

- Связывание с клетками за счет наличия у последних рецептора к Fc- фрагменту Ig;
- Активирование системы комплемента;
- Преодоление плацентарного барьера;
- Сохранение активности на поверхности эпителиальных клеток в присутствии протеолитических ферментов;
- Связывание и разрушение патогенных микроорганизмов за счет:
 1. активации комплемент — опосредованного лизиса;
 2. опсонизации — покрытия антигена антителами, что облегчает фагоцитоз. Второй способ — **клеточный иммунитет**, который осуществляется сенсibilизированными Т-Лф и обеспечивает защиту от большинства внутриклеточных чужеродных Аг. Т-клетки также осуществляют регулирующую роль в иммунном ответе и влияют на функции других клеток (В-Лф, эозинофилов, Нф, ЕК и др.). Выделяют 5 функций клеточного звена иммунитета:

1. реакция отторжения органов и тканей (трансплантационный иммунитет),
2. защита от вирусных и грибковых инфекций, протозойных инвазий,
3. противоопухолевая защита,
4. аутоиммунные реакции,
5. реакции "трансплантат против хозяина".

ЕСТЕСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Система мононуклеарных макрофагов (фагоцитов).

Моноцит- макрофаг развивается и дифференцируется в костном мозге. Часть этих клеток выходит в циркуляцию, а другая часть расселяется в различные органы, превращаясь в так называемые резидентные макрофаги (Мф): купферовские клетки, альвеолоциты, клетки микроглии, Мф медуллярных синусов лимфатических узлов и синусоидов селезенки, клетки мезангиума в почках, остеокласты костной ткани и дендритные клетки кожи. Отличительной особенностью этих клеток является то, что они несут на своей поверхности антигены главного комплекса гистосовместимости I и II класса. Мф представляют АГ клеткам иммунной системы и называются антиген-представляющими клетками.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АГ-ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЙ КЛЕТКИ С ДРУГИМИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ:

На поверхности макрофагов есть рецепторы к СЗ компоненту комплемента, Fc-фрагменту IgG, что позволяет этим клеткам осуществлять начальные этапы фагоцитоза — связывание и поглощение чужеродного материала. Моноциты/макрофаги участвуют как в реакциях естественного иммунитета, развивая воспалительную реакцию, так и в индукции и регуляции антиген специфического иммунного ответа. После фагоцитирования чужеродный материал подвергается расщеплению лизосомальными ферментами макрофага. Такой переваренный (процессированный) материал- *пептид*- подается на поверхность макрофага и представляется (презентируется) Т-лимфоциту (Т- хелперу) для дальнейшего распознавания. На поверхности макрофага пептид, полученный в процессе переваривания, располагается в особых структурах -молекулах главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II. Только в таком сочетании пептид может распознаваться Т-клеточным антигенраспознающим рецептором CD4 лимфоцитов-хелперов. Этот феномен получил название феномена HLA рестрикции (ограничения) по молекулам HLA II класса. Процессинг и презентация происходят одновременно с продукцией макрофагом ИЛ-1, который запускает ин терлейкиновый каскад и вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы. В то же время ИЛ-1 повышает экспрессию рецепторов к ИЛ-2, индуцирует продукцию ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8. Макрофаги участвуют в регуляции иммунного ответа также за счет продукции растворимых факторов — моно кинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-12.

Интерфероны (ИФН).

Согласно классификации (по клеткам- продуцентам) различают следующие типы ИФН.

I тип	I.	II тип.
альфа-ИФН (лейкоцитарный)	бета-ИФН (фибробласт-)	гамма -ИФН (иммунный)
Продуцируется В-лимфоцитами и натуральными киллерными клетками, макрофагами. Насчитывает около 20 белков.	Вырабатывается фибробластами, эпителиальными клетками, естественными киллерами. Описаны 2 его подтипа.	Источником являются Т-лимфоциты, преимущественно активированные Т-хелперы, а также ЕКК, макрофаги.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРОНА.

- ПРОТИВОВИРУСНЫЙ
- АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ
- ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ (активирует ЕК, фагоцитоз, индуцирует экспрессию антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости (HLA) — ИФН а, (3; антигенов I и II класса HLA -ИФН-у).

Циркулирующие иммунные комплексы.

Иммунные комплексы (ИК)- это высокомолекулярные белковые соединения, образующиеся в результате специфического взаимодействия антигена с антителом. ИК постоянно образуются в орга-

низме человека, являясь этапом эффекторного звена иммунного ответа. В ряде случаев механизмы элиминации ИК не работают и возникают патологические реакции на их образование. Причинами этого могут быть:

1. превышение скорости образования комплексов над скоростью их элиминации;
2. образование комплексов, которые не могут быть удалены через комплемент-опосредованные механизмы;
3. дефицит компонентов комплемента;
4. недостаточность фагоцитарной системы.

Клиническая значимость нарушений в системе ИК обусловлена их ключевой ролью в патогенезе целого ряда аутоиммунных заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, гломерулонефрит, васкулит, рассеянный склероз, цитопения, тиреоидит Хашимото и др.) ИК могут участвовать в блокировании реакций противоопухолевого или противои инфекционного иммунитета.

Система комплемента.

Представляет собой термолабильную систему белковых и гликопротеиновых факторов нормальной сыворотки крови. Насчитывает 9 компонентов, включающих около 30 белков (5-10% от общего количества сывороточных белков). Основным источником — гепатоциты, макрофаги. Кроме того, компоненты комплемента вырабатываются в селезенке, кишечнике, костном мозге, а также лимфоэпителиальными клетками в очаге воспаления. Для этой системы характерно формирование быстрого, многократно усиленного ответа на первичный сигнал за счет мультиферментного каскадного процесса. В этом случае продукт одной реакции служит катализатором последующей. Есть два пути активации системы комплемента — классический и альтернативный.

Классический путь активации комплемента инициируется иммунным комплексом, для образования которого необходимо время-5-6 дней. Fc-фрагмент антител — IgG или IgM, при определённых условиях связывается с первым компонентом комплемента. Образовавшийся комплекс C1qrs воздействует на компонент C4, расщепляет его на C4a, который уходит в циркуляцию, и C4b, который связывается с поверхностью микроорганизма, является рецептором для C2; осуществляет нейтрализацию вируса, усиливает иммунное прилипание. В результате взаимодействия компонентов C4b с C2 образуются: фрагмент C2b, который является предшественником кинины, а также комплекс C4bC2a, активирующий C3. После этого последовательно активируются компоненты C5 -C9, образуется мембраноатакующий комплекс (МАК), формирующий трансмембранный канал в клетке-мишени, полностью проницаемый для электролитов и воды. За счет высокого коллоидно-осмотического давления внутри клетки в нее поступают ионы Na и воды, что приводит к ее лизису. При дефиците компонентов C1q, C4 или C2 очень часто развивается СКВ-синдром. Это обусловлено либо пониженной способностью организма сопротивляться инфекции, либо пониженной способностью к элиминации иммунных комплексов. Описаны случаи недостаточности C5-C9 компонентов, при этом люди, как правило, здоровы, но отличаются повышенной чувствительностью к гонококкам и менингококкам.

Активация системы комплемента по альтернативному пути происходит сразу после взаимодействия с липополисахаридом бактериальной стенки или эндотоксином и приводит к расщеплению C3-компонента комплемента. Затем каскад биохимических реакций альтернативного пути протекает как классический. Процесс активации различных компонентов комплемента регулируется ингибиторами. Наиболее часто наблюдается дефект синтеза ингибитора C' 1, который клинически проявляется ангионевротическим отеком, вызываемым вазоактивным фрагментом C2.

Физиологическое действие комплемента проявляется в разнообразных иммунологических и неспецифических реакциях защиты, представленных в таблице.

Гемолиз, бактериолиз	Формирование в результате активации системы комплемента (по классическому пути -при взаимодействии комплемента с комплексом АГ-АТ, например, микробов с АТ, или альтернативному пути) мембранатакующего комплекса C5b-C9 сопровождается его погружением в липидный бислой мембраны и образованием мембранного канала. Вследствие этого в клетки поступает вода, они набухают и лопаются.
Нейтрализация вируса	Противовирусное действие комплемента обусловлено следующими процессами: лизисом вируса за счет отдельных компонентов комплемента, опсонизацией и фагоцитозом, блокадой вирусных лигандов для соответствующих рецепторов клеточной мембраны, блокадой пенетрации вируса в клетку.

Участие в фагоцитозе	Существует прямая функциональная связь между системой комплемента и фагоцитарной системой, поскольку прямое или опосредованное через антитела связывание компонентов комплемента с бактериями является необходимым условием фагоцитоза (опсонизация микроорганизмов).
Участие в воспалительном процессе	Комплемент — доминирующий гуморальный компонент реакции воспаления; не вызывает сомнений тот факт, что иммунные механизмы играют важную роль задолго до его появления, поскольку продукты реакции являются хемотоксинами и анафилатоксинами, оказывающими выраженное воздействие на фагоциты, обмен веществ, свертываемость крови, вызывают высвобождение гистамина и других биологически активных медиаторов из тучных клеток и базофилов, сокращение гладкой мускулатуры и т.д.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Оценка состояния иммунной системы здорового человека представляет определенную трудность, так как существует индивидуальная вариабельность показателей иммунитета. В будущем, когда появится возможность каждому человеку иметь свой "иммунологический паспорт", по изменениям в иммунограмме можно будет осуществлять индивидуальное прогнозирование течения заболевания, возможности его развития и подбор иммуностимулирующих препаратов (сейчас это используется в трансплантационной клинике для иммунологического мониторинга криза отторжения).

Необходимо также учитывать, что иммунная система представляет собой сеть синхронно работающих клеток, где изменение одного показателя вызывает компенсаторные реакции целого ряда других показателей и обеспечивает полноценное функционирование системы. При этом у клинически здоровых лиц могут отсутствовать отдельные компоненты иммунной системы; чаще всего это различные классы иммуноглобулинов или некоторые компоненты комплемента.

Известно, что иммунная система связана прежде всего с нервной и эндокринной системами и функционирует по законам целостного организма. Функциональная активность иммунокомпетентных клеток находится под постоянным влиянием нейроэндокринных факторов. Доказано, что сила иммунного ответа связана с циркадным ритмом тимуса.

Существуют возрастные различия показателей иммунного статуса. Одни из них существенно изменяются только в детском возрасте, а затем стабилизируются и практически не изменяются до старости. Другие показатели, такие как абсолютное содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов и их популяций, постепенно снижаются с увеличением возраста человека, но при этом возрастает абсолютное содержание нейтрофилов и IgA. Изучение сезонных колебаний функциональной активности иммунной системы показало, что максимальное значение показателей Т- и В-звеньев иммунитета наблюдается в зимнее время. Снижение количества и функциональной активности Т- лимфоцитов происходит весной. В- лимфоцитов- летом. Обнаружены также суточные ритмы изменения показателей иммунного статуса: максимальное количество лимфоцитов наблюдается в 24 часа, наименьшее — при пробуждении.

Учитывая все особенности функционирования иммунной системы и множество факторов, определяющих параметры иммунного статуса, необходимо стандартизировать ряд условий проведения иммунологических исследований: время забора крови, стандартизацию лабораторных методик для уменьшения влияния субъективных факторов при их проведении и т.д. Выделяют два вида иммунологической недостаточности:

- первичную (наследственную), обусловленную грубыми дефектами строения и функции иммунной системы. Она встречается в 1-2% случаев. (См. методические рекомендации по курсу детской клинической иммунологии и аллергологии)
- вторичную (приобретенную), которая встречается чаще и лучше поддается коррекции. В наше время иммунологическая недостаточность развивается под воздействием таких факторов, как малые дозы ионизирующего излучения, ксенобиотики, патогенная инфекция (ВИЧ, вирусы гепатита, полиомиелита, дифтерийная и туберкулезная палочки) и оппортунистическая флора (вирус герпеса, хламидии, токсоплазмы и др.), медикаментозная нагрузка, дистресс.

Наиболее типичными проявлениями всех форм иммунологической недостаточности является развитие непрерывно-рецидивирующих инфекционных заболеваний с быстрым формированием хронических очагов, неэффективностью проводимой терапии, развитием онкологических и аутоиммунных заболеваний. Наиболее часто при этом поражаются органы дыхания, пищеварения и мочеполовая система, кожа и слизистые. Вторичная иммунологическая недостаточность развивается также

при злокачественных новообразованиях, болезнях обмена веществ, заболеваниях почек и печени, после длительной лекарственной (иммунодепрессанты, кортикостероиды, антибиотики, сульфаниламиды) и лучевой терапии, паразитарных и гельминтозных заболеваниях, при патологических процессах, сопровождающихся потерей белка: заболевания почек, ожогах, после сильных кровотечений и нарушении питания.

Изменения каждого звена системы иммунитета связаны с возникновением определенного симптомокомплекса клинических проявлений. Отсюда следует разделение на следующие синдромы иммунологической недостаточности: инфекционный, аллергический, аутоиммунный и иммунопролиферативный. Инфекционный синдром: хронические бронхиты в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ (более 3 раз в году); флегмонозные ангины в сочетании с хроническим тонзиллитом (более 3 раз в году); повышенная чувствительность к ОРВИ в сочетании с рецидивирующим герпесом; частые бактериальные инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки (абсцессы, флегмоны и т. п.), грибковые инфекции кожи и слизистых; гастроэнтеропатии с хронической диареей и дисбактериозом; лимфоаденопатия; длительный субфебрилитет (более 12 дней), лихорадка неясной этиологии.

Аллергический синдром: атопический дерматит, преимущественно аллергическая астма, поллиноз, аллергический ринит, крапивница, отек Квинке, а также аллергические реакции на домашнюю пыль, пищевые продукты, лекарственные, химические вещества и пр.

Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит и т.д.; инсулинозависимый сахарный диабет с частыми инфекциями. Имунопролиферативный синдром: увеличение лимфатических узлов (локальное, всех групп), гепатолиенальный синдром.

Иммунный статус — это состояние иммунной системы у данного больного в данный момент исследования, которая оценивается с помощью комплекса лабораторных показателей, характеризующих количество и функциональную активность клеток иммунной системы, а также факторов неспецифической резистентности организма. После выявления клинических признаков нарушений того или иного звена иммунной системы исследуют их количественные характеристики, проводя так называемые ориентировочные тесты первого уровня:

1. Определение количества лимфоцитов в периферической крови.
2. Определение абсолютного и относительного количества Т и В — лимфоцитов.
3. Определение субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов: Т-хелперов/индукторов и Т-киллеров.
4. Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG).
5. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов.

При наличии значительных изменений в иммунограмме следует переходить к более сложным, так называемым аналитическим тестам второго уровня, которые позволяют установить выраженность иммунологического дефекта:

1. Оценка пролиферативной активности Т и В-лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) на митогены или антигены.
2. Определение В-лимфоцитов, несущих поверхностные иммуноглобулины разных классов.
3. Тесты на оценку наиболее значимых медиаторов иммунной системы (ИЛ, ИФН, ФНО и др.).
4. Оценка активности К, ЕК-клеток.
5. Определение титра комплемента.
6. Определение циркулирующих иммунных комплексов.
7. Исследование функции фагоцитирующих клеток и т.д.

В таблице 7 приведен бланк иммунограммы с указанием границ колебания иммунологических показателей.

Иммунологическое заключение

Больной _____ пол _____ год рожд _____

Направлен _____

Клинический диагноз

Дата\ ма	нор-	Лейкоциты	Эозинофилы	Базофилы	Палочкоя- дерные	Сегментоя- дер.	Моноциты	Лимфоциты	Примечание

Иммунологические показатели.	Иммунологические показатели.	Норма/ CD
Лейкоциты (10 /л)		
абс. кол-во		4-8
Лимфоциты (10 /л)		
абс. кол-во		800-3600
%		19-37
Т-лимфоциты (CD2, CD3)		
-абс.		600-1600
-%		40-60 / 40-80
Т-хелперы (CD 4)		
- абс.		400-800
-%		30-40 / 20-60
Т-киллеры (CD 8)		
- абс.		200-400
-%		15-20/10-40
ИРИ (Т-хелп./Т-супр.)		2.0-3.0
В-лимфоциты (CD 22)		
- абс.		200-400
-%		15-30/5-20
Иммуноглобулины (г/л):		
-G		7-15
-A		0,7- 5,0
-M		0,5-2,0
Иммунные комплексы		0,04-0,09 ед. опт. плотности.
Фагоцитарный индекс (ФИ) %		40-70
Фагоцитарное число (Ф4)		2-8
Естественные киллеры		\5-15

Заключение: _____

Диагноз: _____

Следует отметить, что количественное содержание В-Лф в периферической крови достаточно стойкий показатель, мало меняющийся при различных воздействиях, и изменение его может быть одним из критериев иммуно патологии. При этом недостаточность гуморального иммунитета сопровождается развитием патологических процессов, вызванных, в основном, бактериальной (кокковой) микрофлорой. Избыточная активация В- Лф, которая может быть селективной и системной (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, миастения гравис и др.) приводит к развитию аутоиммунной патологии. Активация IgE-синтезирующих В-Лф приводит к развитию атопических аллергических заболеваний широкого спектра (атопическая астма, поллиноз, атопический дерматит и др). Многие иммунопролиферативные заболевания характерны зуются малигнизацией В-Лф — хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, гаммапатии и др. Инфицирование

В-Лф вирусом Эпштейна- Барра ведет к развитию инфекционного мононуклеоза.

Нарушение клеточного звена иммунитета отмечаются при многих заболеваниях. Дефицит Т-Лф, а именно Т-

хелперов, проявляется снижением резистентности к вирусам, грибам, простейшим и тяжелыми поствакциналь

ными осложнениями.

Поскольку иммунная система функционирует комплексно, на основе сочетанных функций многих подсистем,

анализ иммунограммы должен проводиться с учетом всех полученных показателей, а также, в первую очередь,

клиники заболевания.

Существуют рекомендации, которыми необходимо руководствоваться при интерпретации иммунограмм:

1. Полноценный анализ можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента.

2. Комплексный анализ иммунограмм более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

3. Реальную информацию в иммунограмме несут только сильные сдвиги показателей (снижение показателей в пределах 20-40 % от нормы — 1 степень нарушений, 41-60 % — 2 степень, свыше 60 % — 3 степень).

4. Анализ иммунограммы в динамике более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, чем однократно полученная иммунограмма.

5. В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность сделать лишь ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.

6. В заключении, составленном на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов.

7. Отсутствие сдвигов иммунограммы при наличии клинической картины воспалительного процесса должно трактоваться как атипичная реакция иммунной системы и является отягощающим признаком течения процесса.

Варианты изменений лабораторных показателей иммунитета

приведены в таблице 7.

Синдромы	Показатели иммунограммы
Вариант нормы	колебание показателей иммунограммы в пределах 10-15%
Снижение естественной резистентности	снижение кол-ва лейкоцитов, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, титра комплемента, количества ЕК, К-клеток
Изменение показателей гуморального иммунитета	снижение или увеличение уровня В-лимфоцитов и иммуноглобулинов всех классов
Изменение показателей клеточного иммунитета	снижение или увеличение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов (Тх1- Тх2) и Т-киллеров.
Иммунорегуляторные нарушения	показатели иммунорегуляторного индекса (ИРИ) < 1,5 >3
Нарушение функции лимфоцитов	снижение уровня ответа на митогены или антигены в РБТЛ, нарушение секреции ИЛ, ИФН, ФНО и др. цитокинов
Признаки инфекционного синдрома	снижение естественной резистентности (см. выше), снижение уровня Т-лф, ИРИ < 1,5 за счет снижения Тх, снижение уровня В-Лф, гипоглобулинемия.
Признаки аллергического синдрома	снижение уровня Т-Лф, ИРИ >3 за счет повышения уровня Тх и снижения уровня Те, повышение уровня В-Лф и уровня IgE (>175 МЕ), положительные тесты ГНТ или ГЗТ
Признаки аутоиммунного синдрома	снижение уровня Т-Лф, ИРИ »3 за счет значительного повышения уровня Тх и снижения уровня Те, повышение уровня В- Лф, ЦИКов, снижение показателей фагоцитоза и титра комплемента, наличие специфических аутоантител
Комбинированные нарушения	сочетанные изменения с примерно равноценными дефектами

Синдром быстрой утомляемости как вариант экологического иммунодефицита

Клинические проявления:

Повышенная утомляемость.

Сонливость.

Тревога(немотивированная).
Гиперплазия щитовидной железы.
Субфебрилитет
Фарингиты,тонзиллиты.
Herpes simplex
Миалгия.
Головная боль Понижение веса.
Иммунологические проявления:

У большинства этих больных снижены показатели иммунитета, хотя у части могут быть повышены. Синдром повышенной утомляемости — зона риска для практически здорового человека. При снижении функции иммунной системы у таких людей возникает инфекционное или онкологическое заболевание, при повышении функции иммунной системы возникает риск развития аутоиммунных заболеваний. Эти состояния необходимо своевременно диагностировать, лечить и проводить иммунореабилитацию.

АНТИГЕНЫ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕ-СТИМОСТИ (HLA): СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ

1. Строение ГКГ. Общие вопросы.

Главным свойством иммунной системы человека является способность различать "свое" от "чужого". Под "чужим" подразумевается любая генетически чужеродная информация, на которую в норме должен развиваться иммунный ответ. "Своими" являются собственные клетки и ткани организма, к которым на определенном этапе онтогенеза формируется иммунологическая толерантность, т. е. иммунный ответ к ним не развивается. Этот принцип лежит в основе гомеостаза организма — его целостности. Механизм сохранения гомеостаза, т. е. умение отличать "свое" от "чужого" осуществляется системой генов, детерминирующих синтез клетками организма специальных молекул — гликопротеинов, которые специфичны для каждого индивидуума. Эти молекулы были открыты в конце 50-х годов французской исследовательницей Джоан Доссе и в последствии названы антигенами гистосовместимости. Такое название они получили в связи с тем, что на них развивался активный иммунный ответ у реципиента при пересадке аллогенного органа. Поэтому данные антигены также называют трансплантационными антигенами. Бурное развитие трансплантации органов и тканей стимулировало активное изучение структуры и функции антигенов гистосовместимости. В настоящее время известно, что гены, кодирующие их синтез, размещены у человека на коротком плече шестой хромосомы, а участок, где они локализованы, называется главным комплексом гистосовместимости (ГКГ). Поскольку Джоан Доссе впервые обнаружила антигены гистосовместимости на лейкоцитах крови, система этих антигенов у человека объединяется под названием "лейкоцитарные антигены человека", сокращенно — HLA (Human Leucocyte Antigens). Соответствующий участок на 6-й хромосоме, где размещены гены, кодирующие данные антигены, получил название HLA-комплекса. Гены HLA-системы представлены 3-мя группами, которые получили название гены гистосовместимости класса I, класса II и класса III. Точно так же сгруппированы и молекулы (антигены) на клетках организма, синтез которых кодируют эти гены.

В группу генов HLA-класса I входят локусы B, C, E, A, G, F; из них локусы A, B, C называются "классическими" и кодируют хорошо изученные традиционные трансплантационные антигены гистосовместимости. Эти классические антигены HLA присутствуют на всех ядерных клетках организма человека, причем их меньше на миокардиоцитах, скелетных мышцах, костной ткани, эндотелии роговицы, а на нитях трофобласта они отсутствуют вообще. Роль антигенов (либо молекул) I класса, кодируемых локусами E, G, и F, еще полностью не изучена. Однако, доказано, что на клетках трофобласта представлены продукты локуса G, которые играют важную роль во взаимоотношениях системы мать-плод (см. соответствующее методическое пособие), защищая плод от иммунной системы матери.

Аллельные варианты генов A, B, C-локусов кодируют около 40 специфичностей HLA-антигенов по локусу A, более 60 специфичностей по локусу B и около 20 — по локусу C. На практике широкий полиморфизм и высокая специфичность молекул HLA-антигенов демонстрируется при трансплантации аллогенных органов развитием кризов отторжения в случае гистонесовместимости по системе HLA донора и реципиента. По химическому строению антигены гистосовместимости яв-

ляются гликопротеинами. Молекула HLA класса I состоит из 2-х цепей: тяжелой α -полипептидной цепи и легкой β -полипептидной цепи. α цепи содержат приблизительно 340 аминокислотных остатков, которые формируют 3 внеклеточных домена (α 1, 2, 3), одну трансмембранную часть и внутрицитоплазматический "хвост", β -цепь — это β -2 микроглобулин, который представляет собой внеклеточный домен, состоящий из 100 аминокислотных остатков. Бета-2-микроглобулин является неполлиморфным и кодируется геном, расположенным не на 6, а на 15 хромосоме. Другая группа генов в составе HLA-системы — это гены HLA класса II. Они составляют три "классических" локуса — DR, DP и DQ, которые кодируют синтез соответствующих молекул. Эти молекулы, в противоположность антигенам I класса, представлены только на антигенпрезентирующих клетках — В-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках.

Гены класса II размещены вблизи центромеры 6-й хромосомы и кроме 3-х "классических" локусов включают еще 2 новых — LMP и TAP. Эти локусы наделены особыми функциями, о чем будет сказано ниже. Антигены II класса также достаточно полиморфны (кроме DP), особенно кодируемые локусом DR. В настоящее время серологически определено около 30 специфичностей DR-антигенов. По своей структуре молекулы HLA класса II состоят из двух цепей (α и β), приблизительно равных по молекулярной массе. Каждая цепь включает около 230 аминокислотных остатков и формирует по 2 внеклеточных домена (α 1 и 2 и β 1 и 2), трансмембранную часть и внутрицитоплазматический "хвост". Высоко полиморфной является только β -цепь.

Каждый из генов HLA-комплекса представлен на 6-й хромосоме тем либо иным аллельным вариантом, которые для некоторых локусов насчитываются десятками. В зависимости от аллеля кодируется определенная, строго специфичная для данного индивида молекула антигена гистосовместимости. Этим и обусловлено разнообразие (полиморфизм) трансплантационных антигенов гистосовместимости. Специфичности молекул HLA по каждому локусу, согласно кодирующей аллели, отличаются между собой благодаря различной последовательности аминокислотных остатков.

Антигены II класса тесно связаны с характеристиками системного иммунитета. Несовместимость по этим молекулам существенно ухудшает результаты трансплантации аллогенных органов. Гены HLA класса III также находятся на коротком плече 6-й хромосомы. Соответствующие им локусы расположены между генами I и II классов. Они не кодируют молекулы антигенов гистосовместимости. Однако, кодируют синтез целого ряда важнейших биохимических структур. Так, ген CYR 21 "следит" за активностью фермента цитохрома P450, дефицит которого приводит к развитию конгенитальной адреналовой гиперплазии. Гены C4A и C4B кодируют 4-й компонент комплемента. Отсутствие гена C4A ("C4A нулевой аллель") у человека способствует предрасположенности к системной красной волчанке и другим аутоиммунным заболеваниям. Ген В активирует В-фактор пропердина, который принимает участие в запуске альтернативного пути активации комплемента. Функция гена C2 важна в связи с тем, что дефицит C2-компонента является наиболее частой формой недостаточности системы комплемента у человека. Такой дефицит обнаружен у 40% больных СКВ. Важны так называемые гены теплового шока — HSP 70. Они кодируют синтез веществ, оказывающих защитное влияние на клетку при клеточном стрессе, вызванном различными физическими и химическими факторами. Локус TNF состоит из генов A и B, которые кодируют TNF α и TNF β — фактор некроза опухоли. Эти вещества несут важнейшую биологическую функцию, являясь цитокинами, которые оказывают цитотоксический эффект на раковые клетки, плеотропное влияние на различные популяции лимфоцитов, нейтрофилов и эндотелий сосудов, а также усиливают экспрессию на эндотелии сосудов антигенов HLA класса I. Последний факт свидетельствует об участии TNF в патогенезе аутоиммунных заболеваний и развитии кризов отторжения. Выраженность экспрессии HLA-антигенов на поверхности клеток имеет важное значение. Она снижается при целом ряде отрицательных воздействий на организм. Повышение уровня экспрессии HLA может наблюдаться под действием TNF, интерферона и других цитокинов. Кроме того, под влиянием γ -интерферона экспрессируются молекулы HLA класса II на тех клетках, где они обычно не выражены — на Т-лимфоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках.

2. Определение HLA-фенотипа

На мембране клеток организма выражены продукты генов всех локусов, размещенных на обеих нитях 6-й хромосомы. Это означает, что HLA-гены наследуются по кодоминантному типу. Другими словами, одну нить хромосомы ребенок наследует от матери, а другую — от отца. Совокупность генов, расположенных на одной хромосоме, составляет гаплотип. Таким образом, у человека 2 гаплотипа, и каждая клетка организма несет на себе диплоидный набор HLA-антигенов, один из ко-

торых кодируется HLA-генами матери, а другой — отца. Исключение составляют половые клетки (яйцеклетка и сперматозоид), каждая из которых содержит в своем ядре только по одному гаплотипу.

Антигены гистосовместимости, выявляемые на клетках конкретного человека, составляют HLA-фенотип. Для его определения необходимо произвести фенотипирование клеток индивида. Как правило "типироваться" лимфоциты периферической крови. В данном случае не известно, какие именно HLA-антигены каким из двух гапло типов родителей кодируются. Чтобы это определить, необходимо произвести типирование родителей. Тогда можно установить гаплотипы обследуемого и, соответственно, его генотип — последовательность расположения генов на хромосоме.

На практике HLA-фенотип записывают, соблюдая числовой порядок HLA-антигенов, согласно номенклатуре. Например: HLA-фенотип субъекта — A1,2; B5,12; Cw1,3; DR2,5; DQ3,4.

В данном случае можно предположить 100 вариантов гаплотипов родителей, 50 из которых принадлежат матери, а 50 — отцу. Определить их, как уже указывалось, можно только посредством типирования.

Если в результате типирования определяется только один антиген по какому-либо локусу, то это является следствием гомозиготии индивида по данному гену. Следовательно, от отца и матери унаследована аллель одинаковой специфичности.

До настоящего времени в большинстве лабораторий HLA-A, В и С антигены определяют при помощи серологических методов, в частности, лимфоцитотоксическим тестом. Этот метод основан на способности HLA-антител в присутствии комплемента разрушать лимфоциты, несущие соответствующие антигенные детерминанты. Гибель клеток демонстрируется при помощи добавления трипанового синего. При этом мертвые поврежденные клетки окрашиваются, и под микроскопом учитывается их количество. Пауль Теракаки модифицировал этот тест в микрометод. Сейчас для его постановки используют всего лишь 1 мкл типизирующих сывороток, а также небольшое количество клеток. Набор типизирующих сывороток называется "панель". Микролимфоцитотоксический тест является стандартным и используется во всех типизирующих лабораториях мира. Типизирующая панель создается в результате кропотливых исследований из образцов сывороток, содержащих анти- HLA антитела. Эти антитела могут индуцироваться во время беременности, при гемотрансфузиях, а также в результате пересадки аллотрансплантатов. Основными продуцентами типизирующих сывороток являются многорожавшие женщины, которые иммунизируются HLA-продуктами мужа во время вынашивания плода.

3. Роль молекул HLA I и II класса в реализации иммунного ответа

Главную свою функцию — сохранение гомеостаза посредством распознавания "чужого" и толерантности к "своему" ГКГ реализует через участие антигенов системы HLA в процессах иммунологического распознавания. В настоящее время доказано, что информация об антигене в виде пептида подается на клеточную мембрану анти генпрезентирующей клетки в комплексе с экспрессированной молекулой HLA. Пептид представляет собой переработанный макрофагом антиген, состоящий из небольшого числа аминокислотных остатков. Так называемый "линейный" пептид, который подается молекулами HLA I класса, состоит всего из 4 — 9 аминокислотных остатков. Несколько больше (до 20) их содержат пептиды, которые представляются для распознавания молекулами класса II. Такой небольшой набор аминокислотных остатков, который содержит определенную информацию об антигене, представляет собой антигенную детерминанту — эпитоп. Множественная информация о сложном антигене (например, о дизентерийной палочке) может быть представлена сотней пептидов. В молекуле HLA имеется определенное место, в котором пептид размещается и представляется Т-лимфоцитам для иммунологического распознавания. Это место получило название пептидсвязывающей бороздки, по автору "кармана Бьоркман". Он сформирован благодаря определенному взаимному расположению а-1 и а-2 доменов, вследствие чего образуется некий "желоб". Стены его составляют две а-спирали, а дно — антипараллельные р-складки. Определенная аминокислотная последовательность сформированной бороздки служит своеобразным якорем, который удерживает пептид.

Установлено, что пептиды, представленные молекулами I класса, несут в себе информацию о всех цитозольных эндогенных белках, как нормальных, так и измененных либо в результате мутации, либо вследствие модификации вирусами, а также иными внутриклеточными паразитами. Поскольку "классические" антигены HLA представлены на всех клетках организма, а пептиды, которые они презентуют, отличаются высокой специфичностью, возможно осуществление высокоспециализирован-

ного цен зорного механизма, который осуществляет контроль за измененными клетками организма. Информация (в виде пептида), представленная молекулами HLA I класса, распознается Т-лимфоцитами киллерами/супрессорами -CD8+ клетками.

Из вышеизложенного ясно, насколько важным является качество формирования пептида как информации об антигене. Эта "операция" осуществляется с помощью внутриклеточной мультикаталитической протеазной системы называемой протеасомой. Протеасома кодируется упомянутым выше локусом LMP, который входит в состав HLA-генов II класса; она способствует формированию эндогенных пептидов, представляемых молекулами I класса и распознаваемых Т-лимфоцитами киллерами/супрессорами CD8+. Еще раз повторим, что к антигенам, подвергающимся воздействию протеасом, относятся, кроме цитозольных белков собственных клеток организма, продукты многих внутриклеточных вирусных, бактериальных или протозойных патогенов, которые индуцируют развитие клеточного ответа и созревание CD8+ Т-лимфоцитов -киллеров. Большое значение имеет качество доставки и "загрузки" эндогенных пептидов в пептидсвязывающую бороздку. Этот механизм осуществляется с помощью транспортных белков, синтез которых контролируется генами локуса TAP, также входящего в состав генов HLA II класса (см. выше). Принципиально иной механизм формирования и "подачи" на поверхность антигенпрезентирующей клетки экзогенного пептида в комплексе с молекулой HLA II класса. Пептидсвязывающая бороздка в молекулах HLA класса II формируется взаимным расположением альфа-1 и бета-2 доменов. Пептиды, представленные молекулами II класса, несут информацию о множестве экзогенных антигенов: вирусах, бактериях, химических, в том числе лекарственных, веществах и т.д. Эти пептиды формируются посредством поглощения чужеродных антигенов антигенпрезентирующими клетками, к которым, как уже упоминалось, относятся В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. После эндоцитоза экзогенный антиген подвергается деградации (протеолизу) в ранних и

поздних лизосомах в эндоплазматическом ретикулуме, где и локализуется сформированный пептид до контакта с молекулой HLA II класса.

Сборка молекул HLA класса II также происходит в эндоплазматическом ретикулуме клетки. Однако пептидсвязывающая бороздка на данном этапе прикрыта т.н. "инвариантной" цепью. В таком виде молекула II класса транспортируется в эндосомальный участок клетки, где находится пептид. Здесь под влиянием катепсинов "инвариантная" цепь разрушается, пептиды "загружаются" в открывшуюся пептидсвязывающую бороздку и в комплексе с молекулами HLA II класса подаются на поверхность антигенпредставляющей клетки. Эта информация распознается Т-лимфоцитами-хелперами — CD4+ клетками. Распознавание антигена альфа- и бета-цепями Т-клеточного рецептора облегчается молекулами — маркерами CD4 и CD8. Они наделены адгезионными свойствами и "удерживают" антигенпрезентирующую клетку в процессе распознавания, взаимодействуя с непользованными частями молекул HLA класса I (альфа-3 домен) и класса II (бета-2 домен). Безусловно, антигены HLA являются важнейшими передатчиками специфической информации, что приводит к стимуляции Т-лимфоцитов. Однако необходимо еще и дополнительное стимуляционное влияние на Т-клетку со стороны антигенпрезентирующей клетки. Если не будет такой дополнительной стимуляции антигенраспознающей Т-клетки, не включится механизм активации. Это осуществляется механизмом Ко-стимуляции. Ко-стимуляционными молекулами являются, прежде всего, CD4 и CD8. Они соединяются с внутриклеточным белком р56, который способствует трансдукции сигнала внутрь Т-лимфоцита. Серия дополнительных белков на Т-клетке также способствует ее взаимодействию с антиген-презентирующей клеткой и усилению активации. Наиболее важным ко-стимуляционным сигналом для активации Т-лимфоцита является взаимодействие его рецептора CD28 с белками на поверхности антигенпрезентирующей клетки, которые относятся к семейству B7. В процессе этого взаимодействия инициируется развитие процесса передачи сигнала внутрь Т-лимфоцита, в результате чего возрастает темп синтеза цитокинов.

Результаты, полученные прежде всего в практике трансплантации аллогенных органов, свидетельствуют о том, что в целом человеческая популяция по способности развивать иммунный ответ делится условно на три группы:

респондеры, развивающие сильную иммунную реакцию, нонреспондеры — реагирующие на антиген слабо и, наконец, группа людей, реагирующих средне. Эти данные и позволили предположить наличие у человека в пределах ГКГ гипотетического Ir-гена, расположенного якобы в пределах HLAII класса. Однако исследования последних лет позволили сформировать представление об Ir-гене у человека как о некой интегральной функции, включающей участие главных действующих лиц про-

цесса распознавания: чужеродного пептида, молекул HLA класса I и II, Т-клеточного антигенраспознающего рецептора. Взаимодействие этих структур будет нормальным при следующих условиях:

1) необходимо, чтобы антигенпрезентирующая клетка могла сформировать оптимальное количество пептидов (для полной передачи информации) из антигена, а ее пептидсвязывающие бороздки могли связать эти пептиды. Этот процесс назван *селекцией антигенных детерминант*;

2) необходимо, чтобы иммунная система индивида имела достаточный репертуар Т-лимфоцитов с антигенраспознающим рецептором, способным распознать чужеродный пептид. Если же имеются пробелы ("дыры") в репертуаре Т-лимфоцитов, то иммунная система не может распознать некоторые антигены;

3) предлагается, что на конечном этапе распознавания с помощью пептида включаются разные механизмы. В

одном случае они приводят к индукции иммунного ответа, а в другом — к его супрессии. На практике это подтверждается доказательством существования 2-х субпопуляций Т-хелперов: 1-го и 11-го типов. Т-хелперы 1, продуцируя ИЛ-2, индуцируют клеточный ответ, реализуемый специфическими Т-киллерами;

Т-хелперы 2 индуцируют гуморальный ответ, интенсивность которого контролируется продуцируемым ими же противовоспалительным ИЛ-10, обладающим супрессорной активностью. Указанные особенности, которые, по всей вероятности, генетически детерминированы, и определяют т.н. основной характер иммунного реагирования.

Еще раз следует упомянуть о том, что информацию об антигене, представляемую молекулами HLA класса I, "считывают" Т-лимфоциты киллеры CD8+, а информацию, представляемую молекулами HLA класса II — Т-лимфоциты хелперы CD4+. Эта закономерность составляет основное правило первичного иммунологического распознавания. Оно основано на описанных выше структурных и функциональных особенностях антигенов HLA и Т-лимфоцитов разных субпопуляций. Данное правило иммунологического распознавания соблюдается очень жестко и называется *феномен HLA-рестрикции* (т.е. ограничения функции CD8+T-killers молекулами HLA класса I и функции CD4+ Т-клеток молекулами HLA класса II). Обычно иммунологи говорят об HLA-рестрикции по молекулам I либо II класса. Изложенный материал свидетельствует о важнейшей роли генов ГКГ в регуляции иммунных процессов.

Взаимосвязь HLA-антигенов с предрасположенностью к заболеваниям.

История исследования связи HLA-антигенов с некоторыми заболеваниями включает два этапа. Первый состоит из исследований связи между локусами A и B и болезнями; сейчас можно считать доказанным, что антигены локуса B чаще связаны с предрасположенностью к заболеваниям. Второй этап включает изучение связей заболеваний с антигенами DR-локуса. Отмечено, что при многих изученных ранее болезнях связь с локусом DR более высока, чем ранее выявленная для локусов A и B. Установлено, что связь некоторых заболеваний с

сублокусом B обусловлена наличием высокой степени неравновесного сцепления между антигенами сублокусов B и DR.

HLA зависимые болезни.

(Lechler, 1994; Yao-Hua Song и соавторы, 1996; Menard, EI-AmmI, 1996)

Заболевания	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA
Целиакия	Альфа-глиадин	DR3, DR7
Синдром Гудпасчура	коллаген базальной мембраны клубочков почки	DR2
Болезнь Грейвса	тиротропиновый рецептор	DR3, DR5
Болезнь Хашимото	тироглобулин	DR3, DR5
Инсулин-зависимый диабет	декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК-65 и ДГК-67); инсулиновый рецептор; тирозинфосфатаза 1A-2 и 1 A-2 бета	DR3, DR4
Рассеянный склероз	основной белок миелина	DR2, DR4
Миастения гравис	рецептор к ацетилхолину	DR3
Болезнь Бехтерева	неизвестен	B27
Синдром Рейтера	неизвестен	B27
Пернициозная анемия	H+/K+-АТФаза; внутренний фактор	DR5
Нарколепсия	неизвестен	DR2, (DRw15)

Прогрессирующий системный склероз	ДНК-топоизомераза, РНК-полимераза	DR5
Псориаз вульгарный	неизвестен	DR7
Ревматоидный артрит	Fc фрагмент IgG; коллаген; кальпастан	DR7, DR21
Ювенильный ревматоидный артрит	Fc фрагмент Ig; коллаген	DR5
СКВ	двухспиральная ДНК	DR3, DR2
Витилиго	тирозидаза	DR4
Дерматит герпетиформный	неизвестен	DR3
Пемфигус вульгарный	»Ре V антигенный комплекс»	DR4, DRw6

Для объяснения механизмов включения продуктов HLA-комплекса в патогенез заболевания выдвинуто несколько гипотез.

1. Рецепторная гипотеза, согласно которой определенные HLA-антигены являются рецепторами для вирусов, облегчающими их фиксацию и проникновение в клетку. Эта гипотеза имеет много свидетельств в свою пользу, однако есть аргументы и против. Например, при таких заболеваниях явно вирусной этиологии, как грипп и полиомиелит, а также при инфекционном мононуклеозе достоверной корреляции с HLA-антигенами не обнаруживается.

2. Гипотеза молекулярной "мимикрии" заключающаяся в том, что некоторые микроорганизмы несут поверхностные специфичности, идентичные HLA-структурам макроорганизма хозяина. Поэтому развивается толерантность к данным микроорганизмам, в связи с чем распознавание не происходит, что и обуславливает развитие заболевания.

3. Гипотеза о модификации своего антигена. Согласно этой гипотезы модифицированный аутологичный антиген распознается иммунной системой как чужеродный, что приводит к срыву толерантности.

4. Гипотеза о влиянии гипотетического Ig-гена на предрасположенность к заболеваниям (нарушение в селекции антигенных детерминант, наличие "дыр" в репертуаре Т-лимфоцитов, нарушение супрессии, опосредованной Т-лимфоцитами).

5. Гипотеза о влиянии не "классических" HLA-генов, картирующихся в пределах ГКГ. На пример, гены HSP-

70, TNF; недостаточность C4a и C2 ассоциируется с СКВ и пиогенной инфекцией. Не исключено, что болезни, ассоциирующиеся с повышенной частотой какого-либо одного антигена HLA-системы, имеют общие этиологические и патогенетические механизмы развития. Это подтверждают данные Bodmer (1980), который обнаружил связь аутоиммунных заболеваний с аллелями DR2; DR3; DR4. То же можно сказать и о различных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов — болезнь Бехтерева, синдром Рейтера, ревматоидный артрит, которые также имеют общий генетический маркер — антиген HLA-B27. На основании данных литературы и наших исследований можно заключить, что у лиц с определенным HLA-фенотипом имеется предрасположенность к тому или иному заболеванию, либо к группе таковых. Нельзя утверждать, что HLA-система является единственной, обуславливающей повышенный риск заболевания.

Трансплантационный иммунитет

Идея пересадки органов в клинике была продиктована перспективой замены больного органа здоровым. Впервые в мире трансплантация органа (почки) была проведена проф. Ю. Вороным в 1935 г. в Харькове (вернее, им была осуществлена подсадка донорской почки на бедренные сосуды женщины, отравившейся сулемой). Существуют следующие виды трансплантации:

аутотрансплантация — пересадка собственных тканей; — аллотрансплантация — пересадка органов и тканей

в пределах одного и того же биологического вида;

ксенотрансплантация — пересадка органов и тканей в пределах разных биологических видов;

изотрансплантация — пересадка между идентичными близнецами или между генетически идентичными

животными.

Субъект, которому пересаживают трансплантат (Тр-т), является реципиентом (Ри), а от которого забирают орган или ткань — донором (Дн).

Селекция пары донор-реципиент

В связи с тем, что клетки Дн несут на своей поверхности антигены (Аг), которые отличаются от антигенов Рц, иммунная система последнего развивает иммунный ответ на Тр-т. В результате формируется реакция отторжения Тр-та.

Способом, который в большей или меньшей мере уменьшает реакцию отторжения (РО), является подбор или селекция пары Дн-Рц по Аг гистосовместимости, которые у человека объединены в систему HLA (Human leucocyte antigens). Они также получили название трансплантационных Аг (см. соответствующее метод, пособие).

В практике трансплантационной иммунологии в Украине типирование, т.е. определение фенотипа — HLA Дн и Рц, проводится чаще всего по Аг локусов А, В, С, DR. На практике необходимо узнать, насколько Дн отличается от Рц по системе HLA. Селекция и предполагает подбор наиболее совместимых Рц и Дн. Для оценки степени гистосовместимости был предложен индекс гистосовместимости (ИГ). При одном идентичном у Рц и Дн HLA-антигене ИГ составляет 25%, при 2-х — 50%, при 3-х — 75%, при 4-х — 100%. При этом оценивают степень гистосовместимости по т.н. "классическим" HLA — А и В. Некоторые HLA-Аг похожи по строению (последовательность аминокислотных остатков имеет определенную степень гомологии). В этой связи такие "подобные" Аг, если они есть у Дн, могут повысить степень гистосовместимости. Есть несколько групп схожих по строению HLA-Аг, которые получили название перекрестно реагирующих:

по локусу А — А1, 3, 11; А2, 28; А23, 24; А25, 26; А30, 31;

по локусу В — В5, 35; В7, 22, 27; В8, 14; В13, 40; В15, 17; В38, 39; В12, 21. Опираясь на эти особенности HLA можно улучшить результаты подбора донорского Тр-та по HLA. Условлено, что наличие у Дн HLA-антигенов с сильными перекрестными реакциями повышает ИГ на 20%, с менее сильными — на 10%.

Собственно селекция преследует подбор пары Дн — Рц по такому принципу: Дн наименьшим образом должен отличаться от Рц по Аг HLA-системы.

С целью выявления HLA-фенотипа проводится типирование лимфоцитов периферической крови Дн и Рц. Для типирования лимфоцитов по антигенам I класса (HLA-A, В, С) используют лимфоцитотоксический тест (ЛЦТТ) в микромодификации Пауля Теракаки. Ингредиентами являются: анти-HLA активные сыворотки, которые составляют типизирующую панель, лимфоциты периферической крови субъекта, нормальная кроличья сыворотка (в качестве комплемента).

С целью выявления Аг II класса (HLA — DR, DP, DQ) используют пролонгированный ЛЦТТ с суспензией клеток, обогащенных В-лимфоцитами, на поверхности которых представлены эти антигены. Как известно, в периферической крови человека содержится всего 5-20% В-клеток, чего для выполнения теста недостаточно. Есть метод получения суспензии лимфоцитов, обогащенной В-клетками, который основан на свойстве В-лимфоцитов прикрепляться к волокнам синтетической ваты.

По общеизвестному правилу пересадка аллогенного органа категорически запрещена в том случае, когда у Рц имеются предрасполагающие Ат к HLA-Аг донора. Предрасполагающие антитела (ПАт) продуцируются вследствие сенсибилизации Рц Аг лимфоцитов периферической крови. Вообще ПАт можно выявить приблизительно у трети человеческой популяции как результат переливания крови либо беременности. По своему действию они в основном являются лимфоцитотоксическими антителами.

ПАт, специфические к лимфоцитам конкретного Дн, выявляют в обычном ЛЦТТ (лимфоциты Дн и сыворотка Рц). Реакция в таком исполнении получила название перекрестной пробы или кросс матч (КМ). ПАт являются фактором риска сверхострого (и в какой-то мере острого) отторжения Тр-та и учитываются как прогностический показатель.

Активность ПАт в КМ обозначается цитотоксическим индексом (ЦИ) в %. Традиционно учитывается ЦИ>5%, что означает 5 погибших лимфоцитов на 100 лимфоцитов в поле зрения.

Выявление цитотоксичности в некоторых пробах не является прямым противопоказанием к пересадке, однако, учитывается как негативный прогностический признак и требует тщательного наблюдения за реципиентом после трансплантации. Высокий процент положительных проб (более

25%) является свидетельством массивной сенсibilизации потенциального Рц-та. В данном случае следуют общеизвестному правилу: Рц-ту с широким спектром ПАт необходимо подыскать такого донора, к лимфоцитам которого у данного реципиента не выявлялись бы специфические ПАт. При этом степень гистосовместимости по HLA между донором и Рц-том можно не учитывать. Это следует понимать так, что несовместимость пары Дн — Рц в данном случае имеет меньшую опасность, чем риск сверхострого криза отторжения, обусловленного высоким уровнем ПАт. Итак, селекция пары Дн — Рц, кроме подбора по HLA-антигену, имеет целью определить степень специфической и неспецифической пресенсибилизации Рц к Аг системы HLA Дн. Однако, часто отрицательные результаты пересадки наблюдаются при отрицательной КМ и, наоборот, при положительной КМ не всегда развивается сверхострое отторжение Тр-та. Первое исключение можно объяснить следующим:

1) ЛЦТТ, с помощью которого производится перекрестная проба, недостаточно чувствительный и дает ложноотрицательные результаты;

2) сенсibilизация Рц сопровождается синтезом некомплементфиксирующих Ат, которые не могут быть выявлены в комплементзависимой реакции (в ЛЦТТ), однако, в организме Рц способны проявить разрушительное действие на Тр-т;

3) сенсibilизация осуществляется с помощью иных антигенов (органных, а не HLA). Второе исключение (т.е. положительные результаты) пересадки аллогенного органа при положительной КМ можно объяснить существованием двух видов ПАт: против молекул I класса (антигенов HLA — А, В, С) и против молекул второго класса (антигенов HLA — DR, DP, DQ). Как известно, молекулы первого класса экспрессированы на всех клетках организма, следовательно и в аллотрансплантате, в том числе на т.н. лимфоцитах-пассажирах донорского происхождения. Высокие титры ПАт к HLA — А, В, С детерминантам всегда осуществляют цитотоксический эффект по механизму комплементзависимого лизиса, т.е. такие ПАт агрессивны и разрушают Тр-т. Обычно они определяются при температуре 37°C в ЛЦТТ с Тл, на которых представлены молекулы первого класса, и называются тепловыми анти-Т-антителами. Ат, направленные против молекул второго класса главного комплекса гистосовместимости, не являются цитотоксическими. Их принято рассматривать как блокирующие антитела, которые экранируют (покрывают) DR-антигены на клетках Тр-та, предотвращая иммунологическое распознавание. Эти ПАт определяются при температуре 8 — 10°C в ЛЦТТ с В-лимфоцитами, на которых представлены молекулы 2 класса и называются холодными анти-В антителами.

Т.е. кросс матч необходимо проводить параллельно со взвешиванием лимфоцитов, обогащенных Т- и В-клетками при разных температурах согласно двум видам предсуществующих антител: холодных и тепловых. Еще раз подчеркнем, что именно холодные анти-В Ат, которые направлены к DR-антигенам, обеспечивают т.н. феномен усиления Тр-та. Тепловые же анти-Т антитела направлены к HLA — А, В, С Аг и оказывают на клетки Тр-та цитотоксический эффект.

Для более тщательной селекции пары Дн-Рц необходимо выявить пресенсибилизацию Рц к Аг Дн, которые не относятся к HLA-системе, в особенности к Аг клеток эндотелия сосудов. Наличие у Рц антиэндотелиальных Ат часто является причиной сверхострого либо ускоренного КО. Именно поэтому целесообразно выявление этих антител до пересадки. Для этого используется специальная панель типизирующих сывороток. Опасность, связанная с наличием Ат против эндотелия сосудов аллогенной почки, обусловлена тем, что Аг сосудистого эндотелия, которые не относятся к HLA-системе, специфичны, высокоиммуногенны и способны индуцировать РО. В рамках селекции пары Дн-Рц также исследуют исходный иммунный статус Рц, который, как правило, влияет на течение посттрансплантационного периода. Для полной характеристики исходного иммунного статуса в обязательном порядке проводится иммунограмма (ИГ) 1 уровня, а при необходимости — и 2-го. Из показателей системного иммунитета существенное значение имеет абсолютное количество Т-хелперов и Т-киллеров, а также их количественное соотношение, т.н. показатель ИРИ (иммунорегуляторный индекс). Итак, для селекции пары Дн-Рц необходимо определить:

- 1) степень гистосовместимости, т.е. HLA-фенотип Дн и Рц;
- 2) разнотемпературные предсуществующие антитела у Рц к HLA-Аг Дн;
- 3) антиэндотелиальные Ат у Рц к Аг Дн;
- 4) исходный иммунный статус реципиента.

Механизмы отторжения аллотрансплантата

Как было указано выше, аллотрансплантат, наделенный чужеродными антигенными структурами, инициирует у Рц иммунный ответ. В результате этого развивается реакция отторжения, которая в клинике именуется кризом отторжения (КО).

Согласно клинической картине КО имеет определенную классификацию, которой соответствуют определенные иммунологические особенности. Отторжение бывает:

1) сверхострое или ускоренное, которое развивается немедленно после подключения Тр-та к кровотоку Рц или в первые 48 часов после пересадки;

2) острое, которое развивается в течение первых 3-х недель после трансплантации;

3) хроническое, наблюдающееся через несколько мес. либо лет. Механизм сверхострого КО обусловлен пресенсибилизацией Рц к HLA — Ag Дн, т.е. наличием у Рц ПАТ. Как уже отмечалось, материальным субстратом пресенсибилизации являются HLA-Ag, которые индуцируют у Рц гуморальный иммунный ответ еще до трансплантации вследствие гемотрансфузий, беременностей либо лечения программным гемодиализом. Функция аллогенной почки (выделение мочи) при немедленном КО прекращается в первые минуты или часы после пересадки, а при ускоренном — в первые 2 суток. Доказательством того, что ПАТ являются причиной сверхострого КО, есть факт их исчезновения из периферического кровообращения Рц сразу же после подключения Тр-та к кровотоку. Эти антитела фиксируются в пересаженной почке, о чем свидетельствуют результаты иммунофлуоресценции и электронной микроскопии. При сверхостром КО ПАТ повреждают Тр-т либо вследствие их непосредственного влияния на клетки гломерул по механизму комплементзависимого лизиса, либо в связи с развитием иммунного воспаления при участии системы комплемента, сопровождающегося развитием гемокоагуляционных нарушений. При этом этот комплекс Ag-Аг, который образуется при фиксации Аг на HLA — А, В детерминантах клеток аллогенной почки, активирует комплемент, после чего развивается агрессивное действие по отношению к клеткам гломерулярных капилляров. Развивается иммунное воспаление согласно механизмам, описанным в соответствующих метод. рекомендациях.

Иммунное воспаление при сверхостром КО включает механизмы гемокоагуляции, что приводит к отложению фибрина и образованию тромбов в сосудах Тр-та. Нарушение кровотока в Тр-те приводит к отторжению — конечному результату иммунного конфликта.

В патогенезе острого криза отторжения (ОКО),

возникающего вследствие недостаточной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), основная роль принадлежит клеточному звену иммунитета, хотя категорически отрицать участия гуморальных реакций нельзя. Патогенез острого КО основан на принципе иммунологического распознавания "чужого". Начальный этап этого механизма — стадия распознавания чужеродного Аг, а конечный — когда клетка-эффектор, в данном случае Т-клетка CDL (сенсебилизированный цитотоксический лимфоцит), взаимодействует с клеткой-мишенью и осуществляет киллинговый эффект.

Имунологическое распознавание HLA-Ag Дн происходит двумя путями: прямым и непрямым. Прямое распознавание основано на том, что HLA — продукты донора в виде пептидов представляются для распознавания Т-лимфоцитам Рц Ag-презентирующими клетками донора. Последние, как известно, несут молекулы HLA и I и II класса. Таким образом, создаются условия для стимуляции как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов Рц. Распознавание пептидов, представленных Ag-презентирующими клетками донора, осуществляется Ag-распознающим рецептором CD4+Т-хелпера Рц с соблюдением рестрикции по молекулам II класса. Распознавание донорских Ag HLA I класса, экспрессированных на лимфоцитах-пассажирах, осуществляется Ag-распознающим рецептором CD8+ киллерных клеток Рц с соблюдением рестрикции по молекулам I класса. Стимуляция этих лимфоцитов Рц инициирует созревание специфических Тк, т.е. клеточный иммунный ответ с реализацией острого КО на 1-й неделе после пересадки. Стимуляция CD4+ Т-лимфоцитов Рц инициирует развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Т.е. прямое распознавание донорских Ag основано на том, что Ag-распознающим Т-лимфоцитам Рц "предлагаются" уже готовые антигенные детерминанты донора донорскими же антиген презентирующими клетками.

Непрямой путь иммунологического распознавания Ag донора основан на общебиологическом принципе: про цессинг донорских Ag и презентация пептидов осуществляется антиген-презентирующими клетками Рц. В данном случае также инициируется как клеточный, так и гуморальный ответ на Ag донора, однако иммунная реакция разворачивается более медленно и острый КО наблюдается на 2-й либо на 3-й неделе после пересадки. Чрезвычайно важным является тот факт, что

в зависимости от типа стимулированных Тх индуцируется либо клеточный либо гуморальный иммунный ответ. Существует два вида хелперов. Первые (Т-Т-хелперы 1 типа) помогают предшественникам Т-лимфоцитов CD^4 дифференцироваться в сенсibilизированные Т-лимфоциты. Другие (Т-В-хелперы 2 типа) помогают В-клеткам дифференцироваться в плазмочиты. Данные морфологических исследований свидетельствуют, что острый КО является результатом стимуляции, в основном Т-хелперов 1 типа, поскольку отторжение сопровождается клеточной иммунной реакцией. Так, в отторгнутых в результате острого КО почках имеются клеточные инфильтраты, которые сначала носят очаговый характер и представлены мононуклеарами (лимфоциты, клетки плазмочитарного ряда). Затем наступает тотальная инфильтрация в основном зрелыми лимфоцитами. Дальнейшая инфильтрация макрофагами, сегментоядерными клетками свидетельствует о завершении процесса отторжения, о финале иммунного конфликта.

Реакция хронического отторжения (ХРО)

может, развиваться через несколько месяцев или даже лет после пересадки аллогенного органа. ХРО, как и ОКО, развивается чаще всего вследствие недостаточной иммунодепрессивной терапии. В патогенезе ХРО в основном принимают участие гуморальные антитела к HLA-антигенам донора. Наблюдается корреляция между уровнем гуморальных антител и развитием сосудистых изменений с их облитерацией. В отличие от ОКО, для которого характерна сильная клеточная инфильтрация Тр, при ХРО она выражена слабо, а в инфильтрате преобладают плазмочиты и наблюдается фиброз интерстиция. От сверхострого отторжения ХРО отличается тем, что не наблюдается фибриновых тромбов в сосудах, не смотря на наличие антител. Объясняется это тем, что концентрация Ат недостаточна для развития острой иммунной воспалительной реакции с образованием массивных " фибриновых тромбов, как при сверхостром отторжении. Однако увеличение экскреции с мочой продуктов распада фибрина/фибриногена свидетельствует о том, что фибрин все же образуется, но сразу лизируется. Поэтому для ХРО характерно постепенное повреждение и облитерация просвета сосудов — артерий и артериол, а также клубочковых и канальцевых капилляров. Вялое хроническое течение ХРО и постепенное поражение сосудов сопровождается ухудшением функции Тр и замещением фиброзной тканью паренхимы почки.

Иммунологический мониторинг реципиента после транс плантации

Иммунологический мониторинг после пересадки аллогенного органа заключается в наблюдении за иммунной реактивностью Рц с целью прогнозирования КО.

Единственным методом, который успешно решает эту задачу, является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), позволяющая достоверно судить о процессах *in situ*, т.е. в самом аллотрансплантате. Этот метод, по сравнению с обычной пункционной биопсией, малотравматичный и высокоинформативный. Метод ТАБ с дальнейшим исследованием клеточного аспирата с помощью гистохимических либо иммуноферментного и иммунофлюоресцентного методов позволяет проследить в динамике за изменением клеточного инфильтрата согласно механизму развития криза отторжения. При этом представительство клеток может меняться, начиная от CD4, CD8 (Т-лимфоциты) и CD 19, CD21 (В-лимфоциты), до инфильтрации аллотрансплантата макрофагами (CD80) и сегментоядерными лейкоцитами (CD24), что свидетельствует о развитии необратимого острого КО. Что касается показателей системного иммунитета, то на практике в процессе мониторинга прежде всего учитывается количественное соотношение клеток CD4+ и CD8+, так называемый иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Известно, что у здорового человека Т-хелперов в 2-3 раза больше, чем Т-киллерных клеток. Нормальная функция пересаженного органа наблюдается при приблизительно равном числе этих клеток, т.е. когда ИРИ равен 1,0-1,3. Повышение ИРИ является фактором риска острого КО и учитывается как негативный прогностический признак.

При диагностике и прогнозировании КО важно исследование ИЛ-2. В процессе иммунологического распознавания и активации Т-лимфоцитов, приводящей к индукции цитотоксических (специфических) Т-киллеров, ведущая роль, как уже указывалось, отводится именно этому цитокину. Процесс активации Т-киллеров начинается с воздействия ИЛ-2 на специфические ИЛ-2-чувствительные рецепторы на поверхности покоящихся Т-клеток. Важное значение имеет также ИЛ-1 — цитокин, который продуцируется активированными макрофагами. Методы исследования продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, а также экспрессии рецепторов к ним перед пересадкой и в раннем по-

сттрансплантационном периоде, являются высокоинформативными и позволяют прогнозировать в динамике активность иммунного ответа Рц на HLA-антигены Дн. Плохим прогностическим признаком является высокий уровень ИЛ-2 в плазме Рц до пересадки органа.

При КО аллогенной почки уровень ИЛ-2 повышается как в плазме, так и в моче Рц. Есть мнение, что повышение уровня ИЛ-2 в моче коррелирует с активностью эффекторных цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров) в паренхиме Тр.

Экспрессию рецепторов к ИЛ-2 определяют с помощью метода иммунофлуоресцентного анализа, используя моноклональные антитела.

Иммunosuppressивная терапия при аллотрансплантации

В современную схему предупреждения и лечения КО чаще всего входят:

- 1) азатиоприн (имуран) — антиметаболит белкового синтеза;
- 2) кортикостероиды — преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.;

3) циклоспорин А (сандиммун) — циклический пептид, производное почвенного гриба *Trichoderma polysporum*. **Азатиоприн (имуран)** в основном угнетает клеточный ответ, подавляя индукцию иммунных Т-лимфоцитов киллеров. Назначается в дозе 2-3 мг/кг.

Кортикостероиды оказывают влияние на иммунную систему Рц, угнетая Т-лимфоциты, синтез комплемента и цитокинов. Это позволяет купировать ОКО в начале его развития. Наиболее широко используется преднизолон. С целью профилактики ОКО сразу же после пересадки назначают 3-4 мг/кг веса. При стабилизации клинического состояния Рц поддерживающая доза — 0,5 мг/кг веса. С целью лечения ОКО стероиды назначают в очень высоких дозах: метилпреднизолон — до 1000 мг в сутки в течение 1-4 дней. Одним из механизмов иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов может быть торможение продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, а также снижение экспрессии продуктов ГКГ на мембране лимфоцитов.

Циклоспорин А (сандиммун) открыл новую эру в трансплантации, которую так и назвали — "эра циклоспори на". Началась она с 1982 г. По данным Института трансплантологии и искусственных органов МЗ России, двухлетнее выживание аллогенной почки с применением циклоспорина А наблюдалось в 71% случаев по сравнению с 49% без него. Такой результат объясняется тем, что циклоспорин А влияет непосредственно на Т-хелперы, ингибируя продукцию ими ИЛ-2 и, таким образом, препятствует созреванию специфических Т-клеток CDS. Данный механизм действия препарата обуславливает успехи трансплантологии в период "эры циклоспорина". Средняя суточная доза циклоспорина А — 5 мг/кг веса. Учитывая высокую нефро и гепатотоксичность препарата, необходимо следить за его содержанием в периферической крови Рц, что обеспечивает радиоиммунный метод с использованием наборов *Cyclosporin RIA-kit*. Доза циклоспорина А в сосудистом русле должна быть в пределах 200-400 нг/мл, учитывая индивидуальное состояние больного в динамике. Для иммуносупрессивной терапии широко использовали АЛС (антилимфоцитарную сыворотку), особенно ее глобулины — АЛГ в связи с выраженным иммунодепрессивным влиянием. В настоящее время в центрах пересадки на Западе используют АТГ — антиtimoцитарный глобулин. Положительные результаты при лечении ОКО обусловлены тем, что антиtimoцитарные антитела оказывают комплементзависимое цитолитическое действие на Т-лимфоциты Рц.

В большинстве известных центров трансплантации применение АЛС и АТС было ограничено в связи с тем, что препараты вызывали тяжелые аллергические реакции благодаря содержанию белкового материала. Кроме того, в эксперименте было замечено, что эти сыворотки действуют на тимус — центральный орган иммунитета, вызывая его деструкцию. Это обязывает проявлять большую осторожность при использовании АЛС и АТС в трансплантологии.

В последнее время получен препарат ОКТ-3, содержащий моноклональные антитела против CDS-компонента антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов. Благодаря блокированию рецептора, Т-лимфоциты Рц не распознают Аг донора и иммунный ответ не развивается. Возможен и другой механизм иммуносупрессивного влияния ОКТ-3, который реализуется благодаря комплементзависимому цитопатогенному влиянию специфических антител на Т-лимфоциты.

Все препараты, которые используются с целью иммуносупрессивной терапии, имеют свои недостатки. О токсичности циклоспорина А уже было сказано выше.

Необходимо помнить, что иммуносупрессивная терапия угнетает защитные иммунные реакции, углубляя состояние вторичного иммунодефицита, который чаще всего имеет место у больного еще до пересадки. В результате это приводит к инфекционным осложнениям (см. ниже).

Оценить достаточность (адекватность) иммуносупрессивной терапии можно с помощью использования в динамике некоторых иммунологических методик, обязательно опираясь на "фон" — исходный уровень иммунных показателей. Наиболее информативными методами являются:

- 1) определение количества Т-хелперов и Т-киллеров лимфоцитов;
- 2) количественное соотношение этих клеток (ИРИ), которое должно быть в пределах 1,0 — 1,3.

Неадекватная иммуносупрессия и инфекционные осложнения у реципиентов аллотрансплантата

Что касается потенциальных РЦ аллогенной почки, то уремия, которая постепенно развивается на фоне ХПН, оказывает существенную иммуносупрессию на организм. Это сопровождается снижением количественных и функциональных показателей иммунитета. Эти изменения исчезают приблизительно через 6 месяцев после удачной трансплантации аллогенной почки, если нет никаких осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Однако, состояние уремии до операции вследствие иммунодепрессивного действия пагубно влияет на противоинфекционный иммунитет. Это приводит к развитию у Рц разных инфекционных осложнений. Кроме того, сама иммуносупрессивная терапия (ИСТ) снижает защитные реакции организма Рц. Леадекватно высокая ИСТ, как правило, приводит к манифестации инфекции. Поскольку симптоматика КО и инфекционных осложнений почти одинакова, возникает чрезвычайно важная задача дифференциальной диагностики этих состояний. Во всех случаях при диагностике КО и дифференциальной диагностике с инфекционными осложнениями необходимо проводить комплексное клинико-иммунологическое обследование.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ИММУ-НОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ.

Аллергия — иммунная реакция организма на какие-либо вещества антигенной или гаптенной природы, сопровождающаяся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов. Понятие "аллергия" было предложено в 1906 году австрийским педиатром Clemens von Pirquet для определения измененной реактивности, которое он наблюдал у детей при сывороточной болезни и инфекционных заболеваниях Таблица 9.

Классификация аллергических реакций: P.Gell, R. Coombs (1969 г.).

Тип аллергической реак-	Иммунологический механизм	Медиаторы аллергии	Клинические примеры
Немедленный или реактивный — анафилактический, гиперчувствительность немедленного типа	Фиксация АТ (IgE и IgG4), на тучных клетках и базофилах. При повторном поступлении аллергена — дегрануляция клеток.	Гистамин, серотонин, ге парин, тромбоцитарноактивирующий фактор. Факторы хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, простаглан дины, медленно реагирующая субстанция и др.	Атопическая бронхиальная астма, поллиноз, анафилактический шок, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, аллергическая крапивница, отек Квинке
Цитотоксический	Антитела — IgG (кроме IgG4) и IgM, фиксированные на Аг собственных клеток	Комплемент, супероксидный анион-радикал, лизосомальные ферменты, К-клетки (АЗКОЦ).	Аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопения и др.
Иммунокомплексный	Образование комплексов аллергенов и аутоантител с IgG или IgM.	Комплемент, лизосомальные ферменты, кинины, супероксидный анион-радикал, гистамин, серотонин.	Сывороточная болезнь, местные реакции по типу феномена Артюса, экзогенные аллергические альвеолиты ("легкое фермера", "легкое голубевоповодов" и др.), гло мерулонефриты

Клеточно-опосредованные, туберкулинового типа, гиперчувствительность замедленного типа	Взаимодействие аллергена с сенсibilизированными лимфоцитами (Т-эффекторами ГЗТ)	Лимфокины (фактор переноса, трансформации, фактор торможения миграции макрофагов, интерферон и ДР.)	Аллергический контактный дерматит, реакция отторжения аллотрансплантата инфекционно-аллергические заболевания (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, грибковые заболевания кожи и легких, протозойные инфекции)
--	---	---	--

Стадии аллергических реакций:

1). Стадия иммунных реакций (иммунологическая)

Начинается с первого контакта организма с аллергеном и заключается в образовании аллергических антител (или сенсibilизированных лимфоцитов) и их накоплении. При повторном попадании в организм специфического аллергена происходит образование комплекса антиген-антитело (или антиген сенсibilизированного лимфоцита), которые и обуславливают следующую стадию аллергической реакции.

2). Стадия биохимических реакций (патохимическая)

Суть ее состоит в выделении готовых (медиаторы 1 порядка) и образовании новых (медиаторы 2 порядка) биологически активных веществ, медиаторов аллергии, в результате сложных биохимических процессов, запускаемых комплексами антиген-антитело или антиген сенсibilизированным лимфоцитом.

3). Стадия клинических проявлений (патофизиологическая)

Представляет собой ответную реакцию клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

- 1) Аллергологический анамнез.
- 2) Кожные пробы.
- 3) Провокационные тесты.
- 4) Лабораторные методы.

Аллергологический анамнез — основной метод диагностики аллергических заболеваний. Иногда аллергологиче

ский анамнез и клиника — единственные критерии установления диагноза. Он позволяет:

установить возможность наследственной предрасположенности к возникновению аллергического заболевания;

выявить связь между факторами окружающей среды и развитием заболевания;

предположительно определить те группы аллергенов или единичные аллергены, которые могли бы обусловить возникновение данной болезни.

Кожные пробы (КП)- это диагностический метод выявления специфической сенсibilизации организма путем введения через кожу аллергена и оценки величины и характера развившегося при этом отека или воспалительной реакции. По технике выполнения различают:

Аппликационные (синоним: накожные, эпикутаные, patch) тесты. Применяют при кожных аллергических заболеваниях на участках кожи, не затронутых повреждением. Аллергенами чаще всего служат различные химические вещества, в том числе и лекарства. Их применяют в чистом виде или в растворах в концентрациях, не вызывающих раздражения кожи у здоровых людей.

Скарификационные пробы. На кожу предплечья наносят в виде капель различные аллергены на расстоянии 2 — 2,5 см и через каждую каплю отдельным для каждого аллергена скарификатором либо концом иглы производят повреждение эпидермиса таким образом, чтобы не повредить кровеносных сосудов. Внутрикожные пробы. Они более чувствительны, чем скарификационные, но и менее специфичны. При их постановке могут быть осложнения в виде органных и общих аллергических реакций. Применяются для выявления сенсibilизации к аллергенам бактериального и грибкового

происхождения, а также для определения степени чувствительности к аллергенам неинфекционной природы Достоинства метода: простота постановки и учета, доступность, специфичность.

Недостатки метода: общие и местные реакции; аллергические реакции на коже не всегда коррелируют с сенсibilизацией клеток крови и внутренних органов.

В случае отсутствия корреляции между данными анамнеза и КП проводят провокационное тестирование. Провокационные тесты (ПТ) — способ этиологической диагностики аллергических реакций, основанный на воспроизведении этой реакции введением аллергена в шоковый орган. По виду шокового органа, т.е. органа, поражение которого является ведущим в картине заболевания, выделяют следующие виды ПТ:

конъюнктивальный ПТ — применяют для выявления аллергенов, вызывающих развитие аллергического конъюнктивита или поллиноза, протекающего с явлениями конъюнктивита. интраназальный ПТ применяют при аллергических ринитах. Является наиболее безопасным. ингаляционный ПТ обычно применяют при бронхиальной астме. Перед постановкой ПТ записывают спирограмму, определяют ФЖЕЛ 1 и коэффициент Тиффно, являющийся отношением ФЖЕЛ 1 к ЖЕЛ в процентах. (У здоровых людей он составляет 70 — 80). Исследуемый вдыхает через ингалятор сначала контрольный раствор и при отсутствии реакции на него — растворы аллергена последовательно, начиная с минимальных концентраций до той, которая даст заметную реакцию. Каждый раз записывают спирограммы. Тест считается положительным при снижении ФЖЕЛ и коэффициента Тиффно более чем на 20 . Развившийся бронхоспазм купируют бронходилататорами. холодовой ПТ применяют при холодовой крапивнице. тепловой ПТ применяют при тепловой крапивнице.

лейкопенический ПТ применяют для этиологической диагностики пищевой и иногда лекарственной аллергии. У больного на фоне элиминационной диеты и в условиях покоя натошак дважды на протяжении часа определяют количество лейкоцитов в периферической крови. Затем, если разница не превышает $0,3 \times 10^9/\text{л}$, дают принять пищевой продукт или лекарство. Через 30, 60 и 90 мин подсчитывают число лейкоцитов. Тест считается положительным при снижении лейкоцитов более чем на $1 \times 10^9/\text{л}$. Отрицательный тест не исключает сенсibilизации к испытываемому аллергену.

Проведение ПТ требует крайней осторожности. Учитывая возможность развития серьезных осложнений вплоть до анафилактического шока, ПТ, как и КП, ставят только в условиях стационара, в аллергологических кабинетах, специально обученным медперсоналом под наблюдением врача — аллерголога. Лабораторные методы. Их преимущество состоит в их полной безопасности для пациентов. Однако:

1) Все иммунологические методы выявляют только состояние сенсibilизации, т.е. свидетельствуют о том, что у данного индивидуума когда-то уже был контакт с данным антигеном-аллергеном. Они не могут служить доказательством того, что именно на данный аллерген разовьется аллергическая реакция.

2) Учитывая различия в иммунологических механизмах разных типов аллергических реакции и то, что многие методы дают информацию только о том или ином иммунном механизме, для диагностических целей необходимо применять несколько методов. Поэтому тесты лабораторной диагностики имеют только вспомогательное значение.

Для выявления реактивного типа сенсibilизации можно применять следующие реакции:

1. РИСТ- радиоиммуносорбентный тест для определения концентрации общего IgE.

2. РАСТ — радиоаллергосорбентный тест для определения концентрации специфического IgE. Принцип метода заключается в том, что аллерген, соединенный ковалентно с бумажным диском вступает в реакцию со специфическим IgE крови больного. В методе используют меченый J-125, определяют общую радиоактивность.

3. Базофильные тесты. Принцип метода: изучение морфологических изменений базофилов (т.е. их дегрануляции) в крови больного при взаимодействии со специфическим аллергеном

4. Тест дегрануляции тучных клеток.

Цитотоксический тип сенсibilизации можно выявить с помощью различных вариантов метода иммунофлюоресценции.

Иммунокомплексный тип выявляют различными методами определения циркулирующих иммунных комплексов. Однако выявление ЦИК еще не может служить доказательством их участия в патогенезе заболевания. Доказать это может выявление в биопсийном материале отложившихся в

тканях комплексов и анализ их состава. Гиперчувствительность замедленного типа. Для определения этого типа сенсибилизации применяют методы определения лимфокинов, которые образуются после контакта с аллергеном. Наиболее распространенными реакциями этого типа являются реакции торможения миграции лейкоцитов и образования лимфотоксина. Заключение о типе аллергического процесса и его причине дается на основе обобщения результатов анамнеза и указанных методов исследования. Корреляция лабораторного тестирования с клиникой наблюдается в 50% случаев. К предрасполагающим факторам, которые под влиянием внешней среды становятся основой развития аллергического заболевания, относятся врожденные и функциональные дефекты:

снижение активности р-адренорецепторов;

нарушение функции нервной вегетативной системы (повышение тонуса парасимпатического отдела и извращенная реакция на адреналин) повышенная чувствительность бронхов к биологически активным веществам (гистамину, ацетилхолину);

эозинофилия, которая в большинстве случаев свидетельствует о сенсибилизации организма. При этом необходимо учитывать, что содержание эозинофилов может меняться в связи с другими причинами (злокачественные опухоли, болезни крови)

снижение или отсутствие гистаминопектической активности сыворотки, способной связывать свободный гистамин (гистаминопексия); в норме этот показатель составляет 10-24 мкг/мл.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

1) Анафилактический шок.

2) Бронхиальная астма.

3) Сывороточная болезнь.

4) Аллергический ринит.

Аллергический ринит — заболевание, характеризующееся пароксизмальной ринореей, зудом в носу и глазах, головной болью.

Стадии аллергического ринита (Мошкевич В.С., Назаров А.А., 1990 г.)

вазодилаторная (хроническая заложенность носа);

гиперсекреторная (приступы чихания с ринореей);

отечная, катаральная;

гиперпластическая;

полипозная.

По степени тяжести:

легкая — обострение 1-2 раза в год, вазодилаторная или катаральная стадии;

среднетяжелая — обострение до 2-х мес. не менее 2 раз в год;

тяжелая — обострения до 3-х мес. несколько раз в году, стадия хр. отека, полипозная.

5) Поллиноз.

Поллиноз — заболевание, вызываемое гиперчувствительностью к пыльце растений. Основные клинические формы поллинозов:

- риноконъюнктивальная;
- астматическая;
- поливисцеральная.

6) Экзогенный аллергический альвеолит.

7) Крапивница и отек Квинке

8) Контактный аллергический дерматит.

9) Экзема

10) Пищевая аллергия

11) Лекарственная аллергия

12) Псевдоаллергия (п.а.)

Псевдоаллергия — патологический процесс, клинически похожий на аллергию, но не имеющий иммунологической стадии своего развития. Состояние п.а. необходимо дифференцировать со сходными по клинической картине состояниями, но не имеющими в составе патохимической стадии аллергии. Псевдоаллергические реакции встречаются наиболее часто при лекарственной и пищевой непереносимости. Очень многие лекарственные препараты (наркотические анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, плазма замещающие растворы, плазма и др.) чаще приводят к развитию псевдоаллергии, чем аллергии. Даже такой антибиотик, как пенициллин, дает значительное число псевдоаллергических реакций. Псевдоаллергия часто лежит в основе пищевой непереносимости. Патогенез псевдоаллергии. гистаминовый механизм.

В биологических жидкостях увеличивается концентрация свободного гистамина, который оказывает через H₁ -и H₂ — гистаминовые рецепторы клеток-мишеней патогенное действие. Увеличение концентрации гистамина при псевдоаллергии может идти несколькими путями.

Первый — действующие факторы оказывают прямое влияние на тучные клетки и базофилы и вызывают либо их разрушение и, тем самым, освобождение медиаторов, либо, действуя на эти клетки через соответствующие рецепторы, активируют их и вызывают секрецию гистамина и других медиаторов. Второй путь увеличения содержания гистамина — нарушение механизмов его инактивации. Третий путь — поступление гистамина и других аминов с пищей. Четвертый путь — дисбактериозы, сопровождающиеся увеличением кишечной микрофлоры с декарбокксилирующей активностью. Это ведет к увеличенному образованию из гистидина, фенилаланина, тирозина соответствующих аминов — гистамина, фенилэтиламина, тирамина нарушения активации системы комплемента.

При этом образуются многочисленные пептиды с анафилатоксической активностью, которые вызывают освобождение медиаторов из тучных клеток, базофилов, тромбоцитов, нейтрофилов, что приводит к агрегации лейкоцитов, повышению их адгезивных свойств, спазму гладких мышц и другим эффектам, при этом развивается анафилактоидная реакция вплоть до выраженного шока. Лечение заболеваний, обусловленных псевдоаллергическими механизмами, отличается от лечения аллергических заболеваний. Следовательно, важную роль играет дифференциальная диагностика аллергических и псевдоаллергических заболеваний. нарушения метаболизма арахидоновой кислоты.

Она освобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием внешних стимулов (повреждение лекарством, эндотоксином и др.). Образующиеся продукты метаболизма арахидоновой кислоты оказывают выраженное биологическое действие на функцию клеток, тканей, органов и систем организма.

Дифференциальная диагностика аллергических и псевдоаллергических реакций представлена в таблице 10.

Признаки	Аллергические реак-	Псевдоаллергические реакции
Аллергические заболевания в семье	часто	редко
Атопические заболевания у самого больного	часто	редко
Количество аллергена, вызывающее реакцию	минимальное	относительно большое
Зависимость между дозой аллергена и выраженностью реакции	нет	есть
Кожные тесты со специфическими аллергенами	обычно положительные	отрицательные либо положительные
Уровень общего Ig E	повышен	в пределах нормы
Специфический Ig E	выявляется	отсутствует
Реакция Праустница-Кюстнера	положительная	отрицательная

В зависимости от характера заболевания и вовлекаемой в процесс системы организма, применяют специальные диагностические методы. При пищевой непереносимости могут использовать диагностический тест с введением в двенадцатиперстную кишку гистамина. При анафилактоидных реакциях на лекарственные вещества выполняют тест на выделение гистамина из лейкоцитов крови после добавления к ним *in vitro* исследуемого препарата. Принципы лечения псевдоаллергии.

Этиотропная терапия: предупреждение, прекращение и элиминация, насколько это возможно, вызвавшего заболевание фактора.

Патогенетическая терапия: блокада патохимической стадии развития заболевания. При гистаминовом механизме назначаются антигистаминные препараты, блокирующие его действие на клетки-мишени. Проводится коррекция пищевого рациона с ограничением или исключением продуктов,

оказывающих гистаминосвобождающее действие или содержащих его и другие амины в больших количествах. Исключаются продукты раздражающего действия, и включаются продукты (овсяная каша, рисовый отвар и др., если нет противопоказаний) или лекарственные препараты, обладающие обволакивающим свойством. Ограничивается избыточное употребление углеводов, если такой рацион приводит к активации флоры кишечника с декарбокксилирующей активностью. При наличии дисбактериоза проводится его коррекция. Освобождение гистамина под воздействием гистаминолибераторов может быть заблокировано приемом интала в большой дозе -0,15-0,2 г за 1 час до еды. При снижении активности механизмов инактивации гистамина можно рекомендовать длительное подкожное его введение в возрастающих дозах. Этот способ лечения хорошо зарекомендовал себя при псевдоаллергической форме хронической крапивницы. Механизм развития псевдоаллергии, связанный с нарушением активации системы комплемента, обычно сопровождается активацией протеолитических систем. Поэтому патогенетически обосновано использование ингибиторов протеолиза.

При нарушении метаболизма арахидоновой кислоты необходимо предупреждение поступления в организм ацетилсалициловой кислоты, а по возможности, всей группы ненаркотических анальгетиков, изменяющих ее метаболизм. Одновременно надо исключить употребление облаток желтого цвета и продуктов, содержащих тартазины. Рекомендуются также элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих салицилаты в качестве консервантов или как естественный компонент. В естественном виде салицилаты присутствуют в цитрусовых, яблоках, персиках, абрикосах, черной смородине, вишне, крыжовнике, томатах, картофеле, огурцах и ряде других продуктов. Повышенная чувствительность к салицилатам сопровождается также усилением освобождения гистамина. Поэтому в остром состоянии можно использовать антигистаминные препараты и интал. Больным астмой интал назначают в ингаляциях, а больным с пищевой псевдоаллергией перорально. В тяжелых случаях больным дают кортикостероиды, которые тормозят активность фосфолипазы А2 и тем самым блокируют освобождение арахидоновой кислоты. Патогенетически обосновано и назначение антагонистов кальция (Са), т.к. активация фосфолипазы А2 происходит за счет увеличения количества свободного Са в клетках. Больным с "аспириновой" астмой проводят курс десенсибилизации возрастающими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Симптоматическое лечение отдельных клинических проявлений псевдоаллергии совпадает с таковым при аллергических формах заболеваний.

Прогноз заболевания определяется характером механизмов развития псевдоаллергии и выраженностью возникших нарушений. Он благоприятен в легких случаях при исключении факторов, вызывающих развитие псевдоаллергии, и серьезен при развитии анафилактического шока. При пищевой псевдоаллергии, развивающейся на фоне заболевания органов пищеварения, прогноз определяется успехом в терапии основного заболевания. Профилактика сводится к исключению факторов, вызывающих развитие псевдоаллергии. Следует избегать полипрагмазии при лечении больного. Перед назначением лекарственного препарата необходимо расспросить больного о переносимости данного лекарства и группы родственных препаратов. При подозрении на псевдоаллергию, желателно заменить данное лекарственное средство препаратом другой группы. Перед введением рентгеноконтрастных веществ рекомендуется назначать антигистаминные препараты, следует провести профилактический кратковременный курс лечения кортикостероидами. Профилактика пищевой псевдоаллергии сводится к подбору соответствующей элиминационной диеты, к лечению основного заболевания органов пищеварения.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма — хроническое, персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, которое сопровождается разной степенью выраженности бронхиальной обструкции, обычно обратимой либо спонтанно, либо под действием соответствующего лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ.

В основу современной классификации бронхиальной астмы положены два критерия — степень тяжести заболевания и этиологические факторы.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ (согласно Международному Консенсусу по проблемам диагностики и лечения бронхиальной астмы, 1992 г.), основана на комбинированном учете клинических данных, показателей функции внешнего дыхания и препаратов для контроля над заболеванием.

II. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ЭТИОЛОГИИ (согласно МКБ X-го пересмотра, ВОЗ, 1992)

• **ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА:**

- аллергический бронхит;
- аллергический ринит с астмой;
- атопическая астма;
- экзогенная аллергическая астма;
- сенная лихорадка с астмой.

• **НЕАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА:**

- идиосинкразическая астма;
- эндогенная неаллергическая астма.

• **СМЕШАННАЯ АСТМА.**

• **НЕУТОЧНЕННАЯ АСТМА:**

ЭТИОЛОГИЯ.

Причинные факторы астмы подразделяются на:

1. "возбудители" (аллергены, химические раздражители, фармакологические агенты, вирусные инфекции), вызывающие воспаление и связанные с ним сужение и гиперчувствительность дыхательных путей,

2. "стимуляторы" (физические нагрузки, переохлаждение, эмоциональные стрессы), приводящие к резкому спастическому сокращению бронхов.

У пациентов со скрытой или "криптогенной" астмой факторы внешней среды, как правило, не являются причиной заболевания. Однако, установление взаимосвязи между сывороточным IgE и заболеваемостью астмой во всех возрастных группах, включая пациентов с "криптогенной" формой заболевания, вполне может означать, что все формы астмы связаны с воспалительной реакцией слизистой оболочки на антигены окружающей или эндогенной среды". Существует ряд иммунологических факторов, способствующих развитию бронхиальной астмы:

1) Наследственность. Большое значение отводится комплексу генов, которые определяют интенсивность и характер иммунного ответа на антигенное воздействие, в том числе и способность к продукции реактинов.

2) Ослабление защитных механизмов местного иммунитета, особенно после перенесенных ОРВИ. Это проявляется снижением уровня секреторного IgA, недостаточностью макрофагальной системы, нарушением целостности слизистой и цилиарного аппарата бронхиального дерева, что ведет к проникновению инфекционных возбудителей, а также бытовых, пылевых и других аллергенов.

3) Снижение активности супрессорного звена, что способствует гиперпродукции антител (IgA, IgG, IgM), формированию иммунных комплексов.

4) Длительное антигенное воздействие, имеющее место при частых заболеваниях респираторного тракта.

ПАТОГЕНЕЗ.

Воспалительный процесс при развитии бронхиальной астмы является результатом действия медиаторов и цитокинов, которые секретируют как резидентные, так и инфильтрирующие клетки. При наличии сенсибилизации продолжающееся воздействие антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов, стимулирующих синтез IgE В-клетками, а также через секрецию других цитокинов вовлекают в воспалительный процесс различные группы лейкоцитов. Т-лимфоциты могут непосредственно усиливать рост, дифференцировку, активацию клеток, участвующих в воспалительной реакции, и действуют как клетки-хелперы (Тх). Одни из них — Тх1 типа — вырабатывают ИЛ-2, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, и синтезируют гамма-ИФН, подавляющий активацию В-лимфоцитов и синтез IgE, а также ФНО. Другие — Тх 2 типа — продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13. Оба типа клеток секретируют ИЛ-3 и ГМ-КСФ. Действие Тх 2 типа через эти цитокины на В-лимфоциты, тучные клетки и эозинофилы вызывает характерный для бронхиальной астмы

воспалительный процесс. У больных с атопией определяют увеличение Тх2 типа в периферической крови и дыхательных путях.

Резидентные клетки бронхиального дерева также способны выделять ряд цитокинов, которые могут иметь отношение к хронизации воспаления в дыхательных путях и неиммунологическому механизму усиления и поддержания воспалительной реакции.

Неиммунологический механизм лежит в основе развития астматической триады или "аспиринной" астмы (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и придаточных пазух, а также — непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов). В настоящее время известно, что нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют синтез простагландинов, что обусловлено их антициклооксигеназной активностью в процессе метаболизма арахидоновой кислоты. В этом случае может усиливаться метаболизм арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути с избыточным образованием лейкотриенов. Ранняя или немедленная фаза аллергического воспаления характеризуется бронхоспазмом, экссудацией плазмы в стенку бронха, тогда как в позднюю или замедленную фазу развивается специфическая фагоцитарная инфильтрация бронхиальной стенки, возможно усиливающая воспаление, инициированное тучными клетками. Воспалительный процесс обычно формирует четыре механизма бронхиальной обструкции: острый бронхоспазм, подострый отек, хроническое формирование слизистых пробок, необратимую перестройку бронхиальной стенки. Тяжесть проявления астмы в значительной степени связана с выраженностью каждого из этих механизмов обструкции. Типичной чертой является ее генерализованный и преимущественно обратимый характер.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ.

Если показатели пиковой объемной скорости выдоха (ПОС выдоха) или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ 1), характеризующие выраженность обструкции, повышаются на 20% и более спонтанно или после применения мер, например, бронходилататоров, то нарушение бронхиальной проводимости является обратимым. У больных с тяжелым течением астмы может наблюдаться резистентность к бронходилататорам, и положительная динамика показателей наступает только после курса лечения кортикостероидами (дифференциальная диагностика с ХОЗЛ).

ОФВ1 считается наилучшим показателем для оценки степени нарушения функции дыхательных путей, хотя ПОС выдоха достаточно коррелирует с ОФВ 1. Определение показателя ПОС выдоха в домашних условиях рекомендуется для всех пациентов с бронхиальной астмой в возрасте старше 5-7 лет, принимающих медикаменты ежедневно (например, при астме средней и тяжелой степени). Для этой цели используется индивидуальный и портативный аппарат — пикфлоуметр.

ЛЕЧЕНИЕ.

Нет стандартного набора лекарств для всех больных бронхиальной астмой. Однако, есть общие принципы лечения, несмотря на различные подходы к нему.

Ступенчатый подход к терапии.

Выбор лекарственных средств определяется с учетом степени тяжести астмы и конкретной схемы лечения. Используется ступенчатый подход, основанный на соответствии объема медикаментозной терапии и степени тяжести заболевания, определяемую по выраженности симптомов, степени нарушения дыхательной функции и потребности в лекарственных препаратах. Переход на ступень вверх предусматривается в случаях невозможности поддержания контроля за заболеванием на предыдущей ступени при уверенности, что пациент правильно применял лекарственное средство. При этом главной целью лечения является достижение максимального терапевтического эффекта.

Для предотвращения развития бронхиальной обструкции и восстановления нормальной проходимости дыхательных путей применяются противовоспалительные средства и бронходилататоры.

Противовоспалительные препараты

(стабилизаторы мембран тучных клеток и аэрозольные глюкокортикостероиды) применяются в качестве профилактических средств, препятствующих развитию воспалительного процесса в бронхах.

Кромогликат натрия (интал, ломудал, кромолин, кромоген, хай-кром и др.) Угнетают активность фосфодиэстеразы, что ведет к накоплению цАМФ, стабилизирует мембраны тучных клеток, блокирует поступление в них кальция, что приводит к подавлению освобождения медиаторов. Эти препараты более эффективны в молодом и среднем возрасте.

Недокромил натрия (тайлед)

При ингаляционном введении в 4 — 10 раз превосходит кромогликат натрия по способности предотвращать бронхоспазм.

Глюкокортикостероиды (ГКО — беклометазон дипропионат (альдецин, бекломет, бекотид, беконазе и др.); флунизолит (ингакорт, и др.); будезонид (пульмикорт, гаракорт и др.); триамцинолон (триакорт, азмакорт и др.); флеказон пропионат (фликсотид и др.).

Местное ингаляционное применение ГКС играет существенную роль в лечении больных бронхиальной астмой. Это дает возможность, ограничив применение ГКС внутрь, снизить риск побочных эффектов, наблюдаемых при их системном применении. Противопоказаний для местного применения больших доз ГКС коротким курсом — 3 — 5 суток — не существует. Относительные противопоказания: кандидоз слизистой оболочки полости рта, обострение заболеваний ЛОР-органов. Системные кортикостероиды способствуют более быстрому разрешению приступов, однако, улучшение наступает не ранее, чем через 4 часа.

Бронходилататоры

(β_2 -адреномиметики и метилксантины) оказывают бронхорасширяющий эффект при приступах удушья, однако не обладают противовоспалительным действием и не снижают гиперчувствительности бронхов. Поскольку астма является заболеванием дыхательных путей, ингаляционный путь введения препаратов предпочтителен системному или пероральному

β_2 -адреномиметики ингаляционные:

Орципреналин (алупент, астмопент, ипрадол и др.). Длительность действия препарата 3-5 часов. Сальбутамол (альбутерол, вентолин, асмол и др.). Ингаляции препарата рекомендуется использовать эпизодически для купирования приступов удушья.

Фенотерол (беротек, арутерол). По длительности эффекта (7-8 часов) — превышает другие препараты, считается более эффективным и менее токсичным.

β_2 -адреномиметики ингаляционные длительного действия:

Салметерол (серевент). Формотерол (форадил) Тербуталин (бриканил, бретин и др.).

β_2 -адреномиметики таблетированные:

Сальбутамол (волмакс, вентолин и др.). Тербуталин (бриканил, бретин и др.). Кленбутерол (спиропент и др.).

Необходимо осторожно использовать препараты этой группы у лиц пожилого возраста, страдающих ИБС, гипертонической болезнью.

Противопоказано применение препаратов этой группы у больных тиреотоксикозом, при наличии судорожной готовности.

Метилксантины.

Препараты применяются перорально и парентерально.

Короткодействующие препараты теофиллина (максимальная концентрация достигается через 30 — 60 мин. после

приема), используются для получения быстрого эффекта.

Эуфиллин (аминофиллин, диафиллин, синтофиллин и др.).

При длительном лечении предпочтительнее применять препараты пролонгированного действия:

Теофиллин ангидрид (теодур, теопэк, дурофиллин и др.).

Побочные эффекты: нарушение сердечного ритма, гипотоническая реакция, выраженный диуретический эффект, эпилептиформные приступы и др. Эти эффекты менее выражены у препаратов пролонгированного действия. Кроме четырех основных используют дополнительные группы препаратов

Антихолинергические средства.

Обычно применяются аэрозольные производные атропина, лишённые нежелательных побочных действий атропина.

Ипратропиум бромид (атровент, арутропид и др.).

Пролонгированное профилактическое средство. Более эффективен у пожилых людей, независимо от формы бронхиальной астмы. Окситропиум бромид (вентилат) — более длительного действия.

Комбинированные препараты.

Беродуал — фенотерол (беротек) и ипратропиум бромид (атровент). Комбинированное введение при помощи спейсера может оказать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем при применении каждого из составляющих его препаратов в отдельности. Дитек — комбинация хромогликата натрия и фенотерола.

Бекловент — комбинация беклометазона и сальбутамола.

Блокаторы H1-рецепторов гистамина пролонгированного действия.

Кетотифен (задитен, бронитен, астафен и др.).

Иногда этот препарат относят к стабилизаторам мембран тучных клеток.

Терфенадин (трексил).

Астемизол (гисманал).

Лоратадин (klarитин).

Цетиризин (цетрин, зиртек и др.).

Кестин (эбастин).

Мукосекретолитики.

Бромгексин (солвин, бисольвон и др.) Амброксол (лазолван, амбробене и др.)

Лекарственная аллергия

Лекарственная аллергия (лекарственная болезнь) — побочное действие лекарств, в основе которого лежат специфические иммунологические механизмы, обусловленные повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам.

Лекарственная аллергия отличается от других побочных действий лекарств, связанных с передозировкой, образованием токсических метаболитов, фармакологической идиосинкразией, неспецифическим освобождением эффекторных молекул.

Классификация.

Исходя из современных представлений, можно выделить следующие виды побочного действия лекарств.

I Токсические реакции:

а) передозировка;

б) токсические реакции от терапевтических доз, связанные с замедлением метаболизма лекарств;

в) токсические реакции в связи с функциональной недостаточностью печени или почек;

г) отдаленные токсические эффекты (тератогенность, канцерогенность)

II Суперинфекции и дисбактериозы.

III Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарств (реакция Яриша-Герксгеймера и др.).

IV Реакции, обусловленные особой чувствительностью к лекарствам

а) необычные реакции, отличные от фармакологических, обусловленные, вероятно, энзимопатиями;

б) аллергические реакции;

в) псевдоаллергические реакции.

V Психогенные реакции.

Аллергические реакции имеют ряд очень важных особенностей, отличающих их от других перечисленных видов нежелательных воздействий лекарств:

путем образования необратимой химической связи с белковым веществом. Для развития лекарственной аллергии необходимы, по крайней мере, три ступени:

1. превращение препарата в такую форму, которая может реагировать с белками (лишь немногие вещества обладают этими свойствами);
2. конъюгация гаптена с белком данного организма или с другой соответствующей молекулой-носителем, в результате чего образуется полный антиген;
3. иммунная реакция организма на этот комплекс, ставший чужеродным.

Большинство лекарств подвергается в организме действию окислительных или восстановительных процессов или же ферментативным превращениям. Это приводит к образованию соединений, которые выделяются из организма или более уже не распадаются. Если в результате биотрансформации медикамента образуется вещество, которое способно соединиться с белком организма, то при этом создается предпосылка для сенсибилизации. Существует очень много доказательств того, что такого рода метаболические изменения более значимы для развития лекарственной аллергии, чем первичная структура препарата. Многочисленные и лишь частично изученные пути биотрансформации определяют как количественное, так и качественное разнообразие промежуточных и конечных продуктов. Значение биотрансформации заключается, например, в том, что определенные формы аллергии к аспирину развиваются преимущественно у лиц со сниженной активностью ацетилтрансферазы печени. Так же известно о развитии агранулоцитоза при применении антигистаминного препарата, который, как считали, почти не обладает сенсибилизирующими свойствами. Тщательный анализ этих случаев позволил выявить, что поражались пожилые больные, которые, как правило, дополнительно получали медикаменты, обладающие способностью "вмешиваться" в процессы метаболизма антигистаминного препарата.

Метаболическое влияние такого рода, несомненно, объясняет тот факт, что только у определенного процента больных развиваются аллергические реакции, а после основного заболевания во многих случаях препарат вообще может не вызывать аллергии. Можно понять и такие случаи, когда медикамент в течение ряда лет хорошо переносился, а затем внезапно вызывал аллергические реакции. Пока невозможно предсказать, будет ли определенный препарат у данного больного метаболизироваться с возникновением аллергенных продуктов распада. Тот факт, что химически родственные соединения, например салицилат натрия и ацетилсалициловая кислота, обладают различными сенсибилизирующими свойствами и редко дают перекрестные реакции, объясняется существованием различных путей распада. С другой стороны, имеются лекарственные препараты, которые, согласно фармакологическим исследованиям, выделяются в неизменном виде и могут играть роль гаптен. Это, по-видимому, относится к левомецитину, эритромицину, тетрациклину, диакарбу. Сенсибилизирующее действие в первую очередь оказывают те препараты или их метаболиты, которые своими боковыми цепями могут вступать в химическую связь с белками. Непрочное связывание почти всех медикаментов при их транспорте в организме с сывороточным альбумином исключает антителиобразование. Слабые связи, очевидно, разрушаются при переработке антигена в макрофагах и поэтому не приводят к сенсибилизации. Кроме белков, сенсибилизацию, по-видимому, способны вызывать гаптенополисахариды и гаптенополипептиды. Сенсибилизация соединениями гаптен с аминокислотами оспаривается. Согласно результатам современных исследований, простые соединения только тогда приводят к сенсибилизации, когда они путем полимеризации способны образовать высокомолекулярные (поливалентные) антигены. Многовалентные молекулы, хотя и могут вызывать сенсибилизацию, однако, вероятно, они тормозят развитие аллергических реакций. Таким образом, только часть конъюгатов, образующихся *in vivo*, вызывает аллергические реакции немедленного типа, причем в антагонизме с несвязанным антигеном. По-видимому, это является основной причиной того, что лекарственный препарат не всегда приводит к развитию аллергии. Имунокомплексные реакции активации комплимента, а также дегрануляция тучных клеток дают основание полагать, что антиген по крайней мере би-валентен, следовательно, истинным антигеном является конъюгат чужеродного и, как правило, собственного компонента. Наряду с реактогенностью гаптена играет роль и способность белков организма к конъюгации. Различные белки обладают этим свойством в неодинаковой степени, вероятно, оно присуще экссудатам при воспалительных процессах. Так, известно, что многие виды присыпок и мазей чаще вызывают сенсибилизацию, когда их наносят на воспаленную поверхность кожи. Бромфталейн, по технической ошибке попавший в ткани, окружающие вены, чаще приводит к сенсибилизации, чем при инъекции; аллергические реакции развиваются реже при профилактическом применении медикаментов, чем при терапевтическом, например, при воспалительных процессах. На-

ряду с этим локализация зависит от предшествовавших органных дефектов. Многие медикаменты, как известно, имеют особое сходство с определенными органами и клетками. Следующая ступень — собственно сенсibilизация — состоит в образовании антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Так как формирование полных антигенов происходит значительно чаще, чем реальное развитие сенсibilизации, то можно заключить, что эта фаза определяется индивидуальными факторами. Иммуный ответ организма может иметь следующие уровни специфичности.

1. Специфичность, связанная с какой-либо химической структурой. Это может привести к тому, что аллергические реакции вызываются другими препаратами, обладающими аналогичной структурой. Данный механизм играет роль при перекрестной сенсibilизации.

2. Специфичность относится к конфигурации молекулы препарата или же его метаболита в целом. В данном случае реакция строго специфична, если только другой медикамент в процессе превращений не трансформируется в аналогичный метаболит.

3. Специфичность определяется белковой частью конъюгата. Такая возможность, по данным экспериментальной иммунологии, не исключена, однако она до сих пор не доказана при гуморальной сенсibilизации к лекарствам. Такого рода специфичность может служить объяснением отрицательных результатов тестов с гаптенем при несомненной лекарственной аллергии.

4. Иммуный ответ направлен против белковой части конъюгата и поэтому характеризуется аутоагрессивными свойствами. Особенно это следует учитывать в соответствии с данными экспериментальной иммунологии при аллергии клеточного типа. Так, например, течение аллергической контактной реакции не всегда может быть непосредственно связано с патогенным фактором. Иммуные реакции, в частности антителообразование, встречаются значительно чаще, чем клинические проявления. В связи с этим данные, полученные при серологических исследованиях, следует очень осторожно интерпретировать.

Лекарственная сенсibilизация при повторном приеме медикамента не всегда приводит к развитию аллергических реакций. Течение аллергии часто непредсказуемо. Развитие клинических проявлений определяется рядом факторов:

1. соотношением количеств конъюгированного препарата и лекарством в форме гаптена, а также соотношением моно-, би- и поливалентных конъюгатов;
2. способностью свободного препарата к связыванию по сравнению с таковой конъюгированного медикамента;
3. относительными количествами и классом иммуноглобулинов (защитные "блокирующие антитела")

В изменившихся условиях сенсibilизирующий гаптен может вообще более не образовываться, т.е. будет отсутствовать этиологический фактор для аллергической реакции. Таким образом, неудивительно, что даже при наличии реагинов лекарственный препарат может переноситься, не вызывая реакции. Однако на эту возможность нельзя полагаться.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одной из наиболее значимых проблем клинической иммунологии является проблема развития аутосенсibilизации. Заболеваемость аутоиммунной патологией составляет 290 случаев на 100 тыс. населения (для сравнения - онкозаболеваемость — 200 случаев на 100 тыс.)

Прежде, чем рассматривать механизмы развития аутоиммунизации, следует рассмотреть механизмы формирования ареактивности организма к антигенам собственных тканей. Это:

- элиминация потенциально аутореактивных иммунокомпетентных клеток;
- супрессия аутореактивных иммунокомпетентных клеток;
- блокада антигенных детерминант с помощью антител или иммуных комплексов (эффект усиления). Существует 2 группы гипотез о механизмах срыва неотвечаемости (толерантности) иммунной системы на свои антигены. Первые из них предполагают развитие аутоиммунного ответа по причине:

1. Появления в крови антигенов "забарьерных" тканей при различных нарушениях гистогематических барьеров (хрусталик, мозг, тестикулы, щитовидная железа и др.).
2. Модификации аутоантигенов в результате различных повреждающих воздействий (вирусы, бактерии, химические факторы, мутация).

3. Появления перекрестно реагирующих антигенов (например, миофибриллы имеют перекрестные антигены

со стрептококками и др.)

Вторая группа гипотез развития аутоиммунных процессов исходит из первичных изменений иммунной системы, что проявляется нарушением механизмов иммунорегуляции. Эти изменения включают:

1. Пролиферацию запретных клонов при ослаблении гомеостатического контроля.

2. Мутацию лимфоидных клеток (инфекция, ионизирующее облучение и др.) Наличие аутоантител само по себе еще не указывает на развитие заболевания. В невысоких титрах аутоантитела постоянно обнаруживаются в сыворотке крови здоровых лиц и участвуют в поддержании гомеостаза, обеспечивают выведение продуктов метаболизма, идиотипический контроль и др. физиологические процессы. Аутоиммунный процесс представляет собой форму иммунного ответа, индуцированную аутоантигенными детерминантами в условиях нормы и патологии и является одним из механизмов поддержания гомеостаза. Выраженность аутоиммунных процессов в условиях нормы незначительная. Аутоиммунное заболевание — это патологический процесс, индуцированный аутоантигенами, которые вызывают в организме гуморальный и клеточный иммунный ответ, направленный против собственных органов и тканей. Аутоиммунное заболевание является не следствием, а причиной различных видов патологии человека, в отличие от аутоиммунного процесса.

Клиническое значение некоторых аутоантител.

Таблица 11

<i>Виды аутоантител</i>	<i>Клинические проявления</i>
1. К оцептопам: а) активирующие — к ТГГ-рецепторам	Гипертиреоз
б) блокирующие-к ацетилхолиновым рецепторам	Миастения гравис
-к рецепторам для инсулина	Инсулинрезистентная форма диабета
-к АКТГ-рецепторам клеток коры надпочечников	Болезнь Аддисона
в) механизм неизвестен — к синапсам ЦНС	Шизофрения, хорея, паркинсонизм.
2. К неклеточным структурам:	Гломерулонефрит, синдром Гудпасчура
а) к базальной мембране почечных клубочков	
Кож	Пузырчатка и подобные формы, герпетиформный дерматит
б) к основному белку миелина	Рассеянный склероз
в) к межклеточным структурам кожи	Пузырчатка
3. К внеклеточным биологически активным соединениям:	
IgG	Артрит, васкулит
Тиреоглобулину	Тиреоидит
Инсулину	Инсулинрезистентная форма диабета, гипогликемия

Аутоиммунные заболевания можно разделить на:

органоспецифические (гемолитическая анемия, атрофический гастрит, тиреоидит, эндокринопатии, ХАГ, поражения ЦНС и др.);

органонеспецифические (ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит и др. коллагенозы). При этих заболеваниях клинические проявления связаны в основном с поражением соединительной ткани. У больных выявляются аутоантитела к внутри и внеклеточным компонентам. **Общие признаки аутоиммунных заболеваний, сформулированные Л. Витебски (1961):**

I. Наличие аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов, направленных против Ag, ассоциированного с данным заболеванием.

II. Идентификация ауто-Ag, против которого направлен иммунный ответ.

III. Перенос аутоиммунного процесса с помощью сыворотки, содержащей Ат или сенсibilизированные Лф.

IV. Возможность создания экспериментальной модели заболевания с соответствующими морфологическими

нарушениями путем переноса сыворотки или лимфоцитов. Как правило, в клинике для диагностики аутоиммунной патологии используют первые два постулата и следующие лабораторные критерии:

повышение уровня у-глобулина в сыворотке крови (или Ig G и его подклассов);

снижение уровня компонентов комплемента в сыворотке;

уменьшение количества Т-киллеров и/или

повышение количества Т-хелперов;

морфологические нарушения: отложение ИК и лимфоцитарная инфильтрация в пораженном органе. **Новые подходы к терапии аутоиммунных заболеваний (на примере миастении гравис)**

1. Конструирование Аг, обладающего свойствами иммунотоксина; например, рецептор к ацетилхолину, связанный с А-цепью рицина или I¹²⁵, будет разрушать В-лимфоциты.

2. Создание линейного пептида для HLA II класса, который бы отличался от нативного рецептора к ацетилхолину.

3. Обработка CD4+ клеток анти CD4+-антителами.

4. Иммунотоксин, состоящий из Ил 2 + летальный дифтерийный токсин.

5. Блокировка ко-стимулирующих сигналов останавливает развитие иммунного ответа, вызывая анергию Т-клеток.

6. Введение ауто-Аг *per os* идуцирует толерантность. Пример — очищенный рецептор к ацетилхолину. Коллагенозы — это хронические прогрессирующие заболевания с диффузным поражением соединительной ткани аутоиммунного генеза.

Патогенез коллагенозов связан с аутоиммунными повреждениями, которые характеризуются образованием специфических аутоантител и иммунных комплексов, снижением содержания Т-лимфоцитов, преимущественно с супрессорными свойствами и нарушением синтеза коллагена.

Общие клинические симптомы при коллагеновых болезнях — это лихорадка, полиартриты, полисерозиты, множественные поражения внутренних органов.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

СКВ — синдром Либмана-Сакса — хроническое воспалительное неинфекционное полисистемное заболевание, характеризующееся поражением сосудов иммунного генеза и продукцией антиядерных антител в период обострения.

Этиология.

1. Генетические факторы — волчаночный диатез. Предположительно генетически детерминированные факторы следующие:

> предрасположенность к аномальной активации В-клеток (первичный дефект В-клеток или нарушение им

мунорегуляции);

> высокий уровень иммунного ответа на антигены ДНК и др. нуклеарные Аг. > дефект системы комплемента. Пусковые механизмы заболевания.

Влияние поликлональных В-клеточных активаторов (инфекции).

Иммунизация модифицированными лимфоцитарными Аг (в частности, вследствие вирусной инф.)

Иммунизация нуклеарными Аг, модифицированными экзогенно или эндогенно, напр. под воздействием

лекарственных препаратов.

Нарушение процесса иммунорегуляции. Существенную роль играют Аг к супрессорным клеткам или их

предшественникам.

Основные иммунопатологические механизмы развития СКВ:

1. Наличие антител к детерминантам клеточных мембран, к лимфоцитам и Аг головного мозга, к клеткам периферической крови. Что касается первичного цитотоксического действия антинуклеарного фактора (АНФ), то имеются многочисленные данные против этого аргумента.

2. Повреждения антителами и иммунными комплексами стенок сосудов — васкулиты. Иммунопатологический механизм развития васкулитов:

иммунные комплексы оседают на эндотелии сосудов, активируют комплемент, фагоциты. Механизм лейкоците- и тромбоцитопении при СКВ:

специфическое взаимодействие аутоантител с антигенами лейкоцитов и тромбоцитов. Лабораторные признаки СКВ:

лейко- и тромбоцитопения, анемия, ускорение СОЭ, повышение содержания фракции гамма-глобулинов, наличие LE-клеток, криоглобулинемия, наличие антинуклеарных аутоантител класса G (антинуклеарный фактор), снижение концентрации компонентов комплемента (компоненты C3, C4 и др.), отложение иммуноглобулина G, M и компонентов комплемента в области поражения. Указанные признаки должны выявляться у больного в течение как минимум 2 недель.

Диагностика.

Согласно американской ассоциации ревматологов подозрение на СКВ должно возникать при наличии у больного LE-клеток и изменений не менее чем в 2 органах, а диагноз этого заболевания устанавливается при наличии 4 из 11 критериев, к которым относятся:

1. Волчаночная "бабочка".
2. Эритематозные пятна.
3. Фотосенсибилизация.
4. Стоматит.
5. Артрит — неэрозивный артрит (не менее 2-х суставов с болями, опуханием и выпотом).
6. Серозит.
7. Изменения в почках — персистирующая протеинурия или зернистые цилиндры.
8. Неврологические расстройства — судорожные припадки или психозы (без другой причины).
9. Гематологические данные — гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения.
10. Иммунологические данные — LE-клетки или антитела к ДНК, или к Sm-антигену, или ложноположительная реакция Вассермана (до 6 мес.).
11. Высокий титр АНФ без приема медикаментов, вызывающих СКВ. Следует иметь в виду, что каждый из описанных симптомов может быть первым проявлением заболевания. Может пройти много месяцев и даже лет, прежде чем будет установлен диагноз данного заболевания. Поскольку антинуклеарные антитела встречаются более чем у 95% больных СКВ, то поставить диагноз без обнаружения АНФ практически невозможно.

Взаимосвязь определяемых аутоантител, клинических проявлений с генетическими маркерами предрасположенности к СКВ.

Таблица 12.

Вид аутоАт	Клиническая картина	HLA
к нативной ДНК	васкулиты, нефриты	DR2,DQB1
к Sm — Аг (рибонуклеарный белок)	нефрит, поражение ЦНС	DR2, DQW6
к RNP- Аг (рибонуклеарный белок малых ядрышек)	миозит, феномен Рейно, отек пальцев рук, лимфаденопатия, артрит (доброкачественное течение)	DR4, DQW8
Ro,La (цитоплазматический ри-бонуклеарно-белковый)	фоточувствительность, синдром Шегрена, пневмония, артрит, гиперглобулинемия	DR3.DQW2.1
Антифосфолипидные Ат (у 30% больных)	утяжеляют течение СКВ, приводя к развитию тромботических осложнений (фактор VIII — тромбозы). Часто положительная RW. У женщин являются причиной выкидышей во 2-м триместре беременности.	

Лечение СКВ

1. Салицилаты и бутадиион не имеют самостоятельного значения.

2. Глюкокортикостероиды: 40-60- мг/день до 3-х месяцев;

а) в остром периоде 100 мг/сут, можно внутривенно + иммуносупрессивные препараты, возможна прерывистая терапия; 2г метилпреднизолона в/в через 3 дня до достижения терапевтического эффекта;

б) при определенных клинических проявлениях начальная доза кортикостероидов составляет 200 мг преднизолона/сут.

3. При резистентности к ГК и когда другая терапия неэффективна, особенно при поражениях почек, ЦНС, серозных оболочек или сердца применяют цитостатики (циклофосфан) или антиметаболиты (6-меркаптопурин или азатиоприн) по 1 -3 мг/кг в сутки в сочетании с 10-40 мг преднизолона.

4. Лучше использовать комбинированную терапию: преднизолон — начальная доза 100 — 150 мг/сут + азатиоприн 3-5 мг/кг/сут. После достижения эффекта дозу снижают до поддерживающей. Если 3 месяца нет рецидива, то можно прерывать лечение. При волчаночном нефрите и миокардите лечение длится 18 месяцев.

5. Противомаларийные средства: хлорохин, далагил, хингамин — начальная доза 300-500 мг, после улучшения -100-200 мг (несколько месяцев) при поражении кожи и суставов; оказывают мембраностабилизирующее и антигистаминное действие.

6. Эфферентные методы лечения — лимфо- и плазмаферез, плазмасорбция.

Ревматоидный артрит (РА)

хроническое прогрессирующее заболевание аутоиммунной природы характеризующееся вовлечением в патологический процесс соединительной ткани, иммунокомплексной патологией с преимущественным поражением суставов. РА характеризуется симметричным полиартритом, появлением ревматоидного фактора и экстрасуставными проявлениями, среди которых:

поражение кожи — присутствие ревматоидных узелков 20- 25%; ревматоидная пурпура, обусловленная вас

кулитами;

поражение глаз — эписклериты, склериты, sicca complex (10-15%)

сердца — перикардиты, миокардиты, повреждения клапанов;

легких — плевриты, интерстициальные фиброзы;

повреждения нервов — мононевриты, дистальные сенсорные невропатии;

нарушения в системе кроветворения — синдром Фелти, анемия, тромбоцитоз;

нарушение метаболизма — амилоидоз;

нарушения в системе кровообращения — васкулиты сосудов кожи, внутренних органов, нервной ткани.

Эпидемиология:

Около 1% взрослого населения страдают РА. В лечении нуждается около 0,5% женщин и 0,1% мужчин. Чаще болеют женщины. РА возникает в возрасте 20 -50 лет. В 10-15 раз чаще РА болеют лица с отягощенным аллергологическим анамнезом. Заболевание протекает с наличием антител к IgG и наблюдается только у человека.

Этиология.

I. Генетические факторы, кодирующие особенности гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены.

II. Инфекционные агенты — вирусоподобные частицы (парамиксовирусные) обнаруживаются в клетках синовия, а также при инфекциях parvo- и rubell- вирусами.

III. Эффект вируса Эпштейн-Барр (Э — Б). У больных РА вирус Э-Б действует как поликлональный активатор В-лимфоцитов и способствует поддержанию патологического процесса, не являясь, вероятно, его причиной.

IV. Дефект гликозилирования IgG может служить причиной конформационных изменений его структуры, что повышает аутоиммуногенность Fc-фрагментов, способствует более прочному связыванию IgG между собой.

Иммунопатогенез.

Неизвестный этиологический агент вызывает неспецифический иммунный ответ. Два основных фактора определяют иммунопатогенез РА — ревматоидный фактор и сенсibilизированные Т-лимфоциты. Ревматоидный фактор (РФ) — это IgM, являющийся антителом к Fc-фрагменту аутологичного иммуноглобулина G. РФ лучше взаимодействует с агрегированным или измененным иммуноглобулином G, точнее с его Fc-фрагментом. РФ не является специфическим для РА, он обнаруживается у больных многими хроническими инфекциям и у небольшого процента здоровых лиц.

При РА в 3-60% случаев могут образовываться аутоантитела и к Fab-фрагментам иммуноглобулинов — сывороточные агглютинаторы. Они представлены в основном иммуноглобулином G и могут фиксироваться на аутологичных эритроцитах, вызывая их повреждения.

Антинуклеарный фактор (в 10-30%) и антитела к коллагену (в 57-66%) выявляются у 10-30% больных, первые чаще в синовиальной жидкости. Полагают, что коллаген становится иммуногенным, когда он переходит из нерастворимой формы в растворимую (аутоантиген)

Иммунные комплексы (ИК) при РА обнаруживаются в 48-87% случаев. В составе их определяется IgG, Ig M, комплемент и альфа 2-макроглобулин. В сыворотке крови чаще обнаруживаются мелкие ИК, слабо активирующие комплемент, а в синовиальной жидкости наоборот — крупные, хорошо связывающие СЗ. Мелкие иммунные комплексы могут определять в организме развитие ситуаций, свойственных сывороточной болезни. Однако при РА они обуславливают развитие артериита, редко полисерозита и, вероятно, легочных осложнений. Отложения их удается обнаружить в стенках сосудов.

Иммунные комплексы, формируемые в синовиальной жидкости из IgG и РФ, активируют комплемент и поглощаются фагоцитами синовиальной жидкости и синовиальной оболочки — А-клетками. Эти клетки после фагоцитоза содержат значительное количество включений округлой формы и напоминают тутовые ягоды — Ра-клетки -фагоциты (Delbarre).

Иммунопатогенез изменений в суставе.

I фаза — инициация. Неизвестный этиологический агент проникает в сустав вероятнее всего через кровоток. Развивается гиперемия и отек субсиновиальной ткани. С кровью доставляются сенсibilизированные лимфоциты, начинается периваскулярная инфильтрация синовиальной ткани воспалительными клетками. Происходит синтез и секреция цитокинов.

II фаза — медиаторная. Лимфокины способствуют поддержанию воспалительного процесса. Фактор хемотаксиса моноцитов и фактор ингибирования миграции макрофагов активируют моноциты и макрофаги. ИЛ-1 из моноцитов индуцирует прикрепление нейтрофилов к эндотелию за счет молекул адгезии. Нейтрофилы инфильтрируют синовиальную ткань. Лимфокины стимулируют гипертрофию и гиперплазию клеток синовия. Активированные макрофаги продуцируют:

простагландины;

коллагеназу,;

активатор плазминогена;

синовиальный активатор, стимулирующий выброс активатора плазминогена из синовиальных фибробла

стов. Происходит ангиогенез кровеносных и лимфатических сосудов.

III фаза — лимфоидная. Приток и пролиферация лимфоцитов приводит к образованию лимфоидных фолликулов. Плазматиты синтезируют и секретируют Ig, в т.ч. ревматоидный фактор. Синовиальная жидкость содержит иммунные комплексы, ревматоидный фактор и протеолитические ферменты. Иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами.

IV фаза — агрессивная. Фибробласты пролиферируют, суставной хрящ деградирует, клетки выстилки синовия, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты выбрасывают протеолитические ферменты. Происходит врастание ревматоидного паннуса, который представлен васкулярной грануляционной тканью. Разрушение хряща продолжается за счет клеточных процессов и участия хондроцитов.

V фаза — деструктивная. Воспалительный паннус проникает в находящуюся под хрящом кость. Активированные Т-хелперы продуцируют фактор активации остеокластов. Это стимулирует резорбцию кости остеокластами. Фиброзная грануляционная ткань замещает хрящ и кость, образуя спайки и приводя к слиянию движущихся поверхностей. Остеопороз, подвывих и изменения за счет давления в суставе приводит к клинической картине деформации.

Лабораторные данные:

Повышение СОЭ, лейкоцитоз, РФ у 60-80% больных, нейтрофилез, гипохромная анемия, в костном мозге замедлено созревание клеточных элементов. Содержание белков сыворотки крови понижено, на ранних стадиях наблюдается относительное повышение альфа-глобулинов, а на поздних — гамма-глобулинов, повышение концентрации в крови IgA. Повышается уровень С-реактивного белка, который неспецифичен для РА, но появляется при различных дегенеративных изменениях тканей организма.

Лечение.

I линия терапии направлена на снижение боли, воспаления, сохранение функции суставов.

1. Физические упражнения, разработка суставов.
2. Нестероидная противовоспалительная терапия.
3. Анальгетики

II линия терапии:

1. Кортикостероиды;
2. Препараты золота;
3. Цитостатики;
4. D-пеницилламин-деполимеризует ИК, содержащие РФ и IgG;
5. Синовиэктомия.

Иммуносупрессивная терапия рекомендуется при тяжелых формах заболевания, не поддающихся лечению глюкокортикоидами и препаратами золота. Применяют азатиоприн, 6-меркаптопурин, хлорбутин, прорезид, цикло фосфан, метотрексат. Дозировка иммуносупрессивных препаратов:

а Циклофосфан: 200-300 мг в сутки, при длительном применении 50-100 мг/сут; 200 мг в полость сустава. О Хлорбутин: 4-15 мг/сут, при длительном применении 205 мг/сут или 100 мг/мес;

0 Athylenimin: 0,2 мг/сут, при длительном применении 0,5-1 мг 2 раза в неделю внутрь;

Q Азатиоприн 200-300 мг/сут, при длительном применении 100-150 мг/сут;

Q 6-меркаптопурин: при длительном применении 50-100 мг/сут;

а Метотрексат 25-50 мг/нед, при длительном применении 15-30 мг/нед;

а Тиофосфамид: 2,3-10 мг внутрь сустава. О Циклофосфану отдается предпочтение. Начальная доза 200 мг/сут. После достижения лечебного эффекта ее

постепенно уменьшают до поддерживающих 50 — 100 мг/сут. Как правило, иммуносупрессанты комбинируют с глюкокортикоидами. D-пеницилламин деполимеризует молекулу IgM, влияет на обмен веществ в соединительной ткани, ингибирует активность Т-хелперов. Препарат назначают по 500-750 мг/сут в течение 2-3 недель. Возможны осложнения -диспептические явления, аллергические реакции, поражения почек. В последнее время хорошие результаты получены при применении ферментного препарата Wobenzym, значительно улучшающего как общее состояние больных РА, так и местные проявления заболевания — уменьшается боль, отечность суставов, утренняя скованность и др. Препарат малотоксичен и рекомендован для длительного применения. Эффективны эфферентные методы лечения — лимфа- и плазмаферез.

Myasthenia gravis.

Клиника описана 300 лет назад, а механизм развития заболевания изучен 20 лет назад. Доказано, что развитие миастении гравис сопровождается уменьшением количества рецепторов к ацетилхолину в нервно-мышечном синапсе, причем степень уменьшения количества рецепторов коррелирует с тяжестью заболевания. Болеют в молодости (20-30 лет), чаще женщины, после 60 лет — чаще мужчины. Заболевание характеризуется слабостью и утомляемостью скелетной мускулатуры с харак-

терной локализацией. Рано выявляются диплопия, птоз (15% больных), затем наблюдаются нарушения жевания, глотания. Общая слабость, повышенная общая утомляемость скелетной мускулатуры отмечается у 85% больных. На терминальных стадиях поражаются межрёберные мышцы, диафрагма. Рефлексы, чувствительность и координация движений не нарушены.

Иммунопатогенез:

В основе заболевания лежит антителозависимый механизм поражения рецепторов к ацетилхолину (рАх), что сопровождается:

1. их усиленной деструкцией (цитотоксический механизм: комплементзависимая цитотоксичность, реакции фагоцитоза, АЗКОЦ);
2. блокадой рецепторов к Ах.

Предполагают, что антиген, индуцирующий аутоиммунный ответ при миастении гравис, расположен в тимусе, т.к. в 85% случаев заболевание сопровождается гиперплазией тимуса, а в 15% — тимомой. Известно, что в тимусе имеются мышечно-подобные клетки (миоиды), на поверхности которых есть рецепторы к ацетилхолину. Миоидные клетки могут вызывать развитие аутоиммунного ответа либо за счет своего разрушения и высвобождения рАх, либо за счет иммунорегуляторных нарушений и срыва толерантности. Второй механизм — молекулярная мимикрия. За счет этого Ат к herpes simplex могут поражать рАХ. Важную роль играют иммуногенетические факторы: miastenia gravis ассоциируется с HLA-B8 и DR3. Miastenia gravis ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями: тиреоидитом Хашимото, болезнью Грейвса, РА, СКВ и др.

Лечение.

1. Антихолинэстеразные препараты:

пиридостигмин (mestinon) — эффект наступает через 30 минут; максимальная доза — 120мг каждые 3 часа.

2. Тимэктомия: существует мнение, что больные с миастенией гравис в возрасте от периода полового созревания до 60 лет должны подвергаться тимэктомии. Эффект наступает через 1-12 месяцев, у 35% больных наблюдается ремиссия, у 50% — улучшение. Количество Ат к рАх после операции уменьшается.

3. Иммуносупрессия:

Глюкокортикостероиды — преднизолон 15-20 мг/день, постепенно повышая дозу до 60 мг/день (каждые 2-3 дня на 5 мг). Через три месяца ежедневного приема переходят на прием через день; постепенно в течение года доза снижается. Терапевтический эффект наступает через 2-3 недели после начала лечения. Азатиоприн (имуран) — терапевтический эффект наступает медленно, через месяцы. Схема применения: 1 неделя — 50 мг/день, если переносится хорошо, то со 2 недели дозу увеличивают до 2-3 мг/кг в день на несколько месяцев. Необходимо контролировать показатели крови — лимфоциты, лейкоциты, тромбоциты, следить за функцией печени.

Циклоспорин А (сандиммун) 5 мг/кг в день разделить на два приёма в день. Длительность лечения — 2 — 12 недель при обязательном контроле АД, креатинина, мочевины — препарат нефротоксичен.

4. Плазмаферез с целью выведения аутоантител или энтеросорбция.

Внутривенное введение нормальных Ig человека — 400 мг/кг в день в течение 5 дней: предполагается, что по механизму обратной связи блокируется синтез аутоантител.

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что иммунные механизмы играют важную роль задолго до появления клинически определяемой опухоли и продолжают играть роль после избавления от нее. Опухоль формируется и растет под влиянием противоположно направленных, но не взаимоисключающих, иммунных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного надзора с одной стороны, и пробластомными факторами, способствующими росту опухоли, с другой стороны. Прежде всего, следует отметить, что иммунная система реагирует на появление опухолевой ткани. Доказательством этому служат:

- мононуклеарная клеточная инфильтрация опухолей;
- продукция Ат и появление цитотоксических Т-Лф;

положительные кожные тесты ГНТ и ГЗТ на введение экстрактов из опухолевых клеток у онкобольных.

длительное развитие опухолей (опухоли-свидетели);

спонтанная регрессия опухолей;

активация ЕК-клеток, К-клеток и Мф.

Наряду с "положительным" иммунным ответом, направленным против опухоли, в организме на определенном этапе опухолевые клетки начинают защищаться. Они выделяют вещества, которые способствуют индукции в организме "отрицательного" иммунного ответа, направленного на подавление работы иммунной системы хозяина.

Механизмы взаимодействия опухоли и организма представлены в таблице 13.

ОПУХОЛЬ	ОРГАНИЗМ
Факторы иммунорезистентности опухоли: 1. Слабая иммуногенность опухолевых Аг. 2. Изменчивость Аг опухолевых тканей. 3. Селекция иммунорезистентных клеток опухоли. 4. Потеря опухолевыми клетками Аг HLA. 5. Слущивание растворимых Аг с поверхности опухоли, отвлекающих иммунный ответ. 6. Высокий катаболизм Аг, связанных с мембраной опухолевой клетки. 7. Блокирующие гуморальные и клеточные факторы. 8. Выработка иммуносупрессивных в-в (ПГЕ 2, белки острой фазы и т.п.) 1. Экспрессия на поверхности опухолевых Кл рецепторов к различным факторам роста.	Пробластомные факторы иммунной системы. 1. Супрессивные в-ва, которые вырабатываются иммунной системой. 2. Блокирующие Аг. 3. ЦИК. 4. ИЛ-10. Пробластомные факторы, стимулирующие рост опухоли. 1. Макрофагальный фактор, усиливающий рост опухоли. 2. ИЛ-2 (за счет экспрессии рецепторов на опухолевых клетках). 3. у-ИФН. 4. ИЛ-6 5. Иммунодефицитное состояние Антибластомные факторы иммунной системы. 1. В-Лф, Т-Килл., ЕК, К, активированные макрофаги и их ферменты. 2. ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, у-ИФН.

При наличии онкозаболевания в организме определяются опухольассоциированные антигены, а также

могут появляться эмбриональные антигены, имеющие важное диагностическое значение.

Специфичные опухольассоциированные Аг включают в себя:

простатический специфический Аг (PSA) — определяется при раке простаты для диагностики, прогноза, контроля течения, эффективности лечения; эффективность метода « 90%;

специфический Аг плоскоклеточного рака (SCC) — определяется для диагностики плоскоклеточного рака легких, пищевода, прямой кишки, эффективность метода » 80%;

СА 19-9 — определяется для ранней дифдиагностики рака поджелудочной железы и панкреатита, вместе с РЭА — для диагностики карциномы ЖКТ; эффективность метода »90%;

СА — 125 — определяется для диагностики и контроля за эффективностью лечения рака яичников; эффективность метода »90%;

СА 15-3 — определяется для контроля за эффективностью лечения рака молочной железы; эффективность примерно=60%.

Эмбриональные антигены:

альфа-фетопротеин — определяется для диагностики и контроля за эффективностью лечения первичного рака печени, несеминной карциномы яичка; эффективность метода »95 %;

Раковоэмбриональный Аг — для диагностики и контроля за эффективностью лечения опухолей кишечника, поджелудочной железы, желудка, молочной железы, легких, матки, яичника, щитовидной железы. Эффективность метода "60%;

Р-хорионический гонадотропин — для диагностики и контроля эффективности лечения трофобластических опухолей матки, яичников, яичек. Эффективность метода «87%;

Р-микроглобулин — для диагностики опухолевого поражения лимфоузлов.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ.

Бесплодие в браке — важная медико-социальная проблема. В настоящее время каждая десятая супружеская пара является бесплодной. Брак считается бесплодным, если супруги живут половой жизнью без применения контрацептивов в течение 2-х лет.

До недавнего времени для всех культур прошлого было характерно убеждение, что в бесплодии в браке виновна женщина. В настоящее время установлено, что фертильность (плодовитость) семьи зависит в равной мере от репродуктивного потенциала как женщины, так и мужчины. Чаще всего причиной бездетности семейной пары являются перенесенные супругами воспалительные заболевания органов половой сферы. Установлено, что 75% бесплодия в браке обусловлено хроническими воспалительными процессами в органах репродукции, вызванными простейшими (трихомонады), бактериальной микрофлорой (стрептококки, стафилококки, кишечная па

лочка), хламидиями, гарднереллами, а также плохо лечеными венерическими заболеваниями (гонорея и другие специфические инфекции).

Ранее считалось, что бесплодие, зависящее от иммунологических причин, составляет 5% от всех случаев бездетности в семье. Как правило, это связывали с наличием антиспермального иммунитета, местным конфликтом, обусловленным антителами к сперматозоидам. При этом антителам к яйцеклетке, в частности к ее прозрачной зоне, внимания, практически не уделяли. В последние полтора десятилетия было установлено, что в редких случаях инфертильность связана с повышенной степенью гистосовместимости супругов по антигенам HLA, то есть в данном случае имеет значение иммуногенетический компонент. В самое последнее время было доказано, что при наличии у супругов хронического воспалительного процесса, кроме нарушений функций эндокринной системы, которые часто сопровождают хроническое воспаление детородных органов, в патогенезе бесплодия существенная роль принадлежит иммунным реакциям системного и местного характера. Их нарушение обусловлено поломкой эндокринно-иммунных механизмов, что в результате приводит к развитию вторичного иммунодефицита (ВИД), усугубляющего бесплодие. Возникает порочный круг: воспаление — нарушение эндокринно-иммунных взаимодействий — вторичный иммунодефицит. Таким образом, на данном этапе развития иммунологии доказано, что бесплодие в браке может зависеть от следующих причин, обусловленных иммунологическими факторами:

- 1) вторичный иммунодефицит;
- 2) антиспермальный (и, вообще, антигаметный) иммунный конфликт;
- 3) повышенная степень гистосовместимости между супругами.

| Вторичный иммунодефицит как один из факторов риска бездетности в семье.

Вторичный иммунодефицит (ВИД) может сопровождать бесплодие, которое проявляется привычным невынашиванием плода (выкидыши в 1-м триместре) либо отсутствием зачатия. В первом случае ВИД возникает на фоне воспалительных заболеваний половых органов и, как правило, дисфункции яичников у женщины; во втором — чаще всего на фоне воспалительных заболеваний гениталиев у мужа. Последнее часто связано с хроническим неспецифическим простатитом, приводящим к патоспермии, и далее, к инфертильности. При обращении бездетной пары к врачу — клиническому иммунологу необходимо провести обследование мужчины, женщины и в целом супружеской пары. Обследование женщины проводится вне беременности и имеет целью выяснить следующее:

1. Подробный анамнез (отметить возраст наступления месячных);
2. График базальной температуры в течение 3-х циклов;
3. АД в течение 2-3-х недель;
4. Наличие антител к токсоплазмам;
5. Концентрацию сахара в крови;
6. Результаты гормонального исследования (17-КС, ОКС, эстрогены — на 7-й, 14-й, 21-й день цикла, как альтернатива — кольпоцитограмма);

7. Метросальпингография;
- к 8. Обзорный снимок матки и придатков матки;
9. Ультразвуковое исследование матки и придатков.

Обследование мужчины заключается в проведении спермограммы (анализ эякулята) с целью выявления степени

патоспермии.

Обследование супружеской пары включает:

1. Бактериологический анализ биологических сред. Для женщины — мазок выделений для выявления трихомо над; посев влагалищных выделений и цервикальной слизи для выявления банальной микрофлоры, урео плазм и микоплазм; соскоб слизистой шейки матки и уретры — для выявления хламидий и гарднерелл. Для мужчины — мазок выделений из уретры, посев спермы и сока простаты; для выявления хламидий и гарднерелл — соскоб слизистой уретры.

2. Проведение иммунограммы. Правило: Женщине детородного возраста иммунограмма проводится либо в середине первой фазы цикла, либо не менее чем за 4-5 дней до начала очередных месячных.

3. Определение группы крови и резус-фактора.

4. Типирование по антигенам гистосовместимости системы HLA. Первое, что необходимо предпринять после проведения исследований — в случае патоспермии, выявленной у бесплодного супруга, направить его на дальнейшее обследование и лечение к сексопатологу (урологу, андрологу).

В процессе сбора анамнеза и анализа результатов исследования клинический иммунолог еще до результатов ИГ может составить четкое представление о том, сопровождается ли бесплодие женщины вторичным иммунодефицитом либо могут иметь место только некоторые изменения иммунных реакций в результате воспалительного процесса. Следует помнить, что диагноз ВИД обязательно должен быть подкреплён соответствующими жалоба

ми больного (больной), которые укладываются в СПУ — синдром повышенной утомляемости. Этой группе больных также присущи клинические признаки ВИД, характерные для инфекционного синдрома. Параллельное обследование мужа и жены методами бактериологического анализа для клинического иммунолога имеет особую важность в связи с тем, что, во-первых, это дает возможность уточнить причину привычного невынашивания плода либо отсутствия зачатия вследствие поражения репродуктивных органов воспалительным процессом; во вторых, более точно определить характер и степень ВИД (например, хламидиозная инфекция является иммунозависимой в связи с ее иммуносупрессивным действием), в третьих, более адекватно осуществить иммунокоррекцию и иммуностимулирующую терапию.

Результаты иммунограммы, наряду с данными анамнеза (наличие клинических признаков иммунодефицита либо их отсутствие), позволяют решить, можно ли данной женщине, страдающей привычным невынашиванием плода (в равной мере — отсутствием зачатия) либо данному мужчине, страдающим бесплодием на фоне хронического простатита, поставить диагноз вторичного иммунодефицита. Следует помнить, что незначительное (на 10-15%) снижение числа Т-хелперов вообще характерно в настоящее время для жителей нашего региона; естественно, что при этом будет несколько смещаться влево иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Кроме того, умеренное повышение количества В-лимфоцитов всегда ассоциируется с недавно перенесенным воспалительным заболеванием.

Обычно при наличии ВИД у женщин с полиэтиологической причиной выкидышей в ранние сроки беременности для ИГ характерны те же признаки, что и при наличии ВИД у больных хроническим неспецифическим простатитом мужчин:

- 1) существенное снижение числа Т-хелперов;
- 2) значительное уменьшение ИРИ;
- 3) достоверное повышение количества В-лимфоцитов.

При отсутствии зачатия количество В-лимфоцитов может находиться в пределах нормы, но часто наблюдается снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов в целом. Отмечаются также изменения числа регуляторных клеток, чаще в сторону уменьшения.

Изменениям в ИГ, как правило, сопутствует дисфункция яичников с нарушением соотношения эстрогенов/гестогенов.

Коррекция ВИД приводит к восстановлению взаиморегулирующих механизмов между эндокринной и иммунной системой, вследствие чего уменьшается число так называемых "яичниковых" выкидышей, то есть выкидышей в ранние сроки беременности (в первые 12 недель). С целью иммунокорректирующих мероприятий проводится энтеросорбция. Применяются иммуномодуляторы растительного происхождения (адаптогены): настой либо экстракт женьшеня, элеутерококка, левзеи, аралии, солодки; стимуляторы естественной резистентности организма, известные как биогенные стимуляторы: экстракт алоэ, ФИБС, плазмол, пелоидодистиллят, сыворотка Филатова, биосед, торфот, солкосерил.

Неспецифическими иммуностимуляторами являются также пентоксил и метилурацил, оказывающие противовоспалительное действие путем активации лейкопоэза и фагоцитарных реакций. С целью восстановления регуляторных механизмов между эндокринной и иммунной системой, как основы нормального функционирования всех звеньев иммунитета, назначают эпиталамин, который регулирует показатели иммунограммы.

Эффективным и экономически выгодным при воспалительных заболеваниях органов женской половой сферы является применение импульсного переменного магнитного поля (ПеМП) в малых частотах. Специфические стимуляторы иммунитета — препараты тимуса, а также миелопид (В-активин) назначаются лишь в том случае, если у больного (больной) имеются выраженные признаки (клинические и лабораторные) ВИД. Существует несколько правил, которые должен помнить врач — клинический иммунолог при обследовании и лечении бесплодной пары:

1. Специфическую иммунизацию аутовакциной или активную иммунизацию (напр. гоновакциной) проводить только после проведенной иммунокоррекции во избежание извращенной иммунной реакции;
2. ИГ женщине детородного возраста проводится только в середине 1-й фазы либо не менее чем за 4 дня до очередных месячных;
3. Контрольная ИГ проводится не ранее, чем через 2 мес. после лечения, так как клиническое улучшение опережает коррекцию иммунитета.

Местный иммунный конфликт, обусловленный антиспермальным иммунитетом.

Традиционно иммунозависимым бесплодием считается бесплодие, в основе которого лежит антиспермальный конфликт. Предполагалось, что он должен иметь место у тех 10-15% бесплодных пар, у которых причину бесплодия установить не удается, т.е. у пар с так называемым «иммунозависимым» или «относительным» бесплодием. Действительно, у 5% этих супружеских пар выявляются антиспермальные антитела (АСАТ) в секрете канала шейки матки, эякуляте и в сыворотке крови.

Обследуя супругов с предполагаемым «относительным» бесплодием, широкие круги врачей, занятых практической гинекологией, мало внимания уделяют значению антител к прозрачной зоне (ПЗ) яйцеклетки. Между тем антительный процесс, направленный к антигенам ПЗ, как и антиспермальный иммунитет, также является причиной бесплодия в семье, которая, по всей вероятности, встречается с такой же частотой. Правда, исследование антител к ПЗ чрезвычайно затруднено из-за сложности получения яйцеклеток. Это является основной причиной узости изучения данного вопроса.

АСАТ формируются на экспрессированные и/или сорбированные антигены (Аг) сперматозоидов (СП). На поверхности СП обнаружены Аг групп крови АВО, хотя есть мнение, что они сорбируются СП из семенной плазмы. Это же касается и эритроцитарных Аг систем Rh, MNS и P. Также на СП человека обнаружены HLA-Аг I и II классов, которые с помощью моноклональных Ат выявляются более чем на 50% клеток. Возможно, они тоже в какой-то мере сорбируются из семенной плазмы. Факт наличия на СП этих Аг доказывает, что они могут sensibilizировать женщину к Аг гистосовместимости системы HLA (важность этого факта будет подчеркнута далее).

На ранних стадиях сперматогенеза на СП экспрессирован также Аг F-9 (так называемый тератомный). Он также выявляется у эмбриона. Причиной привычных выкидышей может быть реагирование спермагглютининов с F-9, что также подтверждает его связь с главным комплексом гистосовместимости. Важное значение имеет антиген скафферин — SCA. Он сорбируется СП из семенных пузырьков, обволакивает и защищает их от факторов местного иммунитета в женском половом трак-

те. Это происходит благодаря тому, что SCA сходен с Ag цервикальной слизи и внутриматочной среды, он обеспечивает беспрепятственную миграцию СП по половым путям женщины и оплодотворение яйцеклетки. Важно отметить, что индуцировать антиспермальный аутоиммунитет и, в результате, бесплодие, могут также антигены самой семенной плазмы, в которой их обнаружено больше 30 (только ей присущи 10) и которые изменяются под влиянием микробных антигенов при воспалительных заболеваниях органов репродукции мужчины. Огромное значение имеет тот факт, что семенная плазма в норме обладает иммуносупрессивными свойствами и содержит ингибиторы компонентов комплемента. Это предотвращает индукцию в женском половом тракте антител против чужеродных клеток — сперматозоидов мужчины.

У женщин АСАТ вырабатываются в процессе продолжительной семейной жизни. Из-за наличия микротравм в половых путях женщина подвергается постоянной иммунизации. Те антитела, которые циркулируют в крови, называются «общими», а те, которые остаются в шейке матки — «местными».

Материальный субстрат АСАТ и их функциональные особенности.

У мужчин местные ауто-АСАТ определяются в семенной плазме. Они представлены классами IgG, IgA. Крупные молекулы IgM отсутствуют, т.к. из крови в семенную плазму не диффундируют, хотя встречаются в 25% активных сывороток. Эти иммуноглобулины приводят к мужской стерильности вследствие прямого действия на СП либо в кооперации с клеточными факторами (напр. АЗКОЦ и усиление фагоцитарной активности макрофагов в репродуктивных путях).

IgG проявляют свои агглютинационные свойства в семенной плазме, если их титр превышает 1:32. При титре 1:64 сперматозоиды склеиваются в эякуляте «хвост к хвосту» (АСАТ цервикальной слизи агглютинируют СП «головка к головке»). У некоторых субъектов спермагглютинины прочно фиксируются на СП и поэтому их трудно определить в обычном серологическом тесте. В этом случае они выявляются в тесте непрямой иммунофлюоресценции при помощи моноклональных антител. У женщины АСАТ, кроме цервикальной слизи, могут быть в жидкости фаллопиевых труб и в эндометрии.

Спермагглютинины по своему действию малоспецифичны, феномен спермагглютинации можно наблюдать у девственниц, а также при примеси разнообразных микробных антигенов. Более специфичными являются спермиммобилизины и спермцитотоксины. Эти антитела в цервикальной слизи относятся к классу IgM и IgG и работают в присутствии комплемента. Если они синтезированы локально, то являются IgG и IgA и могут работать без комплемента. Как уже отмечалось выше, эти антитела иммобилизируют СП (с помощью комплемента или без него), устраняя их продвижение через шейный канал, а также угнетают емкость.

Иммунодиагностика.

Разработка методов исследования АСАТ дала возможность диагностировать нарушения фертильности и прогнозировать результаты лечения. При отсутствии какой-либо иной видимой причины бесплодия определение местного антиспермального конфликта является свидетельством иммунозависимого бесплодия. Существуют качественные и количественные тесты определения иммунозависимого бесплодия. Все они проводятся в день овуляции, это их главное условие.

К качественным тестам относится тест контакта спермы и цервикальной слизи (ТКСЦС), который объединил в себе изучение: а) способности к пенетрации СП и б) «средство» к ним цервикальной слизи. Производится ТКСЦС в день овуляции следующим образом: капля секрета шейки матки наносится на предметное стекло, рядом — капля свежеполученного эякулята. Материал накрывается покрывным стеклом, на которое

следует слегка надавить, чтобы капли соединились. Затем препарат инкубируется 1 час во влажной камере при 37°C. В норме СП пенетрируют в секрет шейки матки.

Учет реакции производят путем подсчета в 2-х полях зрения (п/з) на границе двух сред числа СП, проникших в эндоцервикальную слизь. Результаты теста могут быть следующими:

- отличный ТКСЦС: в 2-х п/з более 25 активно-подвижных СП; феномен качания наблюдается менее чем у 25% из них;
- удовлетворительный: в 2-х п/з более 15 активно-подвижных СП;
- плохой: в 2-х п/з меньше 15 активно-подвижных СП;
- отрицательный: пенетрация СП отсутствует, ни в одном п/з их нет;

• сомнительный: при 10-15 СП в п/з феномен качания наблюдается более чем у 25% из них. Последнее обстоятельство свидетельствует о наличии АСАТ и требует постановки количественных иммунологических тестов. При плохом и отрицательном результате врач-иммунолог обязан направить донора спермы к андрологу (сперматологу, сексопатологу) для обследования в связи с вероятной патоспермией. Количественные иммунологические тесты определения АСАТ требуют специальной подготовки, поэтому в данном пособии лишь кратко изложена методическая часть.

Сейчас для иммунодиагностики бесплодия в лабораториях на местах применяют тест спермагглютинации и спермиммобилизации (в последнем, фактически, работают и спермоцитотоксины).

1. Микроагглютинационный тест Фриберга (ТФ). Проводится в день овуляции. Как уже отмечалось, спермагглютинины мало специфичны. Для повышения специфичности метода он был усовершенствован путем использования контролей, а также разведения биологических сред — крови, эякулята, цервикальной слизи, что позволило более точно диагностировать иммунозависимое бесплодие и осуществлять контроль в динамике. В качестве контролей используются указанные биологические среды фертильной супружеской пары.

На практике чрезвычайно важно проводить перекрестные пробы между биологическими средами бесплодных и фертильных субъектов, т.к. наличие в цервикальной слизи АСАТ к сперме донора-контроля свидетельствует о сенсибилизации женщины к СП и других мужчин, а не только партнёра. Реакция считается положительной с сывороткой крови в титре 1:32, с секретом шейки матки — 1:16, с семенной плазмой, как уже указывалось, в титре 1:64. В семенной плазме склеивание происходит «хвост к хвосту», а в цервикальной слизи — чаще «головка к головке». Спермагглютинины работают без комплемента.

2. Спермиммобилизирующий тест Изоджима (СИТ). Ставится в день овуляции. Для постановки СИТ используются свежеполученные цервикальная слизь, эякулят, сыворотка крови обследуемых (для определения «общих», т.е. сывороточных, спермиммобилизинов). В реакции используются в качестве контролей иммунная к СП человеческая сыворотка (ИЧС), с которой в присутствии комплемента в течение 1 часа инкубации при 37°C происходит иммобилизация 90% спермиев, а также нормальная человеческая сыворотка (НЧС), инактивированная 30 мин при 56°C. Исследуемые сыворотки крови мужа и жены также инактивируются. Комплементом служит сыворотка морской свинки. Условием постановки опыта является нормальная сперма, т.е. когда в 1 мл содержится не менее 40 млн СП, а их подвижность превышает 70%. При отсутствии этого условия, что будет замечено врачом еще при проведении ТКЦС, возникает подозрение на наличие у обследуемого мужчины патоспермии. Такого больного необходимо направить к андрологу (урологу, сперматологу, сексопатологу).

Учет реакции проводится по числу подвижных СП после экспозиции с исследуемой сывороткой, плазмой эякулята и эндоцервикальной слизью. Показатель спермиммобилизации после соотношения контроля с опытом будет положительным, если он больше 2,0.

Аутоиммунитет к женским половым клеткам.

Существует мнение, что аутоантитела к ПЗ даже в невысоких титрах являются причиной привычного невынашивания плода. Таким образом, женский антигаметный аутоиммунитет может быть причиной как отсутствия зачатия, так и бесплодия в браке в результате привычных выкидышей. На практике такой патогенез бесплодия можно заподозрить тогда, когда невозможно выяснить его причину известными методами, а иммунная система женщины «склонна» по своему профилю к формированию аутоиммунных реакций (HLA-DR3, В8 — как один из факторов риска; наличие ВИД, неподдающегося коррективке из-за активности IR-гена).

Иммунорекция.

План лечения зависит от иммунопатогенеза АСАТ, однако в любом случае арсенал терапевтических средств

немногочислен.

В случае АСАТ у женщины мероприятия сводятся к следующему:

1. предотвращение поступления спермы во влагалище, т.е. кондомотерапия (coitus с презервативом) в течении 3-4 мес;
2. освобождение организма от различных вредных примесей (шлаки, соли тяжелых металлов, иммунные комплексы) с помощью энтеросорбентов, а также капельного вливания растворов (гемодез, полиглюкин и т.п.);

3. десенсибилизирующая терапия;
4. в случае наличия «общих антител» — УФО крови

Только повторные курсы лечения могут привести к положительному результату.

Аутоиммунный процесс к гаметам (ауто-Ат к СП у мужчин и к ПЗ у женщин) трудно поддается лечению. В

данном случае необходимо прибегнуть к иммуносупрессивной терапии.

Прием глюкокортикостероидов в качестве иммунодепрессантов необходимо контролировать гормонограммой.

Иммунореабилитация.

Для врача важно добиться исчезновения АСАТ при обследовании в динамике. Однако достоверным признаком иммунореабилитации является беременность.

Иммунопрофилактика.

Самый действенный способ — повсеместное активное половое воспитание подростков с объяснением угрозы бесплодия вследствие нравственного разложения.

Роль иммуногенетических особенностей супругов при бесплодии в браке.

Выше было показано значение иммунного фактора при бесплодии воспалительного генеза. Рассмотрена роль вторичного иммунодефицита (ВИД) при мужском бесплодии, следствием которого чаще всего бывает хронический неспецифический простатит, а также при женском, следствием которого является либо дисфункция яичников, либо различные воспалительные процессы в органах репродукции, либо обоих факторов одновременно. ВИД у бесплодных женщин может наблюдаться как при отсутствии зачатия (бесплодие I), так и при привычном невынашивании беременности (бесплодие II).

Также освещена природа бесплодия, причиной которого является местный антиспермальный конфликт. Такое бесплодие получило название иммунозависимого.

Между тем в некоторых случаях бесплодие в браке наблюдается при отсутствии всех вышеуказанных причин и в связи с этим классифицируется как бесплодие неясного генеза. Однако при детальном изучении выяснилось, что его патогенез обусловлен иммуногенетическими факторами, а именно — особенностями HLA-фенотипов супругов. Следовательно, его также следует рассматривать как иммунозависимое. На практике врач-иммунолог обязан заподозрить иммуногенетическую природу как бесплодия I (отсутствие зачатия), так и бесплодия II (наличие не менее 3-х спонтанных выкидышей) при отсутствии всех вышеуказанных причин — воспалительных заболеваний, наличия АСАТ и гормональных расстройств. В этих случаях может наблюдаться значительное отклонение в степени гистосовместимости по системе HLA между бездетными супругами по сравнению с фертильными, т.е. имеющими детей. Для фертильных супругов обычно характерна низкая или средняя степень гистосовместимости, т.е. 1-2 идентичных HLA-Аг I класса, не более, в то время как для рассматриваемого иммунозависимого бесплодия характерно ее повышение (3 идентичных HLA-Аг или 2 идентичных плюс наличие подобных, т.е. перекрестие реагирующих). По своей сути такое бесплодие в браке носит относительный характер, т.к. при перемене полового партнера оба супруга могут стать фертильными. Поэтому часто данное бесплодие называют относительным.

Степень гистосовместимости между супругами выявляют посредством сравнения HLA-фенотипов. HLA-фенотип определяют в рамках иммунограммы II уровня методом типирования лимфоцитов периферической крови с помощью микролимфоцитотоксического теста на панели типизирующих HLA-сывороток. Каждая сыворотка содержит антитела к определенному HLA-антигену. Продукентами HLA-активных сывороток являются многорожавшие женщины, которые иммунизируются HLA-Аг плода в процессе беременности и родов. На практике чаще всего определяют HLA-фенотип мужа и жены по Аг I класса — классическим Аг локусов А и В. Степень гистосовместимости характеризуют индексом гистосовместимости (ИГ), который выражается в %:

при одном идентичном HLA-Аг у супругов ИГ равен 25%, при двух — 50%, при трех — 75% (более высокой степени гистосовместимости установить не удавалось из-за большого полиморфизма HLA-системы). **Пример 1:** фенотип жены -A1, 25; B8,17; CW1; фенотип мужа -A2,25; B5,17; CW2 Как видно, у данной супружеской пары по 2 идентичных Аг: А25 и В 17, таким образом, ИГ равен 50%. У фертильных, т.е. плодовитых супругов достоверно чаще, чем у бесплодных, наблюдается полная гис-

тонесов местимость, т.е. отсутствие идентичных Аг (ИГ = 0%), либо совместимость только по одному HLA-Аг. Совместимость по двум HLA-Аг у них наблюдается несколько реже (45%) по сравнению с бесплодными парами (55%). При этом отсутствуют подобные, т.е. перекрестно реагирующие Аг. У бесплодных же, наоборот, в этих случаях, как правило, определяются и "перекресты". **Пример 2:** фенотип жены — *A1,2; B5,15; CW2,3*; фенотип мужа — *A1,3; B15.35; CW2,4*

У данной бесплодной пары по результатам типирования выявлено по два идентичных Аг (A1 и B15), следовательно, ИГ = 50%, и, кроме того, по одному перекрестно реагирующему Аг (B5 и B35), что, безусловно, повышает ИГ.

Подобие HLA-антигенов заключено в аналогичной последовательности аминокислотных остатков в участках тяжелых цепей. Чем длиннее эти участки, тем большая схожесть между Аг. По этому принципу такие антигены объединены в группы, которые называются кросс-реактивными группами (крег). Приведем основные кросс реагирующие группы Аг. По локусу HLA-A: A3-A11; A2-A28; A23-A24; A30-A31; A1-A36; A25-A26;

по локусу HLA-B: B5-B35; B7-B27-B22; B40-B41; B8-B14; B13-B40; B38-B39; B12-B21. Установлено, что Аг с сильными перекрестными реакциями повышают ИГ на 20%, а со средними — на 10%. В вышеприведенном примере Аг B5 и B35 как раз отличаются сильным перекрестным реагированием (т.е. аналогичная последовательность аминокислотных остатков прослеживается на довольно длинном участке тяжелых цепей). Следовательно, ИГ этих супругов, благодаря наличию одного "перекреста", повышается на 20% и в совокупности равен 70%.

Таким образом, в противоположность аллотрансплантации органов, успешное воспроизведение вида возможно при достаточных генетических различиях между супругами по антигенам гистосовместимости системы HLA. При схожести HLA-фенотипов отца и матери не формируется обязательная и достаточная изосенсибилизация беременной к антигенам зародыша, поэтому отсутствует база для индукции гуморальных и клеточных супрес сорных факторов, необходимых для благополучного вынашивания плода. Анти-НБА-активные сыворотки, содержащие антитела к HLA-Аг, о которых упоминалось выше, как раз и являются результатом изосенсибилизации женщин HLA-антигенами плода (мужа) в процессе нормальной беременности и родов.

Механизмы изосенсибилизации.

Иммунный супрессорный механизм при беременности развивается за счет инициации иммунного ответа Т-хелперами 2 типа, которые направляют иммунную реакцию по гуморальному пути и синтезируют ИЛ-10. ИЛ-10, являясь противовоспалительным иммуносупрессивным цитокином, ингибирует провоспалительные ИЛ-1 и ИЛ-2, а также рецепторы к ним на лимфоцитах. Это обеспечивает защиту оплодотворенной яйцеклетки (ЯК), а затем плодного яйца, от разрушающего влияния иммунной системы матери. Однако, для того, чтобы иммуносупрессорные механизмы включались после оплодотворения ЯК и развивались далее, необходимо первоначальное, еще до зачатия, распознавание чужеродных Аг полового партнера женщины, т.е. развитие изосенсибилизации к ним. Опыт показывает, что изосенсибилизация возможна при достаточных различиях половых партнеров по Аг системы HLA. HLA-Аг привносятся в организм женщины двумя путями:

а) вследствие их сорбции на 50% СП;

б) с лимфоцитами и лейкоцитами, всегда присутствующими в сперме. Благодаря этому происходит интравагинальная иммунизация женщины HLA-антигенами мужа. Изосенсибилизация осуществляется также благодаря наличию в сперме TLX — трофобласт-лимфоцит кроссреагирующего Аг. Этот Аг имеет большое значение для развития нормальных взаимоотношений в системе мать-плод (М-П) в связи с наличием одинаковых антигенных детерминант на лимфоцитах мужа и трофобласте (Тр). Сенсибилизация к TLX приводит к синтезу в процессе беременности блокирующих IgG-Ат против специфических антигенов Тр. Их фиксация происходит за счет экспрессии на клетках Тр рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Замечено, что данный защитный механизм несовершенен при недостаточной гистосовместимости супругов по HLA. Предполагают, что сходство супругов по HLA не способствует синтезу цитокинов и это приводит к плохой имплантации бластоцисты (Бл).

Согласно другой гипотезе, причиной самопроизвольного аборта гомозиготных плодов могут быть рецессивные полулетальные гены, сцепленные с HLA.

Т.о. повышенная гистосовместимость по системе HLA препятствует изосенсибилизации женщины продуктами HLA-гаплотипа полового партнера, что приводит к несовершенству супрес сорных механизмов местного характера при зачатии. В результате происходит поражение оплодотво-

ренной яйцеклетки (ЯК), нарушение имплантации Бл в матку и ее отторжение при последующих месячных. Недостаточная изосенсибилизация к TLX-Аг не способствует полноценному блокирующему эффекту IgG, направленному на клетки Тр. В этом случае иммунная система матери распознает специфические Аг Тр, в связи с чем может произойти спонтанный аборт.

Методы лечения бесплодия в браке при повышенной гисто-совместимости супругов по HLA.

Иммунизация жены пулом лимфоцитов мужа.

Производится сразу же после окончания месячных. Принцип заключается в том, что лимфоциты периферической крови мужа, не менее 200 млн., вводятся женщине внутривенно в 10-15 точек на плече либо в межлопаточной области. Иммунизацию проводят в течение 2-3 циклов перед планируемой беременностью. В случае привычного невынашивания повторить на 6 и 12 неделе беременности. Иммунизация способствует повышению степени сенсибилизации к HLA-гаплотипу мужа и формированию супрессорного механизма, защищающего зиготу (плодное яйцо) от цитотоксических антител матери.

Пересадка жене кожного лоскута мужа.

Производится с целью усиления супрессорного эффекта при спонтанных выкидышах. Подсадка осуществляется как перед планируемой беременностью, так и в сроки до 6-8 недель беременности и повторно — до 14-15 недель. Техника выполнения: на плече беременной рассекается кожа до подкожной клетчатки, формируется карман величиной 1x1,5см; в карман подшивается лоскут кожи мужа диаметром 1,5-2см. Приживление кожного лоскута наблюдается в течение 2-3 недель, затем он отторгается. В заключение следует отметить, что беременной женщине с отягощенным анамнезом необходимо производить иммунограмму несколько раз в течение триместра. При этом нужно помнить, что показатели иммунорегуляторных клеток Т-хелперов и Т-киллеров отличаются от показателей у здоровой небеременной женщины. Если в норме у человека Т-хелперов в 2-3 раза больше, чем Т-киллеров и ИРИ, соответственно, составляет 2,0-3,0, то при нормальном течении беременности количество Т-хелперов должно уменьшаться уже в 1 триместре и ИРИ не должен превышать 1,5. Повышение ИРИ является фактором риска нефропатии либо спонтанного выкидыша.

Особенности системных и местных иммунных реакций при беременности.

Характерно, что на клетках Тр не представлены классические молекулы HLA ни I, ни II класса. Это обеспечивает его "недосягаемость" для иммунной системы матери. На материнской части плаценты выражены HLA I класса матери.

Имеющиеся в сыворотке аНТН-HLA-антитела против HLA плода, которые обнаруживают у 20% первично беременных и у 80% повторно беременных, не оказывают на клетки плаценты цитотоксического эффекта. Это обусловлено присутствием на поверхности этих клеток специальных факторов (DAF- сдерживающий ускорение фактор и MCP — мембранный протеинкофактор), которые инактивируют C3-конвертазу. Благодаря этому не активируется система комплемента и анти-HLA-АТ не проявляют цитотоксического действия. Другой характерной особенностью Тр является то, что на его клетках экспрессированы молекулы "неклассического" HLA-G локуса, которые не представлены на других клетках организма. Антигенам, кодируемым HLA-G локусом, отводится важная роль во взаимодействии между плодом и матерью. Это связано с тем, что молекулы HLA-G ингибируют рецепторы естественных киллеров (ЕК). Эти клетки в большом количестве представлены в плацентарной ткани. Если бы не существовало такого механизма, ЕК осуществили бы киллинговый эффект по отношению к Тр. Вероятно, ЕК играют ведущую роль при отторжении плаценты в родах. При беременности определенные изменения претерпевает также и системный иммунитет. Он заключается в перестройке иммунорегуляторного звена клеток в сторону увеличения числа Т-киллеров и уменьшения ИРИ. Это проявляется уже к концу I триместра и наблюдается до последних недель беременности. Т-супрессия имеет специфический характер, т.е. направлена преимущественно против продуктов отцовского HLA-гаплотипа, а не против инфекционных агентов. Неполноценность этого механизма супрессии наблюдается при спонтанных абортах у женщин с привычным невынашиванием. У них ИРИ соответствует уровню у здоровых небеременных женщин, и это рассматривается как один из факторов риска патологии беременности. Важнейшей особенностью перестройки иммунного ответа после зачатия является то, что после иммунологического распознавания HLA и TLX партнера иммунная реакция беременной, как уже говорилось, направляется по гуморальному пути. Следовательно, в этом процессе участвуют Т-хелперы 2 типа, обладающие иммуносупрессивным потенциалом.

Активные процессы, направленные на локальную иммуносупрессию, осуществляются в течение всей беременности (до последних недель) в фето-плацентарном комплексе. Реализуются они посредством продукции лимфоцитами, находящимися в плаценте, ИЛ-10 и других цитокинов. Эти вещества играют важнейшую роль, способствуя синтезу факторов роста плаценты, таких как CSF-I (колониестимулирующий фактор) и GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор). Кроме того, продуцируемый локально в плаценте фактор TGF(3 оказывает мощный иммуносупрессивный эффект на ЕК, снижая их потенциал как возможных реальных заторов выкидыша.

Как видно, в организме здоровой женщины существует генетически запрограммированный иммунный механизм, обеспечивающий толерантность к СП, зиготе, имплантированной бластоцисте и эмбриону. Само оплодотворение имеет под собой иммунную природу. СП наделен специфическим Аг МА-I, к которому на ЯК имеется рецептор. Пенетрация СП в ЯК происходит в области ПЗ (прозрачной зоны) за счет соединения этих структур. На ЯК есть молекулы адгезии, которые "удерживают" СП во время контакта и способствуют фертилизации, т.е. оплодотворению.

Естественная толерантность женщины к СП и бластоцисте обеспечивается отсутствием трансплантационных Аг на гаметах (половых клетках), иммуносупрессивным влиянием семенной плазмы, а также местными супрессорными факторами в женских половых путях (присутствие на слизистых CDS+T-лимфоцитов киллеров). Фертилизация, а затем имплантация бластоцисты и дальнейшее развитие плода происходят на определенном гормональном фоне. Сама овуляция сопровождается пиком в крови и биологических субстратах половых гормонов, эстрогенов и гестагенов, которые являются стероидами. Сразу же после зачатия начинается гормональная подготовка матки к имплантации плодного яйца. Это осуществляется за счет прогестерона, фактора, способствующего имплантации, бластокинина, белка ранней фазы беременности. Реагируя на эти белки благодаря наличию рецепторов, Т-лимфоциты киллеры активируются и проявляют супрессорную активность. Таким образом, гормональные факторы способствуют развитию иммуносупрессии, поддерживая толерантность матери к формирующемуся Тр.

Иммунологическое равновесие между матерью и плодом обеспечивает плацента. Она несет несколько функций. Основные из них:

- Обменная или транспортная. Заключается в транспорте к плоду IgG (всех 4 подклассов), доставке в кровяное русло матери продуцируемого плодом альфа-фетопротеина — белка с мощной иммуносупрессивной активностью, эстрогенов и глюкокортикоидов, синтезируемых надпочечниками плода, клеток трофобласта, а также лимфоцитов и эритроцитов плода; б). Барьерная функция. Заключается в предохранении эмбриона от вредных воздействий со стороны организма матери. Прежде всего, это сорбция анти-НЬА-антител, направленных к отцовскому НЛА-гаплотипу, которые не проявляют цитотоксической активности по отношению к Тр благодаря инактивации СЗ-конвертазы;

- Иммунорегуляторная функция плаценты. Осуществляется путем синтеза гормонов с иммуносупрессивной

активностью, необходимых для поддержания иммунологического равновесия в системе мать-плод. Помимо отмеченных выше интерлейкинов и цитокинов, следует отметить простагландин Е2 (ПГЕ2), хорионический гонадотропин (ХГ) и трофобластический бета1-гликопротеин. ПГЕ2 начинает продуцироваться с первых дней беременности и оказывает огромное влияние на становление супрессорного механизма, ингибируя активность рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах. ХГ осуществляет локальную иммуносупрессию, способствуя формированию толерантности к зиготе сразу же после фертилизации (оплодотворения). Это осуществляется ингибированием ХГ функции макрофагов путем подавления 02-зависимого метаболизма, процессинга и презентации Аг. ХГ оказывает угнетающее влияние и на системный иммунитет, т.к. лимфоциты периферической крови несут рецептор к этому гормону. Этим во многом можно объяснить изменение соотношения Тх/Тс в процессе беременности. Характерно, что максимальному снижению числа Т-хелперов предшествует пик концентрации ХГ в крови. Фетоплацентарный комплекс также продуцирует стероиды, которые являются индукторами CDS+ Т-клеток.

Указанные гормоны способствуют созданию супрессорной доминанты в сроке 8-32 недель беременности. Отмена супрессивного влияния Т-клеток начинается с 37 недели, сопровождаясь повышением хелперного эффекта перед родами.

Срыв толерантности к СП, бластоцисте и плоду возникает на основе либо гормональных нарушений, проявляющихся прежде всего дисбалансом соотношения эстрогены/гестагены, либо вслед-

ствии вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний, активирующих реакции местного и системного иммунитета с участием Т-лимфоцитов хелперов 1 типа. Чаще всего эти процессы протекают параллельно.

ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии привело к пониманию двух важнейших обстоятельств:

сегодня не вызывает сомнений роль иммунной системы в поддержании здоровья, а также в развитии многих

заболеваний;

функции иммунной системы могут существенно меняться (в сторону усиления или угнетения) под влиянием

самых различных эндогенных и экзогенных факторов.

Как следствие появился новый класс фармакологических средств — иммуностропные препараты, которые представляют собой синтетические, биотехнологические или природные вещества, способные влиять на различные звенья иммунной системы и, вследствие этого, изменять силу, характер и направление иммунных реакций. Иммуностропная терапия как способ воздействия на иммунную систему, в зависимости от оказываемого эффекта подразделяется на:

- иммуностимулирующую;
- иммуносупрессивную;
- иммуномодулирующую.

Иммуностимуляцию определяют как способ активации иммунитета. Различают специфические и неспецифические виды иммуностимуляции, которые соответствуют либо активации определённого клона иммунокомпетентных клеток, либо общему усилению иммунной защиты. Использование иммуностимулирующих средств в практической медицине признаётся целесообразным при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях, поражающих главным образом дыхательные пути, пищеварительный тракт и кожу. Иммуносупрессия — это воздействие на иммунную систему, направленное на подавление или удаление аутореактивных лимфоцитов, специфически реагирующих на аутоантигены, или эффекторных клонов, реагирующих против трансплантационных антигенов и несущих их клеток. Применяется в клинике при лечении аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, при трансплантации органов и тканей. Иммуномодуляция — это система мер по возвращению иммунного статуса к исходному, сбалансированному состоянию. Такая терапия показана для здоровых лиц, перенесших психоэмоциональное напряжение либо максимальные физические нагрузки. В иммуномодуляции нуждаются лица с синдромом "быстрой утомляемости", которые находятся в зоне риска развития иммунодефицитного состояния. Сюда же можно отнести комплекс мероприятий по оптимизации иммунных реакций организма при перемене геоклиматических, экологических, световых условий проживания человека.

Иммунореабилитация — меры по сохранению состояния устойчивого равновесия клинко-иммунологических взаимосвязей в организме больного после применения иммунотерапии в комплексе с этиопатогенетической. Разработаны принципы назначения иммуностропных препаратов:

1. Обязательна предварительная оценка характера иммунных нарушений у больных; необходимо определение степени выраженности иммунных расстройств.
2. Принимается во внимание зависимость изменений иммунологических показателей от возраста, пола, нейроэндокринных факторов, генетического фона и др.
3. Необходимо учитывать, на какую популяцию клеток действуют избранные препараты, степень селективности этого воздействия, его направленность (активация или супрессия).
4. Для достижения максимального эффекта от назначенного препарата необходимо определить оптимальную дозу, количество и частоту приема, пути введения, время начала лечения в зависимости от стадии болезни.
5. Как правило, препараты этого ряда не применяются самостоятельно, а дополняют традиционную этиотропную терапию; при этом важно учитывать эффект традиционных лекарственных средств на иммунную систему.

6. Учитываются побочные эффекты препаратов.

7. Профильность действия модуляторов сохраняется при различных заболеваниях, но только при наличии однотипных иммунных расстройств.

8. Иммуностропные препараты стимулирующего действия, как правило, не влияют на неизменённые иммунологические показатели.

9. Возможно использование нескольких препаратов, воздействующих на разные звенья иммунной системы.

10. Производится определение отреагированности *in vitro* больных на те или иные иммуностропные препараты с целью прогнозирования эффективности его применения.

Существует несколько классификаций иммуностропных препаратов. Наиболее часто используется в клинической практике следующая классификация:

1. Продукты физиологического (биологического) происхождения:

а) препараты, полученные из тимуса (тимоптин, вилозен, Т-активин, тималин, тимоген, тимостимулин);

б) препараты, полученные из костного мозга (миелопид);

в) препараты, полученные из селезёнки (спленин);

г) препараты интерферона (лаферон, реаферон, роферон-А, лейкинферон, берофор, Р-интерферон, имукин);

д) другие¹ цитокины (ИЛ-2, лекомакс, ФНО- α);

е) иммуноглобулины.

2. Вещества микробного происхождения:

а) вакцины;

б) бактериальные продукты:

- лизаты (бронховаксом, дирибиотин, риновак, бронхомунал, IRS-19);

- мембранные протеогликаны (биостим, рибомунил)

- бактериальные липополисахариды (пирогенал, продигиозан);

- дрожжевые полисахариды (зимозан, нуклеинат натрия);

- грибковые полисахариды (крестин, бестатин, лентинан).

3. Синтетические препараты (левамизол, инозиплекс, имутиол).

4. Препараты иммуносупрессивного действия (циклоспорин А, азатиоприн, антицито-токсические сыво ротки).

5. Стероидные гормоны и нестероидные противовоспалительные средства.

6. Витамины и витаминные препараты.

7. Растительные адаптогены.

8. Препараты для проведения эфферентной терапии.

Продукты физиологического (биологического) происхождения 1. Препараты, полученные из тимуса.

К иммуностропным препаратам центральной регуляции иммуногенеза относятся препараты тимуса. В настоящее время из тимуса выделено несколько фракций, содержащих различные биологически активные продукты- тимозины. Биологическая роль этих факторов в организме состоит в индукции дифференцировки Т-клеток, увеличении их ответа на митогены и усилении реакции смешанной культуры лимфоцитов, генерации Т-клеток с супрессорными и киллерными функциями, продукции интерферона. При введении в организм тимозины усиливают лимфопоэз, ответ лимфоцитов на митогены, повышают продукцию интерферонов и лимфокинов. **Тимоптин** (Харьков) содержит нативные полипептиды тимуса. Препарат способствует восстановлению исходно сниженных показателей клеточного иммунитета, увеличению активности нейтрофилов и фагоцитоза, устранению очагов хронической инфекции.

Тимоптин может применяться при вторичных иммунодефицитных состояниях (при тяжёлых вирусных и бактериальных инфекциях, ХОЗЛ), при недостаточности или аплазии вилочковой железы (акцидентальной инвазии тимуса), иммунодефицитах медикаментозного происхождения. Успешно применяют препарат в хирургической практике, что способствует снижению степени воспалительного процесса и уменьшению количества осложнений.

В онкологической практике препарат применяют на фоне специфической противоопухолевой терапии после радикального лечения, так как препарат способствует повышению устойчивости систем лейкопоза и клеточного иммунитета, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов крови. Препарат выпускается во флаконах по 100 мкг. Содержимое растворяют в 0,5 мл раствора натрия хлорида и вводят подкожно. Инъекции проводят 1 раз в 5 дней. Курсовая доза 400-500 мкг. Противопоказания:

- аллергические заболевания;
- беременность;
- индивидуальная непереносимость.

Вилозен — низкомолекулярный экстракт тимуса, обладающий митогенным действием на Т-лимфоциты и способностью влиять на некоторые иммунорегуляторные функции, активируя Т-киллеры. Вилозен подавляет продукцию иммуноглобулина Е и стимулирует продукцию иммуноглобулинов М и G. Оказывает мембраностабилизирующее действие на базофилы и тучные клетки. Применяют для профилактики поллиноза за 15-20 дней до предполагаемого обострения. Преимущество вилосе на перед антигистаминными средствами в большей продолжительности клинического эффекта и отсутствии побочных действий.

Вилозен выпускается Киевским заводом бакпрепаратов в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 10 мкг. Применяется 1% раствор интродиназола назально 4-5 раз в день, курс лечения 14-20 дней. **Тактивин**. Это комплекс иммунокорректирующих пептидов из тимуса различных видов млекопитающих. Оказывает стимулирующий эффект на созревание, дифференцировку, функциональную активность и выход в циркуляцию Т-лимфоцитов, а также на синтез альфа- и гамма-интерферонов. Препарат повышает активность тимического сывороточного фактора.

При хирургических вмешательствах тактивин способствует быстрому заживлению послеоперационных ран, снижая количества осложнений.

С помощью Т-активина удаётся снять резистентность к противоопухолевой терапии и повысить её эффективность у онкологических больных.

Тактивин выпускается в виде 0,01% раствора во флаконах по 1 мл (ЮОмкг) или в ампулах и применяется подкожно по 1 мл, что составляет 1-2мкг на 1 кг массы тела, на ночь ежедневно в течение 5-14 дней. При стойких нарушениях иммунитета тактивин назначают с заместительной целью ежедневно в течение 5-6 дней с последующим введением препарата 1 раз в 7-10 дней.

Хирургическим больным тактивин вводят в течение 2-х дней перед операцией и 3 дня после операции. **Тималин** — комплекс полипептидов, по аминокислотному составу схожих с тимозином. Повышает реакции клеточного иммунитета, в т.ч. Т-зависимого иммунного ответа, восстанавливает ряд физиологических функций организма: гемопоэз, нейроэндокринную регуляцию и др.

В клинике применяется при гнойно-воспалительных заболеваниях с угнетением клеточного иммунитета: перитоните, травмах, обморожениях, ожогах. Способствует восстановлению показателей иммунитета и гомеостаза, улучшению клинического состояния больных. При язвенной болезни желудка препарат ускоряет репаративную регенерацию и заживление язвы.

Выпускается тималин во флаконах по 10 мг. Перед инъекцией порошок растворяют в 1-2 мл раствора хлорида натрия и вводят внутримышечно, ежедневно в течение 3-10 дней взрослым по 5-20 мг, детям по 1-0,5 мг. На курс лечения взрослым — 30-100 мг препарата. Детям до 1 года — 1мг, 1-3 года — 1-2 мг, 4-6 лет — 2-3 мг, 7-14 лет -3-5 мг. Повторный курс при необходимости назначается через 1-6 мес. Препарат неаллергичен. **Тимоген**. Синтетический препарат. Оказывает положительное влияние на Т-зависимые иммунные реакции, не оказывая достоверного влияния на нормально функционирующие клетки. Рекомендуются применять при острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, переломах костей, ожогах.

При интраназальном введении купирует острые проявления вирусного респираторного заболевания. Выпускается в двух формах: в ампулах по 1 мл 0,01% раствора для внутримышечных инъекций.

екций и в виде 0,01% раствора для интраназального введения (капли). Курс лечения при внутримышечном введении 5-7 дней, при интраназальном — 4-6 раз в сутки на протяжении 3-5 дней.

Иммуномодуляторы костномозгового происхождения.

Миелопептиды, выделенные из костного мозга, это иммунорегуляторные пептиды, обладают широким спектром биологической активности: стимулируют различные иммунные реакции, восстанавливают нарушения в процессах гемопоэза, пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы, участвуют в реализации функций различных субпопуляций лимфоцитов.

Они влияют на ускорение созревания Т- и В-лимфоцитов в костном мозге; в продуктивную фазу иммунного ответа — увеличивают количество клеток, вырабатывающих антитела; повышают общую резистентность организма. Важным свойством миелопептидов является способность купировать боль, действуя на процессы передачи сенсорных сигналов в нервной системе. Они оказывают антистрессорное действие, стимулируют В-систему иммунитета на уровне вторичного иммунного ответа и действуют на красный росток кроветворения, что даёт право использовать их при анемиях.

Для клинического применения разрешён препарат **Миелопид**, выделенный из культуры клеток костного мозга свиньи. Он действует преимущественно на плазматические клетки, стимулируя синтез антител (особенно противовирусных), регулирует избыточную активность Т-киллеров, К- и НК-клеток. Как профилактическое средство применяется для предупреждения развития общих и местных инфекционных осложнений после хирургических операций, переломов, термических и химических ожогов и других видов травм. Как лечебное средство используют в комплексной терапии хронических неспецифических заболеваний легких; гнойно-септических состояний и сепсиса; иммунодефицитных состояниях, развивающихся после травм, обширных и тяжёлых хирургических операций.

Миелопид выпускается в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 0,003г. Назначается по 1-2 ампулы, содержимое которых растворяют в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида так, что получают 0,3 или 0,6% раствор. Вводится подкожно, ежедневно или через день, 3-5 инъекций на курс до получения положительной динамики в клинических и иммунологических показателях. Побочное действие: возможна болезненность и уплотнение ткани в месте введения препарата. У очень ослабленных пациентов с ХОЗЛ в первые двое суток возможен подъем температуры. Противопоказания: беременность с наличием реус- конфликта.

Препараты селезёнки.

Спленин. Безбелковый биологический препарат, выделяемый из селезенки крупного рогатого скота. Первоначально спленин применялся для улучшения состояния у неоперабельных онкобольных. Впоследствии было установлено, что он обладает способностью улучшать функцию печени, азотистый обмен, синтез белка, повышает секрецию желчи.

Установлены иммуномодулирующие свойства спленина. Он способен нормализовать клеточную систему иммунитета, повышая содержание Т-лимфоцитов, усиливая их способность к ответу на митогены и глюкокортикоиды. Препарат снижает содержание ЦИК-ов, индуцирует продукцию тимического сывороточного фактора. Спленин применяют при бронхиальной астме, в онкологической практике, иммунодефицитных состояниях. Схема лечения: 2 мл препарата вводят внутримышечно 1 раз в сутки курсом 20 дней.

ЦИТОКИНЫ: ИНТЕРФЕРОНЫ, ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ.

К иммуностропным препаратам относится большая группа веществ клеточного происхождения, объединённых под общим названием цитокины.

Это группа клеточных регуляторов, продуцируемых разными клетками организма и играющих важную роль в обеспечении физиологических процессов в нормальных условиях и при патологии. К ним относятся интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.

Интерферон.

Семья интерферонов включает в себя 3 известных типа интерферонов: а-интерферон (лейкоцитарный), бета-интерферон (фибробластный) и у-интерферон (иммунный).

Для всех типов и подтипов интерферонов механизм действия единый и заключается во взаимодействии интерферона с рецептором к интерферону, встроенным в мембрану воспринимающей сигнал клетки. Однако строение рецептора для разных типов интерферонов различно, вследствие че-

го рецептор приобретает специфичность и афинность. Интерфероны обладают следующими свойствами:

- иммуномодулирующим,
- антипролиферативным,

• противовирусным, что лежит в основе его применения. **а-интерферон** (тип 1) вырабатывается лейкоцитами крови под действием вируса или иного индуктора. Он имеет 25 подтипов. Получен рекомбинантный а-интерферон. К медицинскому применению разрешены следующие лекарственные формы рекомбинантного а-2-интерферона:

реаферон, реальдирон (реферген), интрон А, лаферон (ИМБИГ НАН Украины). С иммуномодулирующей целью используются низкие дозы препаратов (до 1 млн. МЕ), для достижения антивирусного эффекта используют средние дозы (от 1 до 3 млн.МЕ). Противоопухолевой активностью обладают высокие дозы интерферонов (до 10 млн. МЕ).

Побочные реакции: гриппоподобные симптомы, кожные высыпания, зуд, лейкоците-, тромбоцитопения. Применение высоких доз препаратов может привести к развитию изменений со стороны ЦНС. У больных сердечнососудистыми заболеваниями применение а-2-интерферонов контролируется ЭКГ. **Леикинферон** — комплекс цитокинов, продуцируемых лейкоцитами донорской крови под воздействием непатогенных вирусов. Содержит смесь природных лейкоцитарных а-интерферонов с ФНО и ИЛ-1. Действует на вирусную и бактериальную инфекции, повышает хелперно-супрессорный индекс за счёт повышения Т-хелперов, повышает активность ЕК, усиливает продукцию иммуноглобулинов А, М, G. Широко применяется в комплексном лечении хронических заболеваний лёгких, мочеполовой системы, онкозаболеваний, хронического сепсиса, в гематологии.

Разовая доза 10000 МЕ внутримышечно 2 раза в день на протяжении от 10 дней до 1 месяца. **р-интерферон** получают из культивируемых фибробластов или бактериальных, дрожжевых и животных клеток с помощью рекомбинантных ДНК. Он блокирует синтез коллагена в фибробластах, усиливает экспрессию антигенов HLA 1 класса и эффекторные механизмы иммунного ответа за счёт активации ЕКК, цитотоксичности макрофагов и фагоцитоза, играет ключевую роль в регуляции пролиферации и функционального состояния макрофагов, преимущественно тканевых. **Фрон** (Швейцария), **Ферон** (Япония).

у-интерферон — более активный чем а и Р — интерфероны. Обладает также противовирусным и антипролиферативным действием.

Главным продуцентом у-интерферона являются Т-хелперы. Наряду с ними в этом процессе принимают участие Т-киллеры, макрофаги, спленоциты, для которых наиболее адекватным стимулятором служат бактериальные липополисахариды, эндотоксины и др. компоненты бактерий и вирусов. Эффекты у-интерферона носят иммунорегуляторный характер. Он повышает степень экспрессии на клетках антигенов HLA 1 и 2 классов, что ведёт к активации процессинга антигенов, ГЗТ, естественного киллинга, анти телозависимой клеточной цитотоксичности, пролиферации Т-лимфоцитов, повышению уровня антителопродукции и др. Также у-интерферон подавляет синтез коллагена в фибробластах, усиливает микробицидную и противоопухолевую активность макрофагов, вызывает дифференцировку клеток миеломоноцитарного ряда. При острых воспалительных процессах целесообразно кратковременное применение высоких доз гамма-интерферона, при хронических — длительное использование умеренных доз повторными циклами. **Имукин** — препарат у-интерферона. Применяется при вирусных заболеваниях, в онкологии, аллергиях (подавляет продукцию Ig E), при хронических гепатитах, герпесе Zoster, при кондиломах и тяжёлых инфекциях у детей. Выпускается в ампулах по 3 млн. МЕ.

Индукторы эндогенного интерферона: тактивин, культура молочнокислых бактерий, различные антиоксиданты, гидролизат гомогената лука и огурцов, фасоль, калина, чеснок и др.

Интерлейкины

Интерлейкин-1. Впервые описан как эндогенный пироген. Стимуляторами синтеза ИЛ-1 являются бактериальные вакцины, бактериальные липополисахариды, ультрафиолетовое облучение, ретиноевая кислота, этиохоланолон, у-интерферон, тафтсин.

Ингибиторами синтеза ИЛ-1 служат все противовоспалительные средства, циклоспорин А, полимиксин В, актиномицин и циклогексамид, индометацин. Интерфероны в больших дозах снижают выработку ИЛ-1 моноцитами человека, в то время как малые дозы стимулируют его продукцию.

Интерлейкин-2. Стимуляторами синтеза ИЛ-2 является новая группа антибиотиков широкого спектра действия — фторированные 4-хинолоны. Они повышают уровень ИЛ-2 в 100 раз: ципрофлоксан (80 мкг/мл) — в 16-32 раза, селен, литий — в 2 раза. Стимуляторами продукции ИЛ-2 являются также все стимуляторы продукции ИЛ-1. Ингибиторами синтеза ИЛ-2 служат циклоспорин А (дозы более ЮОнг/мл), ПГЕ₂, моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-2, ингибиторы фосфолипазы А₂, мепакрин и тетракрин (1 мкмоль), гидрокортизон и преднизолон.

Другие цитокины

Лейкомакс — рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор. Это гликопротеид, участвующий в регуляции кроветворения, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Препарат показан больным, получающим противоопухолевую терапию для снижения тяжести нейтропении, а также больным с другими состояниями недостаточности костного мозга, больным с синдромом СПИД и с лейкопенией различного генеза. В процессе противоопухолевой терапии принимают по 5- 10 мкг\ кг раз в день подкожно. Лечение начинают через 24 ч после последнего курса химиотерапии и продолжают 7-10 дней. У больных СПИД лейкомакс применяют по 1-3 мкг/кг подкожно в течение 2-4 дней. В последующем суточную дозу повторяют каждые 3-5 дней. **Фактор некроза опухоли.** Продуцируется моноцитами- макрофагами под действием эндотоксина многих видов бактерий, протеогликанов бактериальной стенки, протеина А, липида А. Оказывает терапевтическое действие в отношении опухолей человека.

В настоящее время получены рекомбинантные препараты ФНО. Эффекты ФНО можно подразделить на системные, тканевые и клеточные. К системным эффектам относится его действие на ЦНС, заключающееся в изменении порога болевой чувствительности, секреции нейромедиаторов. ФНО обладает сильным пирогенным действием и индуцирует развитие острой фазы воспаления. ФНО действует синергично с α - и β — интерферонами при подавлении клеточной инфильтрации, усиливает экспрессию HLA-DR антигенов.

Стимуляторы синтеза ФНО: ИЛ-1, ИЛ-2, интерфероны, иммунные комплексы, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Цитотоксический эффект ФНО усиливается химиопрепаратами. Ингибиторы продукции ФНО: ИЛ-6, тимусный гуморальный (3-фактор, дексаметазон, циклоспорин А, Вит В3.

ПРЕПАРАТЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ.

Показаниями к применению препаратов иммуноглобулинов являются заместительная терапия при синдромах недостаточности антител врождённого или приобретённого характера, при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей, при иммуномодуляции, при профилактике образования антирезусных антител.

Различают у-глобулины специфического действия:

1. Антистафилококковый, антистрептококковый, антидифтерийный и др.
2. Антитимоцитарный глобулин. Снижает активность естественных киллеров на 95%, блокирует CD3 при клеточном распознавании и может быть использован при супрессии гемопоэза, вызванной ЕКК.
3. Антилимфоцитарный глобулин. Обладает протективным действием при апластической анемии, способствует нормализации гематокрита.
4. Нормальный у-глобулин. Используется для предупреждения рецидивирующих респираторных инфекций у детей, а также при установленных селективных иммунодефицитах (например, иммунодефицит по Ig G4). Оказывает тормозящее влияние на комплементобусловленную цитотоксичность у больных при переливании тромбоцитарной массы.

В принципе, неспецифический иммуноглобулин действует по заместительному типу, а специфический — взаимодействуя с мишеневым органом или мишеневой структурой.

Запрещается введение иммуноглобулинов сразу же после активной иммунизации соответствующим антигеном, в этом случае необходим интервал в 3-4 недели.

ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.

Вакцина БЦЖ обладает специфической реактивностью и является неспецифическим стимулятором лимфорециркуляторной системы лёгких, печени и селезёнки.

Применяется при различных иммунодефицитных состояниях: онкозаболеваниях, первичных и вторичных иммунодефицитах, лейкозах, у ослабленных больных, у детей, а также с целью профилактики послеоперационных осложнений у лиц с повышенным риском развития гнойно-воспалительных процессов. **Бронхомунал** ("ЛЕК", Люблина) — препарат лиофилизированных бактерий, которые чаще всего вызывают инфекционные процессы дыхательных путей и носоглотки.

Выпускается в капсулах по 7 мг и 3,5 мг лиофилизированного лизата бактерий. Назначается по 1 капсуле в день от 10 до 30 дней в острый период заболевания или по 1 капсуле в день на протяжении 10 дней в месяц в течение 3 месяцев как профилактика рецидива бронхита, тонзиллита, отита, синусита, фарингита, ларингита. **Рибомунил** (*P.Fabre Medicament*, Франция) — препарат из рибосом и протеогликанов мембранной части клебсиелл и других бактерий, наиболее частых причинных агентов воспалительных заболеваний носоглотки и уха. Препарат способствует формированию стойкого иммунитета к инфекционным агентам и обеспечивает длительную ремиссию в случаях хронического бронхита, ринита, ангина, отитов. Препарат можно сочетать с приёмом антибиотиков. Протеогликаны клебсиелл осуществляют немедленную защиту против вирусов, микробов и грибов посредством:

- активации полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов;
- повышения синтеза медиаторов иммунной системы (α-интерферон, интерлейкины 1 и 6);
- поликлональной стимуляции Т- и В-лимфоцитов, активация К- и ЕК-клеток.

Долгосрочная защита от ЛОР-инфекций и бронхолегочных инфекций обеспечивается рибосомами пневмококка,

стрептококка, клебсиеллы, *hemophilus influenzae* посредством активации специфической защиты и стимуляции

иммунологической памяти.

Назначается:

1 месяц — по 3 таблетки в день утром натощак 4 дня в течение трех недель;

2-5 месяц — по 3 таблетки в день на протяжении 4 дней каждого месяца.

Микробные липополисахариды грамотрицательных бактерий.

Обладают способностью повышать температуру тела человека до 37,5-38°C за счёт продукции интерлейкина-1, стимулируют функцию лейкоцитов, макрофагов, усиливают презентацию антигенов В-лимфоцитами, что повышает уровень антителопродукции, также увеличивают продукцию неспецифических гуморальных факторов иммунитета (эндогенного интерферона, компонентов комплемента и др.). Липополисахариды обладают способностью как активировать, так и угнетать активность иммунокомпетентных клеток. Отрицательное угнетающее влияние может проявиться при частом введении препаратов или при назначении чрезмерно высоких доз. *Показания к применению.*

Бронхолегочные заболевания, включая туберкулез; генерализованная и локальная стафилококковая инфекция. Противопоказания. Тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, нарушения деятельности ЦНС. **Пирогенал** — препарат получен из культуры *Pseudomonas aeruginosa*. В его состав входит липополисахарид данной культуры микроорганизмов.

Лечение пирогеналом начинают с внутримышечных инъекций 25-50МПД (минимальная пирогеналовая доза). В связи с обилием осложнений пирогенал теперь используют все реже. Продигозан вводят внутримышечно в дозах 50-100 мкг на 1 инъекцию, всего 3-4 инъекции на курс лечения, а также интраназально по 0,5 мл в обе ноздри 3 раза с интервалом 4-6 суток; в виде аэрозолей препарат назначают по 2 — 5 мл 2 раза в неделю.

Натрия нуклеинат является стимулятором лейкопоэза и антиинфекционной резистентности организма за счёт стимуляции энергетического обмена в клетках макрофагальной системы. Он является хемоаттрактантом для лейкоцитов и лимфоцитов, усиливая их миграцию с одновременным повышением содержания АТФ, АДФ, АМФ и МАО. Действие на Т- и В-лимфоциты опосредовано через активацию макрофагов и выражается в повышении титра антител, улучшения кооперации клеток в иммунном ответе. Применение нуклеината натрия показано при лечении хронического паротита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнениях бронхиальной астмы, хроническом вирусном гепатите. Дозы: внутрь по 0,1-0,25-0,5 г 3-4 раза в день 10-20 дней. Для внутримышечного или подкожного введения 5-10 мл 2 или 5% раствора.

Может использоваться для иммунореабилитации у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. Противопоказания: гемобластоз, нарушения проводимости в сердечной мышце. Побочные эффекты: брадикардия, одышка, аллергическая реакция, психогенная депрессия.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ.

Левамизол (декарис) — синтетический препарат, производное имидазотиазола. Обладает нормализующим действием на функциональное состояние Т-лимфоцитов и фагоцитов, усиливает бласттрансформацию лимфоцитов в ответ на митогены, повышает антителопродукцию за счёт стимуляции макрофагов и Т-хелперов, активирует ЕК, систему комплемента. Стимулирует продукцию интерферона, снижает интенсивность реакции ГЗТ. Применяют для лечения больных с хроническими или рецидивирующими инфекциями, особенно в случае угнетения клеточного звена иммунитета. Выпускается по 0,05 или 0,15 г в таблетках.

Препарат применяют по схеме: по 150 мг/день, в течение 3 дней, с последующим 4-х дневным перерывом на протяжении 3-4 недель. Побочными эффектами действия препарата может быть развитие нейтропении и агранулоцитоза.

ПРЕПАРАТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ.

Препараты иммуносупрессивного действия обладают общими свойствами подавлять размножение клеток путём блокады или деструкции ядерной ДНК, в результате чего прерывается необходимая для клеточного деления репликация. Наиболее широкое применение эти препараты получили в онкологической практике, где они используются как антипролиферативные агенты в больших дозах. **Сандиммун** — циклоспорин А, подавляет клеточный иммунитет, способствует угнетению продукции и экспрессии на Т-лимфоцитах рецепторов к ИЛ-2, ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, функциональную активность Т-хелперов, блокирует образование аллонеспецифических Т-киллеров, подавляет ранние этапы активации Т-клеток за счёт конкуренции с антителами за антиген CD3, подавляет синтез и активацию цитоплазматических белков в лимфоцитах и в целом вызывает блокаду CD4 клеток, снижает содержание в органах и тканях тучных клеток.

Используется в клинике трансплантации органов и тканей, аутоиммунных заболеваниях, в дерматологии. *Противопоказания:* гиперчувствительность к циклоспорину, выраженные нарушения со стороны печени и почек.

Дозы per os: 2-4 мг/кг веса при атопических дерматитах; 2-6 мг/кг при аутоиммунных заболеваниях и в трансплантации.

Стероидные гормоны.

Глюкокортикоиды (ГКС) важны для функциональной активности всех систем организма, в том числе и иммунной системы.

ГКС обладают способностью угнетать не только процессы воспаления, но и аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа, что имеет значение при лечении аутоиммунной патологии. Противовоспалительное действие ГКС заключается в подавлении всех фаз воспаления. Препараты уменьшают выход протеолитических ферментов из лизосом, тормозят образование свободных радикалов кислорода, приводящих к возникновению перекисей липидов в мембранах. Все это тормозит фазу альтерации и ограничивает очаг воспаления.

ГКГ препятствуют прилипанию нейтрофилов и моноцитов к поверхности эндотелия сосудов в очаге воспаления и этим уменьшают их проникновение в поврежденную ткань. В результате снижается освобождение ферментов и цитокинов (в том числе и ИЛ-1) из этих клеток, инициирующих дальнейшее развитие воспаления. ГКС подавляют освобождение и активацию гистамина, серотонина и др. медиаторов воспаления; предотвращают активацию фосфолипазы А₂ путем стимуляции образования ее ингибитора. В результате уменьшается освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны и синтез ее медиаторов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана). Это приводит к уменьшению гиперемии и экссудации, ограничению отека в очаге воспаления.

Ограничение попадания моноцитов в воспалительный очаг препятствует их участию в пролиферативной фазе воспаления. ГКС снижают количество Т-хелперов и, опосредованно, пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию ими антител; снижают образование фиксированных иммунных комплексов. Применяются кортикостероиды в лечебной практике для противовоспалительной, противоаллергической, противошоковой, антиоксидантной терапии. Кратковременное их применение показано при острых воспалительных процессах с преобладанием экссудативных явлений: при ток-

сической пневмонии, при тяжелом гнойном менингите; при отеке слизистой оболочки гортани. Длительное применение ГКС показано при хронических воспалениях, в комплексном лечении диффузных заболеваний соединительной ткани (СКВ, РА) и другой аутоиммунной патологии (склеродермия, дерматомиозит и пр.). Нежелательные эффекты от длительного применения ГКС:

- подавление секреции собственных гормонов коры надпочечников;
- гипокалиемиа;
- ингибция иммунных реакций, снижающая сопротивляемость организма к инфекциям;
- развитие остеопороза;
- гипергликемии;
- гликозурии и др.

Считается, что истинно нормальная формула крови поддерживается оптимальным (физиологическим) уровнем глюкокортикоидов в крови. Стало быть, всякое (кроме лейкозного) изменение формулы отражает глюкокортикоидную недостаточность различной меры выраженности.

Существует также такое понятие, как «стероидная кровь». Картина стероидной крови может наблюдаться и при остром естественном стрессе и продолжительность её исчисляется 5-7 днями. При лечении же глюкокортикоидами многое зависит от дозы и чаще всего картина "стероидной крови" отмечается на протяжении 4-6 недель. Для "стероидной крови" типичны:

1. Нейтрофильный лейкоцитоз с последующей нормализацией, несмотря на продолжающийся приём гормонов.
2. Анэозинофилия.
3. Лимфоцитопения с последующей устойчивостью к увеличивающейся дозе.
4. Нормализация или замедление увеличенной СОЭ.

Противопоказаны ГКС больным в неактивной фазе диффузных болезней соединительной ткани со сниженным СОЭ; при остеопорозе; больным с тяжелым туберкулезом, язвой желудка, желудочно-кишечными кровотечениями, с нестабильной психикой.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

Препараты этой группы обладают сильным противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектом.

НПВС способны ограничить развитие экссудативной и пролиферативной фаз воспаления. Наиболее существенное значение в механизме их действия имеют ингибирование циклооксигеназы и подавление синтеза из арахидоновой кислоты провоспалительных простагландинов (преимущественно ПГЕ₂), потенцирующих активность медиаторов воспаления. Угнетением синтеза простагландинов объясняется способность НПВС подавлять боль, снижать температуру тела.

Подавление циклооксигеназы приводит к утилизации арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути и к повышенному образованию лейкотриенов, в том числе — медленно реагирующей субстанции анафилаксии, вызывающей сужение сосудов и ограничение экссудации.

Применяются эти препараты при аутоиммунных заболеваниях, миозитах, невритах, миалгиях, бурситах, остеоартрозах, тромбозах, а также при травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата. Следует учитывать, что при длительном приёме нестероидных препаратов отмечается иммуносупрессивный эффект.

ВИТАМИНЫ И ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. РАСТИТЕЛЬНЫЕ АДАПТОГЕНЫ.

Витамины и витаминные препараты наряду с иммуномодулирующими свойствами проявляют ряд общеизвестных жизнеобеспечивающих качеств, принимая участие в метаболизме и дыхании клеток и всех других функциях. Выраженной иммуностропной активностью обладают препараты витаминов Е, А, F, С, витамины группы В, Р и др.

Из группы жирорастворимых витаминов наиболее необходимы для иммунокоррекции витамины А и Е. **Витамин А** нормализует дифференцировку клеток, изменяя экспрессию генов ГКГ, тормозит пролиферацию клеток и повышает синтез ДНК. Витамин А используется для профилактики возникновения опухолей, подавления их роста и метастазирования. (Этот эффект наиболее отчетлив у искусственных аналогов — витаминеро А). Он является антиинфекционным препаратом, повышает

устойчивость к заболеваниям слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, к инфицированию кожи. Витамин А поддерживает деление иммунокомпетентных клеток, нормальный синтез иммуноглобулинов, в том числе секреторного иммуноглобулина А и др. факторов специфической и неспецифической защиты организма от инфекций (ИФН, лизоцим), активирует ферменты лизосом, в том числе и в фагоцитах, что необходимо для переваривания захваченных микроорганизмов.

Яичный желток, печень животных и, особенно, рыб, сливочное масло содержат витамин А. Провитамин А (каротин) содержат морковь, салат, петрушка, зеленый лук, красный перец, черная смородина, крыжовник, персики, абрикосы.

Показания к применению: частые ОРВИ, ХНЗЛ, эрозивные и язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта, склонность к образованию камней в почках и желчевыводящих путях, циррозы печени. **Витамин Е** — активный антиоксидант — угнетает реакции образования радикалов, стимулирует синтез гема, улучшает дыхание тканей, активизирует синтез белка, в т. ч. иммуноглобулинов и факторов неспецифической защиты. Витамин Е уменьшает проницаемость и спазм периферических сосудов. Повышает уровень эндогенного интерферона.

Показания к применению: геморрагии, дерматозы, псориаз, СКВ, заболевания печени, для уменьшения действия стресса.

Витамин Е назначают при некоторых видах бесплодия, т.к. он стимулирует синтез гонадотропина и стабилизирует мембрану гамет.

Содержится в естественных продуктах — ростках злаков, в растительных маслах, молоке, яйцах, мясе. **Аскорбиновая кислота (витамин С)**. Активирует синтез антител (особенно иммуноглобулины А, М.), СЗ-компонента комплемента, интерферона, способствует фагоцитозу, усиливает процесс миграции и хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов, восстанавливает их функцию, подавленную во время вирусных заболеваний. Модулирует образование простагландинов, ингибирует свободнорадикальные реакции. Способствует синтезу кортикостероидов, инактивации гистамина и снижает уровень иммуноглобулина Е. В итоге, аскорбиновая кислота способна активизировать неспецифическую защиту организма от инфекций и ингибировать воспалительные и аллергические процессы.

Содержится во многих растительных продуктах. Особенно ее много в черной смородине, плодах шиповника, крыжовнике, в цитрусовых, цветной капусте, петрушке, перце и пр.

Растения и препараты из растений.

Являясь в значительной степени адаптогенами, также влияют на систему иммунитета и течение иммунных реакций. С точки зрения иммуноадаптации наибольшее признание получили препараты элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой, аралии маньчжурской.

Выраженными иммуномодулирующими свойствами обладает **чеснок** (индуцирует выработку эндогенного интерферона), фасоль, виноградное суло, соевые бобы, экстракт лука репчатого, алоэ, препарат силибин, полученный из чертополоха колючего; флавины и флавоноиды, содержащиеся в цитрусовых, красном вине и других, окрашенных в оранжево-красный цвет плодах.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ.

Важным средством иммуотропной терапии является эфферентная терапия: энтеросорбция и сорбенты. К методам эфферентной терапии относится: гемосорбция, плазмафорез, наружная сорбция и энтеросорбция.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.

Под комбинированной иммунокоррекцией понимают последовательное или одновременное применение нескольких модуляторов, обладающих различным механизмом действия, с целью устранения иммунологических расстройств и повышения эффективности традиционного лечения. Показаниями для подобного рода воздействия являются следующие:

— хроническое течение (более 3-х месяцев) основного патологического процесса, его частые рецидивы, сопутствующие осложнения, вторичные заболевания;

— выраженный синдром интоксикации, нарушения обмена веществ, потеря белка почками или другими путями, глистная инвазия;

- безуспешная иммунокорригирующая терапия монопрепаратом в течение месяца;
- высокая степень иммунодефицитности (третья) или комбинированное поражение Т- и В-звеньев иммунитета, Т- и В-лимфоцитов и фагоцитов, разнонаправленные расстройства иммунной системы -стимуляция одних и ингибция других показателей от уровня нормы.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ.

Известно, что различные немедикаментозные воздействия могут стимулировать или угнетать иммунный ответ. Так, характерен иммуностимулирующий эффект ультразвука, магнитного поля, лазерного облучения, плазма фереза, ультрафиолетового облучения крови, иглорефлексотерапии, электро- и лазероакупунктуры, электромагнитного излучения дециметрового и миллиметрового диапазона. Показаниями для подобного рода воздействий является тяжёлое течение заболевания, резистентность к медикаментозной терапии с соответствующей лекарственной непереносимостью, выраженный токсикоз, бактериальная агрессия.

Оптимальные схемы введения иммуномодуляторов больным.

Нуклеинат натрия	Внутрь, по 0,8-1,5 г в сутки, 10-14-21 день подряд или 0,8-1,5 г в сутки 3 дня подряд, 3-4 цикла, с трёх-суточным перерывом.
Тималин	Внутримышечно по 5-10-20 мг ежедневно, 4-10 суток
Тактивин	Подкожно, по 100мкг в сутки, 5 дней подряд
Тимоптин	Подкожно, по 100мкг в сутки, интервал между инъекциями 4 дня; всего 5 вливаний
Тимоактин	Сублингвально, по 0,25 мг один раз в 4 дня, между 19-21 часами, 4 раза
Продигио зан	Внутримышечно, начиная с 0,25 мл 0,005% раствора, с последующим увеличением дозы на 0,25 мл; на курс 4 инъекции или по 50-100 мкг в сутки, 3-6 раз с интервалом в 3-4 дня
Пирогенал	Внутримышечно, в начальной дозе 25-50 минимальных пирогенных доз, один раз в сутки, с последующим увеличением концентрации до 1000 МПД
Левамизол	Внутрь, по 2,5 мг/кг, 2 дня подряд с однодневным перерывом, продолжительность курса — 30 суток или по 100-150 мг в сутки, 3-4 дня подряд, с последующим интервалом в 1-4 дня, суммарная курсовая доза от 900 до 1600 мг
Диуцифон	Внутрь, по 300 мг в сутки, 3-5-7 дней подряд или с интервалом между приёмами 1-2 дня, всего 3 курса или по 100 мг в день, интервал между приёмом 1 сутки, курс 2 недели
Задитен	Внутрь, по 2 мг в сутки, продолжительность курса от 14 дней до 3 мес
Зиксорин	Внутрь, по 300 мг в сутки, продолжительность курса 14 дней
Катерген	Внутрь, по 500 мг 3 раза в сутки, продолжительность курса 14 дней
Пирацетам	Внутривенно капельно, по 5 мл 20% раствора, 10 дней подряд
Хлорофил-липт	Внутривенно капельно, по 8-10 мл 0,25% раствора на 150 мл физиологического раствора 2 раза в сутки, продолжительность курса 10-15 дней
Рибоксин	Внутрь, по 0,2 г 3 раза в день, продолжительность курса 30 сут
Оротат калия	Внутрь, по 0,5 г 3 раза в день, продолжительность курса 30 сут
Бактериальные препараты	Внутрь, по 5 доз, 2 раза в день, продолжительность курса 6-8 недель
Витамин Е	Внутрь, в капсулах по 0,1 3 раза в день, продолжительность курса 10 дней.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ.

Иммунный статус — это состояние иммунной системы у данного человека в конкретный момент времени, характеризующее различные звенья иммунитета.

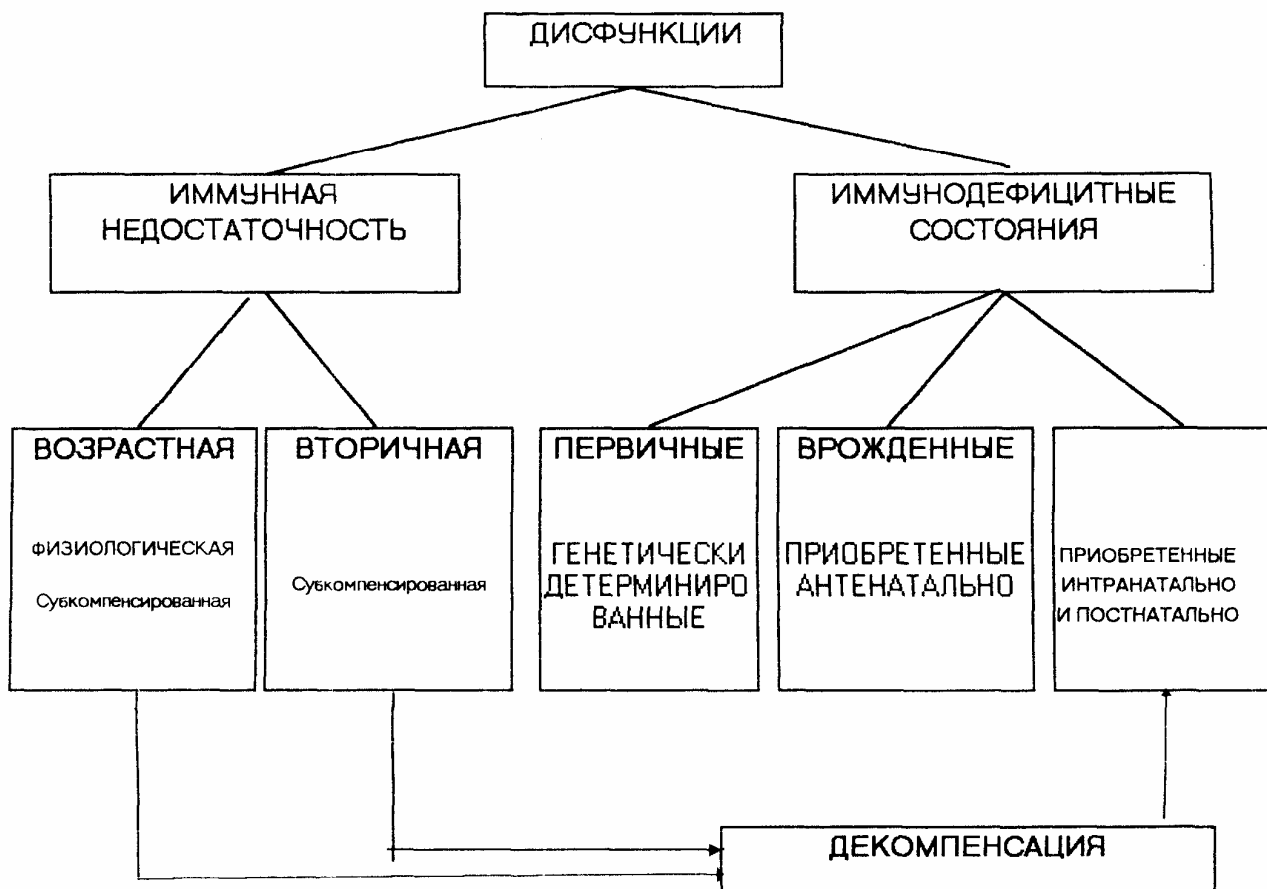
Дисфункции иммунной системы — разнонаправленные изменения ряда показателей иммунограммы, не соответствующие стадии болезни, объективным клиническим данным. Понятие иммунная недостаточность и иммунодефицитное состояние довольно близки по смысловому значению, однако иммунная недостаточность гораздо шире, чем иммунодефицитное состояние. В настоящее время наблюдается гипердиагностика иммунной недостаточности. Сдвиги в иммунограмме человека (как повышение, так и снижение её показателей) характеризуют различные стадии иммунного ответа и не должны расцениваться только, как исключительно дефициты отдельных компонентов или дефекты функционирования иммунной системы. Дисфункция иммунной системы объединяет ИН и ИДС.

Иммунная недостаточность (ИН) — это транзиторное нарушение количественных или функциональных параметров иммунной системы, что может проявляться клиническими симптомами, составляющими картину сниженной сопротивляемости организма.

Имунодефицитное состояние (ИДС) — это стойкий дефицит (первичного или вторичного характера) одного или нескольких параметров (механизмов) иммунного ответа, проявляющийся в достаточно четко очерченных клинических симптомах или синдромах. Иммунодефицитные состояния включают в себя обширную группу самостоятельных заболеваний (классических нозологических форм) и синдромов, общим признаком которых является стойкий дефицит отдельных показателей иммунитета.

Следует учитывать, что постановка предположительного диагноза "иммунная недостаточность" должна основываться прежде всего на клинических данных и иммунологическом анамнезе, а иммунограмма помогает нам отдифференцировать **ИН** от **ИДС**, а также определить **характер и степень иммунодефицита**.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ.



Клинико-анамнестические критерии дисфункций иммунной системы.

[.Клинические симптомы:

;

- 1) выраженная стш матизация,
- 2) лимфаденопатия с ранней декомпенсацией (тонзилэктомия, аппендэктомия);
- 3) гиперплазия тимуса;
- 4) гипо-и аплазия лимфоидной ткани, даже при воспалительных процессах;
- 5) хронические и рецидивирующие стафило- и стрептодермии;
- 6) гепатолиенальный синдром.

II. Семейный анамнез (родословное древо):

- 1) неясные случаи смерти новорожденных и детей раннего возраста, а также летальные исходы, связанные с инфекцией, муковисцидозом и др.;
- 2) хронические и рецидивирующие заболевания у родственников;
- 3) гемопатии;
- 4) пороки развития, стигмы дисэмбриогенеза;
- 5) эндокринопатии;
- 6) аллергические заболевания;
- 7) аутоиммунные заболевания (СКВ, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет);
- 8) злокачественные новообразования;
- 9) кровное родство родителей.

III. Антенатальный анамнез.

- 1) Вирусные и бактериальные заболевания матери в первые три месяца беременности;
- 2) Приём лекарственных препаратов, особенно антибактериальных, сульфаниламидных, противовоспалительных средств;
- 3) Влияние различных экологических факторов;
- 4) Вредности производства и быта;
- 5) Токсикоз беременности первой половины;
- 6) Угроза прерывания беременности в ранние сроки (длительное сохранение на гормональных препаратах);
- 7) Нарушение питания беременной и кормящей;
- 8) Обострение хронических заболеваний матери во время беременности;
- 9) Большие стрессовые нагрузки;
- 10) Патологически протекающие роды.

IV. Анамнез жизни и болезни:

- 1) ранний возраст возникновения заболевания;
- 2) раннее возникновение рецидивирующих инфекции: молочница, бронхолёгочные заболевания, гнойные отиты, синуситы и пансинуситы, диареи, экземы, фурункулез, абсцессы, герпетические сыпи, остеомиелит, пиурия неясной этиологии, сенсис,
- 3) тяжесть и манифестность течения заболевания;
- 4) длительный субфебрилитет;
- 5) генерализованные процессы и реакции;
- 6) неэффективность проводимой терапии;
- 7) развитие аутоиммунных и неопластических заболеваний;
- 8) реакции на вакцинацию;
- 9) аллергические реакции на медикаменты;
- 10) частое или длительное применение глюкокортикоидов, цитостатиков, сульфаниламидов, антигистаминных препаратов и др., особенно в детском возрасте.

У. При обследовании ребенка:

- 1) лимфоцитопения меньше $1.0 \times 10^9/\text{л}$, алимфоцитоз, панцитопения
- 2) замедленная СОЭ на фоне бактериальных заболеваний;
- 3) гипоглобулинемия р — и особенно у — фракций;
- 4) тяжелая гемолитическая или апластическая анемия.

Разъяснения к южнико-анамнестическим тестам.

I. При наличии одного и более критериев из II группы (семейный анамнез) и одного и более критериев из IV группы (анамнез болезни) и I группы (клинические симптомы) следует думать о первичном (наследственном) ИДС.

II. При отсутствии критериев II группы (отсутствие выше перечисленных заболеваний в семейном анамнезе), но наличие одного и более критериев из III (антенатальный анамнез), IV (анамнез болезни) и I групп (клинические симптомы) следует думать о первичном врожденном ИДС.

III. При отсутствии данных из II (семейный анамнез) и III групп (антенатальный анамнез), но наличии одного и более критериев из IV (анамнез болезни) и I (клинические симптомы) групп следует думать либо о вторичной иммунной недостаточности, либо о приобретенном ИДС.

ПАТОЛОГИЯ ХАРАКТЕРНАЯ ДЛЯ ДЕФЕКТОВ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА.

ДЛЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ХАРАКТЕРНЫ

- рецидивирующие вирусные инфекции,
- рецидивирующий герпес,
- тяжелая пневмония при краснухе или ветряной оспе,
- хронические и рецидивирующие кандидозы кожи и слизистых оболочек,
- рецидивирующие инфекции, вызванные оппортунистическими бактериями или простейшими,
- тотальное облысение,
- генерализация процесса после иммунизации живыми вирусными вакцинами или БЦЖ,
- эритродермия и др.

ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ХАРАКТЕРНЫ:

- рецидивирующие отиты, синуситы, бронхиты,
- пневмонии, сепсис, менингит (с низким уровнем гамма-фракции-менее 10% от уровня белка), остеомиелит и др.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА КЛИНИЧЕСКИ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ:

хроническими гнойными инфекциями кожи, слизистых оболочек, придаточных пазух, легких, типичны парадонтоз и сепсис.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФЕРМЕНТНОЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА:

возможны 3 варианта патологии:

- аутоагрессивный или СКВ-подобный синдром,
- рецидивирующие пиогенные инфекции,
- рецидивирующие менингококковые инфекции.

Возможности клинического выявления первичных ИДС в зависимости от возраста.

Новорожденные и до 6 месяцев.

Гипокальциемия, болезни сердца (пороки), необычное (стигмированное) лицо. Синдром Ди Джорджа (гипоплазия тимуса, гипопаратиреоз). Сделать Rg, УЗИ.

Диарея, пневмония, молочница, отставание в развитии. Тяжёлый комбинированный иммунодефицит.

Стул с кровью, отделяемое из С-м Вискотта-Олдрича.

ушей, экзема. Афты во рту, нейтропения, рецидивирующие инфекции. ИД с гипериммуноглобулинемией класса М(если IgM в норме, то остальные Ig ниже нормы).

6 месяцев- 5 лет.

Тяжёлый прогрессирующий мононуклеоз X-сцепленный лимфопролиферативный синдром.

Параличи или парезы после применения оральной поливакцины. Синусопульмонарная инфекция, синдром мальабсорбции, гипо- и аплазия лимфоидной ткани. X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Рецидивирующие кожные и системные стафилококковые инфекции, грубые черты лица. Гипериммуноглобулинемия класса Е, а также нарушение хемотаксиса.

Персистирующая молочница, дистрофия ногтей, эндокринопатии. Хронический слизисто-кожный кандидоз

Низкий рост, тонкие волосы, тяжёлое течение ветряной оспы. С-м гипоплазии хряща и волос с коротким туловищем.

Альбинизм кожи и глаз, рецидивирующие инфекции. С-м Чедиака-Хигаси (дефект фагоцитоза, в основном хемотаксиса).

Лимфоаденопатия, дерматит, пневмония, остеомиелит. Хроническая гранулематозная болезнь.

5 лет-15 лет

Синусопульмонарная инфекция, неврологические нарушения, телеангиэктазии. С-м Луи-Бар (атаксия,телеангиоэктазия)

Рецидивирующий менингококковый менингит. Дефицит комплемента С6-С7 или С8.

Синусопульмонарная инфекция, мальабсорбция, спленомегалия, аутоиммунные реакции. Общий вариабельный ИД (у взрослых).

Кандидоз- от приёма сырых яиц (белок сырых яиц по-видимому может блокировать карбоксилазы). Биотин-зависимый дефицит карбоксилазы.

Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунологическую реактивность детского организма.

Становление иммунной компетенции начинается на ранних этапах эмбрионального развития и генетически детерминировано.

Иммунный статус новорожденного зависит прежде всего от иммуногенетических особенностей матери и отца, а также от особенностей течения беременности и родов и только затем от условий окружающей среды, то есть всех факторов, формирующих фенотип. Имеет место естественное физиологическое развитие иммунитета в зависимости от метаболического, морфологического и функционального созревания всего организма

С момента оплодотворения яйцеклетки процесс беременности сопровождается значительными изменениями в иммунной системе будущей матери. Эти изменения направлены прежде всего на обеспечение защиты эмбриона, затем плода от иммунной системы матери. Эмбрион и плод не отторгаются лишь потому, что иммунологическая толерантность обеспечивается многими механизмами организма матери. Оплодотворенная яйцеклетка вырабатывает вещество, защищающее её от разрушения - это белок ранней фазы беременности, который действует на Т-лимфоциты, индуцируя супрессорный эффект. У забеременевшей женщины понижается количество Т-хелперов, Т-клеток киллеров, естественных киллеров (ЕК) и повышается относительное количество Т-супрессоров. Клетки трофобласта не имеют антигенов тканевой совместимости. 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: от матери к плоду поступают IgG, а от плода к матери лейкоциты, клетки трофобласта и эритроциты.

При нарушении функции плаценты (вследствии тяжёлого токсикоза беременности, болезней почек, интоксикаций, инфекций и др.) повышается её проницаемость, что приводит к различной степени повреждения плода вплоть до его гибели.

К супрессорным факторам, вырабатываемым плодом относятся; супрессорный фактор трофобласта и альфа-фетопротеин.

У плода имеет место поэтапное, в разных периодах времени происходящее, становление отдельных иммунных функций.

Гемопоэз появляется в желточном мешке между 3 и 6 неделями внутриутробного развития, где происходит пролиферация плюрипотентных стволовых клеток. Клетки, способные реализовывать неспецифические и специфические иммунные реакции, мигрируют из общей базы гемопоэтической системы, т. е. из примитивных стволовых клеток желточного мешка в тимус, 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. Далее имеется определённое единство в анатомии этих органов, их развитии и функционировании. Лимфоциты обнаруживаются в периферической крови эмбриона на 7-8 неделе развития.

ЕК (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 начинается с 14-

й недели внутриутробной жизни. В это время на тимоцитах плода выявляются АГ 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 киллеров значительно ниже чем у взрослых. Известно также, что во внутриутробном периоде, а затем в периоде новорожденное™ и раннего детства преобладает супрессорная направленность Т-системы. Супрессорную функцию осуществляют не только клетки CD8+, 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 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 обнаруживается их способность к образованию плазматических клеток и продукции АГ. Количество В-лимфоцитов у плода наибольшее на 28-й неделе беременности, в дальнейшем их количество снижается.

Синтез иммуноглобулинов у плода начинается с 17-20-й недель 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 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 Гр. "+"). На протяжении 1-го полугодия жизни дети не болеют ветряной оспой, корью и некоторыми др. вирусными инфекциями.

IgM через плаценту не проходит, что объясняет недостаточную защищенность новорожденного против Гр. "-" микроорганизмов. При контакте с чужеродными АГ иммунная система плода увеличивает синтез IgM. Повышение уровня IgM в пуповинной крови выше 0,2 г/л свидетельствует об АГ стимуляции плода или внутриутробном инфицировании. Положительным моментом того, что IgM не проникает через плаценту является отсутствие катастрофических последствий для плода, если мать не совместима с ним по групповым эритроцитарным АГ, поскольку к IgM относятся и групповые изогемагглютинны.

sIgA и IgE также не поступают от матери. Уровень IgA, синтезируемого плодом очень низок, вплоть до рождения.

Выработка собственных иммуноглобулинов при физиологическом течении беременности незначительна и представлена на схеме.

Становление факторов естественной резистентности_

1) Факторы естественной резистентности филогенетически более древние и берут на себя основную функцию защиты организма у детей первых дней и месяцев жизни до созревания более совершенных иммунных механизмов.

2) Они выполняют функцию первого барьера защиты организма. Их значение очень велико в защитно-приспособительных реакциях новорожденного. **Фагоцитарное звено иммунитета.**

По мере развития плода (12-18 недель) активность фагоцитоза нарастает и к рождению ребёнка достигает уровня показателей взрослого человека. Однако, качественно фагоцитоз у новорожденного не зрелый. Поглотительная способность достаточно развита, а завершающая фаза фагоцитоза несовершенна и формируется до 6-ти месячного возраста. Уровень катионных белков (лизоцима, лактоферрина, миелопероксидазы), участвующих в завершающей стадии фагоцитоза, снижен и затем он повышается. У детей первых месяцев жизни не подвергаются фагоцитозу *Pneumococcus*, *Klebsiella*, *Neophilus influenzae*, а стафилококки и гонококки даже сохраняют способность размножаться в цитоплазме фагоцитов. Этим и объясняется более высокая заболеваемость детей первых месяцев жизни.

Люоцим (мурамидаза).

У новорожденного содержание лизоцима в слюне и сыворотке крови высокое, даже превышающее уровень взрослого человека. У ребёнка наиболее богаты лизоцимом лейкоциты, слюна, слезы, сыворотка крови. Лизоцим у детей раннего возраста играет важную роль в местном иммунитете, действуя в содружестве с секреторными иммуноглобулинами.

Комплемент.

Остальная печень синтезирует биологически активные компоненты комплемента C3 и C4 на 8-й неделе беременности, на 4-й неделе C3. У новорожденных активность системы комплемента низка. Составляет 50 % активности взрослых. В первую неделю жизни уровень комплемента сыворотки крови быстро нарастает, а к концу первого месяца жизни не отличается от взрослых. Активация комплемента происходит под действием комплекса АГ-АТ, при участии ионов кальция, магния.

Становление важнейших функций комплемента происходит позднее, чем развитие Т- и В-лимфоцитов. Через плаценту белковые структуры комплемента не проникают и плод не может получить их от матери. У плода одним из первых синтезируется компонент C3. Компоненты C2, C4, C5 синтезируются на 8-й неделе. C7 и C9 - на 16-й. К 19-й неделе кровь плода содержит все компоненты комплемента, тем не менее опсоническая 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.

Пропердин .

Содержание пропердина у новорожденного низкое, затем в течение первой недели быстро нарастает, достигая уровня взрослого.

Интерферон.

К моменту рождения способность к образованию интерферона высокая, затем снижается и у детей первого года жизни низкая, с возрастом постепенно повышается, достигая максимума к 12 годам. Вследствие этого у детей раннего возраста высокая восприимчивость к ОРВИ.

sIgA не определяется в секретах новорожденного. В слюне они появляются у детей в возрасте 2-х месяцев, причем первым обнаруживается свободный секреторный компонент и только позднее - полная молекула sIgA.

В строении, особенностях развития и преобразования в онтогенезе органов иммунной системы есть **определённые закономерности:**

- 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,
- а также наблюдается ранняя возрастная инволюция и замещение лимфоидной ткани соединительной и жировой тканями.

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. Токсикозы беременности первой половины.
3. Угроза прерывания беременности в ранние сроки.
4. Обострение хронических очагов инфекции во время беременности.
5. Прием I лекарственных препаратов, особенно антибактериальных, гормональных, цитостатических, сульфаниламидных противовоспалительных, иммунотропных и антигистаминных средств.
6. Патологически протекающие роды.
7. Вредности производства.
8. Большие стрессовые нагрузки

Морфологические и функциональные особенности иммунной системы у детей

Из генетической перспективы организма и различного рода эндо- и экзогенных влияний на плод во внутриутробном периоде и после рождения на организм ребёнка модулируются фенотипические особенности иммунной системы. Другими словами имеет место естественное физиологическое развитие иммунитета в зависимости от метаболического, функционального и морфологического созревания всего развивающегося организма.

Становление иммунокомпетенции плода обусловлено возникновением клеточного субстрата: носителя иммунных функций. У плода имеет место поэтапное, в разных периодах времени проходящее, становление отдельных иммунных функций.

Лимфоидные органы закладываются и развиваются несколько позже кроветворных органов. Далее имеется определённое единство в анатомии этих органов, их развитии и функционировании.

Лимфоидная система - это система в кроветворной системе с центральными и периферическими органами.

Центральные органы.

Центральные органы иммунной системы - костный мозг и тимус, в которых из стволовых гемопоэтических клеток дифференцируются лимфоциты (этап антигеннезависимой дифференцировки). Центральные органы иммунной системы расположены в хорошо защищённых от внешних воздействий местах, в них происходит дифференцировка лимфоцитов из стволовых клеток. 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.

I Костный мозг - закладывается на 4-5 неделе внутриутробного развития. Начинает свою функциональную активность на 11-12 неделе внутриутробного развития. Он является поставщиком самоподдерживающейся популяции полипотентных стволовых клеток для всех ростков кроветворения: лимфо-, миелопоэза, из которых развиваются Т- и В-лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, тромбоциты и макрофаги тканей. Именно в костном мозге происходит созревание В-клеток, превращающихся из стволовых клеток в малые лимфоциты, несущих поверхностные Ig.

Кроме того, в очагах кроветворения костного мозга образуются и проходят полный цикл дифференцировки моноциты и все гранулоциты, а также эритроциты и тимоциты.

II Вилочковая железа (*glandula thymus*). В эмбриогенезе закладка вилочковой железы 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 "бронхиальный комплекс". Вилочковая железа, как и другие бронхогенные органы, развиваются из передней кишки. Тимус как орган закладывается и развивается ранее других (на 4-5 нед. внутриутробного развития), 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 округлые 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 врастают узкие тонкостенные сосуды, обильно ветвящиеся и образующие сплетение в мозговом веществе.

Лимфоидные клетки вилочковой железы (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, четко 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, которые находятся в мозговом веществе. В мозговом веществе всё больше обнаруживается телец Гассала. С 3-х летнего возраста в центральных отделах телец отмечается гиалиноз.

Признаки возрастной инволюции 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 вилочковой железе. 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 лимфопения. Способность к иммунным реакциям различного типа 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, последующем антенатальном развитии, а также в период новорожденности. Относительные размеры тимуса, продукция тимических гормонов максимальна в антенатальном периоде к моменту рождения, тогда как формирование лимфатических узлов и селезёнки - 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 их происходит на 3-4 месяце внутриутробного развития, причём вначале образуются шейно -подключичные, 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 лимфопоэз лишь со второй половины внутриутробного развития.

У детей первых двух лет жизни барьерная функция лимфоузлов 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 происходит на 5-6 неделе в организме эмбриона, 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 этих детей к более частой заболеваемости, особенно инфекционной, причём течение заболевания 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 иммунологического

ответа селезёнки зависит от характера антигена и от пути его поступления в организм. Клетки её, как и клетки лимфоузлов, обладают иммунологической памятью. Мигрирующие из селезёнки в другие органы 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.

Миндалины глоточного кольца - начинают закладываться с 9-14-й недели вначале небная 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, и через кровь и лимфу "информация" поступает в центральные органы иммунной системы. В лакунах и криптах миндалин находятся Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины различных классов, макрофаги, 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 тонком кишечнике 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 местном иммунитете

Иммунная защита пищеварительного тракта от антигенного воздействия всегда осуществляется участием факторов естественной резистентности (комплемент, лизоцим, интерферон, муциновый слой на эпителиальных клетках, желудочный сок, пристеночное пищеварение, нормальная микрофлора и т.д.)

В отличие от внутриутробного периода 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 беременной). 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. Это, так называемый "первый физиологический перекрест" лейкоцитов. 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 микробной обсеменённости. 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 различных антигенов, 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, и постепенно вырисовывается картина обратного соотношения содержания нейтрофилов и лимфоцитов. С 10-и месяцев 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, детские инфекции, 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. 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 - бытовые условия жизни, индивидуальное и коллективное воспитание, экология и др.). Детей в возрасте 6-7 лет с немотивированным лимфоцитозом принято относить к "поздностартающим", 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.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
------------------------	----------------------

ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЕРИОД

<p>На стадии эмбриогенеза иммунная система матери проявляет толерантность к антигенам плода. Клетки трофобласта почти не имеют АГ тканевой совместимости HLA II класса.</p> <p>Женский организм, плацента и плод синтезируют ряд гуморальных супрессорных факторов: п хорионический гонадотропин, п супрессорный фактор трофобласта, п альфа-фетопротеин, повышенная секреция прогестерона, простогландина E</p>	<p>Отсутствуют реакции несовместимости</p> <p>Подавляются реакции отторжения плода.</p>
<p>Ткань тимуса обнаруживается в 5-недельном возрасте. Т-лимфоциты появляются в тимусе в 12-недельном возрасте.</p>	<p>Реакции ГЗТ и РБТЛ проявляются очень слабо.</p>
<p>В 16 недель дифференцируются хелперы и супрессоры, однако супрессорную функцию выполняют не только CD8, но и незрелые Т-лимфоциты, а также хелперы CD4 способны индуцировать супрессорную функцию.</p>	<p>Подавление реакций отторжения.</p>

Цитотоксическая функция Т-лимфоцитов-киллеров значительно снижена.	Высокая чувствительность к таким протозойным и вирусным инфекциям, как краснуха, герпес, вирусный гепатит, токсоплазмоз, листериоз и др.
Фагоцитоз нарастает с 20-недельного возраста, преимущественно его поглотительная способность с несовершенством последующих фаз.	Ранний защитный механизм плода
Активный синтез компонентов системы комплемента фетальной печени определяется на ранней стадии онтогенеза (с 8 недели С2 и С4).	Ранние механизмы естественной резистентности.
Синтез собственных Ig G в незначительном количестве начинается с 20 недель.	Начало созревания собственной иммунной системы.
Активный транспорт материнских Ig G начинается со второй половины беременности.	Низкий показатель в пуповинной крови Ig G подтверждает недоношенность плода (более быстрый катаболизм IgG).
При сохранности трансплацентарного барьера к моменту рождения Ig M в пуповинной крови не определяется, но синтезируется в крайне незначительном количестве.	Ребенок не защищен от Грам -бактерий (кишечной палочки, сальмонеллеза).
При внутриутробном инфицировании иммунная система плода способна синтезировать Ig M и Ig G с 20-недельного возраста.	Концентрация Ig M с 0,2 г/л в пуповинной крови свидетельствует о внутриутробном инфицировании плода.
К моменту рождения иммуносупрессивные факторы организма матери и плаценты ослабевают.	Готовность к рождению (по иммунным механизмам роды-отторжение трансплантата).

ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Из факторов естественной резистентности наиболее эффективен лизоцим.	Один из основных механизмов местной защиты.
Содержание пропердина активно нарастает в течение первой недели жизни.	Система пропердина активизируется большой антигенной нагрузкой.
Барьеры кожи и слизистых несовершенны.	Требуется тщательный уход за кожей и слизистыми.
Реакции активации комплемента по классическому и альтернативному пути ослаблены, дефицит С5 компонента.	Низкая опсоническая активность крови (слабость антибактериальной защиты), склонность к избыточному накоплению продуктов воспаления и блокаде РЭС.
Незавершенность фагоцитоза.	Большие антигенные перегрузки приводят к интоксикации организма ребенка экзотоксинами. Высокая заболеваемость пневмонией, осложнённое течение.
Ограниченная секреция цитокинов, в том числе интерферонов и их быстрая истощаемость.	Слабая противовирусная защита. Склонность к ранней генерализации вирусного и бактериального инфекционного процессов (pneumococcus Klebsiella, Hemophilis influenzae, стафилококк, гонококк).

Супрессорную функцию продолжают выполнять не только супрессоры CD8, но и незрелые Т-лимфоциты и нулевые лимфоциты.	Предупреждение развития аутоагрессии.
Значительно снижено содержание ЕК.	Слабая противоопухолевая и противовирусная защита.
В-лимфоциты отличаются низкой чувствительностью к интерлейкинам Т-клеток.	Снижена продукция специфических АТ.
Защищают только Ig 0, полученные от матери. Собственные Ig G продуцируются недостаточно	Материнские иммуноглобулины класса G защищают новорожденных и детей первых месяцев жизни от дифтерийного токсина, вирусов полиомиелита, кори, краснухи, микробных инфекций (стрептококка, менингококка, отчасти от столбняка)
Низкая продукция субклассов Ig G2, Ig G4, Ig A, Ig M.	Предрасположенность к вирусным и бактериальным инфекциям. Слабость антитоксического иммунитета.
Снижен синтез секреторного и сывороточного Ig A.	Слабая защищенность слизистых желудочно-кишечного тракта.

РБТЛ на митогены проявляется слабо. Ограничена секреция цитокинов.	Слабая противовирусная защита.
Биологический смысл супрессор-ной направленности иммунных реакций состоит в предупреждении тяжёлой иммунокомплексной патологии при контакте с огромным числом антигенов.	Аутоиммунная патология не проявляется.
Относительно высокий уровень Ig E.	Усиливается иммунное воспаление.

I критический период - период новорожденности.

Слабая резистентность к условнопатогенной, гноеродной, Грам - флоре.

Склонность к генерализации гнойно-воспалительных процессов, септическим состояниям.

Высокая чувствительность к вирусным инфекциям.

До 0,5% новорожденных имеют признаки врожденной вирусной инфекции.

3-6 МЕСЯЦ ЖИЗНИ

Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций при лимфоцитозе.	Супрессируются реакции аутоагрессии при разнообразных антигенных перегрузках.
Существенное снижение Ig G (за счет катаболизма АТ, полученных от матери).	Ослабление пассивного гуморального иммунитета.
С 3-хмесячного возраста повышается синтез секреторного Ig A, но сохраняется недостаточность местного иммунитета до 4-х лет.	Высокая чувствительность к респираторным вирусным инфекциям. Начинаются рецидивирующие ОРВИ, бронхиты, пневмонии.

В этот период наиболее низкие уровни всех классов сывороточных иммуноглобулинов.	Физиологическая гипоиммуноглобулинемия.
Низкая способность к синтезу интерферона.	Частые ОРВИ.
На большинство АГ развивается первичный иммунный ответ с синтезом Ig M, не сохраняя иммунологической памяти.	Атипично протекают корь, коклюш, не оставляя иммунитета. Вирус гепатита В редко вызывает желтушную форму, чаще служит причиной акродерматита - синдрома Джанотти.

II критический период - 3-6 месяц жизни.

Наиболее выраженная гипоиммуноглобулинемия. Иммунный ответ носит первичный характер, не сохраняя иммунологической памяти.

Вакцинация не влечет за собой иммунологической памяти, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ.

ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ.

Супрессорная направленность иммунных реакций.	Биологический смысл заключается в предупреждении развития тяжелой иммунокомплексной патологии.
Низкая способность к синтезу интерферона.	Частые ОРВИ.
Ig G достигает 50%, Ig A - 30%. Дефицит Ig G2 до 2-х лет.	

ВТОРОЙ ГОД ЖИЗНИ.

Сохраняется первичный характер иммунного ответа.	Значительная часть детей не готова к детским коллективам.
Сохраняется дефицит Ig G2 и Ig G4.	Сохраняется чувствительность к вирусным инфекциям, палочке инфлюэнца. Созревает гуморальный иммунитет.
Повышается чувствительность В-лимфоцитов к интерлейкинам, активируется хелперная функция.	Проявляются аномалии иммунитета.
Незрелая система местного иммунитета.	Дети чувствительны к вирусным инфекциям, частые заболевания ЛОР органов.

III критический период .

Значительное расширение контактов обуславливает повышение частоты заболеваний, что приводит к декомпенсации незрелых иммунных механизмов и манифестации аномалий иммунитета.

ЧЕТВЕРТЫЙ-ШЕСТОЙ ГОД.

Происходит второй перекрест крови: снижается абсолютное содержание лимфоцитов, повышается содержание нейтрофилов.	
Формируется вторичный иммунный ответ.	Иммунологическая память, обусловленная жизненным опытом каждого ребенка.
	Повышается иммунорегуляторный индекс.
	Уменьшается абсолютное число В-лимфоцитов.
	Ig M достигает уровня взрослого.
Секреторный Ig A значительно ниже уровня взрослого.	Сохраняется недостаточность системы местного иммунитета у детей раннего возраста. Наблюдается учащение рецидивирующих заболеваний носоглотки.
Повышается содержание уровня IgE.	Повышается частота проявлений ИД, иммунопатологических заболеваний.

IV критический период.

Завершается период становления приобретенного иммунитета. Заболевания верхних дыхательных путей приобретают хронический и рецидивирующий характер в связи с недостаточностью местного иммунитета.

ДВЕНАДЦАТЫЙ-ТРИНАДЦАТЫЙ ГОД ЖИЗНИ.

Уменьшается масса лимфоидных органов.	
Наблюдается стимуляция секреции половых гормонов (андрогенов)	
Подавляется клеточный иммунитет.	Повышается чувствительность к микобактериям туберкулеза.
Снижается содержание Ig E в крови.	Частота атопических заболеваний уменьшается.
Стимулируется гуморальный иммунитет.	Подъем частоты аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний.

АЛЕРГІЯ І ПСЕВДОАЛЕРГІЯ У ДІТЕЙ. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ.

За останні десятиріччя в усіх країнах світу відзначається зростання дії негативних факторів оточуючого середовища на організм людини та збільшення кількості зовні алергійних реакцій, що в більшості випадків не є істинними.

Завдяки значним досягненням фундаментальної та прикладної імунології відбулися істотні модифікації в тлумаченні та розумінні поняття "алергія", що було введено австрійським педіатром Пірке в 1906 році.

На сьогоднішній день алергійними прийнято вважати тільки ті реакції, в яких є імунологічна стадія.

Алергія — імунопатологічна реакція організму на будь-яку речовину антигенної або гаптенної природи, що супроводжується пошкодженням структури та функції клітин, тканин, органів та систем організму.

Алергійні захворювання виникають в результаті зриву імунорегуляторних механізмів і являють собою ніщо інше, як вторинний імунодефіцитний стан, зумовлений передусім недостатністю Т-клітинної ланки імунітету (здебільшого Т-супресорів).

Найбільше розповсюдження має класифікація типів алергійних реакцій за Джеллом та Кумбсом, основана на патогенетичному принципі (таблиця -основні типи алергійних реакцій). В останні роки стало відомо, що за такими ж механізмами відбуваються реакції імунного захисту і тільки в тому випадку, коли виникають значні кількісні модифікації, при порушенні регуляторних механізмів, відбуваються серйозні якісні модифікації, що призводять до ураження власних тканин.

Кожний тип імунної реакції має свій власний механізм першої стадії, однак протікання патохімічної та патофізіологічної стадій у всіх типів однакове.

Перший тип — це особливий анафілактичний тип реакції, що протікає без участі системи комплементу (атопія, анафілаксія), при цьому антиген взаємодіє з АГ, що відносяться до імуноглобулінів класів Е або О4 та фіксовані на базофілі, тучних клітинах і на "клітинах запалення": тромбоцитах, нейтрофілах, макрофагах, еозинофилах. На сьогоднішній день відомо, що існує 2 субкласи Іґ Е: Іґ Е1, який зафіксован своїм Рс-фрагментом на рецепторах тучних клітин та базофілу й Іґ Е2, що зафіксован на "клітинах запалення". При взаємодії АГ з двома молекулами Іґ Е виникає реакціонова реакція. Якщо відбувається взаємодія з Іґ Е 1, реакція виникає відразу ж після проникнення АГ в організм і закінчується через 2 години, при взаємодії АГ з Іґ Е2 через 2 години починається пізня реакція, що закінчується через 24 години.

Клітини-мішені вивільнюють біологічно-активні речовини: гістамін, гепарин, серотонін, лейкотриєни, субстанцію анафілаксії (МС-А), що реагує поволі, фактори хемотаксису еозинофілів, нейтрофілів і т. д. Ці біологічно активні речовини (БАР), діють на капілярну стінку, викликаючи реакцію запалення (див. схему). Як наслідок виникає місцевий набряк, спазм бронхів, зуд шкіри, може знижуватися артеріальний тиск.

Другий тип — об'єднує в собі патологічні процеси ураження клітин-мішеней антитілами Іґ О і Іґ М класів — цитотоксичні реакції. Антигенами в цій реакції є компоненти цитомембрани або речовини, зафіксовані на її поверхні (бактеріальні токсини, лікарські препарати та ін.) В реалізації цитотоксичних реакцій активну участь приймає комплемент. Пошкоджуюча дія може бути зумовлена комплементопосередкованою цитотоксичністю, фагоцитозом опсонізованих клітин та антитілозалежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю.

В нормі цитотоксичні реакції можуть приймати участь в забезпеченні імунітету, наприклад, проти мікробів, гельмінтів та ін. Однак, при появі в організмі чужорідних клітин (наприклад, при гемотрансфузії, трансплантації органів й тканин) або генетичне змінених власних клітин (внаслідок приєднання нових хімічних елементів: ліків, екологічних забруднювачів), цей захисний механізм стає патогенним, і реакція з імунної переходить у розряд алергійної (імунопатологічної).

Особливістю цього типу реакцій є локалізація процесу в певному органі-мішені, в якому виникає запалення. Головними патологічними процесами, що розвиваються внаслідок цієї реакції є цитоліз, при цьому за межі клітини виходять лізосомальні ферменти (протеази, фосфоліпази, гідролізи та ін.), а також звільнюються інші медиатори запалення — фактор активації тромбоцитів, кінінів, лейкотриєнів, простогландинів та ін. Ураження тканин зв'язана з лізосомальними (або цитоплазматичними)

чними) ферментами, клітинними медіаторами запалення, місцевими тканинними гормонами (простогландінами, факторами активації тромбоцитів та ін.)

Реакціям характерна локальність протікання та тканинний або органний тропізм.

Третій тип — реакція типу феномену Артюса, імунотоксичні реакції. Комплекси антиген-антитіло АГ-АТ утворюються в судинному руслі, а після цього фіксуються на мембранах клітин, чим істотно відрізняються від реакцій другого типу. Комплекси АГ-АТ, що зв'язалися з мембранами клітин активують систему комплементу, окремі компоненти якого: С3, С5, С6, С7 мають хемотоксичні властивості по відношенню до фагоцитів та викликають гостру запальну реакцію. В процесі фагоцитозу поглинаються як імунні комплекси, так і власна речовина клітинних мембран, в яких локалізуються продукти реакції АГ-АТ. Внаслідок цього процесу з клітин виходять лізосомальні ферменти та медіатори запалення. Найбільше пошкодження при цьому типі реакцій виникає в ендотелії капілярів, воно ускладнюється вкрай небезпечним внутрішньосудинним коагулюванням крові.

Четвертий тип — реакції клітинного типу або гіперчутливості уповільненого типу. Імуноглобуліни в реакціях цього типу участі не приймають. Розвиток реакцій зумовлено надмірно висловленими механізмами захисту від внутрішньоклітинних патогенів, що реалізуються тимусзалежними лімфоцитами. Внаслідок взаємодії антигену з рецепторами Т-лімфоцитів розвивається активація і проліферація клітин з цитотоксичними властивостями по відношенню до клітин, що несуть специфічний антиген. Реакція опосередковується лімфо — та цитокинами. Сенсibiliзовані Т-лімфоцити (Т-лімфоцити гіперчутливості уповільненого типу) вивільнюють лімфокіни:

туморнекротичний фактор, ІЛ-2, у-ІФН та інші, що ініціюють запалення, активують та притягають макрофаги. Активовані макрофаги призводять до

деструкції тканини. Як захисні реакції ГЗТ ефективні при туберкульозі, сифілісі, лепрі, як патологічні, внаслідок інтенсивного знищення цитотоксичними Т-лімфоцитами заражених вірусом клітин, можуть виявлятися шкірними висипами та пропасницею, наприклад, при кору, віспі та ін. Реакції ГЗТ можуть зумовити розвиток контактної алергійної дерматиту, також вони грають роль у відторгненні трансплантатів органів та тканин, в розвитку деяких аутоімунних захворювань (наприклад, демієлінізуючих хвороб нервової системи та ін.).

Давно відомо, що алергійні захворювання або схильність до їхнього розвитку успадковуються. Цей факт до нашого часу залишається одним з найважливіших діагностичних критеріїв і дозволяє запідозрити алергійний генез патології.

Атопія характеризується дуже високим коефіцієнтом успадкування (72-78%), що наближає її до моногенно успадковуваних захворювань. Розвиток атопічних захворювань асоціюється з антигенами 0-регіону головного комплексу гістосумісності. Синтез специфічних I^h E достатньо чітко корелює з наявністю певних НБА-антигенів. Менш висловленим є зв'язок системи НБА з вмістом загального I^h E. Він виявляється лише у хворих з високим рівнем загального I^h E. Одним з можливих механізмів реалізації зв'язаної з системою НБА схильності до атопічних захворювань може бути контроль рівня та функціональної активності субпопуляцій Т-лімфоцитів, що беруть участь в регулюванні імунної відповіді. Відомо, що характерною рисою атопії вважається гіперпродукція I^h E. Синтез I^h E — це Т-залежний процес. Т-хелпери 1 типу продукують у-ІФН та ІЛ-2, в той час як Т-хелпери 2 типу — ІЛ-4, ІЛ-10. ІЛ-4 сприяє синтезу I^h E через переключення В-лімфоцитів з синтезу I^h M на I^h E. Водночас Т-хелпери 2 типу продукують ІЛ-3 та ІЛ-5, що необхідні для розвитку та активації тучних клітин та еозинофілів, що забезпечують формування патохімічної та патофізіологічної стадій атопічної реакції. У-іфн гнобить синтез I^h E та сприяє синтезу I^h O (за такими ж механізмами), тобто у-ІФН та ІЛ-4 діють як антагоністи.

В літературі 80-х років пропонували визначати I^h E в пуповинній крові новонароджених, як діагностичний критерій можливого розвитку атопії. Ризик вважався високим, якщо було збільшення рівня I^h E. Однак в роботах останніх років більш доцільним вважають визначення рівня у-ІФН в пуповинній крові — як одного з прогностичних маркерів атопії.

Аналіз родоходу дасть можливість оцінити ступінь ризику виникнення алергійного захворювання. Цей ризик зростає при збільшенні кількості родичів хворого, у яких є алергічна патологія.

Необхідно пам'ятати, що клінічну картину алергії можуть давати різноманітні реакції, які не є алергічною патологією. Гіперергічні стани, що не мають в основі свого розвитку імунного механізму, а формуються внаслідок дії патогенів на джерела біологічно активних речовин у всьому світі прийнято називати терміном "псевдоалергія".

Ще в 1970 році А. Д. Адо вказував, що зовні алергійні реакції поділяються на істинні алергійні та неправдиві (псевдоалергійні).

Клінічні прояви псевдоалергійних реакцій нічим не відрізняються від алергійних. При псевдоалергії (на відміну від алергії) відсутня імунна стадія реакції, як пусковий механізм, однак є ті ж самі біологічно активні речовини патохімічної стадії алергійної реакції. Тому велика кількість реакцій, клінічне

схожих з алергійними або псевдоалергійними, але не що є в своєму складі патохімічної стадії до них не відносяться. Так, наприклад, якщо у людини є недостатність ферменту лактази, то він погано переносить молоко. Клінічна картина в цьому випадку нагадує алергію або псевдоалергію, однак механізм розвитку клінічних проявів зв'язаний з порушенням расщеплення лактози. Це захворювання не зв'язане з алергією або псевдоалергією і відноситься до групи ензімопатій.

В дитячому віці спостерігаються здебільшого псевдоалергійні реакції, що є клінічними аналогами atopії. Ці реакції проявляються частіше всього ураженнями шкіри, схожими з клінікою екземи, нейродерміту, набряку Квінке, крапивниці та іншими.

Багато механізмів псевдоалергійних реакцій вже відомо. Розрізняють 3 основних механізми псевдоалергійних реакцій, що найбільш часто зустрічаються в дитячому віці:

1. Гістаміновий.
2. Зв'язаний з неадекватним підсиленням активації класичного та альтернативного шляхів комплементу.
3. Зв'язаний з порушенням метаболізму жирних кислот, передусім арахідонової кислоти та продуктів її метаболізму.

Сутність гістамінового механізму в тому, що в біологічній рідині підвищується рівень вільного гістаміну, що опосередковує свою дію через гістамінові рецептори. На сьогоднішній день відомі три групи гістамінових рецепторів: H_1 , що знаходяться на гладких м'язах бронхів та судин, H_2 - на парієтальних клітинах слизової оболонки шлунку та H_3 , що знаходяться на клітинах головного мозку. Гістамінові рецептори також знаходяться на різноманітних субпопуляціях лімфоцитів, ендотеліальних клітинах посткапілярних венул і т. д. При взаємодії вільного гістаміну з H_1 рецепторами розвивається спазм гладкої мускулатури, підвищується проникність капілярів, розвивається набряк тканин, гіпотензія та інші прояви.

При розвитку реакцій за цим механізмом можливі наступні шляхи:

1) Гістамінолібераторний — діючі фактори прямо впливають на базофіли, викликаючи їхню активацію і секрецію гістаміну та інших медіаторів або їхнє пошкодження, завдяки цьому вивільняються біологічно активні речовини (БАР). В першому випадку діючі фактори називаються вибірково-активними, або нецитотоксичними, а в другому — неселективними або цитотоксичними. Часто ця різниця зв'язана з дозою діючого фактору: так при малих концентраціях фактор може бути вибірково-активним, а при більших — неселективним. Серед фізичних факторів цитотоксичною дією володіють заморожування, танення, висока температура, іонізуюча радіація, в тому числі рентгеновське випромінювання, ультрафіолетове опромінювання та ін. Серед хімічних — детергенти, сильні кислоти та луги, органічні розчинники та ін. (перелік харчових й лікарських речовин, що володіють гістамінолібераторною дією — в додатку).

2) Гістамінопектичний варіант. Зв'язаний зі зниженням інактивації гістаміну. Може бути генетичне зумовлені, також спостерігається при захворюваннях системи травлення. Часто зустрічається у дітей раннього віку, оскільки у них низька вікова гістамінопексія.

3) Надходження екзогенного гістаміну. Можливо надходження його та інших біологічно активних амінів із їжею. Є продукти, що містять достатньо велику їх кількість (список в додатку).

4) Шлях, зв'язаний з дисбактеріозами. Дуже важливий у дітей. Умовно-патогенна кишкова флора володіє підвищеною декарбоксілюючою активністю та сприяє збільшенню утворення біологічно активних амінів: гістаміну, тіраміну, фенілетіламіну з амінокислот гістидину, тірозину, фенілаланіну.

Друга група псевдоалергійних реакцій протікає за іншим механізмом. Він зв'язаний з неадекватним підсиленням класичного або альтернативного шляху активації комплементу. В результаті дії різноманітних пошкоджуючих факторів, фізичного та емоційного навантаження активується фактор Хагемана, внаслідок чого утворюється велике число пептидів, що володіють анафілактичною актив-

ністю. Вони викликають вивільнення медіаторів та агрегацію клітин, спазм гладкої мускулатури, при цьому розвивається анафілактоїдна реакція.

Ангіоневротичний набряк може бути зумовлений дефіцитом інгібітора першого компоненту комплексу — естерази. Цей дефект успадковується. Для проведення адекватної терапії необхідно диференціювати з атонічним набряком Квінке (див. таблицю диф. діагностики).

Третя група псевдоалергійних реакцій зв'язана з порушенням метаболізму ненасичених жирних кислот, і в першу чергу арахідонової, що вивільнюється з фосфоліпідів клітинних мембран під дією зовнішніх стимулів (пошкодження ліками, ендотоксинами та ін.). Продукти метаболізму арахідонової кислоти, що утворюються, впливають на функцію клітин і тканин, органів та систем організму, а також приймають участь в численних механізмах зворотнього зв'язку, гальмуючи або посилюючи утворення медіаторів як своєї групи, так і іншого джерела. Так, простагландини групи Р викликають скорочення гладкої мускулатури, в тому числі й бронхів, а простагландини групи Е — розслаблення. Тромбоксан А₂ викликає агрегацію тромбоцитів та спазм гладкої мускулатури, простагландин гнобить цю реакцію і розслаблює гладком'язові клітини. Лейкотрієни, брадикінін, гістамін посилюють утворення простагландинів і т. д. Таким чином, ейкозаноїди приймають важливу участь у розвитку набряка, запалення, бронхоспазма та ін.

Вважають, що порушення метаболізму арахідонової кислоти найбільш виражене при непереносимості лікарських препаратів: ненаркотичних анальгетиків, частіше всього аспірину.

Серед неімунних механізмів цих реакцій найбільше значення має спроможність нестероїдних протизапальних препаратів та інших анальгетиків змінювати метаболізм арахідонової кислоти і завдяки цьому співвідношення різних її метаболітів (дивись додаток: шляхи метаболізму арахідонової кислоти)

На сьогоднішній день відомі ще деякі механізми розвитку псевдоалергійних реакцій. Сонячна крапивниця пояснюється генетичне детермінованою аномалією метаболізму протопорфірину 9. Холінергічна надмірним рівнем ацетилхоліну та гістаміну. Гемолітичні кризи після прийому сульфаніламідів є спадкове зумовленими аномаліями мембран еритроцитів, що включають глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу. Такі препарати, як аспірин, новокаїнамід, дифенін, ізоніазид, сульфаніламиди, пеніцилін, аміназін, бутадіон, хінін, вісмут, тетрациклін, циклофосфан, стрептоміцин можуть викликати клінічну картину СКВ. Механізм подібних ситуацій залишається до кінця не вивченим.

Враховуючи, що клінічні прояви алергійних та псевдоалергійних реакцій однакові, а патогенетичні механізми та відповідно підходи до терапії дуже різноманітні, виникає необхідність їх диференціювати.

Важливим є вміння виявляти псевдоалергійні реакції в дитячому віці з метою проведення вчасної патогенетичної терапії. При цьому необхідно враховувати значення фенотипічних особливостей імунної системи, а відповідно і реагування при різноманітних аномаліях конституції у дітей.

Распространенность ексудативного діатезу у дітей вимагає іміграції і використання простих і доступних засобів обстеження з метою диференціювання алергійних і псевдоалергійних реакцій.

За даними Шабалова Н. П. та ін. про алергійний діатез слід говорити тільки тоді, коли ясно вимальовується алергійний генез проявів або захворювань, а також коли є спадкова обтяжливості алергійними захворюваннями. Більшість вітчизняних й зарубіжних авторів стверджує, що тільки 10-15% випадків ексудативного діатезу мають алергійний характер, значно частіше зовні алергійні реакції мають псевдоалергійний (алергоїдний) генез та зумовлені, як правило, ферментопатією, підвищеною гістаміноліберативною активністю та низькою віковою гістамінопексією у дітей, особливо раннього віку.

Псевдоалергійні реакції можуть спостерігатися і при лімфатичному діатезі, внаслідок дисфункції ендокринної системи — симпатoadреналової недостатності.

В випадку нервово-артритичного діатезу псевдоалергійні реакції виникають в результаті низької ацетилюючої спроможності печінки, зв'язаної зі зниженням вмісту ацетилкоензіму-А та ферментів шлункового соку.

Дослідження Десвої Т. Ф. з співавторами показали, що клінічні прояви псевдоалергійних реакцій визначалися, головним чином, тим фоном, на якому вони виникали. Так, у половини дітей, за якими велось спостереження, виявляли гастродуоденіти, холецистохолангіти, реактивний та хронічний панкреатит і їх різноманітні поєднання. Наш багатолітній досвід дозволяє стверджувати, що у

дітей, які мають схильність до захворювань травного тракту, але не мають істинних алергійких захворювань в родинному анамнезі, у 75-80% випадків на першому, більш рідко другому, роках життя виникають псевдоалергійні реакції. Важливим критерієм у диф. діагностиці алергії та псевдоалергії Чистяков Г. М. з співавторами вважають вказівку на непереносимість великої кількості продуктів або, зі слів батьків, "непереносимість всього". Це з великою часткою імовірності вказує на відсутність істинних алергійних реакцій.

Припустити той або інший генез проявів можна на основі анамнезу (родинного, життя й захворювання) та об'єктивного обстеження, а параклінічні засоби, в тому числі імунологічне та алергологічне дослідження, дозволяють підтвердити діагноз. (Критерії диференційної діагностики наведені в додатку).

Більшість клініцистів вважає, що псевдоалергійні реакції можуть бути викликані передусім харчовими продуктами, крім того медикаментами, хімічними агентами та ін.

Надзвичайно розповсюджений термін "алергійна реакція на лікарські препарати". Побічні ефекти від лікарської терапії можна поділити на наступні варіанти:

1. Частіше всього зустрічаються реакції, зв'язані з індивідуальною непереносимістю препаратів, в основі якої лежить генетичне детермінована ферментопатія;
2. Токсичні прояви препарату, зумовлені відносною передозировкою ліків;
3. Алергійні реакції;
4. Псевдоалергійні реакції;
5. Психогенний вплив

До найбільш тяжких проявів побічної дії ліків відносяться токсико-алергійні стани, що можуть закінчитися летально. Це пояснюється особливостями метаболічних процесів дитячого організму, наявністю фізіологічних передумов для кумуляції лікарських засобів і розвитком їх токсичних ефектів. Необхідно пам'ятати, що алергійні реакції не залежать від дози.

Многие лікарські препарати мають різноманітні види медикаментозної несумісності: хімічну та фармакологічну. У випадку використання більш 3-х препаратів ризик розвитку побічних ефектів різко зростає з 18% до 81%. За даними М.Б.Кубергера та Г. М. Чистякова з 87 випадків лікарської алергії до антибіотиків (головним чином пеніцилінового ряду), алергія до пеніциліну була виявлена лише у 11 хворих, а у інших ці прояви мали псевдоалергійний характер.

Псевдоалергійні реакції можуть виникати навіть при однократному прийомі лікарських препаратів (папаверину, поліглюкіну, поліміксину, атропіну, кодеїну морфіну, жовчі та ін.), яким притаманна гістамінолібераторна активність. Причини та механізми вільної гістамінолібераторії недостатньо вивчені. Клінічна схожість патологічних станів при алергії та псевдоалергії визначається спорідненістю біохімічних процесів, що призводять в кінцевому підсумку до патофізіологічних порушень ідентичного характеру. Однак терапевтична тактика при проявах алергійного та псевдоалергійного генезу на лікарські препарати різноманітна. (Перелік лікарських препаратів, що володіють гістамінолібераторним ефектом в додатку).

Слід зупинитися на широкому застосуванні антигістамінних препаратів педіатрами й батьками при зовнішніх проявах алергійних та псевдоалергійних реакцій, а також при різноманітних захворюваннях. Передусім необхідно нагадати фізіологічну роль гістаміну в організмі (дивись додаток в класифікації). Також слід враховувати, що в розвитку алергійних та псевдоалергійних реакцій грає роль не тільки гістамін, але й інші біологічно активні речовини. В зв'язку з цим препарати, що володіють лише протигістамінною активністю можуть бути недостатньо ефективні і звичайно знімають лише гострі явища алергії. Лікар повинен пам'ятати групи препаратів з урахуванням хімічної будови (дивись класифікацію). При виникненні алергійної реакції на антигістамінний препарат неприпустимо призначати препарат цієї же групи.

Гістамін та антигістамінні препарати виявляють імуномодулюючу дію. Гістамінові рецептори знаходяться на субпопуляціях Т-лімфоцитів: Т-супресорах-цитотоксиках та Т-хелперах. Імунотропність опосередкована через H₂-рецептори на Т-хелперах, полягає у модулюванні утворення антитілоутворюючих клітин, залежного від впливу інших факторів, що гальмують або що посилюють імунну відповідь. В різноманітних

концентраціях гістамін може виявляти гальмуючу дію на продукцію деяких інтерлейкінів і т.

д.

Нами було вивчено вплив димедролу на імунну відповідь при використанні його у фармакопейних дозах. Як з'ясувалося, димедрол викликає висловлений імунодепресивний ефект з наступним, після його відміни підвищенням чутливості організму до гістаміну.

Лікування при псевдоалергії повинно передбачати необхідність з'ясування безпосередньої причини виникнення реакцій організму, виявлення фонові патології з урахуванням родоводу, що дасть основу для етіопатогенетичного лікування, зменшення побічних ефектів та ускладнень.

Лікування хворих в гострому періоді є етіотропним та патогенетичним. Етіотропне спрямування полягає в попередженні, перерванні та елімінації, наскільки це можливо, дії етіопатогенного фактору. При лікарській псевдоалергії припинення прийому препарату виявляє лікувальну дію. Якщо у хворого є непереносимість ацетилсаліцилової кислоти (АСК), йому не рекомендується вживати похідні піразолону, нестероїдні протизапалювальні засоби, продукти, що містять харчовий барвник тартразин та лікарські засоби в оболонках жовтого кольору. При псевдоалергії на харчові продукти необхідно їх виявляти та виключати з раціону або обмежувати їхнє вживання, оскільки псевдоалергія — дозозалежна реакція.

Оскільки у дітей виникнення псевдоалергійних реакцій часто зумовлене дисбактеріозом, необхідно призначення еубіотиків, з урахуванням кількісних та якісних порушень мікробної флори.

Якщо псевдоалергійні реакції розвинулись на фоні захворювання органів травлення прогноз завжди визначається успіхом в терапії основного захворювання.

При псевдоалергії, зв'язаної з неадекватним підсиленням класичного або альтернативного шляху активації комплементу найкращий ефект дасть в гострому стані вступ СІ -інгібітора, одержуваного з плазми крові, свіжої або свіжозамороженої плазми. Добре діє інгібітор плазміну — Е - амінокапронова кислота. Слід звернути увагу на те, що лікування псевдоалергійного набряку різко відрізняється від лікування алергійної його форми.

Застосування антигістамінних препаратів показане при анафілактичному шоці, гострій крапивниці та набряці Квінке. Вони завжди повинні застосовуватися з лікарськими препаратами, що є лібераторами гістаміну.

Звільнення гістаміну продуктами може бути заблоковане вживанням інталу у великій дозі — 0.15-0.2 г за годину до прийому їжі. Інші препарати, що володіють властивістю стабілізаторів мембран тучних клітин, також можуть застосовуватися як при алергійних, так і псевдоалергійних реакціях, що протікають за гістаміновим механізмом.

Прогноз захворювання визначається характером механізмів розвитку псевдоалергії, вираженістю виниклих порушень, своєчасністю та адекватністю призначеної терпії.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЙНОГО НАБРЯКУ КВШКЕ І СПАДКОВОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ (САН).

Диф. діагностична ознака	Набряк Квінке	САН
Механізм розвитку	алергійна атопічна реакція	Дефіцит інгібітору СІ (естерази)
Локалізація	Переважно в області обличчя, шиї, верхньої половини грудної клітини, горлянки	Локалізація різна, може розповсюджуватись по всьому тілі
Час розвитку	Дуже швидко: на протязі декількох хвилин	Розвивається повільно протягом декількох годин, діб, поступово прогресуючи
Етіологічний фактор	Дія причинно значущого алергену (харчового, лікарського, побутового та ін.)	Часто фізичний вплив: тертя, удар і т.д.

Ефективність терапії	В залежності від ступеню тяжкості: адреналін, глюкокор-тикоїди, антигістамінні препарати: Ні-блокатори, стабіліза-тори мембран	Введення СІ-інгібітора, свіжозамороженої плазми або Е-амінокапронової кислоти
----------------------	--	---

КРИТЕРІЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЇ ТА ПСЕВДОАЛЕРГІЇ.

Диференційно-діагностична ознака	Алергія	Псевдоалергія
Наявність імунної стадії реакції	Обов'язкова	Відсутня
Алергійні захворювання в родинному анамнезі	Часто	Рідко
Залежність від дії конкретного антигену (алергену)	Є	Немає
Кількість антигену (алергену), що викликає реакцію	Мінімальне	Відносно велике
Залежність між дозою антигену (алергену) та вираженістю реакції	Немає	Є
Моно- або поліалергія	Частіше моноалергія	Частіше поліалергія
Сила реакції при послідовних уведеннях антигену (алергену)	Збільшується	Реакції може не бути
Результати спеціальних методів обстеження:		
Шкірні проби з алергенами	Як правило позитивні	Частіше негативні
Рівень загального Іg Е	Значно або помірно підвищений	У межах норми
Імунорегуляторний індекс	Зсув у бік Т-хелперів	У межах норми

Ефективність терапії	Ефективно специфічне лікування	Неспецифічне лікування: терапія гастродуоденітів, ВСД, холецистохолангітів, дисбактеріозів, застосування антигіста-мінних препаратів (стабілізаторів мембран) та ін. приводить до зникнення клінічних проявів.
----------------------	--------------------------------	--

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИПСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ БЛОКАТОРОВ НІ РЕЦЕПТОРІВ ЗА ХІМІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ:

- Алкіламіни (бромфенірамін, хлорфенірамін та ін.) • Етаноламіни (димедрол, тавегіл та ін.) • Етілендіаміни (супрастин, піриламін та ін.) • Фенотіазини (дипразин, фенерган, мултерган, анерген та ін.) • Трициклічні антидепресанти (доксепін та ін.) • Пиперидини (гісманал, кларітин, перитол та ін.) • Пиперазіни (тінсет, зіртек, цинаризин та ін.) • Тетрагідрокарболіни (діазолін, діметон та ін.) • Хінуклідини (фенкарол, бікорфен)

ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ, ХАРЧОВІ ДОБАВКИ І ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ВОЛОДІЮТЬ ПСТАМІНОЛІБЕРАЦІЙНОЮ ДІЄЮ

Продукти харчування	Харчові домішки	Лекарські препарати
1. Консервація 2. Копченості 3. Квашені та мариновані продукти 4. Кава, какао, шоколад 5. Цитрусові 6. Риба та рибні продукти 7. Томати, капуста 8. Горіхи, гриби та ін	1. Барвники (в тому числі жовтий харчовий барвник тартразин) 2. Приправи 3. Ароматизатори 4. Консерванти 5. Антиокислювачі	1. Папаверин 2. Атропін 3. Нестероїдні протизапальвальні препарати 4. Препарати, що містять йод 5. Препарати, що містять бром 6. Антибіотики пеніцилінового ряду 7. Поліміксин 8. Наркотичні препарати 9. Вітаміни групи В 10. Рентгенконтрастні препарати 11. Препарати, що містять солі жовчних кислот 12. Кровозамінювачі (білкові препарати, препарати плазми та

ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ, ЩО МІСТЯТЬ ВЕЛИКУ КІЛЬКІСТЬ ГІСТАМІНУ:

Ферментовані сири ("Рокфор", "Швейцарський" та ін), сирокочені ковбаси, полуниця, суніця, томати, бобові, квашена капуста, шоколад, какао, лісові горіхи, свинна печінка та ін.

Шляхи метаболізму арахідонової кислоти

Арахідонова кислота

Шлях ліпоксигенази

Новосинтезовані

речовини: лейкотриєни C₄ і D₄,

V₄ (MPC-A)

Дія : володіють вазоактивною дією, викликають бронхоспазм, посилюють хемотаксис. В 1000 і більше разів активніше гістаміну, діють поволі, призводять до розвитку тяжких епізодів бронхіальної астми

Шлях циклооксигенази

Новосинтезовані

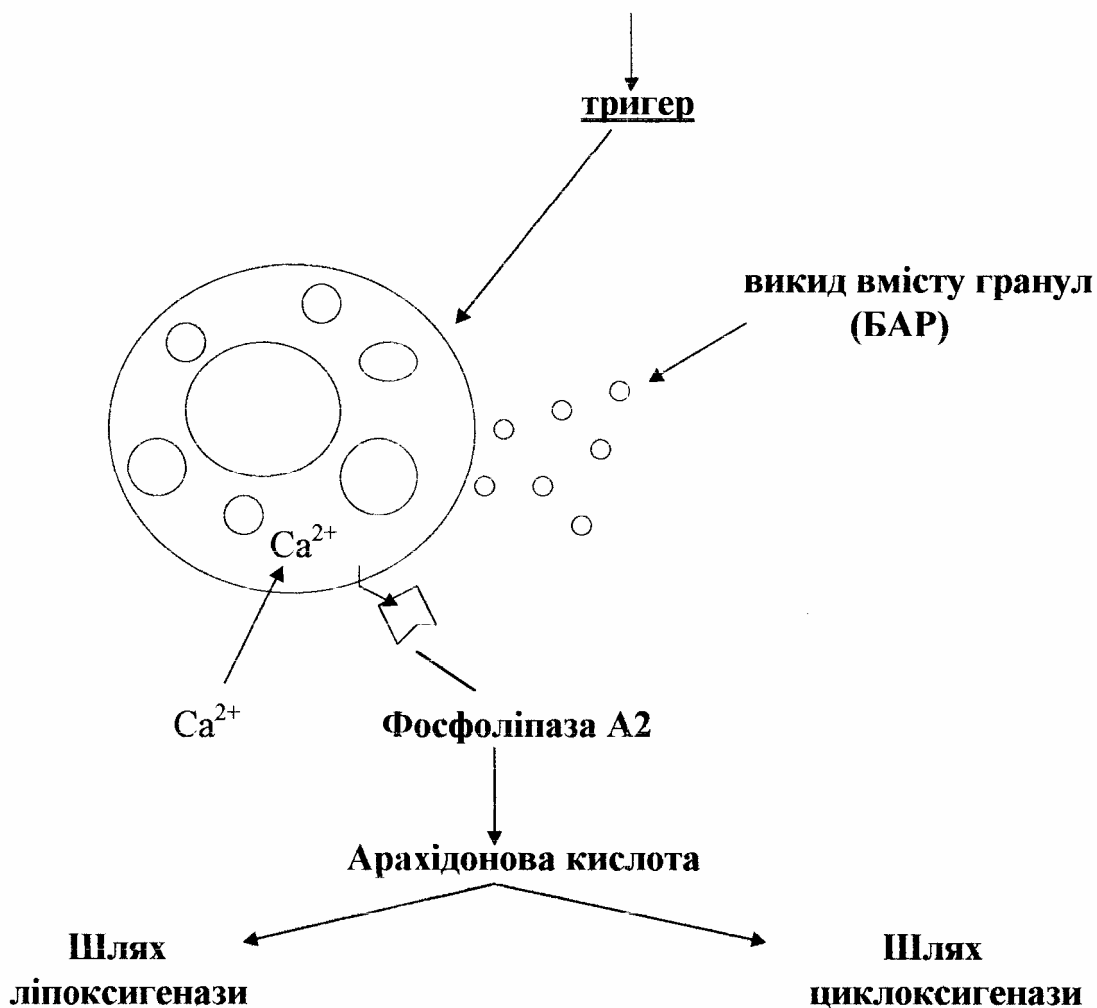
речовини: простагланди -

ни, тромбосани

Дія : володіють констрикторною дією, викликають агрегацію тромбоцитів та розширення судин

Циклооксигеназний шлях інгібується аспірином та іншими нестероїдними протизапальними препаратами.

С3а/С5а анафілотоксини



Викид вмісту гранул

Раннє утворення	Біологічна дія
Гістамін	Розширення капілярів, збільшення проникності капілярів, хемоксид БА
Гепарин	Антикоагулянт
Триптаза β-глюкозамінідаза	Активує С3, розщиплює глюкозамін
ХФЕ	Хемотаксис еозинофілів
ХФН	Хемотаксис нейтрофілів
Фактор, активуючий тромбоцити	Викид медіатору

	Новосинтезовані	Дія
Шлях ліпоксигенази	Лейкотрієни С4 і D4 В4(SRS-A)	Вазоактивні речовини, викликають бронхоспазм, хемотаксис
Шлях циклоксигенази	Простагландини, тромбосани	Діють на м'язи бронхів, викликають агрегацію тромбоцитів і розширення судин

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ИДС).

Мы приводим синдромы, наиболее часто встречающиеся у детей. В соответствии с классификацией их можно разделить на следующие группы:

1 КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ.

Выделяют тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД). Основные их симптомы проявляются в первые месяцы жизни и включают тяжелый персистирующий полиорганный потенциально смертельный инфекционный процесс с тяжелым отставанием в физическом развитии. Иммунологически - глубокие нарушения клеточного и гуморального иммунитета. К ТКИД относят: ретикулярную дисгенезию, «швейцарский тип» (алимфоцитарная агаммаглобулинемия), синдром Гуда, синдром «голых лимфоцитов», некоторые авторы относят также синдром Вискотта-Олдрича.

а) РЕТИКУЛЯРНАЯ ДИСГЕНЕЗИЯ - аутосомно-рецессивный тип наследования. Глубокий уровень поражения: дефект созревания всех лимфоидных и миелоидных клеток (причина не ясна).

Клинически:

- проявляется в раннем возрасте как сепсис.

Лабораторно:

-снижение количества нейтрофилов, моноцитов

- снижение Т- и В-лимфоцитов

-снижение уровней всех иммуноглобулинов. Прогноз

неблагоприятный - дети умирают в первую неделю жизни.

б) «ШВЕЙЦАРСКИЙ ТКИ» - аутосомно-рецессивный или сцепленный с полом тип наследования. Проявляется в первые месяцы жизни. Клинически:

- гипотрофия, задержка роста

- оральный кандидоз, рецидивирующие инфекции (легких, кожи)

- диарея Лабораторно:

- Т- и В-алимфоцитоз

- агаммаглобулинемия

Прогноз неблагоприятный, дети редко доживают до 2-х лет. Фатальный исход часто обуславливают ДНК-вирусы (герпес, цитомегало вирус, вирус ветряной оспы).

в) СИНДРОМ ГУДА-тип наследования не установлен.

Клинически:

- тимомы

- рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции

- склонность к злокачественным опухолям Лабораторно:

- лимфопения, снижение количества Т-клеток, пре-В-клеток, снижение уровней иммуноглобулинов

-эозинопения

- эритробластопения, апластическая анемия Прогноз неблагоприятный.

г) СИНДРОМ «ГОЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ» - аутосомно-рецессивное наследование.

Характеризуется отсутствием на мембране лимфоцитов структур главного комплекса гистосовместимости АТ HLA I и II классов. Клинически:

- с 3-6 мес.- рецидивирующие респираторные инфекции (вирусные: аденовирусные, вызванные вирусом герпеса и цитомегаловирусом, грибковые), интерстициальные пневмонии

- синдром мальабсорбции
- задержка роста и физического развития Лабораторно:
- нормальное количество Т- и В-лимфоцитов
- отсутствие реакций ГЗТ и РБТЛ на митогены
- отсутствие или снижение уровня иммуноглобулинов Тяжесть

варьирует.

д) СИНДРОМ ВИСКОТТА- ОЛДРИЧА - рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Клинически:

инфекции кожи) - рецидивирующие гнойные инфекции (отиты, пневмонии,

кровотечения) - геморрагический синдром (пурпура, мелена, носовые

- экзема Лабораторно:
- тромбоцитопения ' - лимфоцитопения
- снижение уровня Ig M, изогемагглютининов, высокий уровень Ig A и E.

Прогноз, как правило, неблагоприятный.

Другие формы комбинированных иммунодефицитов к ТКИД не относят (синдром Луи-Бар , болезнь Леттерера-Сиве, болезнь Оменна, лимфангиоэктазия кишечника). Синдром Незелюфа некоторые ученые относят к комбинированным иммунодефицитам, некоторые - к дефицитам Т-звена.

ж) СИНДРОМ ЛУИ-БАР (атаксия-телеангиэктазия). Наследование : сцеплен с х-хромосомой.

Клинически:

-прогрессирующая мозжечковая атаксия
-телеангиэктазии (на конъюнктиве глаз, на слизистой оболочки рта, к 5 годам на коже

- рецидивирующие инфекции легких, синуситы
- отставание в психическом, физическом и половом развитии

Лабораторно:

- высокий уровень в крови альфа-фетопротеина
- низкое количество Т-лимфоцитов
- отсутствие или низкий уровень иммуноглобулинов (особенно

А и E). Прогноз неблагоприятный.

з) СИНДРОМ НЕЗЕЛЮФА - генетически детерминирован, аутосомно-рецессивный тип наследования. Проявляется в первые месяцы жизни. Клинически:

- гипоплазия тимуса
- рецидивирующие пневмонии
- диареи
- экзема

вызванные вирусами, простейшими, грибами, некоторыми бактериями (микобактерии туберкулеза, листерии, эшерихии, сальмонеллы и др.) Лабораторно:

- лимфоцитопения с низким содержанием Т-лимфоцитов
- уровень иммуноглобулинов в пределах нормы или снижен,

снижен синтез антител на вводимые антигены

2. Первичные дефициты Т-клеточного звена иммунитета.

а) СИНДРОМ ДИ-ДЖОРДЖИ. Обычно не наследуется, возникает в результате эмбриопатии (врожденный). Нарушается закладка органов, развивающихся из 3-4-го жаберных карманов (в т.ч. вилочковой и паратиреоидных желез). Клинически:

- пороки развития (лица, ушной раковины, сердечно-сосудистой системы)

- тетания

- рецидивирующие инфекции (легких, кишечника)

Лабораторно:

-гипокальциемия, гиперфосфатемия

-лимфоцитопения, низкое количество Т-клеток

-нормальное содержание В-лимфоцитов и иммуноглобулинов

Прогноз зависит от своевременно начатого лечения.

б) СИНДРОМ КОРОТКОНОГИХ КАРЛИКОВ (метафизарная хондродистрофия, синдром Мак-Кьюзика) - аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинически:

- укороченные конечности со сверхвытяжимостью суставов

-редкие, тонкие, лишенные пигмента волосы

- частые ОРВИ, отиты, интерстициальные пневмонии, кандидоз

Лабораторно:

- различные проявления от тяжелого комбинированного иммунодефицита и селективного Т-клеточного дефицита до селективного дефицита гуморального звена.

в) ХРОНИЧЕСКИЙ СЛИЗИСТО-КОЖНЫЙ КАНДИДОЗ - аутосомно-рецессивный тип наследования.

Клинически:

-грибковые поражения кожи, слизистых, ногтей

- эндокринные нарушения (недостаточность надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез, гипогонадизм) '-

рецидивирующие вирусные и бактериальные

инфекции (нетяжелые). Лабораторно;

-сниженное, реже нормальное количество Т-лимфоцитов

- снижение уровня иммуноглобулина А.

3. Первичные дефициты В-клеточного звена иммунитета.

а) АГАММАГЛОБУЛИНЕМΙΑ (СИНДРОМ БРУТОНА) - генетически детерминирован, сцеплен с X-хромосомой. Клинически:

- рецидивирующие бактериальные инфекции (отиты, пневмонии, синуситы со склонностью к генерализации процесса)

- гипо- или аплазия лимфоидной ткани

- синдром мальабсорбции, тяжелый лямблиоз

- часто аутоиммунные процессы

Лабораторно:
- отсутствие лейкоцитоза при тяжелых инфекциях

-снижение или отсутствие зрелых В-лимфоцитов

- агаммаглобулинемия или гипои иммуноглобулинемия (ниже 2 г/л).

б) ОБЩИЙ ВАРИАБЕЛЬНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ (ОВИД) - тип наследования

аутосомно-рецессивный. Заболевание обусловлено:

- либо блоком дифференцировки В-лимфоцитов на определенной стадии созревания
- либо дефицитом Т-хелперов или избытком Т-супрессоров

- либо выработкой антител к тем или иным популяциям В- и Т-лимфоцитов. Заболевание может проявляться в любом возрасте, наиболее часто до 3-х, в 18-20 и в 55-60 лет.

Клинически:

- рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей и кишечника
- мальабсорбция со спруподобным синдромом, тяжелой желтым лямблиозом
- предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям

Лабораторно:

- снижение количества В-лимфоцитов
- снижение уровней иммуноглобулинов (не столь резко, как при синдроме Брутона)
- низкие титры изогемагглютининов

в) СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ:

Наиболее частая форма, среди всех первичных иммунодефицитов - дефицит иммуноглобулина А (встречается 1:300-1:800 человек).

Селективный дефицит Ig А. Наследуется как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типу.

Клинически:

- клинических проявлений может не быть
- часто: рецидивирующие респираторные инфекции, хроническая диарея, аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.)

- склонность к опухолям

Лабораторно:
- резко снижен уровень Ig А (ниже 0,05 г/л), часто и Ig Е,

других изменений нет. Приобретенный дефицит может развиваться при длительном лечении дифенином.

Селективный дефицит иммуноглобулина М. - аутосомно-рецессивный тип наследования.

Клинически:

- быстрое развитие и тяжелое течение бактериальных инфекций (особенно пневмо- и менингококковой с развитием синдрома Уотерхауса-Фридериксена)

- увеличение периферических лимфатических узлов, спленомегалия

- склонность к atopическим реакциям. Лабораторно:

- дефицит Ig М. Этот дефицит может быть приобретенным

вследствие спленэктомии.

Селективный дефицит иммуноглобулина G - аутосомно-рецессивный тип наследования.

Клинически:

- рецидивирующие бронхолегочные инфекции, энтериты

- склонность к аутоиммунным реакциям

- лимфоидная гиперплазия, гепатоспленомегалия

Лабораторно:

- дефицит Ig G или его субклассов.

4) Дефекты фагоцитоза.

а) НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ. Могут протекать в виде следующих вариантов:
- Инфантильный летальный агранулоцитоз (болезнь Костмана) - наследуется по аутосомно-рецессивному типу

Клинически:

- хронические гнойные инфекции кожи, слизистых, придаточных пазух носа, легких,
- типичен парадонтоз
- характерно развитие остеомиелита, сепсиса

Лабораторно:

в 1 мкл) - нейтропения (количество нейтрофилов менее 300

- моноцитоз, эозинофилия Прогноз

неблагоприятный.

-Циклическая нейтропения - аутосомно-доминантный или рецессивный тип наследования.

Клинически:

- периодически (с интервалом в 3-4 недели)

отмечаются лихорадка с ознобом, преходящие боли в суставах, гепатосплено-мегалия.

Лабораторно:

- периодически нейтропения, лейкопения Прогноз

благоприятный при отсутствии септических осложнений.

-Семейная доброкачественная нейтропения может не проявляться или проявляться склонностью к рецидивирующему или затяжному течению банальных инфекций.

Лабораторно:

- лейкопения (в пределах от 3,0 до 4,0x 10⁹/л)
- нейтрофилов в лейкоцитарной формуле

30-35% Прогноз благоприятный. Лечение симптоматическое.

-Хронический детский агранулоцитоз - гнойные инфекции кожи, подкожной клетчатки, стоматиты на первом году жизни. Количество лейкоцитов восстанавливается до нормы к 3-5 годам.

б) СИНДРОМ ЧЕДИАКА-ХИГАСИ - аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинически:

- рецидивирующие инфекции кожи и слизистых
- немотивированная лихорадка
- склонность к септическим процессам
- глазная патология (сочетание альбинизма с

фотофобией, нистагм, помутнение

роговицы).

Лабораторно:

- нейтропения, иногда анемия, тромбоцитопения
- функциональный дефицит миелопероксидазы

в) ХРОНИЧЕСКИЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ - или сцепленный с X-хромосомой, или аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинически:

- микробная экзема
- гнойные лимфадениты, абсцессы печени, селезенки, легких, остеомиелиты
- сепсис Лабораторно;
- дефектность фагоцитоза (НСТ-тест подтверждает

дефектность продукции перекисных соединений нейтрофилами).

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. акад. О.О.Богомольця.

Кафедра клінічної імунології і алергології
з курсом дитячої клінічної імунології.

П.І. _____ вік _____
Гемограма: Ер 10 /л , Нв _____ г/л , КП _____ , Тр 10 /л ,
Лейк. 10 /л: б _____ % , е _____ % , п _____ % , с _____ % , лім _____ % , м _____ % ,
ШОЕ _____ мм./год.

ІМУНОГРАМА:
Абс. кільк. лімф. _____ до 5 рок. _____ більше 5 рок. _____
Т-л _____ % 40-60% _____ 1,0-2,0x10 /л ; 1,0-2,0x10 /л ;
Т-х _____ % 25-45% _____
Т-с _____ % 15-25% _____

ХЕЛ / СУП.ІНД. _____ 1,5-2,5
Т-акт _____ % 20-35% _____
В-л _____ % 15-30% _____ 0,7-1,5x10 /л ; 0,35-0,7x10 /л ;
О-л _____ % 10-20% _____

Імуноглобуліни: G _____ г/л 6,0-15 г/л
A _____ г/л 0,6-2,5 г/л
M _____ г/л 0,8-1,6 г/л

Секреторний I_gA _____ г/л
Фагоцитоз _____ % (60-80%)
Тест Говалло (к-ть малих лімф.) _____ % (більше 10%)
ВГЛ _____ нейтроф. розетки _____ %

Заключення: _____

Дата _____ Лікар _____

**ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ПРОЦЕССА С БЛАГОПРИЯТНЫМ
ИСХОДОМ.**

стадии	лейкограмма	иммунограмма
продром	эозинопения (менее 2%) лейкоцитоз (относит.)	↓Т-л, ↑Ig M
разгар	лейкоцитоз (абсолют.) нейтрофилез пал. сдвиг эозинофилия	↓Т-л, ↑Т-х, ↓Т-с, ↓Ig
реконвалесценция <u>ранняя</u> поздняя	<u>моноцитоз</u> лимфоцитоз	↓Т-л, ↑Т-х, ↑В-л, ↓Ig ↑Т-с, ↓В-л
выздоровление	нормализация количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов	тенденция к нормализации Т-л, В-л, Т-х/Т-с, ↑ Ig