

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №3**

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

## **УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ**

**СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**



**Запорожье - 2019**

УДК 616.31(097)

Г33

*Утверждено на заседании Центрального методического совета ЗГМУ  
(Протокол № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.)  
и рекомендовано для использования в образовательном процессе*

**Составители:**

Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Шеховцева Т.Г., Токаренко И.И., Токаренко А.А., Кулинич А.В., Свистун С.И., Медведчук Г.Я., Самура Б.Б., Кравченко В.И., Склярова Н.П., Шевченко М.В., Афанасьев В.В., Чорная И.В., Сичов Р.А., Тяглая В.М., Данюк И.А., Яценко О.В., Тяглая О.С.

**Рецензенты:**

**Крайдашенко О.В.** - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии.

**Токаренко О.И.** - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, физиотерапии, курортологии и профпатологии ДЗ «ЗМАПО МОЗ Украины».

Г33                      Учебно-методическое пособие "Клиническая иммунология": по дисциплине "Клиническая иммунология и аллергология" для студентов 5-го курса медицинского факультета, специальность «Стоматология», / Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Шеховцева Т.Г. [И др.]. - Запорожье, 2019. - 169 с

В учебно-методическом пособии "Клиническая иммунология" изложены основы современных знаний по клинической иммунологии. Данная характеристика факторов резистентности специфического иммунитета, структуры и свойств антигенов, антител, рассмотрены вопросы иммуногенеза, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний и опухолей, иммунозависимого бесплодия и патологии внутренних органов.

УДК 616.31(097)

## Содержание

<b>Введение</b> .....	5
<b>Тема №1:</b> Структура и функции иммунной системы. Возрастная иммунология. Антигены главного комплекса гистосовместимости: структура и функции. Принципы функционирования иммунной системы, клинико-лабораторная оценка ее нарушений.....	6
<b>Тема №2:</b> Иммунология слизистых оболочек, местный иммунитет, иммунологи и процессы регенерации.....	56
<b>Тема №3:</b> Первичный иммунодефицит, приобретенный иммунодефицит. Первичный иммунодефицит.....	83
<b>Тема №4:</b> Аллергические заболевания та неотложные состояния.....	105
<b>Тема №5:</b> Иммунологические аспекты острых и хронических одонтогенных и неодонтогенных воспалительных процессов челюстно -лицевой области и профилактика их осложнений, СПИД и сифилис, туберкулез.....	124
<b>Тема №6:</b> Перспектива иммунотерапии в стоматологии.....	156
Перечень учебно-методической литературы.....	169

## **ВВЕДЕНИЕ**

Иммунология в наше время - это наука, которая бурно развивается. За последние годы накоплено огромное количество фактов, которые позволяют взглянуть по-новому на многие проблемы в биологии и медицине. Накопление новых знаний временем идет так быстро, что даже ученым трудно уследить за ними.

Клиническая иммунология собой прикладную дисциплину, которая, используя достижения фундаментальной иммунологии, позволяет добиться лучшего понимания механизмов болезненных состояний человека, улучшить их диагностику и лечение. Сейчас установлено, что в патогенезе огромного числа болезней участвуют иммунные механизмы, поэтому значение клинической иммунологии в медицинском образовании постепенно возрастает и играет важную роль в подготовке специалиста любого профиля. Сегодня ни у кого нету сомнений, что иммунология оказывает и будет вносить существенное внос в решение многих проблем здравоохранения.

**Тема №1: Структура и функции иммунной системы. Возрастная иммунология. Антигены главного комплекса гистосовместимости: структура и функции. Принципы функционирования иммунной системы, клинико-лабораторная оценка ее нарушений.**

Согласно общепринятому на сегодня определению, лизоцим, который содержится в различных секретах организма и обладает способностью разрушать грамположительные бактерии; низкая кислотность некоторых физиологических секретов, препятствующих колонизации организма различными микроорганизмами. Например, кислая рН мочи, влагалищного секрета, желудочного сока поддерживает способность противостоять патогенным микроорганизмам.

Следующим компонентом (звеном) врожденного иммунитета является клеточный, который включает мононуклеарные фагоциты (гранулоциты — эозинофилы, базофилы (периферической крови и тканевые, или тучные клетки), а также киллерные клетки — естественные (ЕК-клетки), просто киллерные (К-) и лимфокин активированные киллерные клетки (ЛАК-клетки).

Клетки системы мононуклеарных фагоцитов (моноцитарно-макрофагальной системы) выполняют в организме двоякую функцию. С одной стороны, они участвуют в непосредственной защите организма от чужеродных веществ, главным образом за счет фагоцитоза и антигенный материал для распознавания Т-лимфоцитам и продуцировать Дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки.

Клетки Лангерганса кожи и слизистых оболочек.

Все клетки иммунной системы развиваются из общего стволового предшественника в костном мозге, а затем – в местах вторичной дифференцировки.

Подсчитано, что суточная порция моноцитов, покидающих кровяное русло, в тканях распределяется следующим образом: 56,4% — печень; 14,9 — легкие; 7,6 — брюшная полость; 21,1% — другие ткани. Длительность жизни тканевых макрофагов от 40 до 60 суток.

Одной из основных особенностей тканевых макрофагов является наличие гранул

— лизосом диаметром 0,25—0,5 мкм, в которых содержатся следующие ферменты: кислые гидролазы, кислая фосфатаза, альфа-нафтилэстераза, кислая и другие эстеразы, липаза, катепсины, эластаза, лизоцим, миелопероксидаза, коллагеназа, а также катионные белки и лактоферрин. На своей поверхности тканевые макрофаги экспрессируют различные рецепторы, которые принимают участие в процессах адгезии, эндоцитоза, восприятия регуляторных воздействий, а также в межклеточном взаимодействии. В настоящее время доказано наличие на макрофагах рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов классов А, М, Е и разным субклассам иммуноглобулина G, различным лимфокинам, гормонам и регуляторным пептидам, а также ко многим компонентам комплемента — C3, C1q, C4b, C5b, C5a. На мембране зрелых макрофагов выявлены различные дифференцировочные хемотаксис макрофагов является целенаправленным, а ориентиром, определяющим

направление движения, служит хемотаксическое вещество — хемоаттрактант. К хемоаттрактантам относят фрагменты системы комплемента, глобулины сыворотки крови, интерферон, гиалуроновая кислота, активатор плазминогена, ингибиторы трипсиноподобных протеиназ и др. Саморегуляторный механизм воспаления заключается в том, что одновременно с хемотаксическим привлечением макрофагов в очаг воспаления и их иммобилизацией начинается накопление ингибиторов хемотаксиса и миграции макрофагов.

Весьма важной в регуляции гомеостаза является секреторная функция макрофагов. К секреторным продуктам макрофагов относятся ферменты (нейтральные протеазы и кислые гидролазы), компоненты комплемента ингибиторы ферментов, реактогенные метаболиты кислорода, биоактивные липиды (лейкотриены, факторы хемотаксиса для лейкоцитов).

Одной из основных функций тканевых макрофагов и, одновременно, чрезвычайно важным механизмом врожденного иммунитета является фагоцитоз — процесс поглощения чужеродного материала, его разрушение и выведение из организма. Клетками, ответственными за эту функцию, являются моноциты и нейтрофилы. Точнее, они являются главными клетками, осуществляющими процесс фагоцитоза.

Процесс завершеного фагоцитоза включает несколько этапов: 1) активацию фагоцитирующей клетки; 2) хемотаксис, т.е. ее продвижение по направлению к объекту, который вызвал ее активацию; 3) прикрепление к данному объекту (адгезия); 4) собственно заглаживание этого объекта; 5) переваривание, или процессинг, поглощенного объекта. При отсутствии последнего этапа фагоцитоз нарушается и носит название незавершеного. При этом фагоцитированные микроорганизмы выживают и могут длительно оставаться во вторичных лизосомах. После достаточно тесного прикрепления фагоцитирующей клетки к клетке-мишени (адгезии) она поглощает объект фагоцитоза. При этом образуется так называемая фагосома, или фагоцитарная вакуоль, которая формируется за счет мембраны фагоцитирующей клетки вокруг поглощаемой частицы. Такая фагосома продвигается внутри цитоплазмы клетки по направлению к лизосоме, и мембраны этих двух вакуолей сливаются в одну вакуоль — фаголизосому. После образования фаголизосомы начинается процесс переваривания поглощенного чужеродного материала. Содержимое лизосомальных гранул весьма важно для разрушения поглощенного материала и уничтожения микроорганизмов. Лизосомальные гранулы бывают двух типов: а) первичные, которые содержат много гидролитических ферментов, миелопероксидазу, лизоцим и катионные белки; б) вторичные (специфические), которых больше, чем первичных и которые содержат щелочную фосфатазу, лактоферрин и лизоцим. Содержимое первичных и вторичных гранул при разрушении клеток-фагоцитов может попадать в интерстициальное характеризуется повреждением тканей и воспалением.

(межуточное) пространство. Этот процесс называется экзоцитозом.

Вещества, содержащиеся в лизосомальных гранулах, могут разрушать чужеродные вещества двумя механизмами.

Первый из них — кислород-независимый механизм — включает гидролитические ферменты — протеиназы, катионные белки, лизоцим, который является мукопептидазой, спо-

собной разрушать пептидогликаны бактериальной клетки, и лактоферрин — белок, который активно связывает железо, необходимое для размножения бактерий.

Второй — кислородзависимый механизм разрушения микроорганизмов — осуществляется при участии миелопероксидазы, которая катализирует развитие токсического воздействия на различные микроорганизмы перекисями водорода; а также перекиси водорода, супероксидного аниона, синглетного кислорода и гидроксильных радикалов, атомарного хлора.

Кроме внутриклеточного разрушения поглощенных микроорганизмов, фагоцитирующие клетки, прежде всего тканевые макрофаги, способны секретировать большое количество цитокинов — биологически активных веществ, обладающих регуляторными и защитными свойствами. Прежде всего, к ним нужно отнести факторы, влияющие на клеточную дифференцировку и пролиферацию, например, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор. Далее следуют различные цитотоксические факторы, прежде всего, опухольнекротизирующий, или фактор некроза опухолей (ФНО). Следующий важнейший фактор — интерлейкин-1 (ИЛ-1; старое название — эндогенный пироген) синтезируется макрофагами и относится к факторам, которые имеют принципиально важное значение в развитии как специфических, так и неспецифических иммунных реакций. Далее к числу биологически активных веществ, обладающих защитным действием, относятся компоненты комплемента. И, наконец, такой фактор, как альфа-интерферон, который также важен как для поддержания неспецифических факторов защиты, так и развития специфического иммунного ответа. Характеристике различных цитокинов (про- и анти воспалительных) посвящен специальный раздел книги. Здесь же следует отметить, что рецептор к СЗв. Таким образом, если бактерии или какие-то чужеродные частицы имеют на своей поверхности комплемент, в частности активированный СЗ, то это будет способствовать более тесному взаимодействию фагоцитов с такими микроорганизмами или таким материалом. Сильными опсонинами являются также иммуноглобулины. Известно, что фагоцитирующие клетки имеют на своей поверхности рецептор к Fc-фрагменту IgG. Таким образом, взаимодействие микробов с иммуноглобулинами будет способствовать развитию так называемого опсонизирующего эффекта, после чего фагоцитирующим клеткам легче будет связываться через Fc-рецептор с такими подготовленными для поглощения чужеродными частицами. Наиболее селективными в этом процессе являются IgG1 и IgG3. Определенный вклад в опсонизацию микробов вносит IgA.

Еще одним веществом, которое усиливает фагоцитоз за счет опсонизации, является фибронектин — гликопротеин, который связывается с микроорганизмами, и к которому на поверхности нейтрофилов и макрофагов имеется рецептор, за счет чего происходит связывание микроорганизмов, обработанных фибронектином.

Способностью осуществлять опсониноподобный эффект обладают также лейкотриены и тафтсин, представляющий собой продукт расщепления молекулы IgG, обладающий способностью стимулировать хемотаксис и фагоцитарную активность.

В последние годы много внимания уделяется маннозосвязывающему белку и его роли в активации комплемента, опсонизации микроорганизмов и в усилении процессов фагоцитоза (о системе комплемента и феномене опсонизации подробнее речь пойдет ниже).

Эффекторные функции макрофагов не ограничиваются фагоцитозом и секрецией биологически активных веществ, а включают еще и способность оказывать повреждающее действие на различные клетки-мишени в клеточно-опосредованных реакциях иммунитета (спонтанной и антителозависимой цитотоксичности).

Результаты изучения иммунорегуляторной функции макрофага показывают, что возможности этой клетки не исчерпываются ролью "клетки-мусорщика" и "клетки тревоги", а включают ряд важных функций, благодаря которым антиген, макрофаг

расщепляет и перерабатывает (процессирует) его, а затем презентует (представляет) иммуногенный фрагмент антигена будет распознан Т-лимфоцитами. Процесс переработки Тканевые базофилы (тучные клетки). Они имеют много общего, по мнению некоторых авторов, относятся к одной клеточной системе и происходят из стволовой клетки костного мозга базофилы циркулируют в крови, где они составляют 0,1—1% лейкоцитов. Тканевые базофилы расположены преимущественно в слизистых оболочках и соединительной ткани, особенно вблизи сосудов. Наибольшее их количество находится в коже и ткани легких. Между тканевыми базофилами (тучными клетками) и базофилами периферической крови существует тесная функциональная связь. Замечено, что при снижении количества клеток одного типа число клеток другого типа увеличивается базофилы обоих типов являются основным депо гистамина, который содержится в них в специальных гранулах в комплексе с гепарином. Кроме гистамина и гепарина, в базофильных гранулоцитах и тканевых базофилах содержатся серотонин, медленно реагирующее вещество анафилаксии и факторы хемотаксиса нейтрофилов. Оба типа клеток обладают способностью к хемотаксису и фагоцитозу. Основной характерной особенностью этих клеток является наличие на их поверхности высоко аффинных рецепторов для Fc-фрагмента IgE. Вырабатывающиеся в организме IgE связываются с этими рецепторами и, при последующем попадании в организм специфического антигена, вступают с ним во взаимодействие. Эта реакция ИЛ-2.

По мнению большинства исследователей, роль ЕК-клеток в организме заключается в защите от развития опухолей, инфекционных заболеваний, что, по сути, является функцией иммунного надзора. До недавнего времени много внимания уделялось центральной роли Т-лимфоцитов в иммунном надзоре, особенно при развитии опухолевого процесса. Однако со временем было установлено, что участием лишь Т-клеток в реализации иммунного ответа нельзя объяснить устойчивость некоторых индивидов к развитию опухолей, а также инфекционных заболеваний, вызываемых многими микробными агентами. При анализе процессов, необходимых для развития Т-клеточной защиты как единственно возможной, становится очевидным, что одних только Т-клеток явно недостаточно. Поэтому многие ученые совершенно справедливо предполагали существование широко реагирующей системы, которая в состоянии практически немедленно отвечать на посторонние раздражители и частично контролировать их до тех пор, пока им в ответ не включится более адекватно и специфически отвечающая иммунная система. Естественный клеточный ап-



парат, состоящий из ЕК-клеток, макрофагов и полинуклеаров, наиболее соответствует системе, которая может играть важную роль в первичной иммунной защите. Активность каждого типа этих клеток зависит от разнообразия опухолевых клеток-мишеней, микробных и вирусных агентов, а также от конкретных условий той или иной ситуации.

Кроме киллингового эффекта, ЕК-клетки могут осуществлять и регуляторную функцию, выделяя при этом различные биологические активные вещества, такие, как альфа- и гамма-интерфероны, лимфотоксин. Позитивная регуляция ЕК-клеточной активности осуществляется интерфероном и ИЛ-2, а негативная — простагландином Е<sub>2</sub>, сывороточными ингибиторами протеиназ.

На мембране ЕК-клеток отсутствует Т-клеточный антигенраспознающий рецептор, но имеется рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов; это говорит о том, что ЕК-клетка может осуществлять антителозависимый клеточно-опосредованный киллинг. Кроме того, на поверхности ЕК-клеток есть специальный киллингактивирующий рецептор (КАР), с помощью которого ЕК-клетка распознает клетку-мишень. В последнее время получены доказательства того, что на поверхности ЕК-клеток имеются также киллинг ингибирующие рецепторы (КИР), которые, связываясь с соответствующим лигандом на поверхности клетки-мишени, не позволяют разрушить последнюю. Таким лигандом для всех ядродержащих клеток организма человека являются антигены.

Помимо К-клеток, в реакциях АЗКОЦ в качестве клеток-эффекторов могут выступать моноциты и макрофаги, нейтрофилы, ЕК-клетки, а также эозинофилы. Участие К-клеток в реакциях АЗКОЦ сводится к разрушению клеток-мишеней, адсорбированных на своей поверхности IgG. Взаимодействие между связанными с клетками-мишенями иммуноглобулинами и Fc-рецептором К-клеток служит пусковым механизмом цитолитического процесса. К-клеточный механизм обладает очень высокой чувствительностью. В оптимальных условиях достаточно несколько сотен молекул антител на клетку-мишень, чтобы вызвать лизис. Одна К-клетка способна последовательно разрушить несколько клеток-мишеней.

В последнее время получены данные, согласно которым К-клетки принимают участие в развитии ряда аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, гломерулонефрита, хронического гепатита. К-клетки больных хроническим гепатитом обладают способностью уничтожать изолированные гепатоциты. Установлена важная роль К-клеток при сальмонеллезе, дизентерии, онкологических заболеваниях и в реакции отторжения трансплантата. Эти данные легли в основу выделения особого типа иммунологических реакций, опосредованных антителами и К-клетками.

И, наконец, в механизмах врожденного (естественного) иммунитета участвуют лимфоки-нактивированные киллерные — ЛАК-клетки. К ним относятся обычные лимфоциты, которые были активированы под влиянием ИЛ-2 и приобрели способность осуществлять киллинговый эффект.

Следующим важным компонентом (звеном) врожденного (естественного) иммунитета является гуморальный. Давно известно, что нормальная интактная сыворотка крови спо-

собна убивать и лизировать многие грамотрицательные бактерии. Это объясняют в первую очередь присутствием в сыворотке так называемых естественных антител. Эти антигеном.

Более подробно механизм противовирусного действия интерферонов описан в соответствующей главе.

Интерфероны усиливают активность Т-клеток, макрофагов, цитотоксическую активность естественных киллерных клеток.

Еще одним фактором, который определяет антимикробную гуморальную активность, является лактоферрин. Это белок, обладающий способностью связывать железо, необходимое для метаболизма бактериальной клетки. Подобным образом "работает" и трансферин — сывороточный бета-глобулин, который содержится в фагоцитах.

В слюне и материнском (грудном) молоке имеется также лактопероксидаза, механизм действия которой подобен миелопероксидазе, являющейся микробицидным агентом. И, наконец, лизоцим (мурамидаза), который имеется не только в клетках, но и в жидких средах организма — слезах, слюне, назальном секрете и др., и, как известно, обладает большой активностью по отношению к различным бактериям. К недостаткам врожденного (естественного) иммунитета можно отнести следующие обстоятельства: 1) при попадании в организм чужеродного агента ему противостоят сразу все факторы врожденного иммунитета, что порой неадекватно и дает много побочных эффектов; 2) факторы врожденного иммунитета не обладают способностью приспосабливаться к особенностям возбудителя, распознавать его и поэтому нет тонкой специфики при реагировании; 3) не остается иммунологической памяти.

## СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента — одна из важнейших защитных систем организма, относящихся к неспецифическим факторам резистентности. Основной функцией системы комплемента является опсонизирующая, которая характеризуется выделением сразу вслед за активацией системы комплемента опсонизирующих компонентов, которые покрывают патогенные организмы или иммунные комплексы, усиливая при этом процесс фагоцитоза.

Второй важной функцией системы комплемента является участие в воспалительных реакциях. Доказано, например, что некоторые активированные компоненты комплемента приводят к выделению из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофильных гранулоцитов крови биологически активных веществ, в том числе гистамина, который стимулирует воспалительную реакцию.

Третья важная функция системы комплемента — цитотоксическая, или литическая. Известно, что в конечной стадии активации системы комплемента образуется так называемый антигенов в присутствии специфических антител, были получены еще в конце XIX века. В дальнейшем были выявлены и другие биологические функции этого фактора, который позднее назвали комплементом, в частности активация фагоцитоза за счет опсонизации, освобождение из гранул тканевых базофилов (тучных клеток) таких биологически

активных аминов как антигенов и активаторами его могут выступать бактериальные полисахариды, липополисахариды, вирусы, вирусные частицы на поверхности клеточных мембран, опухолевые клетки, паразиты, а также агрегированные иммуноглобулины.

Таким образом, альтернативный путь активации системы комплемента является своего рода "скорой помощью", которая включается в работу сразу же после попадания чужеродных агентов в организм, требующий немедленной защиты до того, как образуются специфические иммуноглобулины и специфические иммунные комплексы. Пропердиновая система, участвующая в активации первых этапов альтернативного пути, представлена в организме группой белков, имеющих буквенное обозначение,— факторами D и В. Фактор D находится в сыворотке крови в виде активного фермента, субстратом для которого является фактор В. Расщепление последнего под влиянием фактора D сопровождается образованием активного фрагмента — фактора Вb. Однако фактор D не оказывает протеолитического воздействия на неактивный фактор В, а способен осуществлять его протеолиз только после связывания фактора В с активированным фрагментом комплемента C3b. Последний образуется в организме в результате перманентного медленного, но обязательного расщепления C3. Только после связывания активированного C3b комплемента, имеющегося в организме в небольшом количестве, с фактором В, фактор D может оказать протеолитическое воздействие на образовавшийся комплекс. При этом фактор В расщепляется на Va, переходящий в растворенное состояние, и Вb, который в комплексе с C3b приобретает свойства фермента, получившего название конвертазы 3-го компонента комплемента альтернативного пути активации. Таким образом, в организме существуют две C3-конвертазы: одна для классического пути активации — C4b2a, другая для альтернативного пути — C3bBb. Поскольку этот белок неустойчив, то белок пропердин (P), соединяясь с C3bBb, стабилизирует этот комплекс и обеспечивает его длительное функционирование по отношению к C3 альтернативного пути активации. PC3bBb активирует C3 с последующим образованием C5-конвертазы и далее идет сборка мембраноатакующего комплекса (МАК). Активация терминальных компонентов комплемента при сборке МАК происходит так же, как и по классическому пути активации комплемента.

Следует еще раз упомянуть о регуляторных механизмах, имеющихся в системе комплемента и контролирующих механизмы активации. Прежде всего, это C1-ингибитор. Он относится к плазменным альфа-2-глобулинам и обладает способностью подавлять ферментативную активность активированного C1 комплемента путем диссоциации его на первоначальные субкомпоненты Clq, Clr и Cls. Кроме того, C1-ингибитор обладает способностью подавлять функцию плазмина, калликреина, активированного фактора Хагемана. Известно, что недостаточность C1-ингибитора приводит к развитию врожденного ангионевротического отека. К регуляторным компонентам комплемента относится также фактор I (или C3b-инактиватор), который представляет собой инактиватор активированного C3b комплемента. Это сывороточный фрагмент, который расщепляет C3b на неактивные продукты— C3c и C3d. Следующий инактиватор назван фактором H. Он представляет собой бета-1-глобулин, который функционирует вместе с фактором I. Действие его направлено на отщепление альфа-цепи от C3b, что приводит к потере ферментативной активности C3 и переводит его в неактивное состояние C3bi. Существуют еще и так

называемые инактиваторы анафилотоксинов, которые представляют собой альфа-глобулины. Их механизм действия сводится к ферментативному разрушению биологической активности C3a, C4a и C5a.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Из приведенных выше данных видно, что активация системы комплемента приводит к образованию большого количества биологически активных компонентов. Какие же они? На схеме представлены этапы активации комплемента по классическому и альтернативному пути и приведены ее основные биологические последствия.

Прежде всего, следует упомянуть о биологически активных компонентах, которые образуются при расщеплении C3 и C5. Они являются анафилотоксинами и приводят к высвобождению вазоактивных аминов, прежде всего гистамина, из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофильных гранулоцитов крови. В свою очередь это сопровождается сокращением гладкой мускулатуры и усилением сосудистой проницаемости. Интересно, что C3a и C5a обладают способностью вызывать сокращения гладкой мускулатуры и повышать проницаемость капилляров непосредственно, без предварительного разрушения базофилов обоих типов, т. е. в данной ситуации проявляется двоякий эффект действия C3a и C5a — прямой и опосредованный через тканевые базофилы и базофильные гранулоциты. C3a способен функционировать как иммунорегуляторная молекула, демонстрируя иммунодепрессивную активность как в антигенспецифичном, так и в митогениндуцированном иммуноглобулиновом синтезе. C5a способен: 1) выступать в роли хемотаксического фактора, вызывая миграцию нейтрофилов по направлению к месту его высвобождения; 2) индуцировать прикрепление нейтрофилов к эндотелию сосудов и друг к другу и, таким образом, приводить к нейтропении; 3) активировать нейтрофилы, вызывая в них развитие дыхательного взрыва и дегрануляцию; 4) стимулировать продукцию нейтрофилами лейкотриенов. Несмотря на потерю своей анафилактической активности под влиянием инактиватора анафилотоксинов, C5a все же продолжает сохранять хемотаксическую активность и способность активировать нейтрофилы.

Следующий биологически активный компонент — C3b. Его образование и покрытие им клеток-мишеней является одним из наиболее важных этапов активации системы комплемента. Кроме того, C3b играет важнейшую роль в активации альтернативного пути системы комплемента, а также в явлениях опсонизации. Наличие на поверхности фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, В-клеток, базофилов, макрофагов и эритроцитов) рецептора к C3b усиливает их прикрепление к опсонизированным бактериям и активирует процесс поглощения. Такое более тесное прикрепление C3b-связанных клеток, или иммунных комплексов, к фагоцитирующим клеткам, получило название феномена иммунного прикрепления.

Фактор C3e, образующийся при расщеплении фактора C3b, обладает способностью вызывать миграцию нейтрофилов из костного мозга, и в таком случае быть причиной лейкоцитоза.

Необходимо упомянуть о существовании так называемого С3-нефритического фактора, который представляет собой антитела против активированного С3bBb, т. е. С3-эстеразы альтернативного пути активации комплемента. Эти антитела, связываясь с С3-эстеразой, приводят к развитию гипокомплементемии, особенно у больных с ангиокапиллярным гломерулонефритом.

Среди биологически активных компонентов комплемента следует отметить комплекс С5b67, обладающий хемотаксической активностью. Однако в организме он быстро разрушается, поэтому нельзя утверждать, что этот хемотаксический эффект играет важную роль.

Следующий компонент комплемента — С4, продукты его расщепления выполняют важную биологическую функцию. Так, его субкомпонент С4b остается на мембране клетки-мишени, на которой происходит активация системы комплемента, и откладывается вблизи от активированного С1. Эти два компонента

комплемента — С1 и С4 — обладают способностью связывать антигена. Накопление же мелкодисперсных иммунных комплексов на базальных мембранах микроциркуляторного русла создает условия для длительной активации системы комплемента, приводит к отложению иммунных комплексов на мембранах и развитию воспаления.

В заключении раздела о системе комплемента следует более подробно охарактеризовать механизмы опсонизации, учитывая исключительно важное значение этого процесса в защитных реакциях организма.

Термин "опсонизация" означает процесс присоединения к микроорганизму различных молекул, выступающих впоследствии в роли лигандов (контррецепторов), к которым прикрепляются мононуклеарные клетки, имеющие на своей поверхности рецепторы к этим лигандам. Впервые процесс опсонизации был описан Райтом и Дугласом в 1903 г., однако, долгие годы его молекулярные основы оставались неизвестными. В настоящее время этот процесс представляется довольно сложным, в нем участвуют, по меньшей мере, две большие группы опсонов; 1) молекулы некоторых иммуноглобулинов; 2) 3-й компонент комплемента (С3).

На сегодняшний день описаны несколько рецепторов на фагоцитирующих клетках, которые способны связываться с Fc-фрагментами иммуноглобулинов. Так, например, Fc-гамма-R1 -рецептор на мононуклеарных клетках связывается с IgG<sub>1</sub>, G<sub>3</sub> и G<sub>4</sub>. Другой рецептор — Fc-гамма-R<sub>2</sub>; с низкой афинностью имеется на многих типах клеток, включая нейтрофилы; он распознает IgG<sub>3</sub>, и G<sub>4</sub> и связывается с ними. Имеется также рецептор Fc-гамма-R<sub>3</sub>. Он также отличается низкой афинностью, выявляется на нейтрофилах и макрофагах, взаимодействует с Fc-фрагментом IgG<sub>1</sub>, и G<sub>3</sub>. Недавно был описан Fc-альфа-рецептор для IgA. По имеющимся данным этот рецептор может связываться с Fc-фрагментом IgA<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>.

Таким образом, первая большая группа опсонов — это молекулы иммуноглобулинов, прежде всего IgG и его изотипов, а также IgA.

Другая большая группа молекул опсоинов представлена С3 компонентом комплемента. В настоящее время описано, по крайней мере, три рецептора к С3, имеющиеся на мембране различных клеток, — CR<sub>1</sub>, CR<sub>2</sub>, и CR<sub>3</sub>. Доказано, что CR<sub>1</sub> связывается с активированным С3 (С3b); CR<sub>2</sub>, с С3d, а CR<sub>3</sub> — с инактивированным С3 (С3bi). Но во всех случаях такое связывание приводит к усилению фагоцитоза опсонизированных микроорганизмов. Сложные взаимодействия между всеми этими опсоинами и соответствующими им рецепторами на клетках представляют собой главный защитный механизм, который играет важнейшую роль в антимикробном иммунитете. Антитела и комплемент проявляют как индивидуальную защиту, так и действуют синергически, дополняя друг друга и в некоторых случаях компенсируя недостаточность друг друга.

Рецепторы к С3 на мембране различных клеток человека

Тип клеток	рецептор		
	CR <sub>1</sub>	CR <sub>2</sub>	CR <sub>3</sub>
Эритроциты	+	-	-
моноциты	+	-	+
эозинофилы	+	-	-
нейтрофилы	+	-	+
Эпителиальные	+	-	-
В-лимфоциты	+	+	+

Кроме описанных выше механизмов опсонизации в последние годы открыт еще один, способствующий этому процессу. Он имеет отношение к маннозо связывающему белку. Установлено, что маннозо связывающий белок является кальций зависимым лектином, который секретируется печенью некоторых видов животных, в том числе и человека. При полимеризации, по структуре он начинает напоминать первый субкомпонент системы комплемента — С1q. Подобно С1q, маннозо связывающий белок способен взаимодействовать с С1г и С1s комплемента и активировать классический путь активации комплемента независимо от присутствия антител. Происходит это следующим образом: на мембране довольно большого количества различных инфекционных агентов, в том числе грамотрицательных бактерий, микобактерий, грибов, имеются манноза и N-ацетилглюкозаминогликаны, к которым этот маннозо связывающий белок за счет своей углеводородной группы может присоединяться. Кроме того, он может присоединяться и к

сальмонеллам, на поверхности, которых также есть манноза. Присоединившись к указанным инфекционным агентам, маннозо связывающий белок, который, как указано выше, структурно напоминает C1q, присоединяет C1g и C1s и таким образом запускает классический путь активации комплемента, что в конце концов приводит к опсонизации тех бактерий, к которым он присоединился.

В настоящее время считается, что активация классического пути комплемента за счет маннозо связывающего белка представляет собой яркий пример неспецифических факторов защиты иммунной системы, в отсутствие которых могут развиваться различного рода нарушения в защитных реакциях организма. Например, в раннем послеродовом периоде, после того, как количество материнских иммуноглобулинов в организме ребенка начинает снижаться, он становится подверженным различного рода инфекциям. У него в организме имеется недостаточный репертуар (набор) антител и сравнительно низкий уровень IgG, являющегося, как известно, опсоином и тем иммуноглобулином, который способен активировать систему комплемента и усилить опсонический эффект. Если в этот период у ребенка будет еще и снижен уровень маннозо связывающего белка, что явится дополнительным фактором риска, то у большинства таких детей возможно развитие различного рода инфекционных осложнений (средний отит, воспаление верхних дыхательных путей и др.), особенно в возрасте от 6 месяцев до 2 лет. Вполне возможно, что после этого транзитного периода повышенной чувствительности к инфекционным агентам в организме ребенка появится достаточный репертуар зрелых антител, которые будут способны осуществить опсонический эффект. Тогда эффективность этих опсонических механизмов настолько повысится, что частота инфекционных осложнений у данного конкретного ребенка будет снижаться. Существует еще один первичный дефект в иммунной системе (конкретно в системе комплемента), который, даже, несмотря на наличие в достаточном количестве опсонизирующих молекул иммуноглобулинов и маннозо связывающего белка, будет проявляться у детей большей частотой инфекционных осложнений. Такой дефект выявлен приблизительно у 8% людей белой расы в виде недостаточности двух из четырех возможных функционирующих генов C4 комплемента, а стало быть недостаточности классического пути активации комплемента. Установлено, что продукты генного локуса C4b функционально работают в четыре раза активнее, чем белки, ассоциирующиеся с генным локусом C4a. Исходя из этого, гомозиготный дефицит по белковым продуктам C4b локусов будет реализовываться у детей в виде различных инфекционных осложнений, прежде всего бактериального менингита.

Существуют две гипотезы, объясняющие причины низкой сывороточной концентрации маннозо связывающего белка. Согласно одной из них, нормальный белок синтезируется, однако в низких количествах, что связано с ненормальным контролем экспрессии гена маннозо связывающего белка. В соответствии со второй гипотезой, цитокины, как ИЛ-1 и ИЛ-6.

К антигенам следует отнести вещества, обладающие двумя основными свойствами: 1) иммуногенностью — способностью индуцировать специфические антигены, не обладающие иммуногенностью, носят название гаптенов. Гаптены сами по себе не способны индуцировать развитие иммунного ответа, продукцию иммунных лимфоцитов или антител,

но они способны с ними реагировать. Кроме того, гаптены, представляющие собой молекулы с малой молекулярной массой, за счет небольших размеров не способны вызывать иммунный ответ, однако при соединении с большой белковой молекулой (которая в данном случае называется носителем) они приобретают иммуногенные свойства. Носителями таких молекул могут быть альбумины, глобулины или синтетические пол и пептиды.

Следующее понятие, которое необходимо расшифровать — это *антигенная детерминанта*) — это место на антигене или внутри него, которое специфически реагирует с антителом. Таким образом, эпитоп определяет специфичность молекулы и индуцирует антительный ответ. Обычно эпитопы чрезвычайно малы по размерам составляют 4—5 аминокислотных или моносахаридных остатка. антигена является одним из основных условий, определяющих его иммуногенность. По степени чужеродности различают аутологичные, сингенные, аллогенные и ксеногенные антигены; кроме того, существуют так называемые секвестрированные антигены, которые находятся за барьерами организма (гематоэнцефалическим, гематоофтальмическим и т. д.). Если такие антигены через поврежденные барьеры попадают в периферическую кровь, то они оказываются чужеродными для иммунной системы и развивается иммунный ответ. В случае нарушения гематоэнцефалического барьера такой иммунный ответ развивается против антигенов центральной нервной системы, а при нарушении гематоофтальмического барьера — против антигенов органа зрения, что приводит к развитию симпатического воспаления. Если нарушается гематотестикулярный барьер, возможен иммунный ответ в виде аутоиммунного поражения тканей яичка и т. д.

Очень важной характеристикой для иммуногена (антигена) является его химический состав. Большинство иммуногенов — это белки, построенные из блоков, в которые входят аминокислоты, являющиеся сильными антигенами. Эти белки могут обладать различными эпитопами, которые вносят различную специфичность в молекулу белка. Компоненты бактериальных клеток и клеток млекопитающих также являются сильными иммуногенами. Достаточно сильной иммуногенностью отличаются липопотеины, являющиеся частью мембраны многих клеток.

Большинство полисахаридов представляют собой гаптены или неполные иммуногены вследствие того, что не обладают достаточным химическим различием, а так же, как правило, очень быстро разрушаются после попадания в организм. Однако полисахариды все же могут быть иммуногенами, например очищенные полисахаридные субстанции из пневмококковых капсул могут индуцировать развитие протективного иммунного ответа.

Иммуногенность гликопротеинов известна и может быть продемонстрирована наличием антител к антигенам групп крови.

Полипептиды также могут обладать слабыми иммуногенными свойствами. К таким полипептидам можно отнести, например, гормоны роста, инсулин.

Нуклеиновые кислоты, как правило, не являются иммуногенами, однако при некоторых условиях, в частности при преобразовании в цепи, они могут выступать как иммуногены.



Нуклеопротеины — более сильные иммуногены, потому что в них нуклеиновые кислоты соединены с белком. Известно, например, что у больных системной красной волчанкой часто продуцируются антитела к нуклеопротеинам.

Липиды, так же, как и нуклеиновые кислоты, не являются иммуногенами, хотя некоторые из них могут функционировать как гаптены, например кардиолипин.

Влияние молекулярной массы, размера молекулы на иммуногенность можно охарактеризовать следующим образом: чем больше размер молекулы, тем выше ее иммуногенные свойства, хотя возможны исключения.

Как правило, молекулы с массой менее  $5 \cdot 10^5$  D не являются иммуногенами.

Почему так важен размер молекулы для ее иммуногенности? Во-первых, пропорционально увеличению размеров молекул белка увеличивается количество эпитопов. Во-вторых, более крупные по размерам молекулы подвергаются более активному фагоцитированию, а значит, в дальнейшем процессируются макрофагами и на них более активно вырабатываются антитела. В свою очередь, растворимые антигены и антигены с малой молекулярной массой имеют низкую иммуногенность, они не могут быть процессированы фагоцитами и не может быть представлена информация об этих молекулах для последующего развития иммунного ответа.

Говоря об иммуногенности того или иного вещества, необходимо упомянуть об адьювантах.

*Адьюванты* — это субстанции, которые индуцируют неспецифическую стимуляцию иммунного ответа за счет усиления иммуногенных молекул без изменения их химических свойств. Механизмы, с помощью которых адьюванты опосредуют их биологический эффект, пока точно не известны. Возможно, их воздействие воспринимается иммунной системой как сигнал об опасности с мобилизацией белков острой фазы. Одним из классических примеров адьювантов является полный адьювант Фрейнда, который состоит из убитых микобактерий, взвешенных в масле.

Характеризуя антигенность, т. е. способность антигенов связываться с иммуноглобулинами (антителами) с образованием иммунных комплексов, следует рассмотреть понятия *аффинитета* и *авидности*. *Аффинитет* — это степень соответствия, определяющая прочность связи между эпитопом и антигенсвязывающим сайтом, или местами молекулы антитела, которое выработалось по отношению к этому эпитопу (антигенной детерминанте). Чем ближе это соответствие, тем интенсивнее нековалентные силы между ними (гидрофобные, электростатические и др.), и тем выше аффинитет.

*Авидность* — суммарная сила, с которой связываются между собой сложные антигенные молекулы со всей той популяцией антител, которые выработались на все эпитопы (антигенные детерминанты), имеющиеся на этой антигенной молекуле. Авидность зависит как от аффинности, так и от числа активных центров на молекулу антигена.

Важным свойством антигенности является специфичность антигенов — те особенности, благодаря которым они отличаются друг от друга. Различают следующие виды антигенной специфичности. Видовая специфичность обеспечивает отличие представителей одного вида организмов от особей другого вида. Примером групповой специфичности могут служить антигены групп крови человека. Стадио-специфичность обусловлена антигенными различиями между клетками, находящимися на разных стадиях дифференцировки. Примером органной специфичности может быть тироглобулин, а тканевой — основной белок миелина, а также другие антигены. Кроме того, существует еще так называемая органоидная специфичность антигенов — отражающая антигенные различия между отдельными клеточными органоидами — ядрами, митохондриями, микросомами.

Различают также гетерогенные, или перекрестно реагирующие, антигены, которые по своей специфичности являются общими для различных видов организмов. Примером служит антиген может вызвать иммунологическую реакцию против клеток, пораженных вирусом, что приводит к развитию иммунопатологического процесса. Введенные совместно, многие антигены, независимо друг от друга, вызывают продуцируемыми ими иммуноглобулинами.

Клеточный специфический иммунитет представлен популяцией Т-лимфоцитов, среди которых выделяют хелперы, киллеры и супрессоры.

Особенности специфического иммунитета состоят в том, что Т- и В-лимфоциты снабжены специальными инструментами — антиген-распознающими рецепторами, с помощью которых осуществляется процесс распознавания антигена, дифференцировки (отличия) своего (self) от чужого (non-self). Затем, при необходимости, включаются механизмы продукции антител — иммуноглобулинов или Т-лимфоцитов-киллеров, обладающих тонкой спецификой по отношению к антигенам, вызвавшим их образование. И, наконец, по мере стихания иммунной реакции остается специфическая иммунологическая память, существование которой позволяет иммунной системе намного быстрее среагировать при повторном попадании в организм уже "знакомом" антигена.

Оба вида иммунитета — врожденный и приобретенный — очень тесно взаимодействуют и во многом дополняют и поддерживают работу друг друга. На схеме представлены факторы врожденного и приобретенного иммунитета и показаны механизмы их взаимодействия.

## ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО (АДАПТИВНОГО) ИММУНИТЕТА

Органы иммунной системы, обеспечивающие приобретенный иммунитет, делят на два типа: центральные (первичные) и периферические (вторичные).

К центральным органам иммунитета относятся вилочковая железа (антиген (точнее, одну детерминанту (эпитоп)).

Таким образом, специальными органами, где происходит дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток, служат: для Т-лимфоцитов — тимус, для В-лимфоцитов — в эмбриональном периоде — печень, во взрослом организме — костный мозг.

Различают следующие основные этапы развития и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов.

*Первый этап* — продуцирование большого числа Т- и В-лимфоцитов, обладающих специфичностью к различным антигенам (в том числе и к антигенам собственного организма). Этот этап имеет две важные стадии:

1. Стадию раннего предшественника, когда на поверхности будущего В лимфоцита появляется суррогатная L-цепь иммуноглобулина, а на поверхности будущего Т-лимфоцита — ГП-33 (один из элементов ТАГРР);
2. Стадию незрелого предшественника, когда на В-лимфоцитах появляется молекула иммуноглобулина или ВГРАР, а на поверхности Т-лимфоцита — ТАГРР с альфа-, бета- или гамма-, дельта-цепями.

*Второй этап* — элиминация из громадного количества зрелых предшественников тех клеток, которые являются реактивными по отношению к собственным антигенам. В результате такого "обучения" иммунной системы развивается состояние толерантности.

Третий этап — дозревание оставшихся лимфоидных клеток и превращение их в зрелые покоящиеся Т- и В-лимфоциты, способные реагировать на чужеродные антигены.

Далее более подробно рассматриваются морфологические и функциональные свойства двух основных популяций лимфоцитов, реализующих приобретенный (специфический) иммунитет.

## Т-ЛИМФОЦИТЫ

Как упоминалось выше, часть иммунологически незрелых стволовых клеток мигрирует из костного мозга в вилочковую железу (тимус), где под влиянием тимического микроокружения, прежде всего эпителиальных клеток и гормонов тимуса, созревают до иммунокомпетентных Т-лимфоцитов. Созревание тимоцитов (незрелых лимфоцитов, попавших в тимус из костного мозга) происходит последовательно, по мере их перемещения из коркового слоя железы в мозговое вещество, т. е. из наружного слоя тимуса во внутренний. У эмбриона человека тимус закладывается на 6-й неделе гестации и представляет собой эпителиальные клетки, окруженные мезенхимальной тканью. Лимфоидные клетки начинают определяться в тимусе человека на 13—14-й гестационной неделе. тимус — источник Т-лимфоцитов; подсчитано, что у крыс массой 100 г он продуцирует за 1 ч ~ 20 млн. лимфоцитов.

Созревает тимус к 12—15 годам, после чего начинается так называемая физиологическая инволюция: уменьшается зона коркового вещества, снижается тимопоэз, продукция гормонов тимуса. Кроме возрастной, физиологической, необратимой инволюции различают еще акцидентальную, обратимую, инволюцию тимуса, которая может развиваться в любом возрасте (особенно это важно в младшем детском возрасте) под влиянием различ-

ных стрессовых воздействий (психоэмоциональных, экологических, лекарственных и др.). Возрастная, также как и акцидентальная инволюция тимуса могут быть причиной развития вторичной иммунологической недостаточности.

Тимус продуцирует гормоны, из них наиболее изучены следующие:

1. Тимозин (фракция 5) содержит около 30 термостабильных полипептидов с различной молекулярной массой. По миграционным свойствам разделен на 3 класса: 1) альфа-тимозины — альфа-1, альфа-5 и альфа-7 (изоэлектр. точка —  $< 5,5$ ); 2) бета-тимозины — бета-3 и бета-4 ( $5,5—7,0$ ); 3) гамма-тимозины ( $> 7,0$ ).

Таким образом, тимозин 5 включает: а) продукты разрушения тимоцитов; б) лимфокины, продуцируемые тимоцитами; в) истинные гормоны, продуцируемые эпителиальными клетками тимуса — альфа-1, 5, 7- и бета-3, 4-полипептиды.

Тимозин 5 восстанавливает иммунный ответ, усиливает лимфоцитопоез, вызывает лимфоцитоз, стимулирует антителообразование, противоопухолевый иммунитет, функцию Т-хелперов, супрессоров и киллеров. Тимозин, в отличие от других активных веществ тимуса, повышает уровень цГМФ и не влияет на цАМФ.

2. Тимопоэтин — I и II - различаются по двум аминокислотным остаткам. Активный центр тимопоэтина — пептид, соответствующий 20—41-й позициям аминокислот. Синтезирован минимальный фрагмент (32—36-я позиции аминокислот), сохраняющий активность тимопоэтина, — TP5. Под влиянием тимопоэтина в претимических лимфоцитах повышается уровень цАМФ, а в периферических — цГМФ. На В-клетки гормон не действует. Тимопоэтин — иммуномодулятор, поскольку способен стимулировать и угнетать иммунные реакции. Видимо, для проявления биоактивности тимопоэтина необходимы еще какие-то вещества тимической природы, поскольку он не восстанавливает иммунокомпетентность неонатально тимэктомированных животных.

3. Тимический гуморальный фактор (ТГФ) — термолабильный полипептид, массой  $3,2 \cdot 10^3 D$ , имеет 31 аминокислотный остаток. Стимулирует Т-систему: реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), реакцию бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин (КонА), миграцию Т-клеток, отменяет вастинг-синдром у тимэктомированных животных, усиливает Т-киллеры и Т-хелперы. Клетка-мишень для него — Т-лимфоцит. Механизм действия типичный для пептидных гормонов — через аденилатциклазную систему.

4. Тимулин, или сывороточный тимический фактор (СТФ), — выделен из сыворотки крови; молекулярная масса —  $8,57 \cdot 10^2 D$ . Получен синтетический аналог. У человека постоянный уровень СТФ держится до 20 лет, затем начинает снижаться и к 50 годам исчезает. Нужен цинк для его синтеза. В сыворотке крови есть специальный белок-носитель для СТФ (похож на альбумин или преальбумин). Участвует в дифференцировке как претимических, так и посттимических лимфоцитов; *in vitro* стимулирует образование Т-супрессоров и Т-хелперов.

Итак, общим для всех перечисленных гормонов тимуса является их участие в процессах дифференцировки Т-лимфоцитов, возможно, на разных его этапах.

Группой украинских ученых во главе с И. А. Безвершенко из тимуса выделено так называемое лимфоцитозстимулирующее вещество (ЛСВ) — низкомолекулярный неполипептидный фактор. Состоит из 2 групп веществ с молекулярной массой  $6\text{—}7\cdot 10^2\text{D}$  и  $1,5\text{—}2\cdot 10^2\text{D}$ . ЛСВ обнаружен в 5-й фракции, поскольку он не осаждается аммония сульфатом. Основная функция ЛСВ — индукция пролиферации Т-лимфоцитов, как в тимусе, так и на периферии; активация репаративной регенерации Т-лимфоцитов (увеличение количества Т-клеток в тимусе) и повышение их миграции в селезенку и лимфатические узлы. Под влиянием ЛСВ образуются все классы Т-лимфоцитов — киллеры, супрессоры и хелперы. Эффект — дозозависимый. Малые дозы стимулируют, большие — угнетают. Ингибиция идет за счет увеличения числа Т-лимфоцитов-супрессоров. Это свойство ЛСВ — усиливать функцию Т-лимфоцитов-супрессоров — легло в основу механизма действия препарата "Вилозен", полученного в Украине из ЛСВ и используемого при лечении аллергических заболеваний для подавления продукции реактивных (IgE) антител.

После окончания этапа антигеннезависимой дифференцировки в тимусе покоящиеся зрелые Т-лимфоциты, готовые к встрече с антигеном, через кровоток расселяются в определенных областях периферической лимфатической системы. Эти места получили название тимусзависимых зон (Т-зон) вторичных лимфоидных органов. К ним относятся паракортикальная зона лимфатических узлов, богатая посткапиллярными венулами, обеспечивающими рециркуляцию лимфоцитов, а также периартериальные муфты лимфатических фолликулов селезенки (белая пульпа).

Как уже упоминалось, на поверхности всех Т-лимфоцитов имеется специальный инструмент, с помощью которого происходит распознавание чужеродного материала — Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (ТАГРР).

Этот рецептор представляет собой гетеродимер, состоящий из двух полипептидных цепей. Большая часть каждой из двух цепей рецептора находится вне клетки и свернута в виде двух доменов — переменного (V) и константного (C). Большинство Т-лимфоцитов несет рецепторы, состоящие из альфа- и бета-цепей). Иногда такие Т-лимфоциты называют "альфа-бета-Т-лимфоциты". Именно переменный домен обеспечивает существование огромного числа рецепторов разной специфичности, позволяющего распознать любой чужеродный материал попавший в организм. Обязательным условием является наличие на одном Т-лимфоците рецептора (точнее, рецепторов), способного распознать только один антиген. Уже после распознавания для реализации полноценного иммунного ответа такой Т-лимфоцит подвергается пролиферации (делению), в результате чего из одного Т-лимфоцита образуется целый антиген альфа-, бета-цепей внутри клетки, запуская процесс ее активации с последующей пролиферацией. Таким образом, ТАГРР представляет собой комплекс, состоящий из альфа-, бета-цепей и молекулы CD3, включающей пять мембранных белков, и весь этот комплекс следует рассматривать как единую функциональную структуру. В соответствии с международной классификацией все основные антигенные маркеры лимфоцитов и других клеток иммунной системы сведены в группу и обозначены

как кластеры дифференцировки, или CD (cluster of differentiation). Набор различных CD на поверхности отдельной клетки составляет ее фенотип (поверхностную характеристику).

Суммируя выше изложенное, можно отметить следующее:

1. На мембране зрелых покоящихся Т-лимфоцитов имеется ТАГРР с определенной антигенной специфичностью, не зависящей от того, встречался ли ранее организм с данным антигеном или нет;
2. Встреча Т-лимфоцита со специфическим антигеном включает новый этап в жизни Т-лимфоцита — этап антигензависимой дифференцировки (в отличие от антигеннезависимой, которая прошла в тимусе);
3. Распознавание специфического антигена приводит к активации Т-лимфоцита и последующей его пролиферации, заканчивающейся появлением в организме большого количества (клона) Т-лимфоцитов определенной специфичности, способной реализовывать иммунный ответ.

Процесс распознавания чужеродного материала Т-лимфоцитом своеобразный, и отличается от процесса распознавания В-лимфоцитом. Для распознавания крупной чужеродной (бактериальная, вирусная и другие клетки) или аутологичной структуры Т-лимфоцитам необходим промежуточный этап, на котором макрофаг или другая антигенпредставляющая клетка специальным образом "подготавливает" чужеродный материал для распознавания. Этот процесс подготовки носит название процессинга (переваривания) и заключается в ферментативном расщеплении поглощенного макрофагом чужеродного материала. Образующиеся в результате процессинга отдельные блоки, или пептиды, представляют собой определенной длины аминокислотные остатки — эпитопы чужеродного антигена. Именно эти пептиды и способны распознавать Т-лимфоциты в тот момент, когда они попадают на мембрану макрофага в сочетании с молекулами главного комплекса гистовместимости (ГКГ), или трансплантационными антигенами.

Более подробно механизмы распознавания будут описаны в специальной главе.

Т-лимфоциты относятся, в основном, к долгоживущей и медленно рециркулирующей популяции лимфоидных клеток. Есть данные о том, что длительность жизни для некоторых Т-лимфоцитов составляет 15—20 лет. Поскольку во взрослом состоянии замещаемость среди популяции Т-лимфоцитов 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 нарушением клеточных реакций организма и снижением продукции иммуноглобулинов (антител) на тимусзависимые антигены. На долю Т-лимфоцитов в периферической крови приходится 55—75% от общего числа лимфоцитов, в селезенке — 60, а в лимфатическом узле — 70%.

Кроме ТАГРР, на поверхности всех Т-лимфоцитов также имеются:

- рецептор к эритроциту барана (в настоящее время его отождествляют с CO<sub>2</sub>-структурой);
- рецептор к Т-митогенам: фитогемагглютину (белок растительного происхождения, полученный из фасоли) и конканавалину А;
- рецепторы к интерлейкину 1, 2 (ИЛ-1, ИЛ-2);
- трансплантационные антигены класса I.

Это далеко не полный перечень антигенов и рецепторов, имеющих на поверхности Т-лимфоцитов.

Многообразие функций, которые выполняют Т-лимфоциты в рамках иммунного ответа организма, связано с существованием различных субпопуляций Т-лимфоцитов, "запрограммированных" на реализацию конкретной задачи в целях поддержания иммунного гомеостаза.

Т-клетки по их поверхностным гликопротеинам CD4 и CD8 подразделяют на две большие категории. Известно, что зрелые Т-клетки имеют только один из этих белков — либо CD4, либо CD8, но не оба. В отличие от этого, незрелые Т-лимфоциты, находящиеся в тимусе, могут быть одновременно CD4- и CD8-положительными (двупозитивными CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>).

CD4<sup>+</sup> Лимфоциты получили название Т-лимфоциты-хелперы/индукторы, их количество в периферической крови достигает 55—60% от общего числа Т-лимфоцитов. CD8<sup>+</sup> Лимфоциты названы Т-лимфоцитами-киллерами/супрессорами, их содержание в периферической крови составляет 20—30%. Обе субпопуляции Т-лимфоцитов относятся к так называемым иммунорегуляторным клеткам, и от их соотношения в организме во многом зависит сила иммунного ответа. По некоторым данным, соотношение иммунорегуляторных клеток генетически детерминировано и у каждого человека сугубо индивидуально. Все же, принято считать, что в среднем соотношение клеток в норме составляет 1,5—3,5.

Молекулы CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> являются трансмембранными гликопротеинами, они относятся к так называемым адгезивным молекулам и участвуют в распознавании аутологических молекул главного комплекса гистосовместимости, а также в механизмах передачи сигнала внутрь лимфоцита в момент кооперации Т-лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток при антигенном распознавании. CD4<sup>+</sup> Лимфоциты выполняют главным образом хелперную функцию, однако следует отметить, что при некоторых обстоятельствах CD4<sup>+</sup> клетки могут выполнять и киллерную функцию. Выполняя свою основную хелперную функцию, они помогают, во-первых, В-клеткам превращаться в антителопродуцирующую плазматическую клетку; во-вторых, CD8<sup>+</sup> лимфоцитам — в зрелую цитотоксическую Т-клетку; в-третьих, макрофагам осуществлять эффекты гиперчувствительности замедленного типа. Указанные функции Т-лимфоцитов-хелперов реализуются за счет того, что они в свою очередь разделяются на две субпопуляции — 1-го и 2-го типа, выполняющие разные хелперные функции за счет продукции разных цитокинов — интерлейкинов.

T-лимфоциты-хелперы 1-го типа (Тх1) продуцируют гамма-интерферон (ИНФ), ИЛ-2 и альфа-опухольнекротизирующий фактор (ОНФ). Указанные ИЛ-10 обладает ингибирующим эффектом по отношению к Тх1.

Тх1 и Тх2 различаются не только по способности продуцировать различные цитокины, которые продуцируются Тх1 и Тх2, используются как аутокринные факторы, и как факторы, способные вызывать реципрокную супрессию (взаимное подавление функции).

На ранних этапах иммунного ответа под влиянием ИЛ-12, который продуцируется антигенпредставляющей клеткой (АПК), дифференцировка Тх0 идет преимущественно в сторону созревания Тх1, которые начинают продуцировать ИЛ-2, гамма-ИНФ и альфа-ОНФ. В случае воздействия на Тх0 ИЛ-4, который продуцируется тканевыми базофилами (тучными клетками) и базофильными гранулоцитами крови, Тх0 начинают дифференцироваться в Тх2 и продуцировать свой цитокиновый профиль: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13. Гамма-ИНФ и ИЛ-10 способны реципрокно подавлять функционирование Тх1 и Тх2. ИЛ-12 обладает способностью не только влиять на созревание Тх1, но и стимулировать их пролиферацию как паракринный фактор. Точно так же действует и ИЛ-4 на Тх2: он сначала индуцирует дифференцировку Тх2, а затем уже как аутокринный фактор способствует их пролиферации.

Обнаружено, что Тх1 и Тх2 ответственны за развитие различных иммунопатологических реакций у человека. Так, например, функция Тх1 преобладает при развитии множественного (рассеянного) склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита, болезни Крона, острого отторжения аллотрансплантата, привычного невынашивания плода и др. В свою очередь, функция Тх2 преобладает при нормально протекающей беременности, трансплантационной толерантности, идиопатическом легочном фиброзе, прогрессирующем системном склерозе, у ВИЧ-инфицированных больных с быстрым прогрессированием заболевания, а также при аллергической патологии.

Таким образом, Т-лимфоциты-хелперы 1-го и 2-го типа представляют собой важнейшие субпопуляции Т-лимфоцитов, от функционального баланса которых зависит направленность иммунного ответа в норме и особенности клинических проявлений при развитии иммунопатологии. На этом основании Т-хелперы получили название "дирижеры иммунного ответа". В таблице приведена сравнительная характеристика Т-лимфоцитов-хелперов обоих типов.

*Сравнительная характеристика Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа*

Свойства	Тх1	Тх2
Продукция ИЛ-2, гамма-ИНФ, альфа-ОНФ	+	-
Продукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13	-	+



Усиление клеточного иммунитета и гиперчувствительности замедленного типа	+	-
Усиление продукции антител	IgG2a	IgE
Стимуляция под влиянием ИЛ-12	+	-
Стимуляция под влиянием ИЛ-4	-	+
Усиление фагоцитоза	+	-
Усиление естественной клеточной цитотоксичности	+	-
Развитие аутоиммунопатологии	+	-
Экспрессия CCR-рецептора	+	-
Активация тучных клеток и эозинофилов	-	+
Развитие атонических заболеваний: астма, ринит, дерматит	-	+

Другая субпопуляция Т-лимфоцитов, меньшая по количеству, несет на своей поверхности отличный признак в виде молекулы CD8 и относится, как уже упоминалось, к Т-лимфоцитам-киллерам/супрессорам. Такое двойное название означает, что эта субпопуляция Т-лимфоцитов может дифференцироваться либо в Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит), либо в Т-супрессор и выполнять различные функции в зависимости от потребностей организма.

До недавнего времени безоговорочно признавалось существование CD8+ супрессорных клеток, которые вместе с CD4+ клетками относились к иммунорегуляторным субпопуляциям. Однако, данные последних лет, особенно открытие Т-хелперов 1-го и 2-го типа, внесли некоторые сомнения в существование постулированных ранее супрессорных CD8+ клеток, хотя функциональных доказательств предостаточно. В связи с этим предполагается, что способность Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа продуцировать супрессорный ИЛ-10 и является тем моментом, который позволяет Т-лимфоцитам-хелперам 1-го и 2-го типа без участия других клеток реализовывать регуляторный потенциал иммунного ответа.

Будущие исследования покажут, существует ли морфологически очерченный тип Т-лимфоцитов-супрессоров, или иммунорегуляторная роль будет полностью закреплена за соотношением субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа. Тем не менее, сегодня продолжают считать, что CD8+-клетки киллеры/супрессоры существуют, а соотно-

шение Тх:Тс является важным иммунорегуляторным индексом, играющим существенную роль в поддержании нормального иммунного ответа. Более того, недавно получены доказательства о существовании морфологической структуры на поверхности CD8+ клеток, с помощью которой эту субпопуляцию можно разделить на две, функционально отличающиеся между собой группы клеток: киллеры и супрессоры. По имеющимся данным, для Т-киллеров характерен поверхностный фенотип CD8+CD28+, а для Т-супрессоров — CD8+CD28-(М. Е. North и соавторы, 1998).

Итак, прежде всего, охарактеризуем CD8+ лимфоциты, выполняющие цитотоксические функции. Эти лимфоциты реализуют специфические клеточные реакции иммунитета: участвуют в механизмах отторжения аллотрансплантатов, реакциях аутоиммунитета, разрушают вирусинфицированные и опухолевые клетки.

Таким образом, Т-лимфоцит-киллер — основная эффекторная клетка клеточно-опосредованного иммунитета, которая осуществляет лизис мишеней, обеспечивает генетическое постоянство внутренней среды организма.

Напомним, что в периферической крови и во вторичных лимфоидных органах Т-киллер находится в состоянии покоя, — так называемая зрелая покоящаяся CD8+ клетка. Для того, чтобы произошла ее дифференцировка в зрелый Т-киллер, способный осуществлять киллинговый эффект, требуется несколько условий. Во-первых, нужно распознать чужеродный антиген; во-вторых, требуется время для создания клона специфических Т-киллеров, способных оказать ощутимый эффект. Для распознавания чужеродного антигена у CD8+ клетки, так же, как и у CD4+, есть Т-клеточный антигенраспознающий рецептор в комплексе с CD3-структурой. Точно так же, как и в случае с CD4+ клеткой (хелпером), CD8+ клетка (киллер) распознает не весь чужеродный антиген, а его блоки, так называемые доминантные пептиды, которые находятся на поверхности антигенпредставляющей клетки в сочетании с молекулами ГКГ. Однако, существует принципиальное различие в "работе" CD4+ клеток (хелперов) и CD8+ клеток (киллеров) при распознавании антигенов. Так, CD4+ клетки (Т-лимфоциты-хелперы) могут распознать чужеродный пептид только в том случае, если он находится в сочетании (презентируется) с молекулами гистосовместимости класса II на поверхности антигенпрезентирующей клетки.

В норме в организме таких клеток немного — это моноциты-макрофаги, В-лимфоциты и Дендритные клетки, обладающие способностью поглощать попавший в организм чужеродный материал, перерабатывать (процессировать) его с помощью целого ряда ферментов, разрезая лиганд, CD86-CD154 и др.), взаимодействия которых крайне важно в регуляции иммунного ответа на уровне клетки.

## АПОПТОЗ

Термин "цитокины, обладающие супрессорной активностью. Однако ингибиторные лимфокины, которые продуцируются субпопуляциями Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа также могут играть роль в подавлении иммунного ответа. Если продуцируется ИЛ-10 хелперами 2-го типа, то будет подавляться клеточный иммунный ответ, а если гамма-интерферон хелперами 1-го типа — гуморальный ответ. В любом случае, при развитии

дисбаланса в количестве или активности CD4- и CD8+ клеток, механизмы иммунного ответа будут нарушены. Так, при лепроматозной лепре имеется неограниченная репликация микобактерий лепры, что отражает недостаток замедленной гиперчувствительности по отношению к микробным антигенам, и стало быть недостаточность клеточного иммунитета по отношению к этому организму. При этом же наблюдается избыток CD8+ клеток. Доказано, что удаление определенного количества этих клеток может восстановить клеточный иммунитет у таких больных и лимитировать развитие лепроматозных бактерий. При ВИЧ-индуцированном синдроме приобретенного иммунодефицита соотношение CD4+ и CD8+ клеток снижено вследствие разрушения у больных CD4+ клеток под влиянием вируса, вызвавшего заболевание. При этом возрастает количество CD8+ клеток. Такой дисбаланс в иммунорегуляторных субпопуляциях — снижение хелперной активности и повышение супрессорной — является причиной повышенной чувствительности больных СПИДом к оппортунистической инфекции и развитию опухолей.

Говоря о дискуссии, продолжающейся в научной литературе, по поводу существования Т-лимфоцитов супрессоров, следует сказать, что данные, полученные в последние годы, позволили J-F. Vach (2002) заключить, что среди Т-клеток существует несколько субпопуляций, несущих как CD4<sup>+</sup> так и CD8<sup>+</sup> маркер, способных реализовать супрессорную или регуляторную функции. К ним автор отнес: Т-хелперы 3 типа (Th3), продуцирующие трансформирующий фактор β обладающий супрессорным потенциалом; Т-регуляторные клетки 1 типа (Tr1), продуцирующие интерлейкин 10, но не интерлейкин 4; и, наконец, активированные Т-клетки CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> которые реализуют свой регуляторный потенциал при непосредственном контакте с клетками-мишенями, которыми для них могут быть антиген-презентирующие клетки и клетки эффекторы (в этом случае воздействие осуществляется, по-видимому, за счет влияния через ко-стимуляционные молекулы). Среди субпопуляции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов супрессорной активностью обладают те из них, которые продуцируют γ интерферон и интерлейкин 6 (G.Filaci et al., 2002).

## В-ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты способны выполнять две важные функции: 1) дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать антитела; 2) выступать в роли антигенпредставляющих клеток.

Как упоминалось, в процессе эмбриогенеза стволовая клетка, из которой образуются В-лимфоциты, мигрирует в костный мозг, где и продолжает оставаться в течение всей жизни конкретного человека. Таким образом, после рождения у человека В-лимфоциты образуются из стволовой клетки в костном мозге под влиянием костномозгового микроокружения и в отличие от Т-лимфоцитов не требуют для своего созревания прохождения через тимус.

Созревание В-лимфоцитов происходит в две фазы.

Первая фаза — антигеннезависимая; проходит в костном мозге и заканчивается образованием зрелого покоящегося В-лимфоцита, отличительной особенностью которого является наличие на поверхности антигенраспознающего рецептора.

Он представляет собой мономерный IgM, в отличие от циркулирующего в крови IgM, который является пентамером. Строение В-клеточного антигенраспознающего рецептора традиционно для молекулы Ig и характеризуется наличием тяжелых и легких цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. Легкие и часть тяжелых цепей формируют антигенсвязывающие фрагменты (Fab), с помощью которых происходит распознавание и связывание антигена. В отличие от Т-клеточного антигенраспознающего рецептора, В-клеточный рецептор не требует превращения антигена в пептиды, а может распознать цельный антиген. Для передачи сигнала (трандукции) в ядро после связывания антигена по бокам от Fc-фрагмента В-клеточного антигенраспознающего рецептора имеются белковые молекулы, получившие название Ig-альфа и Ig-бета. Они выполняют такую же функцию, как и СОЗ-структура у Т-клеточного антигенраспознающего рецептора.

Свидетельством зрелости В-лимфоцита является наличие на его поверхности IgD, который в некоторых случаях может выполнять функции рецептора для антигена.

В-лимфоциты обладают способностью трансформироваться в лимфобласты (т. е. пролиферировать) под влиянием поликлональных стимуляторов. Избирательным митогеном для В-клеточной популяции лимфоцитов является цитокины, продуцируемые макрофагами).

Установлено, что в течение 5—6 дней, которые уходят на развитие первичного иммунного ответа, в организме образуется клон специфических В-лимфоцитов в количестве  $10^6$  клеток. Образовавшиеся  $10^6$  В-лимфоцитов в течение одного дня смогут продуцировать  $10^{13}$ — $10^{14}$  антигенспецифических молекул IgM.

Таким образом, независимая от Т-клеток-хелперов (CD4+ клеток) стимуляция В-лимфоцитов имеет следующие особенности: 1) индуцируется за счет одновременного связывания большого числа В-клеточных антигенраспознающих рецепторов повторяющимися одинаковыми антигенными детерминантами возбудителя; 2) не требует для активации В-клеток поглощения такого антигена и его процессинга.

К недостаткам такого иммунного ответа относится: 1) продукция антител, принадлежащих только к одному классу иммуноглобулинов — IgM; 2) отсутствие иммунологической памяти. После одной - двух недель пролиферативная способность В-лимфоцитов снижается и секретирующие клетки погибают.

## Т-ЗАВИСИМАЯ ПРОДУКЦИЯ АНТИТЕЛ

В этом случае В-лимфоциты сначала функционируют как антигенпредставляющих клетки, а затем, дифференцируясь в плазматические клетки, как антителопродуцирующие. При Т-зависимом иммунном ответе В-

лимфоциты своими антигенраспознающими рецепторами связываются с антигеном, поглощая (интернализировав) его. В фагосоме В-лимфоцитов стволовая гемопоэтическая клетка, мигрирующая в тимус, превращается (дифференцируется) под влиянием тимического микроокружения в Т-лимфоцит. Цель дифференцировки: 1) обучить распознаванию чужеродного материала, попавшего в организм, и его разрушению (т. е. осуществлению киллинг-эффекта); 2) создать антиген с помощью ТАГРР-альфа, бета; 2) после распозна-

вания передать сигнал внутрь клетки для ее активации с помощью CD3 структуры: 3) превратиться как в CD4+ (хелпер), так и в CD8+ (киллер) клетки при развитии эффекторного звена иммунного ответа.

На следующем этапе дифференцировки незрелый предшественник Т-лимфоцита переходит в мозговое вещество тимуса, где завершается тимический этап созревания. При этом происходят два важнейших события: 1) индуцируется толерантность к аутоантигенам; таким образом, минимизируется возможность развития аутоиммунного заболевания; 2) происходит разделение Т-лимфоцитов на две субпопуляции: CD4+CD8- (хелперы) и CD4-CD8+ (киллеры) (не нужно забывать, что на их мембране сохраняются молекулы ТАГРР-альфа, бета и CD3). Этот этап также реализуется при важном участии ИЛ-7.

Покидая тимус, зрелые покоящиеся Т-лимфоциты, которые находятся в G(0) стадии клеточного цикла, расселяются в Т-зоны периферических лимфоидных органов. Такие Т-лимфоциты характеризуется следующими свойствами: 1) способностью распознавать чужеродные антигены, которые презентуются ему в виде пептида с помощью молекул ГКГ класса I и класса II, и развивать эфферентную часть иммунного ответа; 2) неспособностью распознавать большинство аутологичных антигенов, как в растворимой форме, так и в виде молекул на мембране клеток. Это главное препятствие на пути к развитию аутоиммунного ответа.

Часть Т-лимфоцитов, покидающих тимус, все же способна распознавать аутоантигены, однако такие Т-лимфоциты (и В-лимфоциты) либо подвергаются делению (разрушению) в периферических органах, либо находятся в состоянии анергии (неспособности к активации и реализации эфферентной части иммунного ответа).

Т-лимфоциты-хелперы (CD4+ клетки) представлены тремя субпопуляциями: т. н. нулевыми Т-хелперами (Тх0), которые дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Тх1) и 2-го типа (Тх2). В этой дифференцировке основную роль играют ИЛ-12, ИЛ-2, гамма-интерферон, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-5.

Т-Лимфоцит-хелпер (CD4+ клетка) участвует в распознавании антигенного пептида, который презентуется с помощью молекул ГКГ класса II. В этом случае для активации Т-лимфоцита необходим дополнительный, костимуляционный, сигнал. Он воспринимается специальной молекулой — CD28-, имеющейся на поверхности Т-хелпера. Для передачи костимуляционного сигнала также есть специальная молекула — CD80, расположенная на мембране АПК. Если CD4+ Т-лимфоцит не получает костимуляционного сигнала, то наступает либо анергия Т-клетки, либо ее апоптоз (программированная смерть). Следует учитывать, что некоторые цитотоксические Т-лимфоциты также имеют на мембране молекулу CD4.

Т-Лимфоциты-киллеры (CD8+ клетки) участвуют в распознавании антигенного стимула и хелперного сигнала.

Имуноглобулины представляют собой белки плазмы, которые при электрофорезе мигрируют как гамма-глобулины и образуют диффузную полосу в гамма-области электрофореза.

граммы, что подтверждает их гетерогенность. Иммуноглобулины относятся к полифункциональным белкам и реализуют следующие основные функции: 1) специфически распознают самые разнообразные антигены и гаптены (неполные антигены); 2) взаимодействуют с другими иммунокомпетентными клетками, имеющими к ним соответствующие рецепторы; 3) активируют систему комплемента. Структуры, ответственные за различные функции иммуноглобулинов, находятся на разных участках молекул этих белков. В настоящее время известно пять основных классов иммуноглобулинов человека: IgA, IgM, IgG, IgE и IgD.

Мономерные единицы каждого из пяти классов иммуноглобулинов состоят из двух идентичных тяжелых (H) (от англ. heavy — тяжелый) и двух идентичных легких (L) (от англ. light — легкий) цепей, которые удерживаются вместе дисульфидными (ковалентными) и нековалентными связями. Легкие цепи (L-цепи) представлены двумя типами: лямбда ( $\lambda$ ) и каппа ( $\kappa$ ), а тяжелые (H-цепи) — пятью: альфа ( $\alpha$ ), мю ( $\mu$ ), гамма ( $\gamma$ ), дельта ( $\delta$ ) и эpsilon ( $\epsilon$ ). Тяжелые цепи определяют класс иммуноглобулинов — A, M, G, D, и E.

Fab — специфический участок, антигенсвязывающий фрагмент; Fc — неспецифический участок, функционально активная часть молекулы Ig: фиксация на мембранах клеток, связывание комплемента, проникновение через мембраны.

Легкие цепи имеют молекулярную массу приблизительно  $2,3 \cdot 10^4$ D и состоят примерно из 200 аминокислотных остатков. Отдельно взятая молекула иммуноглобулина любого класса может содержать идентичные либо каппа-, либо лямбда- цепи, но никогда — обе.

Тяжелые цепи имеют молекулярную массу приблизительно вдвое большую ( $0,005 - 7 \cdot 10^4$ D) и состоят примерно из 400 аминокислотных остатков.

Как видно, молекулы иммуноглобулинов состоят из двух видов фрагментов:

*Fab (fragmentantigenbinding, англ.)* — антигенсвязывающего и *Fc (fragmentcrystalline, англ.)* — кристаллизующегося. Если на молекулу IgG воздействовать папаином, она распадется на три фрагмента: два Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент. Область, в которой соединяются Fab- и Fc-фрагменты молекул иммуноглобулинов, называется шарнирной. За счет шарнирной области субъединицы молекул иммуноглобулинов (цепи) обладают способностью к вращению по отношению друг к другу, что обуславливает гибкость молекул иммуноглобулинов.

По первичной структуре тяжелых цепей Ig делятся на подклассы. У человека обнаружено четыре подкласса IgG и два подкласса IgM и IgA. У каждого человека одновременно могут присутствовать все классы и подклассы Ig, что само по себе уже обуславливает гетерогенность всей популяции Ig, не касающейся, однако, их специфичности к антигенам. Принадлежность Ig к тому или иному классу не влияет на их специфичность к антигену и образования иммунного комплекса (ИК) молекула Ig сохраняет достаточно выраженную активность за счет второго, неспецифического, участка молекулы — Fc. Fc-константная область молекулы Ig состоит только из тяжелых цепей, не имеет отношения к специфич-

ности, но обуславливает ряд важных биологических свойств Ig, получивших название эффекторных.

Сложная и многогранная роль Ig, их функциональная неоднозначность еще раз заставляют обратить внимание на особенности их синтеза. Как указывалось выше, синтез иммуноглобулинов, осуществляемый В-лимфоцитами, напрямую с действием какого-либо антигена существуют клоны В-лимфоцитов, которые способны продуцировать разнообразные по специфичности Ig. Синтез Ig происходит постоянно и в определенной степени не зависит от действия конкретной антигена.

Специфичность антител обусловлена первичной последовательностью расположения аминокислот в варибельной области Fab-фрагмента, которая, собственно, и обеспечивает связь с антигенами характеризуется следующими их свойствами: авидностью и аффинностью (или аффинитетом).

Прочность связи антитела с соответствующим антигеном, в отличие от моновалентных антител (неполных или блокирующих), которые не способны самостоятельно вызвать агглютинацию или преципитацию антигенной детерминанты обозначается термином "аффинитет", или "аффинность антитела". Ее определяют как сумму межмолекулярных сил притяжения и отталкивания, возникающих при взаимодействии антигенсвязывающего центра антител и антигеном.

Таким образом, прочность связи антител зависит как от аффинности, так и от валентности, приходящейся в среднем на одну молекулу иммуноглобулинов. При равной аффинности авидность IgM будет больше, чем IgG, поскольку молекула IgM десятивалентна, а IgG — двухвалентна.

Разнообразие иммуноглобулинов вытекает из особенности их структуры. Иммуноглобулины имеют изотипические, аллотипические и идиотипические характеристики.

Изотипы отражают классоспецифические особенности иммуноглобулина данного биологического вида. Изотипические различия иммуноглобулинов обусловлены структурой тяжелых цепей, что как уже говорилось, позволяет выделить пять классов иммуноглобулинов разных изотипов: M, G, A, E и D.

## ИММУНОГЛОБУЛИН M

Иммуноглобулин M имеет молекулярную массу  $9,6 \cdot 10^5$  D, составляет 5 - 10% всех сывороточных иммуноглобулинов. Иммуноглобулины M по своей структуре являются наиболее крупномолекулярными — их молекула состоит из пяти мономеров, соединенных специальной связью в единую структурную форму, т. е. имеет десять активных центров.

Мы уже писали, что в организме человека IgM определяются еще до встречи с антигенами или в очаг инфекции и активация фагоцитоза. Опсонизируя антигенную нагрузку, а с другой стороны, опсонизируя возбудитель — антигена. Это ведет к образованию крупных иммунных комплексов и способствует более быстрому выведению антигена с соблюдением определенного интервала, иногда до 30—35 дней. Характер процессов, происходящих

на каждом этапе формирования иммунитета, влияет на конечный результат иммунизации, т. е. на завершенность иммунного ответа, его полноценность и появление клеток иммунологической памяти. Эти обстоятельства явились обоснованием схем иммунизации — доз антигенов и особенности вызываемых ими процессов. Изменения разработанных и обоснованных схем иммунизации, если это не оправдано иммунологически, могут привести к нарушению синтеза Ig и формирования клеток иммунологической памяти, а, следовательно, и всего эффекта иммунизации, вплоть до его "извращения" — сенсibilизации.

Уровень IgG в организме регулируется двояко: антигенам обнаружен у 15% вполне здоровых лиц.

Иммуноглобулин E не связывает комплемент, не проходит через плаценту; быстро и прочно связывается с тканевыми базофилами и с Fc-рецепторами на других "клетках воспаления". В результате взаимодействия фиксированного на поверхности этих клеток IgE со специфическим антигеном на слизистой оболочке.

Иммуноглобулин E продуцируется плазматическими клетками селезенки, миндалин, аденоидов, слизистых оболочек дыхательных путей, желудка и кишок. Продукция IgE начинается у плода очень рано. В отличие от других иммуноглобулинов, IgE термолабилен (разрушается при 56 °C). Одна из защитных функций IgE — участие в иммунитете против гельминтов.

Представление о том, что IgE в основном являются причиной многих аллергических заболеваний, не полностью отражает их значение в физиологии и патологии иммунологических процессов. На самом деле IgE, которые действительно участвуют в развитии ряда аллергических реакций, вместе с тем представляют одну из главных линий защиты именно слизистых оболочек, контактирующих с окружающей средой, — верхних и нижних отделов дыхательных путей, кишок.

Инфекционные агенты или чужеродные вещества, прорвавшие "первую линию обороны", которую осуществляют, как правило, IgA, связываются специфическим IgE на поверхности тканевых базофилов. Результатом этого взаимодействия является следующий этап защиты — высвобождение из тканевых базофилов, эозинофилов и базофилов крови вазоактивных аминов и веществ, которые обладают хемотаксической активностью. Это усиливает приток в очаг воспаления других защитных факторов, клеточных и гуморальных: IgG, комплемента, миграцию нейтрофилов, эозинофилов и т. д.

## ИММУНОГЛОБУЛИН D

Иммуноглобулин D был обнаружен в 1965 г. в виде миеломного белка. Он имеет молекулярную массу  $1,8 \cdot 10^5 D$ , концентрация в сыворотке крови в среднем составляет от 3 до 170 мг/л, период полужизни — 3 дня (см. табл. 3). IgD не связывает комплемент, не проходит через плаценту, не обладает тропностью к тканям. По современным данным, IgD может выполнять роль антигенораспознающего рецептора В-лимфоцитов и играть важную роль в процессе их дифференцировки под влиянием антигенной специфичностью какого-либо одного Ig, синтезируемого одним клоном лимфоидных клеток определенного индивида.



Идиотипические различия обусловлены индивидуальной последовательностью расположения аминокислот в переменных участках легких и тяжелых цепей, и, как считается, отражают антигена и образование иммунного комплекса (ИК), представляющее собой физиологический процесс, перманентно протекающий в организме человека и направленный на поддержание постоянства его внутренней среды. Образование ИК — один из компонентов нормального иммунного ответа. Оно должно заканчиваться нейтрализацией или элиминацией антигена, входящих в состав ИК, а также от их соотношения. Особенности ИК зависят от свойств антител (класс, аффинность, валентность, способность связывать комплемент, скорость синтеза) и антигенных детерминант).

Важной характеристикой ИК является их величина. Установлено, что ИК, образованные при избытке антител, хотя и способны связывать комплемент, однако имеют большие размеры, нерастворимы, быстро фагоцитируются, обладают ограниченной патогенностью. Наибольшим патологическим потенциалом обладают растворимые ИК средних размеров, сформированные при некотором избытке антигенами и длительность персистенции антиген длительное время циркулирует в организме (хроническая инфекция, ауто антиген), то поддерживаются условия для продолжительного формирования ИК и поражения тканей-мишеней.

Способность активировать систему комплемента и взаимодействовать с рецепторами к Fc-фрагменту, расположенными на мембране различных клеток, является важнейшей способностью ИК, определяющей их роль в развитии воспаления и регуляции функциональной активности иммунной системы.

Роль комплемента в развитии иммунокомплексного процесса двояка. С одной стороны, активация иммунными комплексами системы комплемента сопровождается описанными выше биологическими изменениями и является ведущим фактором развития иммунного воспаления. С другой стороны, комплемент способен растворять ИК, приводить даже к исчезновению комплексов, отложившихся в тканях. Возможно, это объясняется тем, что при включении СЗЬ в решетку ИК не только изменяются первичные связи антигеном выделяется содержимое гранул базофильных гранулоцитов: гистамин, гепарин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, анафилактический фактор хемотаксиса эозинофильных гранулоцитов и фактор, активирующий тромбоциты. Эти изменения способствуют повышению сосудистой проницаемости, вследствие чего создаются благоприятные условия для отложения ИК в тканях.

В результате взаимодействия ИК с моноцитами и макрофагами отмечаются активация этих клеток и элиминация ИК. При контакте ИК с рецептором к Fc-фрагменту или СЗЬ, экспрессированными на мембране этих клеток, возникают различные реакции: в первом случае секретируются гидролитические ферменты и наступает фагоцитоз ИК; во втором — ИК прикрепляются к макрофагам, но поглощения их при этом не происходит.

Взаимодействуя с рецепторами лимфоцитов, ИК участвуют в регуляции иммунного ответа. В малых концентрациях они способны вызывать пролиферацию В-лимфоцитов, а в больших — угнетать. Подавление иммунного ответа возможно

Ниже суммированы возможные механизмы, с помощью которых ИК модулируют гуморальный и клеточный ответ, супрессируя (подавляя) или стимулируя (усиливая) его.

## ВЛИЯНИЕ ИК НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

### Супрессия

1. Маскировка или защита антигеном и Fc-рецептором на В-лимфоцитах (антигенспецифическая супрессия).
2. Взаимодействие ИК с Fc-рецептором на В-лимфоцитах (антигеннеспецифическая супрессия).
3. Высвобождение супрессорных факторов из В-лимфоцитов.
4. Блокада клеток-эффекторов.
5. Активация Т-супрессоров.
6. Блокада антигена в лимфатических фолликулах.
7. Усиление связывания антигену.
8. Усиление обработки антигена. Эти методы базируются на физических свойствах или биологической активности ИК.

Два антигенспецифических метода позволяют избирательно разрушать ИК, содержащие цитокины"объединяются так называемые ростовые факторы, которые регулируют пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток крови, в том числе и клеток иммунной системы.

цитокины связываются со специфическими рецепторами, имеющимися в норме или появляющимися при активации клеток на их мембране. Клетка-мишень, в свою очередь, "самостоятельно"регулируя экспрессию того или иного рецептора на своей мембране, обладает способностью контролировать действие цитокинов.

Одна часть цитокинов обладает плюрипотентным действием, т. е. действует на различные клетки-мишени, другая — оказывает специфическое воздействие на определенные клеточные линии. Влияние цитокинов на пролиферацию и дифференцировку клеток-мишеней подчиняется определенной последовательности; немаловажным также является концентрация и комбинация действующих цитокинов.

Говоря об особенностях цитокинов, нужно учитывать следующее:

1. Один цитокин может продуцироваться более чем одним типом клеток;
2. Одна клетка может продуцировать более чем один цитокин;
3. Один цитокин может действовать на более чем один тип клеток;

4. Более чем один цитокин может индуцировать одинаковую функцию у конкретно взятого типа клеток.

## ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

ИЛ-1 (эндогенный пироген, лимфоцитактивирующий фактор). Молекулярная масса — 17,5 kD. Продуцируется главным образом активированными макрофагами, хотя может продуцироваться и другими клетками: эпителиальными, эндотелиальными, глиальными, фибробластами, кератиноцитами. Существует две формы ИЛ-1: ИЛ-1альфа и ИЛ-1бета, которые кодируются разными генами. Несмотря на то, что гомология аминокислотных остатков у ИЛ-1альфа и ИЛ-1бета составляет всего 26%, оба они связываются с одним и тем же рецептором.

Роль ИЛ-1 в иммунном ответе чрезвычайно важна. Под его влиянием в момент презентации пептида макрофагами Т-лимфоцитам-хелперам 1-го типа последние начинают продуцировать ИЛ-2. Кроме того, одновременно под влиянием ИЛ-1 на Т-лимфоцитах начинает экспрессироваться рецептор к ИЛ-2. Таким образом, создаются условия для пролиферации лимфоцитов и созревания клона специфически активированных клеток.

Бактериальная инфекция запускает воспалительную реакцию путем продукции провоспалительных цитокинов

Во многом сходен с действием ИЛ-1. Усиливает продукцию белков острой фазы, кортикостероидов, индуцирует лихорадку. Усиливает терминальную дифференцировку В-клеток и продукцию антител. В кооперации с другими цитокинами усиливает пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, активацию CD8+ Т-лимфоцитов. Относится к провоспалительным цитокинам.

ИЛ-7. Продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками, Т-лимфоцитами, клетками костного мозга и стромальными клетками тимуса. Увеличивает количество В-лимфоцитов; играет важную роль в пролиферации и дифференцировке незрелых и зрелых Т-лимфоцитов.

ИЛ-9. Продуцируется Т-лимфоцитами. Активирует Т-лимфоциты и тканевые базофилы. Усиливает эффект ИЛ-4 по продукции IgE и IgG<sub>4</sub>.

ИЛ-10 (супрессорный фактор). Продуцируется, главным образом, Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа. Подавляет функцию Т-хелперов 1-го типа, ЕК-клеток и моноцитов, снижая продукцию иммуноцитоклинов (гамма-интерферон, ОНФ, ИЛ-1, ИЛ-8); Усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и тканевых базофилов.

Таким образом, ИЛ-10 является одним из важнейших регуляторных цитокинов, во многом определяющих направленность иммунного ответа: под влиянием ИЛ-10 подавляется клеточный ответ (регулируемый Т-хелперами 1-го типа) и стимулируется гуморальный ответ (Т-хелперы 2-го типа). Относится к противовоспалительным цитокинам.

ИЛ-11 (тромбоцитарный фактор). Продуцируется фибробластами и стромальными клетками костного мозга. Основная функция — стимуляция тромбоцитопоэза (особенно в сочетании с ИЛ-3).

ИЛ-12. Продуцируется В-лимфоцитами, моноцитами-макрофагами. Это важнейший цитокин, способствующий дифференцировке "наивных" Т-хелперов (Тх0) в Т-хелперы 1-го типа. Усиливает генерацию ЕК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышает продукцию гамма-интерферона Т-лимфоцитами и ЕК-клетками. Усиливает активность ЕК- и К-клеток. Относится к провоспалительным цитокинам. ИЛ-13. Продуцируется активированными Т-хелперами 2-го типа. Повышает синтез ИЛ-4 и таким образом усиливает все эффекты, связанные с ИЛ-4: увеличивает количество В-лимфоцитов, усиливает синтез IgE и IgG<sub>4</sub>, повышает экспрессию CD23 и молекул ГКГ класса II на мембране В-лимфоцитов. Снижает функцию моноцитов-макрофагов, в том числе, подавляет продукцию ими провоспалительных цитокинов. Относится к противовоспалительным цитокинам.

ИЛ-14. Продуцируется фолликулярными дендритными клетками и Т-лимфоцитами. Повышает пролиферацию В-лимфоцитов, увеличивает генерацию В-лимфоцитов памяти (клеток памяти). Подавляет синтез иммуноглобулинов.

ИЛ-15. Продуцируется моноцитами, эпителиальными и мышечными клетками. Усиливает генерацию и дифференцировку Т-лимфоцитов.

ИЛ-16. Продуцируется Т-лимфоцитами, клетками микроглии мозга (глиальными макрофагами), тимуса, селезенки и поджелудочной железы. Является хемоаттрактантом для CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Усиливает секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора эпителиальными, эндотелиальными и фибробластными клетками.

ИЛ-18. Продуцируется моноцитами-макрофагами. Повышает продукцию гамма-интерферона Т-лимфоцитами. Усиливает активность ЕК-клеток.

В настоящее время продолжается поиск новых интерлейкинов: сегодня их количество возросло до 25. Уточняется структура, селективность и механизм действия новых интерлейкинов. Хорошо изученные "старые" интерлейкины с помощью новых гибридных технологий получают в чистом виде и используют в качестве фармпрепаратов.

## РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ

G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Продуцируется стромальными клетками костного мозга, моноцитами-макрофагами. Усиливает рост, дифференцировку и активацию незрелых и зрелых гранулоцитов.

M-CSF (моноцитарный колониестимулирующий фактор). Продуцируется Т-лимфоцитами и моноцитами-макрофагами. Усиливает рост, дифференцировку и активацию незрелых и зрелых макрофагов.

GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор). Продуцируется Т-лимфоцитами и моноцитами-макрофагами. Усиливает рост, дифференцировку и активацию незрелых и зрелых гранулоцитов и моноцитов.

TGF-бета (трансформирующий фактор роста бета). Продуцируется различными типами клеток, включая В- и Т-лимфоциты и моноциты-макрофаги. Основной функцией этого фактора является подавление роста и активности Т-клеток. Кроме того, может подавлять многие функции макрофагов, В-клеток, нейтрофилов и естественных киллеров. Несмотря на то, что этот фактор получил название негативного регулятора иммунного ответа, его повышенное образование в организме приводит к ускорению репаративных процессов при заживлении ран вследствие усиления синтеза коллагенов под влиянием этого фактора. Усиливает продукцию IgA.

Таким образом, основная роль TGF-бета заключается в подавлении иммунного ответа тогда, когда более нет необходимости в его развитии (например после ликвидации инфекции); способствует также процессам репарации.

Кроме перечисленных факторов роста, выделены в отдельные семейства эпидермальные, гепаринсвязывающие и инсулиноподобные факторы роста, а также факторы роста нервов и др.

## ОПУХОЛЬНЕКРОТИЗИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Различают два опухольнекротизирующих фактора (ОНФ) — альфа и бета.

Опухольнекротизирующий фактор-альфа (кахексин). Продуцируется различными типами клеток, включая моноциты-макрофаги, В- и Т-лимфоциты. Относится к воспалительным цитокинам. Обладает большим разнообразием эффектов, которые зависят, прежде всего, от его концентрации. В низких концентрациях ОНФ-альфа увеличивает синтез адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к стенке сосудов в местах воспаления. Активирует респираторный взрыв в нейтрофилах, приводит к усилению киллинговой потенции фагоцитирующих клеток. Кроме того, ОНФ-альфа усиливает синтез лимфокинов хелперными Т-лимфоцитами и стимулирует рост В-клеток. В больших концентрациях он является важным медиатором, приводящим к развитию эндотоксин-индуцированного септического шока. липополисахарид (ЛПС), входящий в состав клеточной стенки всех грамотрицательных бактерий, связывается со специальным плазменным белком (ЛПС-связывающий белок). Образовавшийся комплекс ЛПС+ЛПС-связывающий белок, присоединяется к CD 14, экспрессирующемуся на моноцитах-макрофагах, что приводит к продукции ОНФ-альфа и развитию септического шока. В больших концентрациях ОНФ-альфа известен как кахексин из-за его способности подавлять липопротеиновую липазу жировой ткани, а, следовательно, уменьшать утилизацию жирных кислот. Это приводит к развитию кахексии. ОНФ-альфа, как это отражено в названии, является причиной некроза клеток определенных опухолей вследствие развития под его влиянием внутрисосудистых тромбозов в пределах опухолевой ткани, что приводит к инфарктам опухолевой ткани.

ОНФ-альфа способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, активации ЕК-клеток и макрофагов. Усиливает продукцию простагландинов (ПГЕ<sub>2</sub>, и ПGI<sub>2</sub>), которые реализуют многие токсические эффекты ОНФ-альфа.

ОНФ-альфа усиливает продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и экспрессию молекул ГКГ класса I. Совместно с гамма-интерфероном усиливает экспрессию молекул ГКГ класса II на макрофагах.

Опухоль-некротизирующий фактор-бета (лимфотоксин). Продуцируется активированными Т-лимфоцитами. Основная функция — индукция апоптоза у клеток-мишеней. Кроме того, лимфотоксин обладает эффектами, сходными с теми, которые опосредуются ОНФ-альфа, с тем же рецептором, что и ОНФ-альфа.

## ХЕМОКИНЫ

Хемокины — это специальная разновидность цитокинов, контролирующих процессы миграции и активации клеток иммунной системы.

За последние несколько лет идентифицировано около 40 хемокинов (термин "хемокин" — производное двух понятий "хемотаксис" и "цитокин"), которые объединены в отдельный подкласс цитокинов и разделены на четыре семейства; 1) СХС (альфа-хемокины); 2) СС (бета-хемокины); 3) С (гамма-хемокины); 4) СХЗС (дельта-хемокины). Разделение хемокинов на семейства основано на сравнительной позиции цистеиновых остатков в их молекуле. Молекулярная масса хемокинов составляет от 8 до 12 kD, а процент гомологии по аминокислотным остаткам колеблется от 20 до 70%. Все эти структурно родственные молекулы принимают участие в активации лейкоцитов и контролируют перемещение этих клеток при развитии воспаления.

В последние годы получены доказательства важной роли хемокинов в различных патофизиологических процессах — хроническом и остром воспалении, инфекционных заболеваниях, модуляции ангиогенеза, росте опухолей, пролиферации гемопоэтических стволовых клеток и др. Одно из наиболее интересных открытий состоит в демонстрации того, что некоторые хемокиновые рецепторы функционируют в качестве ко-рецепторов для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1). Известно, что молекула CD4 недостаточно. Необходимо дополнительное связывание ВИЧ-1 с так называемыми ко-рецепторами, которые, как оказалось, являются рецепторами к хемокинам. Так, на макрофагах таким дополнительным ко-рецептором служит рецептор к хемокинам MIP-1alpha, MIP-1beta и RANTES. На Т-лимфоцитах дополнительным ко-рецептором служит рецептор (его назвали фузин) к хемокину SDF-1. Обнаружено, что в тех случаях, когда на поверхности макрофагов или Т-лимфоцитов у человека не экспрессировались

указанные выше ко-рецепторы, такие лица были резистентны к ВИЧ-инфекции, а также к прогрессировать заболевания. Это открытие имеет очень важную практическую перспективу: искусственная блокада хемокиновых рецепторов тем или иным способом может быть использована для профилактики заражения ВИЧ-инфекцией или лечения больных СПИДом.

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ХЕМОКИНОВ

ИЛ-8, или NAP-1 (neutrofilactivatingprotein-1, нейтрофилы активирующий белок-1), относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов. имеет молекулярную массу 6—8 kD, продуцируется клетками различных типов, включая моноциты, лимфоциты и гранулоциты. Основная функция — активация нейтрофилов: усиление хемотаксиса, повышение экспрессии адгезивных молекул, прилипания к эндотелиальным клеткам. Кроме того, усиливает экзоцитоз лизосомальных ферментов ангиогенеза и повышает экспрессию рецепторов к комплементу.

NAP-2 (neutrofil activating protein-2, нейтрофилы активирующий белок-2). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов, продуцируется тромбоцитами. Основная функция — усиление хемотаксиса и активация нейтрофилов.

PF-4 (plateletfactor 4, тромбоцитарный фактор 4). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов, продуцируется тромбоцитами. Индуцирует освобождение (либерацию) гистамина из базофилов, усиливает экспрессию рецептора к IgE на эозинофилах, повышает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов.

GRO-alfa (growth regulated oncogene, рострегулирующий онкоген). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов. имеет молекулярную массу 7—11 kD, продуцируется моноцитами, эпителиоцитами и эндотелиоцитами, а также опухолевыми клетками (в частности, клетками меланомы). Усиливает ангиогенез и рост некоторых типов опухолей.

IP-10 (интерферон-альфа, индуцибельный протеин-10). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов; молекулярная масса 10—11 kD. Продуцируется эндотелиоцитами, моноцитами и фибробластами, стромальными клетками тимуса и селезенки. Усиливает хемотаксис активированных Т-лимфоцитов. Подавляет пролиферацию клеток эндотелия.

SDF-1 (stromalcell-derivedfactor-1; фактор-1, продуцируемый стромальными клетками). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов, имеет молекулярную массу 10 kD, продуцируется стромальными клетками, клетками печени и мышц. Стимулирует рост пре-В-клеток. Усиливает хемотаксис моноцитов и Т-клеток.

MIG (monokininducedbyIFN-gamma; монокин, индуцированный гамма-интерфероном). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов; молекулярная масса 14—15 kD. Продуцируется моноцитами и макрофагами, обработанными гамма-интерфероном. Основная функция — усиление хемотаксиса лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль.

MCP-1 (monocytechemoattractantprotein-1; моноцитарный хемоаттрактант белок-1). Относится к семейству СС (бета-) хемокинов с молекулярной массой 11—17 kD. Продуцируется разными типами клеток, включая моноциты-макрофаги, фибробласты и клетки некоторых опухолей. Усиливает хемотаксис Т-лимфоцитов, индуцирует хемотаксис и активацию моноцитов.

MCP-2 (monocytechemoattractantprotein-2, моноцитарный хемоаттрактант белок-2). Отличается от MCP-1 только молекулярной массой — 7,5—11 kD.

MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3, моноцитарный хемоаттрактант белок-3). Молекулярная масса 11 kD. Продуцируется теми же клетками, что MCP-1 и MCP-2, усиливает хемотаксис эозинофилов и Т-клеток. Индуцирует хемотаксис и активацию моноцитов.

MIP-1alpha (macrophage inflammatory protein-1 alpha; макрофагальный воспалительный белок-1 альфа). Относится к семейству CC (бета-) хемокинов; молекулярная масса 10 kD. Продуцируется разными типами клеток, включая моноциты, лимфоциты, тканевые базофилы и клетки стромы. Усиливает хемотаксис моноцитов и Т-клеток, подавляет пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток.

MIP-1beta (macrophage inflammatory protein-1 beta; макрофагальный воспалительный белок-1 бета). Продуцирование и функция такие же как у предшествующего хемокина.

RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted; регуляция активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток). Относится к семейству CC (бета-) хемокинов; молекулярная масса 10 kD. Продуцируется разными типами клеток, включая Т-лимфоциты, моноциты, фибробласты и клетки некоторых опухолей. Усиливает хемотаксис Т-клеток (в частности, Т-хелперов), моноцитов, В-лимфоцитов, эозинофилов. Способствует освобождению (либерации) гистамина из базофилов обоих типов.

Eotaxin (эотаксин). Относится к семейству CC (бета-) хемокинов; молекулярная масса 8—9 kD. Продуцируется эндотелиальными клетками, альвеолярными макрофагами, клетками сердца, легких, кишечника, тимуса, селезенки, печени, почек. Усиливает хемотаксис эозинофилов.

Lymphotactin (лимфотактин). Относится к семейству C (альфа) хемокинов; молекулярная масса 10 kD. Продуцируется тимоцитами и активированными Т-клетками. Усиливает хемотаксис Т-лимфоцитов.

Neurotactin (fractalkine, нейротактин). Относится к семейству CX3C (дельта-) хемокинов и представляет собой пока единственный хемокин, связанный с мембраной клеток. Экспрессируется на мембране, в основном, клеток мозга, легких и сердца. Высокий уровень экспрессии нейротактина на эндотелиальных клетках указывает на его очень важную роль в привлечении лейкоцитов, Т-лимфоцитов и моноцитов из кровяного русла.

## ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны представляют собой семейство гликопептидов, которые делятся на два типа.

### Виды и функции интерферонов

Тип I в свою очередь подразделяется на альфа- и бета-интерфероны. Семейство альфа-интерферона состоит из ~ 20 белков, которые продуцируются в основном лейкоцитами и макрофагами, поэтому альфа-интерферон еще называют лейкоцитарным.

Бета-интерферон продуцируется в основном фибробластами, поэтому получил название фибробластного. Известно два бета-интерферона: бета1 и бета2. В настоящее время бета2-



интерферон идентифицируют с интерлейкином-6. Способностью продуцировать альфа, бета-интерфероны обладают также Т- и В-лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, ЕК-клетки.

Тип II интерферонов получил название гамма-интерферона. Он продуцируется активированными Т-лимфоцитами хелперами 1-го типа и ЕК-клетками.

Различают следующие биологические эффекты интерферонов: а) противовирусный; б) антипролиферативный (противоопухолевый); в) иммуномодулирующий; г) антибактериальный.

Связывание интерферона с рецептором индуцирует в клетке три одновременно протекающих процесса, которые заканчиваются:

- 1). Активацией латентной эндорибонуклеазы, приводящей к разрушению вирусной РНК;
- 2). Подавлением синтеза вирусной матричной РНК;
- 3). Подавлением синтеза белков вирусной оболочки.

Эти механизмы интегрально реализуют противовирусный эффект, приводя к подавлению репликации вируса.

Антипролиферативный (противоопухолевый) эффект интерферонов объясняется следующими механизмами:

1. Активацией цитотоксических клеток;
2. Усилением экспрессии опухолюассоциированных антигенов гистосовместимости классов I и II;
3. Регуляцией чувствительности к цитокинам;
4. Активацией цитотоксических эффекторных клеток.

В последние годы показано, что интерфероны обладают также антибактериальным эффектом, в основе которого лежит способность интерферонов индуцировать активность некоторых ферментов в пораженной клетке:

1. Индукция индоламин-2,3-дезоксигеназы приводит к снижению внутриклеточного содержания L-триптофана, что, в свою очередь, является причиной гибели бактериальной клетки в связи с нарушением метаболизма;
2. Индукция NO-синтетазы приводит к продукции NO — мощного бактерицидного фактора, способствующего разрушению бактериальной клетки.

#### МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ (АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ)

Одним из важнейших отличительных свойств клеток иммунной системы является их способность к миграции, что позволяет им осуществлять основную функцию иммунного

надзора. Эта способность к миграции реализуется при помощи специальных молекул клеточной адгезии, или адгезивных молекул.

Адгезивные молекулы получили свое название в связи с тем, что они способствуют прикреплению (адгезии) одной клетки к другой при выполнении ими своих функций. Молекулы клеточной адгезии либо постоянно присутствуют на мембране клетки, либо формируются на ней в ответ на специфический стимул.

В настоящее время адгезивные молекулы делят на три большие группы.

#### I. Суперсемейство иммуноглобулинов

1. ICAM-1 — intercellular adhesion molecule — молекула межклеточной адгезии.

2. LFA-3 — lymphocyte function-associated antigen — антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов.

2. VLA-1 — very late activation antigen — антигена, ассоциируемого с функцией лимфоцитов

В эффекторном участке продуцируется секреторный IgA (sIgA) и накапливаются эффекторные Т-лимфоциты, обеспечивающие клеточно-опосредованные формы защиты поверхности слизистых оболочек.

Большинство антигена из просвета кишок и транспорт внутрь лимфоидного фолликула. В-клеточная зона сгруппированного лимфоидного фолликула располагается под куполом и содержит большое число В-клеток, предшественников продуцентов IgA. Т-клеточная зона содержит все основные субпопуляции Т-лимфоцитов.

Доставленный М-клетками в лимфоидный фолликул (зона купола) антигена. В-лимфоциты, несущие поверхностный IgM, переключаются на синтез IgA.

Все типы иммунокомпетентных клеток, включая CD4+ Т-клетки (хелперы), CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), sIgA+ В-клетки и антигенпредставляющие клетки (В-клетки, Дендритные клетки и макрофаги), присутствуют в индуктивном участке иммунной системы слизистых оболочек и обеспечивают, тем самым, развитие иммунного ответа на начальных его этапах. Мигрируя в эффекторные зоны, прежде всего в собственную пластинку (lamina propria) слизистых оболочек, антигенов, поглощенных в просвете кишок.

Лимфоидные клетки слизистой оболочки, их функция. В пределах собственной пластинки слизистой оболочки расположены, главным образом, плазматические клетки. Большинство этих клеток, обнаруживаемых при рождении, содержат IgM с небольшим количеством IgG или IgA. После того, как индивидуум становится способным отвечать на антиген 1 лимфоцитов слизистых оболочек человека (HML human mucosal lymphocyte antigen 1), которого нет на Т-лимфоцитах периферической крови. Среди интраэпителиальных Т-лимфоцитов большинство клеток имеет CD8 маркер (75%) и только 6% - CD4 маркер. Часть интраэпителиальных Т-лимфоцитов относится к гамма-, дельта- Т-лимфоцитам

(СО4-СО8-Т-лимфоциты). (Подробнее о гамма-, дельта- Т-лимфоцитах сказано в конце главы).

В собственной пластинке слизистой оболочки помимо плазматических клеток и Т-лимфоцитов обнаружены также В-лимфоциты, ЕК-клетки, тканевые базофилы и макрофаги. Количество Т-клеток в 4 раза больше, чем В-клеток. Среди Т-клеток lamina propria, в противоположность интраэпителиальным, 80% имеют фенотип Т-хелперов (CD4) и только 20% фенотип Т-киллеров (CD8). Следует отметить, что роли интраэпителиальных Т-лимфоцитов, несущих гамма-, дельта- Т-клеточный распознающий рецептор, как "сторожевых" клеток, расположенных на территории слизистых оболочек, сегодня уделяется большое внимание. Кроме интраэпителиальных гамма-, дельта-Т-лимфоцитов CD8+ в слизистых оболочках имеются также интраэпителиальные В-лимфоциты, но они располагаются, в основном, в пределах тех участков, где больше всего присутствуют М-клетки.

Лимфоциты, расположенные в собственной пластинке слизистых оболочек, по функциональным особенностям сходны с лимфоцитами периферической крови. 1. И те, и другие выполняют как стимулирующую, так и супрессивную функцию при синтезе иммуноглобулинов. 2. Лимфоциты той, и другой локализации, могут реализовывать цитотоксическую активность. 3. На поверхности лимфоцитов, расположенных в lamina propria и в периферической крови, имеются одинаковые структуры и почти в тех же пропорциях. Так, соотношение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов для клеток обоих типов составляет 2:1. Однако, нельзя сказать, что это одни и те же клетки, поскольку лимфоциты периферической крови имеют несколько фенотипических поверхностных признаков, отличающих их от лимфоцитов lamina propria. Например, функциональное отличие Т-лимфоцитов-хелперов lamina propria и Т-лимфоцитов-хелперов периферической крови состоит в том, что только первые могут оказывать помощь В-лимфоцитам слизистых оболочек в их продукции секреторного IgA; Т-лимфоциты-хелперы периферической крови такой способностью не обладают.

Слизистая оболочка кишок в норме содержит активированные макрофаги, которые отличаются от моноцитов сыворотки крови, прежде всего тем, что находятся в состоянии высокой степени активации фагоцитоза и киллинговой способности. До сих пор не установлено, отчего это происходит: от большого количества инфекционных агентов в кишках либо от лимфокинов, вырабатываемых лимфоидной популяцией в пределах lamina propria. Действительно, присутствие микроорганизмов и их продуктов может усиливать высвобождение лимфокинов лимфоидными клетками слизистой оболочки. Важнейшими функциями макрофагов lamina propria является презентация антигеном. Таким образом, высвобождение гранул из тканевых базофилов ассоциируется с аллергическими заболеваниями или с наличием в организме паразитов.

К числу важнейших клеточных элементов слизистых оболочек относятся естественные киллеры (ЕК-клетки), которые обеспечивают противовирусную защиту.

Процессинг антигена в GALT. В стимуляции иммунного ответа слизистых оболочек принимают участие микробные антигены, находящиеся в просвете желудка и кишок, поглощаются специализированными поверхностными эпителиальными клетками (М-клетками),

покрывающими единичные (солитарные) и сгруппированные лимфоидные фолликулы. Как уже упоминалось, М-клетки формируют тонкий мембранный барьер, отделяющий слизистую оболочку от просвета кишок. При изучении безмикробных животных оказалось, что у них количество М-клеток на поверхности лимфоидной ткани кишечника было сравнительно небольшим. Вместе с тем, после восстановления кишечной флоры у таких животных наблюдалось увеличение как лимфоидных фолликулов, так и специализированных М-клеток.

После захвата антигена с последующей стимуляцией иммунного ответа слизистых оболочек. Способность М-клеток поглощать антигена и его процессирования М-клетки стимулируют развитие секреторного иммунного ответа, а с другой, некоторые микробные агенты могут длительно переживать и пролиферировать в М-клетках, которые их поглотили. Так, например, ротавирус может пролиферировать после поглощения его М-клетками. Доказана также способность шигелл пролиферировать в этих клетках и приводить к развитию фокальных изъязвлений преимущественно в пределах лимфоидных фолликулов.

## МИГРАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАЗВИТИИ ИММУННОГО ОТВЕТА В ОБЛАСТИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

ИЛ-4 играет более общую роль в инициации развития В-клеток и в усилении экспрессии антигенов, которые находятся в окружающей среде. Например, поглощение через пищеварительный канал такого антигена *peros* может вызывать супрессию иммунного ответа против введенного антигена до иммунизации, то анафилактическая реакция у нее не развивалась. Это было связано с тем, что иммунный ответ на данный антиген ами. Однако, если животное было сенсibilизировано задолго до перорального введения антигена *peros* активизируются специфические супрессорные Т-лимфоциты в пределах GALT, и именно эти Т-лимфоциты-супрессоры ответственны за снижение иммунного ответа на этот же самый антигена формируются антигенспецифические супрессорные Т-клетки в пределах GALT, которые подавляют способность продуцировать IgG, IgM и IgE или развивать клеточный иммунный ответ после последующего введения соответствующего антигена, в селезенке и других системных лимфоидных органах — спустя 3 дня.

Проведенные в последние годы клинические исследования показывают, что этот феномен может быть использован в клинике для достижения толерантности при аутоиммунных заболеваниях.

Так, например, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, индуцированный парентеральной иммунизацией крыс основным белком миелина в сочетании с полным адьювантом Фрейнда, опосредуется тем, что под влиянием такой иммунизации в организме появляются аутореактивные Т-лимфоциты. Интересно, что пероральное введение основного белка миелина до или после индукции заболевания приводило к тому, что клинические и неврологические признаки заболевания подавлялись. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение возможности предотвращения таких заболеваний, как сахарный диабет I типа с помощью перорального введения антигена.

## СЕКРЕЦИЯ IgA

Синтез антигенспецифического IgA плазматическими клетками в *lamina propria* происходит в сочетании с небольшим полипептидом, названным *joined-цепью* (*j-цепь*), или соединительной цепью, кроме того, IgA такими плазматическими клетками секретируется в димерной форме, т.е. в виде двух молекул IgA, соединенных *j-цепью*. Образовавшийся комплекс — димерный IgA в сочетании с *j-цепью* — соединяется с гликопротеином, имеющим молекулярную массу 60 кD — секреторным компонентом (СК). Этот антигена, и транспортировать этот комплекс. У больных с обструкцией желчных путей уровень секреторного IgA в верхней части тонкой кишки снижается приблизительно в 10 раз.

Полимерный секреторный IgA (sIgA) способен более эффективно нейтрализовать вирусы, бактериальные токсины, ферменты и агглютинировать бактерии по сравнению с мономерной сывороточной формой IgA. SIgA проявляет активность в биологических средах с высоким содержанием протеолитических ферментов. Резистентность sIgA к действию протеолитических ферментов обусловлена секреторным компонентом.

Исключительная важность sIgA-антител в противовирусной защите обусловлена тем, что они изначально присутствуют в местах первичного контакта вируса с эпителиальными клетками слизистых оболочек организма хозяина. Антитела изотипа IgA способны распознавать те же эпитопы гликопротеинов, что и IgG-антитела.

sIgA-Антитела способны частично блокировать процессы адгезии вирусных частиц к эпителиальным клеткам слизистых оболочек, а в высоких концентрациях блокируют прикрепление вируса к клеточной стенке. В то же время низкие концентрации полимерных IgA-антител способны ингибировать внутриклеточную репликацию вируса, не оказывая при этом заметного влияния на его адгезивные свойства.

В настоящее время доказано, что sIgA-антитела блокируют адгезию к эпителиальным клеткам слизистых оболочек не только вирусных, но и бактериальных микроорганизмов. Этот механизм не является строго специфическим. Так, терминальный маннозосодержащий участок тяжелой цепи молекулы IgA способен распознавать маннозаспецифические лектины, представленные на фимбриях I типа. Эти взаимодействия обеспечивают противоадгезивный эффект IgA в отношении широкого спектра бактерий и независят от специфичности молекулы IgA. Эффект sIgA *in vivo* может зависеть от ряда других факторов, в том числе от антибактериальных субстанций внешней секреции, таких, как лактоферин, лактопероксидаза, лизоцим, а также от состояния нормальной микрофлоры, колонизирующей поверхность слизистых оболочек.

sIgA-Антитела способны взаимодействовать с клетками, экспрессирующими рецепторы к Fc-фрагменту IgA, усиливая антибактериальную активность фагоцитов, лимфоцитов в иммунной системе слизистых оболочек и в периферических лимфоидных органах в реакции антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ). В результате этого взаимодействия индуцируется выраженный цитотоксический эффект в отношении ряда патогенных бактерий, в частности шигелл, сальмонелл.

Таким образом, основная роль секреторного IgA заключается в его способности связывать антигенах или аллергенах, попадание которых в организм может приводить к его сенси-

билизации и последующему развитию аллергических реакций, а также об инфекционных агентах, которые, пройдя через эпителиальный барьер, могут вызвать инфекционное заболевание. Основная роль секреторного IgA состоит в том, что он связывает эти антигена осуществляется ими в сочетании с собственными молекулами гистосовместимости класса I и класса II. Между тем существует еще одна популяция Т-лимфоцитов, антигенраспознающий рецептор которых имеет гамма- и дельта- цепи; это так называемые гамма- и дельта-Т-лимфоциты, одной из особенностей которых является то, что они обнаруживаются, в основном, в эпителиальной ткани, в связи с чем получили название интраэпителиальных гамма-, дельта-Т-лимфоцитов. В периферической крови человека их количество не превышает 10%. В покое интраэпителиальные гамма-, дельта-Т-лимфоциты не имеют маркеров CD4 или CD8, однако после стимуляции они могут дифференцироваться либо в Т-хелперы (CD4+ клетки), либо в Т-киллеры (CD8+ клетки). После антигенной активации интраэпителиальные гамма-, дельта-Т-лимфоциты продуцируют соответствующие антигена гамма-, дельта-Т-лимфоцитам не нужны молекулы гистосовместимости; цитокины, регулирующие рост эпителиальных клеток (своеобразное "затывание дыр" после разрушения деградированных эпителиальных клеток).

Постулируется, что гамма-, дельта-Т-лимфоциты в хронологическом порядке первыми реагируют на внедрение различного рода возбудителей в эпителиальные клетки различной локализации. Затем сюда мигрируют альфа-, бета-Т-лимфоциты из периферической крови.

в) пролиферативная активность в РБТ с ФГА, Кон А.

3. Оценка гуморального (В-звена) иммунитета:

а) количество В-лимфоцитов (CD19, CD20, CD23);

б) уровень сывороточных IgM, IgG, IgA, IgE, секреторного IgA.

4. Оценка системы фагоцитов:

а) количество фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов;

б) активность фагоцитоза;

в) кислородзависимый метаболизм по НСТ-тесту.

5. Оценка системы комплемента:

а) определение количества C3;

б) определение количества C4;

в) определение общего комплемента по CH50.

*При необходимости более глубокого изучения иммунного статуса определяют:*

1. Количество и функцию ЕК-клеток (CD16/CD56);

2. ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13);
- 5.Наличие специфических аутоантител;
- 6.Наличие специфической клеточной сенсibilизации;
- 7.Наличие Т- и В-клеток с признаками активации (DR, CD25, CD71).

Таким образом, клинический иммунолог, анализируя целый ряд показателей иммунного статуса, имеет возможность выявить отдельные виды иммунопатологии. Этот раздел работы врача является, по сути, одним из важнейших, так как от правильности и точности диагностики во многом зависит дальнейшая эффективность лечения при тех заболеваниях, в основе которых лежат нарушения функции иммунной системы.

Однако указанные параметры иммунного статуса должны быть рассмотрены достаточно критически и могут служить ориентиром, но не абсолютом для постановки диагноза, базирующегося прежде всего на клинических проявлениях.

Поскольку иммунная система функционирует комплексно, на основе сочетанных функций многих подсистем, анализ иммунограммы должен проводиться с учетом всех полученных показателей и, в первую очередь, клиники заболевания.

Рекомендации, которыми необходимо руководствоваться при интерпретации иммунограмм (К. А. Лебедев):

- 1.Полноценную информацию можно получить, проводя анализ иммунограммы 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 устойчивые выраженные сдвиги показателей.
- 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 только одной иммунограммы дает возможность сделать лишь ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера;
- 6.В заключении, составляемом на основании клинической картины и анализа иммунограммы, ведущим должен быть клинический диагноз;
7. Отсутствие сдвигов иммунограммы при наличии клинической картины воспалительного процесса должно трактоваться как атипичная реакция иммунной системы и является отягощающим признаком течения процесса;
8. Оценка иммунного статуса — не единственный, но один из важнейших этапов выявления болезней, в основе которых лежат нарушения в иммунной системе человека.

Для постановки окончательного диагноза иммунопатологии или заключения о роли иммунных нарушений в патогенезе различных заболеваний рекомендуется проведение следующих этапов исследований (Р. Я. Мешкова и соавт.):

#### I. Анализ анамнеза:

- 1.Выяснение наследственной предрасположенности к иммунопатологии (хронические, генерализованные инфекции; повышенная частота злокачественных новообразований, соматические пороки развития);
- 2.Перенесенные инфекции, гнойно-воспалительные процессы (частота, преимущественная локализация);
- 3.Неблагоприятные факторы внешней среды, работы и проживания (постоянный контакт с химическими веществами, лекарствами, биологическими препаратами; воздействие ионизирующего излучения, магнитного поля, высоких или низких температур, постоянных стрессовых ситуаций);
- 4.Перенесенные интоксикации, хирургические вмешательства, травмы, нарушения питания;
- 5.Хронизация соматического заболевания, лихорадка неясной этиологии, необъяснимая потеря массы тела, длительная диарея;
- 6.Длительная терапия: цитостатиками, лучевая и гормональная, антибиотиками;
- 7.Принадлежность к группам риска (наркомания, хронический алкоголизм, курение);
- 8.Эпизоды аллергических реакций (сезонность, возраст, аллергизирующий фактор);
- 9.Реакции на переливание крови и ее продуктов;
- 10.Патология беременности (бесплодие, выкидыши);

#### II. Клиническое обследование:

- 1.Физическое обследование органов и тканей иммунной системы: лимфатических узлов, селезенки, миндалин (лимфоаденопатия, спленомегалия, тимомегалия, локальная или генерализованная гипер- или аплазия лимфатических узлов, миндалин);
- 2.Кожные покровы (тургор, пустулярные высыпания, экзема, дерматит, новообразования, геморрагическая пурпура, петехиальная сыпь);
- 3.Слизистые оболочки и пазухи (кандидоз, изъязвления, сухость, воспаление, гингивит, гайморит, цианотические макулы или папулы);
- 4.Бронхолегочная система (воспалительные, обструктивные процессы, бронхоэктазы, фиброз);



5. Пищеварительная и выделительная системы (воспалительные процессы, дискинезия, гепатомегалия, патология желчных, мочеполовых путей);
6. Нейроэндокринная система (воспалительные процессы центральной и периферической нервной системы, эндокринопатии, пороки развития);
7. Аппарат движения и опоры (воспалительные поражения суставов и костей, деструкции, нарушение двигательной функции);
8. Сердечно-сосудистая система (кровоточивость, воспалительные процессы, атеросклероз, тромбоз);
9. Злокачественные новообразования;
10. Типичные клинические проявления известных иммунопатологических синдромов;

### III. Иммуно-лабораторное обследование.

1. Протозойные инвазии и гельминтозы (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т. д.).
2. Бактериальные инфекции: стафилококковая, пневмококковая, менингококковая, туберкулез и др.
3. Вирусные инфекции:
  - а) острые — корь, краснуха, грипп, вирусная паротитная болезнь (эпидемический паротит), ветряная оспа, гепатиты, герпес и др.;
  - б) персистирующие — хронический гепатит В, подострый склерозирующий панэнцефалит, СПИД и др.;
  - в) врожденные — цитомегалия, краснуха (TORCH-комплекс).
4. Нарушения питания: белково-энергетическая недостаточность, дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов — ретинола (А), аскорбиновой кислоты (С), альфа-токоферола (Е), фолиевой кислоты, истощение, кахексия, потеря белка через кишечник, почки, врожденные нарушения метаболизма, ожирение и др.
5. Злокачественные новообразования, особенно лимфо пролиферативные.
6. Аутоиммунные заболевания.
7. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфоррея, ожоги, нефрит).
8. Экзогенные и эндогенные интоксикации (отравления, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).
9. Иммунодефицит после различных воздействий:

- а) физических (ионизирующее излучение, СВЧ и др.);
- б) химических (иммуносупрессоры, химиотерапия, кортикостероиды, наркотики, гербициды, пестициды и др.).

10. Нарушение нейрогормональной регуляции: стрессовые воздействия (тяжелая травма, операции, физические, в том числе спортивные, перегрузки, психические травмы и др.).

11. "Естественные" иммунодефициты — ранний детский возраст, геронтологический возраст, беременность.

Следует еще раз подчеркнуть, что по клиническим признакам и лабораторным данным вторичные и первичные иммунодефициты весьма сходны, вплоть до существования взаимосвязи между характером иммунных нарушений и типом возбудителя, о чем уже говорилось в разделе о первичных иммунодефицитах. Принципиальным различием остается причина, лежащая в основе иммунных нарушений: при первичных это врожденный дефект, при вторичных — приобретенный.

С целью обследования на выявление маркеров инфекций, аутоантител используются также более простые скрининговые методы — среди них: аглютинация, преципитация

Точно также, как и первичные, вторичные иммунодефициты могут быть обусловлены нарушением функции одной из основных систем иммунитета: гуморальной (В-системы), клеточной (Т-системы), системы фагоцитов, системы комплемента или нескольких (комбинированные дефекты).

Ниже приведены примеры ситуаций, которые могут сопровождаться развитием вторичных нарушений фагоцитарного звена иммунитета (нейтропений, нарушений фагоцитоза и дефекта хемотаксиса фагоцитов).

#### *Приобретенные нейтропении и возможные причины их развития*

##### 1. Поствирусные гранулоцитопении:

- а) инфекционный мононуклеоз;
- б) гепатит В;
- в) корь.

##### 2. Нейтропения, обусловленная наличием антилейкоцитарных антител:

- а) синдром Фелти (ревматоидный артрит, нейтропения, спленомегалия);
- б) системная красная волчанка.

3. Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз: хлорамфеникол, препараты серы, полусинтетические пенициллины, фенилбутазон, противоопухолевые препараты, облучение, хлорпромазин, пропилтиоурацил, фениндион, мепробамат, антиконвульсанты.

4. Нейтропения, обусловленная миелопролиферативными заболеваниями.
5. Лейкопения, индуцированная инфекционными заболеваниями (туберкулез, тифоидная лихорадка, бруцеллез, туляремия, малярия, риккетсиозы), дефицитом железа и витаминов.
6. Циклическая нейтропения.
7. Нейтропения, обусловленная гиперспленизмом.

*Приобретенные нарушения фагоцитоза и возможные причины их развития*

1. Снижение опсонизирующей активности:
  - а) снижение уровня тафтсина (спленэктомия);
  - б) снижение уровня комплемента (системная красная волчанка, цирроз печени, прием глюкокортикостероидов);
  - в) снижение концентрации IgG/IgM (множественная миелома, недостаточность питания);
  - г) снижение уровня фибронектина;
  - д) болезнь (синдром) Шегрена (уменьшение IgG2, пневмококковая инфекция);
  - е) селективный дефицит субклассов IgG;
  - ж) диссеминированное внутрисосудистое свертывание.
2. Нарушение фиксации C1 и IgG к бактериям под влиянием IgM-ревматоидного фактора.
3. Синдром гипериммуноглобулинемии.
4. Нарушение прикрепления к возбудителю (гипергликемия).
5. Синдром дисфункции актина, гипофасфатемия.
6. Неизвестные механизмы нарушения фагоцитоза (ожоги, лейкопения).

*Приобретенные дефекты хемотаксиса фагоцитов и возможные причины их развития*

1. Нарушение продукции хемоаттрактантов.
  - 1.1. Снижение уровня C5a-компонента комплемента:
    - а) влияние инактивирующих факторов (болезнь Ходжкина, цирроз печени, уремия);
    - б) гиперкатаболизм (системная красная волчанка, острый гломерулонефрит, болезни иммунных комплексов);
    - в) влияние лекарственных средств (кортикостероиды);
    - г) локальное разрушение комплемента бактериальными продуктами (например эластаза *Pseudomonas aeruginosa*).

1.2. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты под влиянием лекарственных средств (индометацин, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты, блокирующие продукцию простагландинов и лейкотриенов).

2. Нарушение стабильности микроканальцев цитоскелета под влиянием лекарственных средств (колхицин, тетрациклины, этанол, амфотерицин В, анестетики).

3. Заболевания и состояния, сопровождающиеся нарушением хемотаксиса с неустановленным механизмом:

- а) ихтиоз;
- б) акродерматит с энтеропатией;
- в) нарушение питания;
- г) синдром Дауна;
- д) острая вирусная инфекция — герпес, грипп;
- е) пожилой возраст.

4. Влияние ингибиторов хемотаксиса:

- а) *Candida albicans*;

### **Тесты:**

1. Укажите центральные органы иммуногенеза у человека:

- 1) тимус
- 2) костный мозг
- 3) пейеровы бляшки
- 4) селезенка
- 5) лимфоглоточное кольцо

2. Какие клетки продуцируют антитела?

- 1) мастоциты
- 2) В-лимфоциты
- 3) Т-лимфоциты
- 4) плазматические клетки
- 5) эозинофилы

3. Образование антител в организме угнетается при:

- 1) дефиците натуральных киллеров
- 2) дефиците CD8<sup>+</sup> лимфоцитов
- 3) дефиците Т-хелперов 1 типа
- 4) дефиците Т-хелперов 2 типа
- 5) В-иммунодефицитах

4. Аутоантитела в высоких титрах чаще выявляются при следующих заболеваниях:
- 1) системные заболевания соединительной ткани
  - 2) бронхиальная астма
  - 3) неспецифический язвенный колит
  - 4) тиреоидит Хашимото
  - 5) болезнь Брутона
5. В диагностике каких заболеваний наиболее важно определить количество Т и В лимфоцитов в крови?
- 1) острые инфекционные заболевания
  - 2) иммунодефицитные состояния
  - 3) лимфопролиферативные заболевания
  - 4) аллергические заболевания
  - 5) СПИД
6. Что из перечисленного ниже является физиологической особенностью новорожденного?
- 1) низкая переваривающая способность фагоцитирующих клеток
  - 2) низкая активность системы комплемента
  - 3) низкая способность к выработке интерферона
  - 4) низкий уровень синтеза иммуноглобулинов
  - 5) низкая концентрация Ig G в крови
7. Укажите время появления первых признаков ВИЧ-инфекции при внутриутробном заражении:
- 1) уже внутриутробно
  - 2) сразу после рождения
  - 3) через 1 месяц после рождения
  - 4) через 6 месяцев после рождения
  - 5) через 1 год после рождения
8. Укажите ВИЧ-индикаторные болезни у детей:
- 1) цитомегаловирусная инфекция
  - 2) иерсиниоз
  - 3) риккетсиоз
  - 4) кандидоз слизистых
  - 5) саркома Капоши
9. Что характерно для ВИЧ-инфекции у детей?
- 1) хроническая диарея
  - 2) дистрофия
  - 3) хроническая лимфаденопатия
  - 4) хронический пиелонефрит

**10.** Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор наиболее часто ассоциируются со следующими заболеваниями:

- 1) ревматоидный артрит
- 2) синдром Шегрена
- 3) системная красная волчанка
- 4) идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- 5) аутоиммунный тиреоидит

**Ответы:**

**1** - 1, 2

**2** - 4

**3** - 4, 5

**4** - 1, 3, 4

**5** - 2, 3, 5

**6** - 1, 2, 3, 4

**7** - 4

**8** - 1, 4

**9** - 1, 2, 3

**10** - 1, 2, 3

## **Тема №2: Иммунология слизистых оболочек, местный иммунитет, иммунологи и процессы регенерации.**

Иммунные реакции слизистых оболочек основаны на описанных выше межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях. Однако именно слизистые оболочки в силу своего топографического положения первыми подвергаются атаке патогенов и взаимодействуют с АГ. Слизистые оболочки обладают комплексом факторов неспецифической и специфической иммунной защиты, обеспечивающих в большинстве случаев надежный барьер на пути проникновения патогенов. Сверху слой эпителиоцитов покрыт толстым слоем слизи, в состав которой, помимо муцинов, входят антибактериальные неспецифические защитные факторы (лизозим, лактоферрин, дефенсины, миелопероксидаза, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента и др.), а также иммуноглобулины классов IgA, IgM и IgG, относящиеся к факторам иммунитета. Слизь и ее компоненты образуются за счет секрета мелких желез, расположенных в подслизистой оболочке, а также работы одноклеточных желез эпителия - бокаловидных клеток. Важным фактором неспецифической резистентности слизистой оболочки является мукоцилиарный клиренс, связанный с работой ресничек эпителиоцитов. Нарушения мукоцилиарного клиренса, обусловленные генетическими дефектами, воздействием вирусов или бактериальных токсинов, сами по себе могут стать важным патогенетическим фактором (синдром Картагенера). Неспецифические реакции связаны не только с гуморальными, но и с клеточными факторами. Нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровеносного русла, способны проходить между эпителиоцитами, выходить на поверхность слизистой оболочки и уничтожать микроорганизмы путем фагоцитоза, за счет секреторной дегрануляции, продукции активных форм кислорода и оксида азота (NO) .

Иммунная защита слизистых оболочек обеспечивается многими гуморальными и клеточными факторами. В пределах эпителиального пласта и непосредственно под ним имеются как минимум две популяции клеток, способных к презентации АГ. К их числу относятся АПК, лежащие у базальной мембраны (их аналогом в коже являются клетки Лангерганса), и клетки, осуществляющие транспорт неизмененного или процессированного АГ с поверхности эпителиального пласта (их аналогом в кишечнике являются так называемые М-клетки). Вероятно, способностью презентировать АГ обладают и обычные реснитчатые эпителиоциты, которые не являются профессиональными АПК, но под действием иммуномедиаторов (главным образом IFN-γ) могут приобретать такую способность.

Важным элементом иммунной защиты являются лимфоидные фолликулы, лежащие в пределах эпителиального пласта. Лимфоциты этих фолликулов формируются еще в ходе эмбрионального развития, и в дальнейшем их выживание и поддержание не зависят от центральных органов иммунной системы. В этом смысле они представляют собой популяцию, родственную лимфоцитам лимфатического глоточного кольца, где также имеют место лимфоэпителиальный симбиоз и лишь небольшая зависимость от центральных органов иммунитета. Утрата этих уникальных лимфоэпителиальных структур является невосполнимой потерей для организма, ибо после рождения эти особые популяции лим-

фоидных клеток не формируются, что подчеркивает необходимость очень взвешенного подхода в клинике хронического тонзиллита и аденоидита. В случае хирургического удаления участков такого лимфоэпителиального симбиоза существенно сужаются защитные ресурсы соответствующего участка слизистой оболочки и возможности иммуномодулирующей терапии.

В подслизистой основе в тесной связи с внутриэпителиальными лимфоидными фолликулами лежат типичные дендритные клетки, цитотоксические  $CV8^+$ Т-лимфоциты и  $CV4^+$ Т-лимфоциты-хелперы. В противовирусных реакциях также принимают участие естественные киллеры (natural killer cells, НК-клетки), однако, несмотря на определенное родство с Т-лимфоцитами, они относятся к клеточным компонентам неспецифических защитных реакций. После презентации АГ, которую могут производить не только дендритные клетки, но и В-лимфоциты,  $T_x$  обеспечивают запуск гуморального иммунного ответа, в ходе которого происходит превращение антиген-специфических В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела. Важно отметить, что в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, как и в любых периферических лимфоидных органах, происходит активная миграция ИКК. Нестимулированные Т- и В-клетки, равно как и эффекторные клетки и клетки памяти, постоянно перемещаются из одного скопления лимфоидной ткани в другое, поэтому состояние иммунитета распространяется не на один лимфоидный орган, а на всю систему в целом. Однако в ходе презентации АГ при запуске иммунного ответа антигеноспецифические клетки накапливаются именно в участке проникновения и наибольшей концентрации АГ, что обеспечивает максимальную эффективность как клеточной, так и гуморальной реакций.

В пределах неинкапсулированных лимфоидных органов главными классами синтезируемых антител являются IgA, IgM и IgE. При этом, если IgA- и IgM-антитела, проходя через эпителиоциты эпителиального пласта или клетки желез слизистой оболочки, приобретают секреторный компонент и переходят в секреторные формы (sIgA, sIgM), которые более устойчивы к агрессивным условиям среды на поверхности эпителиального пласта и в слизи, то IgE практически полностью остается в рыхлой соединительной ткани подслизистой основы, где связывается со специальными рецепторами тучных клеток. Это ведет к сенсибилизации организма в отношении конкретного АГ и ускоренному развитию воспалительной и иммунной реакций при повторном контакте с ним. Следует отметить, что sIgA-антитела в составе секретов выступают прежде всего как нейтрализующие антитела, они ингибируют способность вирусов и бактерий к адгезии на поверхности эпителиального пласта. В гораздо меньшей степени sIgA усиливает фагоцитоз патогенов и еще слабее активизирует каскад белков комплемента, которые и обеспечивают деструкцию и уничтожение патогена. sIgM также обладает нейтрализующей активностью и совсем не усиливает фагоцитоз, но в отличие от sIgA мощно активизирует каскад комплемента. Что касается IgG, то его попадание в состав слизи не является следствием специального транспорта, подобного транспорту IgA и IgM. Этот иммуноглобулин проходит в состав секрета главным образом по межклеточным пространствам, и его появление в составе секрета является скорее следствием повышения проницаемости эпителиального пласта в условиях воспа-



ления. Однако именно IgG придает наибольшую специфичность иммунным реакциям, высокоэффективно усиливает фагоцитоз и комплементзависимый лизис, а также участвует в нейтрализации адгезионных молекул патогена .

Несмотря на сложную организацию и совершенство защитных механизмов слизистых оболочек, бактериальные и вирусные патогены нередко успешно преодолевают все барьеры, проникают во внутреннюю среду организма и вызывают заболевание. Этому могут способствовать различные внешние и внутренние факторы, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку, в частности верхних дыхательных путей, ее защитные механизмы. К внешним факторам относятся многочисленные вредные вещества, содержащиеся в воздухе, его высокая влажность и холод. Последнее является причиной выраженной зимней сезонности острых респираторных заболеваний. К внутренним факторам относятся хронические поражения слизистой оболочки в результате рецидивирующих воспалительных процессов. В области зарубцевавшегося эпителия слизистой оболочки возникает застой слизи, повышается вязкость секрета, что затрудняет его отток, ослабляет его функцию и способствует развитию местной инфекции. У детей причиной частых респираторных инфекций является также незрелость иммунной системы в целом. Важный фактор ослабления защитных реакций - различные сопутствующие заболевания.

Преодоление иммунного ответа связано также с постоянной адаптацией патогена к действию защитных систем хозяина и с возможностью комбинированной атаки слизистой оболочки разными патогенами. С этой точки зрения особый интерес представляет нарушение защитных механизмов при одновременном действии вирусных и бактериальных патогенов.

Исходно атака на слизистую оболочку чаще начинается вирусами. Вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы обладают значительной изменчивостью, поэтому концентрация специфичных к ним антител в слизи оказывается очень низкой. Это дает возможность вирусным частицам пройти через слой слизи и инфицировать эпителиоциты, где начинается размножение вирусных частиц. Выход вирусных частиц из эпителиоцитов приводит к гибели этих клеток, нарушению целостности эпителиального пласта, проникновению АГ вируса во внутреннюю среду и запуску противовирусного иммунного ответа, связанного с активацией цитотоксических CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов и секрецией противовоспалительных цитокинов (прежде всего, IFN-у и TNF-а). В результате по ходу поврежденного участка слизистой оболочки создается высокая концентрация указанных цитокинов и формируется отек слизистой оболочки, сопровождающийся привлечением новых клеток воспаления .

Поврежденная поверхность эпителиального пласта легко колонизируется бактериями, которые в условиях ослабления защитных факторов получают возможность для размножения. Эта микрофлора быстро проникает во внутреннюю среду, где захватывается АПК и презентуется Т-клеткам. Однако в случае бактериальной инфекции максимально эффективная защита обеспечивается гуморальным иммунным ответом, связанным с актива-

цией CD4<sup>+</sup>Tx2 и стимуляцией В-клеток к продукции антител. Закладывающийся гуморальный иммунный ответ требует секреции противовоспалительных медиаторов, главным из которых является IL-4 (табл. 2). Но в условиях бактериальной суперинфекции складывается парадоксальная и максимально неудобная для иммунной системы ситуация, когда требуется одновременное развитие двух оппозитных форм иммунного ответа: противовирусного ответа, связанного с CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитами и секрецией противовоспалительных медиаторов, и гуморального, требующего активации CD4<sup>+</sup>Tx2 и присутствия противовоспалительных цитокинов. Это приводит к торможению обеих форм иммунного ответа и угнетению системы иммунитета в целом. Для преодоления этого положения необходимо создать преимущества для развития какой-либо одной формы иммунного ответа - либо противовирусного, либо антибактериального, что может быть достигнуто несколькими путями. Антибактериальная терапия, особенно связанная с использованием антибиотиков и индукторов интерферона, ведет к угнетению бактериальной микрофлоры и позволяет иммунной системе быстро завершить противовирусный ответ и переключиться на ответ гуморальный. Однако частое и бесконтрольное использование антибиотиков существенно снижает ценность этого подхода вследствие появления большого числа антибиотикорезистентных штаммов.

Принципиально другая возможность связана с применением различных бактериальных лизатов, которые усиливают презентацию бактериальных АГ, секрецию противовоспалительных цитокинов, способствуют продуктивному завершению антибактериального гуморального иммунного ответа и формированию устойчивой иммунологической памяти, что имеет существенное профилактическое значение. Эта стратегия выгодна еще и с той стороны, что при ее использовании также секретятся противовирусные антитела, а ликвидация вирус-инфицированных клеток эффективно осуществляется НК-клетками. Эти несомненные преимущества второй из указанных стратегий позволяют с новых позиций осветить некоторые аспекты иммуномодулирующей терапии применительно к слизистым оболочкам.

Особый интерес к местным бактериальным лизатам вызван их способностью действовать в входных воротах инфекции, широким спектром действия, влиянием на специфический и неспецифический ответ слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Местный иммунитет слизистых оболочек представляет собой специфические защитные механизмы слизистых оболочек, которые формируют барьер, предохраняющий организм человека от болезнетворного воздействия различной патогенной и условно-патогенной микрофлоры, и которые включают в себя иммунокомпетентные и вспомогательные клетки, иммуноглобулины различных классов, в том числе секреторные, цитокины.

Местный иммунитет слизистых оболочек образуется двумя линиями защиты... Первой линией защиты (гуморальная защита) местного иммунитета является так называемое иммунное исключение, которое ограничивает колонизацию (заселение) эпителия слизистых оболочек микроорганизмами, т.е. сохраняет количественное постоянство нормальной микрофлоры биопленки, контролируя ее размножение. К примеру, если не контроли-

ровать размножение той же коринебактерии, входящую в состав нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, то она может самостоятельно вызвать ринит, фарингит и др. (по сути, возникнет дисбактериоз слизистых без вторжения золотистого стафилококка, бета-стрептококка и т.д)

Первая линия защиты (гуморальная защита), т.е. “иммунное исключение” обуславливается специфическими антителами совместно с разнообразными неспецифическими антимикробными защитными факторами: муцин, лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза.

Специфические антитела или иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) - это иммунные белки, которые синтезируются организмом в ответ на вторжение посторонних антигенов (микроорганизмов). Каждая проникающая в тело бактериальная, вирусная, грибковая инфекция подстегивает производство специфических антител для борьбы с данными антигенами. Антитела распознают и связывают антигены. После подавления инфекции антитела остаются в крови и в случае вторичного инфицирования вступают в борьбу. Этот процесс составляет основное звено иммунной системы человека.

Специфичность антител заключается в том, что для нейтрализации каждого вида бактерий, вирусов, грибов в организме прицельно вырабатывается специальный иммуноглобулин. Сколько есть разных патогенных микробов, вирусов и грибов, столько существует и разных иммуноглобулинов. Благодаря этому, каждый отдельный вид иммуноглобулинов действует строго избирательно, например, только против вирусов клещевого энцефалита, только против вирусов гриппа, только против стафилококковой инфекции.

Это свойство иммуноглобулинов имеет сверхважное значение, поскольку в этом случае с высочайшей точностью нейтрализуются только сами инфекционные возбудители, в отличие, к примеру, от действия антибиотиков, когда вместе с патогенными бактериями поражается и нормальная микрофлора.

Активность специфических антител слизистых оболочек определяется главным образом местно-вырабатываемыми секреторными антителами IgA и IgM, а также значительным количеством антител IgG, которые, по сути, не являются секреторными, но, несмотря на это попадают в секрет вследствие “просачивания” их через поверхность эпителия.

Секреторные антитела IgA, IgM, IgG осуществляют свои биологические функции в одном из слоев слизистого секрета под названием муцин, т.е. непосредственно в выделениях из носа, по-нашему, в соплях. Одним из основных компонентов соплей является именно муцин - вещество, в составе которого, помимо антител и других составляющих, содержится сахар. Этот факт дает возможность муцину поглощать большое количество влаги и увеличивать свой объем в сотни раз. Это свойство особенно проявляется, когда человек заболевает: количество соплей увеличивается, потому что увеличивается количество муцина для борьбы с вирусами.

Но помимо муцина в соплях также содержатся и некоторые другие неспецифические антимикробные защитные факторы, играющие не менее важную роль в поддержании местного иммунитета слизистых оболочек, в частности это лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза.

Лактоферрин - железосодержащий белок, обладающий антимикробной активностью (активен по отношению к бактериям, вирусам, грибам).

Лактоферрин обладает как бактериостатическим, так и бактерицидным действием. Бактериостатическое действие проявляется в том, что лактоферрин связывает ионы железа. Тем самым, он лишает бактерий железа - без которого рост и жизнедеятельность бактерии невозможна. Бактерицидное действие лактоферрина основано на том, что он связывается с липополисахаридами - основными компонентами оболочки бактерий, которые обеспечивают прочность их стенок, при этом запускается разрушительный для стенок бактерий процесс. Бактерии без оболочки, не выдерживая внешнего давления, "лопаются". Это действие во многом похоже на механизм работы антибиотиков, но опять же антибиотики воздействуют как на патогенные бактерии, так и на полезную микрофлору.

Лактоферрин бьет прицельно только по вредным микробам. Лактоферрин воздействует на вирусы и грибы. Связываясь с вирусными или грибковыми частицами, лактоферрин препятствует их проникновению к клеткам и таким образом предупреждает или же ослабляет развитие вирусных и грибковых заболеваний.

Лизоцим - белковой фермент, обладающий антимикробной активностью (оказывает прямое воздействие на бактерии, вирусы, грибы). Лизоцим растворяет полисахарид, который, как и липополисахарид в случае с лактоферрином, является компонентом оболочки патогенных микроорганизмов, который обеспечивает прочность их стенок, в результате вредный микроб "лопается", а значит, погибает. Лизоцим также воздействует только на патогенные микроорганизмы, не влияя на жизнедеятельность полезной микрофлоры.

Лактопероксидаза - белковый фермент, обладающий антимикробной активностью и способностью к стимулированию нормальной микрофлоры. С помощью лактопероксидаза в организме формируются два антимикробных барьера, т.е. этот фермент не только уничтожает патогенные микроорганизмы, но и стимулирует рост или поддерживает количество нормальной микрофлоры. Когда я изучил данную информацию, узнав, что в секрете, т.е. в соплях человека содержится столь большое количество антимикробных факторов (IgA, IgM, IgG, лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза)

Здесь важно отметить, что секретом, защищающим наши дыхательные пути являются не только сопли, но и то что омывает наш рот, горло, гортань и др. - это слюна человека. Слюна также является секреторным веществом и в ней также содержатся специфические антитела IgA, IgM, IgG и неспецифические вещества лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза, которые поддерживают нормальную микрофлору и уничтожают чужеродные антигены.

В норме живой или мертвый антигенный материал, который избежал иммунного исключения и проник через эпителиальный барьер, сразу же встречается со второй линией защиты (гуморальные и клеточно-опосредованные механизмы защиты) местного иммунитета, встречается с так называемым иммунным очищением, по средствам которого происходит распознавание, инактивация, деструкция, обезвреживание и удаление чужеродного антигенного материала из организма.

Вторая линия защиты, т.е. иммунное очищение обуславливается наличием неспецифических механизмов, к которым относятся цитокины, естественные киллеры, фагоциты, макрофаги, моноциты, микрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, комплемент, тучные клетки и продуцируемые ими физиологически активные вещества.

Цитокины - информационные клетки, которые регулируют межклеточные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, функциональную активность, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на вторжение чужеродных антигенов. Для нас важно последнее.

Проникновение чужеродных микроорганизмов в организм служит сигналом для активизации иммунных клеток. Место проникновения инфекции называется очагом воспаления. С помощью цитокинов иммунные клетки, находясь в крови или в тканях, отдаленных от очага воспаления, получают и воспринимают сигнал об опасности микробной агрессии, иммунная система узнает, какие именно защитные механизмы следует использовать при данной инфекции. Цитокины можно охарактеризовать как своеобразных “связных”, которые являются передатчиками сигналов от клетки к клетке. Являясь межклеточным языком, цитокины позволяют клеткам взаимодействовать, объединяя свои силы против инфекции.

Типы цитокинов: интерлейкины, интерфероны, хемокины, лимфокины, монокины. Наиболее важными являются интерлейкины и интерфероны.

Интерлейкины регулируют все стадии воспаления: от первых сигналов о вторжении чужеродных микробов до блокирования защитной реакции организма...

Воспаление - это ни что иное, как защитная реакция организма на патогенные микроорганизмы. Поэтому важно быстро распознать местонахождение очага воспаления. В ответ нужно дать сигнал иммунным клеткам, чтобы они начали свою работу. Интерлейкины как раз этим и занимаются, они распознают очаг инфекции и передают сигнал для увеличения количества лимфоцитов, которые увеличивают продуцирование защитных антител IgA, IgM, IgG и др. Также интерлейкины оказывают более сильное противовирусное действие, мобилизуя естественные киллеры. Кроме того, интерлейкины в ответ на тяжёлый инфекционный процесс дают печени сигнал продуцировать так называемые “белки острой фазы”. Значение данных белков велико: они связываются с микроорганизмами в очаге воспаления для того, чтобы иммунные клетки распознали их и уничтожили. Интерлейкины сами активируют выработку “белков острой фазы” и сами же в нужное время

тормозят их производство. Помимо того, что интерлейкины распознают патогенны и дают сигнал иммунной системе, они обладают самостоятельным противовоспалительным действием.

Интерфероны оказывают выраженное противовирусное действие. Вирусы гораздо быстрее бактерий способны проникать внутрь клетки и безнаказанно там хозяйничать: клетка перестает работать на себя, а создает условия для размножения вирусов. При том таким защитным факторам, как антитела IgA, IgM, IgG всегда тяжело бороться с вирусами внутри клеток. Результатом является гибель клетки и выход из нее нового поколения вирусов, которые начинают заражать соседние клетки. Поэтому иммунной системе ничего не остаётся, как только уничтожить заражённую вирусом клетку. Центральную роль в этом процессе играют интерфероны.

Интерфероны оказывают противовирусное действие двумя способами. Вирусы, проникнув в клетку, заставляют ее синтезировать свои вирусные белки. Интерфероны вместе с интерлейкинами вырабатываются в клетке, чтобы подавить образование вирусных белков. Вдобавок к этому интерфероны также как и интерлейкины помогают активировать естественных киллеров. Фрагменты вирусных белков “выставляются” на оболочках клеток, что позволяет клеткам-киллерам распознать и уничтожить инфицированные клетки. Как я уже упоминал, к цитокинам также относятся хемокины, лимфокины, монокины. О них вкратце.

Хемокины стимулирует миграцию иммунных клеток (тех же IgA, IgM, IgG, естественных киллеров и др.) к месту инфицирования.

Лимфокины стимулируют размножение Т-клеток (Т-лимфоциты), стимулируют выработку антител В-клетками (В-лимфоциты), а также инициируют процесс воспаления, что в свою очередь стимулирует миграцию иммунных клеток к месту воспаления еще до возникновения настоящего воспаления

Монокины повышают функциональную активность других макрофагов, нейтрофилов и других клеток.

Как Вы видите, цитокины непосредственно связаны с уже изученными нами антителами IgA, IgM, IgG, в частности цитокины увеличивают продуцирование этих иммуноглобулинов. Также цитокины повышают функциональную активность других макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров; стимулируют выработку и размножение Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и других иммунных клеток.

Естественные киллеры или НК-киллеры - это лимфоциты, уничтожающие любые чужеродные клетки. Способность НК-киллеров распознавать где “свой”, а где и “чужие” клетки определяется рецепторами на их поверхности. НК-киллеры уничтожают клетку-мишень после установления с ней прямого контакта при помощи специальных белков - перфоринов.

Перфорины встраиваются в оболочку чужеродной клетки, образуя в ней “дыру”, приводящую к необратимому и губительному выравниванию внутреннего состава клетки-антигена и внешней средой. Или в эту же дыру клетки-киллеры всprыскивают специальные ядовитые токсины. Помимо естественных киллеров существуют так называемые Т-киллеры. В отличие от НК-киллеров, Т-киллеры специфически распознают только определённый антиген и убивают только клетки с этим антигеном по команде иммунного ответа. Образно говоря, НК-киллеры - это милиция, которая уничтожает любые ненормальные клетки, а Т-киллеры – это спецагенты, выборочно уничтожающие только заказанные иммунным ответом жертвы.

Фагоциты - защитные белые клетки в крови человека и животных, способные к фагоцитозу. Фагоциты защищают организм, поглощая вредные инородные тела, микроорганизмы и мертвые (или умирающие) клетки. Они необходимы для борьбы с инфекциями и для последующего иммунитета. Фагоцитоз - процесс, при котором специальные клетки крови и тканей организма (фагоциты) захватывают и переваривают возбудителей инфекционных заболеваний и отмершие клетки. Одним из типов клеток, осуществляющих фагоцитоз, являются моноциты.

Моноциты - это самые крупные клетки периферической крови, они являются макрофагами, то есть могут поглощать относительно крупные частицы и клетки или большое количество мелких частиц и обычно не погибают после фагоцитирования. Этим они отличаются от микрофагов - нейтрофилов и эозинофилов, способных поглощать лишь относительно небольшие частицы и, как правило, погибающих после фагоцитирования.

Нейтрофилы способны к фагоцитозу, причём являются микрофагами, то есть способны поглощать лишь относительно небольшие чужеродные частицы или клетки. После фагоцитирования чужеродных частиц нейтрофилы обычно погибают, высвобождая большое количество биологически активных веществ, повреждающих бактерии, вирусы и грибки.

Эозинофилы, как и нейтрофилы, способны к фагоцитозу, также являются микрофагами, то есть способны, в отличие от макрофагов, поглощать лишь относительно мелкие чужеродные частицы или клетки. Эозинофилы обладают способностью поглощать и связывать гистамин и ряд других возбудителей аллергии и воспаления, особенно активны в отношении паразитов, в частности гельминтов.

Комплемент - сложный комплекс белков, действующий совместно для удаления внеклеточных форм патогена. Комплементные белки либо непосредственно разрушают патоген (киллерное действие), либо обеспечивают лучшее их поглощение фагоцитами, либо выполняют функцию цитокинов, привлекая в зону проникновения патогена клетки воспаления. Также увеличивают активность тучных клеток.

Тучные клетки - высокоспециализированные иммунные клетки. Участвуют в адаптивном иммунитете. Тучные клетки в основном сконцентрированы в соединительных тканях: под кожей, вокруг лимфатических узлов, кровеносных сосудов, также содержатся в

селезенке и костном мозге. Тучные клетки играют важную роль в воспалительных реакциях, особенно, аллергических реакциях.

#### *Лимфоидная ткань слизистых оболочек*

В дополнение к массе периферической лимфоидной ткани, инкапсулированной в селезенке и лимфатических узлах, организм содержит значительное количество "свободной", не заключенной в соединительнотканную капсулу лимфоидной ткани, которая локализуется в стенках желудочно-кишечного, респираторного и урогенитального трактов и служит защитой от инфекции.

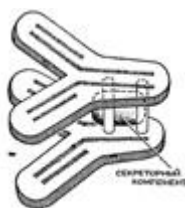
Ее обозначают как лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми покровами. Ткань представлена либо в виде диффузной инфильтрации, либо в форме узелковых скоплений, лишенных замкнутого соединительнотканного футляра. У человека - это язычные, небные и глоточные миндалины и пейеровы бляшки тонкого кишечника, аппендикс.

Основной эффекторный механизм иммунного ответа - это секреция и транспорт секреторных антител класса IgA (sIgA) непосредственно на поверхности ее эпителия. Неудивительно, что большая часть лимфоидной ткани представлена в слизистых оболочках и особенно обильно в кишечнике, поскольку через слизистые оболочки и проникают, в основном, антигены извне. По той же причине антитела IgA представлены в организме в наибольшем количестве относительно других изотипов антител. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, защитное действие которой основано на продукции IgA, часто обозначается сокращением MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). Существует предположение, что лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), образует особую секреторную систему, в которой циркулируют клетки, синтезирующие IgA и IgE.

Попадая в кишечник, антиген проникает в пейеровы бляшки через специализированные эпителиальные клетки и стимулирует антигенреактивные лимфоциты. После активации они с лимфой проходят через мезентериальные лимфатические узлы, попадают в грудной проток, затем в кровь и в lamina propria, где превращаются в клетки, продуцирующие IgA, и в результате такой широкой распространенности защищают обширный участок кишечника, синтезируя протективные антитела. Подобные клетки сосредотачиваются также в лимфоидной ткани легкого и в других слизистых оболочках, по-видимому, с помощью хоминг-рецепторов, аналогичных MEL-14-позитивным рецепторам высокого эндотелия лимфатических узлов. Таким образом, миграция лимфоцитов из лимфоидной ткани в кровь и обратно регулируется хоминг-рецепторами, расположенными на поверхности клеток высокого эндотелия в посткапиллярных венах.



## Местный иммунитет



Выдающийся иммунолог А. М. Безредка ввел в науку понятие «местный иммунитет». Он определил местный иммунитет как формирование невосприимчивости к инфекциям отдельного органа, скажем, кожи или кишечника, без образования защитных белков-антител. А. М. Безредка считал, что местную устойчивость обеспечивают чувствительные клетки органа, реагирующие на ослабленным или убитым микроорганизмам. Они делают орган нечувствительным и к «диким», циркулирующим в природе возбудителям инфекции.

Теоретические представления А. М. Безредки получили широкое распространение, однако испытания временем они не выдержали. Развитие учения о целостности организма и нейрогуморальной регуляции различных проявлений его жизнедеятельности, прогресс в изучении клеточных и биохимических основ устойчивости к инфекционным заболеваниям отвели этим представлениям лишь историческое место. В то же время рекомендации А. М. Безредки о целесообразности введения профилактические вакцинных препаратов непосредственно в органы, являющиеся входными воротами возбудителей заразных заболеваний, остались в золотом фонде науки. Наиболее рельефное доказательство этого — профилактика полиомиелита с помощью вакцины из живых, специально ослабленных вирусов в виде драже или таблеток. За разработку метода и внедрение его в медицинскую практику известные советские ученые академики АМН СССР А. А. Смородинцев и М. П. Чумаков удостоены Ленинской премии.

Однако, хотя взгляды Безредки и были оставлены, сам термин «местный иммунитет» прочно вошел в специальную литературу и постепенно наполнился новым содержанием. Грипп, корь, трахома, холера, дизентерия и многие другие все еще распространенные на Земле заболевания принципиально различаются между собой природой возбудителей и характером течения инфекций. В то же время все они имеют общую важную особенность — воздействие микробов и вирусов, вызывающих болезни, на человеческий организм во всех случаях начинается на поверхности слизистых оболочек дыхательного и пищеварительного тракта, глаз и других органов. Здесь же формируется и первый очаг размножения различных возбудителей. Поэтому особое значение в развитии устойчивости к подобным заболеваниям приобретают защитные приспособления, способные обеззараживать микроорганизмы непосредственно в месте их проникновения. Они составляют «первую линию обороны» организма.

Итак, местный иммунитет, или, правильнее, местная невосприимчивость, — это комплекс приспособлений, защищающий поверхности, соприкасающиеся с внешней средой, от чужеродных биологических агентов. Тем самым местный иммунитет участвует в поддержании постоянства внутренней среды организма, его целостности и является неразрывной и соподчиненной частью общего иммунитета.

В то же время механизмы местного иммунитета отличаются значительным своеобразием. Поэтому он представляет собой достаточно хорошо очерченную, в известных пределах автономную систему организма человека и животных. Обеззараживание болезнетворных микробов и вирусов — далеко не единственная и, возможно, не главная функция местного

иммунитета. Эта система участвует и в предупреждении распространения возбудителей заразных болезней от больных к здоровым. В связи с этим местному иммунитету принадлежит исключительно важное значение в популяционной устойчивости.

В полости носа, рта, в кишечнике постоянно обитают многочисленные микроорганизмы. Одни из них безвредны или даже полезны, другие становятся болезнетворными под влиянием воздействий, ослабляющих защитные приспособления организма. Общеизвестный пример такой бактериальной агрессивности — развитие осложнений, следующих за заболеванием гриппом. Контроль за размножением микрофлоры органов, сообщающихся с внешней средой, также одна из обязанностей местного иммунитета. Через пищеварительные и воздухоносные пути в организм непрерывно поступает большое количество разнообразных антигенов — веществ, способных вызвать ответную реакцию со стороны клеток, ответственных за постоянство состава внутренней среды. Если специфическая активность этих антигенов не будет нейтрализована защитными приспособлениями местной невосприимчивости, это может привести к развитию тяжелых болезней. Есть данные об участии местного иммунитета в устойчивости к раковым заболеваниям полости рта, кишечника и некоторых других органов.

Еще несколько лет назад считали, что основной (если не единственный) фактор местного иммунитета — антитела, содержащиеся во всех наружных секретах: слезах, слюне, жидкости среднего уха, женском молозиве и молоке и т. д.

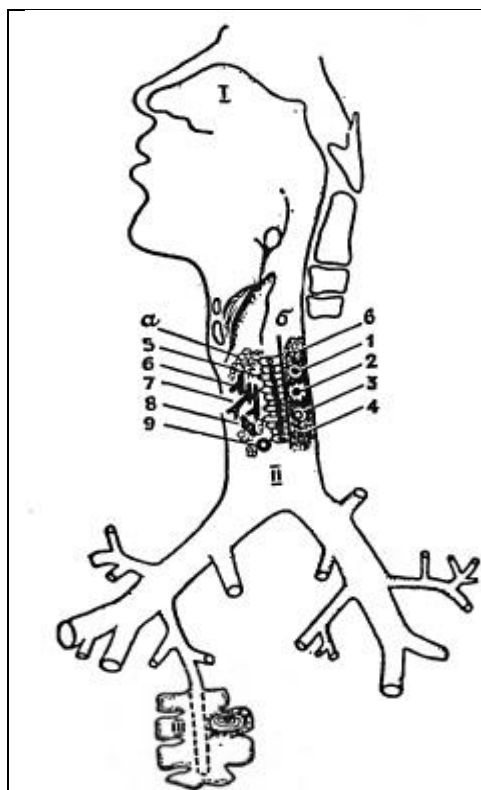
Большинство этих антител относится к особой форме иммуноглобулина А, почти совсем отсутствующей в сыворотке крови. Исследования ученых, однако, убедительно доказывают, что местная устойчивость не может быть сведена только к действию антител и имеет сложную, комплексную природу. Ее основу составляют защитные приспособления, существенно отличающиеся между собой. Одни из них — врожденные и существуют постоянно, независимо от того, встречался ли организм с возбудителем данного заболевания или нет. К ним можно отнести, например, некоторые белки, содержащиеся в выделениях желез внутренней оболочки дыхательного и пищеварительного тракта. Белки эти способны подавлять (ингибировать) болезнетворную активность вирусов и бактерий. Такими приспособлениями можно считать и клетки, поглощающие и переваривающие различные микроорганизмы (макрофаги). Их удается обнаружить даже у животных, выращенных в лаборатории, в стерильных условиях. Надо, однако, заметить, что от встречи организма с возбудителем инфекции существенно зависит активность этих врожденных защитных приспособлений — в выделениях желез повышается концентрация белков-ингибиторов, макрофаги энергичнее захватывают и разрушают микробы.

Что касается приспособлений другого типа, то они до встречи с микробом отсутствуют. Организм животных и человека наследует лишь способность более или менее активно их формировать в ответ на внедрение чужеродных биологических агентов или на появление собственных веществ и клеток с измененной структурой. К приспособлениям такого рода принадлежат специфически реагирующие клетки — Т-лимфоциты и особый тип белков — антитела, обладающие свойством специфически нейтрализовать микробные яды, вирусы и некоторые бактерии. Если из-за дефектов развития организм утрачивает эту способность,

развиваются тяжелые заболевания, требующие весьма сложного, длительного лечения. Без такого лечения они приводят к трагедии уже в первые месяцы и годы жизни. Причиной смерти часто бывают вирусные и бактериальные заболевания дыхательной системы. Это с очевидностью доказывает жизненную необходимость всего комплекса механизмов иммунитета. В зависимости от состояния организма, свойств возбудителя, условий, при которых протекает их взаимодействие между собой, ведущее значение может приобрести одно какое-либо или группа этих приспособлений.

Все сказанное удобнее рассмотреть на примере местной устойчивости дыхательной системы к острым инфекционным заболеваниям. Она складывается из трех основных комплексов: структурно-физиологических приспособлений устойчивости, неспецифических факторов иммунитета и специфических факторов иммунитета.

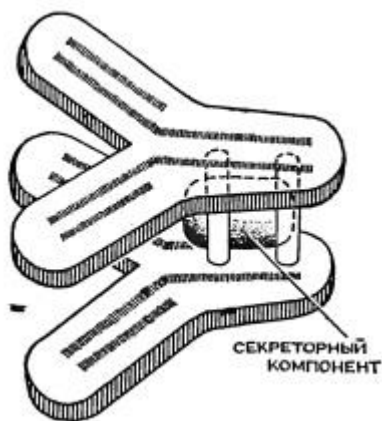
Первый тип защитных приспособлений — структура и функции верхних дыхательных путей. Нос и носоглотка представляют собой совершеннейший кондиционер, очищающий воздух, согревающий и увлажняющий его. Другое приспособление того же порядка — внутренние поверхности воздухоносных путей, выстланные реснитчатым эпителием. Непрерывно колеблющиеся реснички и покрывающая их жидкость — это эскалатор, работающий днем и ночью. Верхний его участок — нос и носоглотка, нижний — трахея и бронхи. Оба участка транспортируют жидкость вместе с микроорганизмами и другими частицами в одном и том же направлении — к глотке. Табачный дым и другие мелкие частички загрязнения воздуха, болезнетворные микроорганизмы подавляют движения ресничек, ослабляя тем самым устойчивость дыхательной системы.



*Схема местных защитных приспособлений дыхательной системы: I — носовые раковины и носовые ходы, II — трахея и бронхи, III — альвеолы и альвеолярные макрофаги: а — слизь, б — базальная мембрана, в — собственная ткань слизистой оболочки; 1) Т-лимфоциты, 2) макрофаги, 3) В-лимфоциты, 4) клетки секреторного эпителия, 5) клетки реснитчатого эпителия, б) молекулы иммуноглобулина Е, 7) молекулы иммуноглобулина А, 8) молекулы ингибитора, 9) молекулы интерферона.*

Защитное действие подобных приспособлений лишено строгой направленности. Они в равной мере предохраняют дыхательную систему от холодного воздуха и пыли, удаляют пылинки и микроорганизмы.

Другая группа защитных приспособлений — вещества и клетки, обладающие антибактериальной и вирусной активностью. Но она также не имеет строго прицельного действия. При заболеваниях, вызываемых вирусами, первое место среди них принадлежит низкомолекулярному белку — интерферону. Синтезируется интерферон в ответ на вирусную инфекцию или введение в организм специальных веществ-индукторов лимфоцитами и макрофагами. Интерферон не обладает непосредственной вирус — нейтрализующей активностью. Он не препятствует также прикреплению вирусов к чувствительным клеткам. Замечательное свойство этого вещества состоит в его способности предупреждать размножение в клетках вирусов.



*Структура молекулы иммуноглобулина А.*

Другое вещество из этой группы — белки, подавляющие активность различных вирусов (ингибиторы). Синтезируются ингибиторы клетками многочисленных желез, протоки которых открываются на внутреннюю поверхность воздухоносных путей. К той же группе защитных приспособлений принадлежат и различные клетки, расположенные в дыхательной системе. Среди них следует в первую очередь назвать клетки альвеол, обладающие поглотительной и переваривающей активностью — так называемые альвеолярные макрофаги. Они обеспечивают устойчивость легких к заболеваниям, вызываемым бактериями. Если у животного «выключить» макрофаги, то чувствительность легких к болезнетворным микробам повысится в большей степени, чем если «выключить» движение ресничек. Вирус гриппа и другие вирусы подавляют активность макрофагов. Это одна из основных причин развития поражений легких, осложняющих грипп.

Третья группа защитных приспособлений — факторы специфического иммунитета. К ним относятся антитела и один из типов клеток крови и лимфоидной ткани — Т-клетки. Как уже упоминалось, большая часть антител в выделениях дыхательных путей относится к иммуноглобулину А.

В электронном микроскопе под увеличением в десятки и сотни раз молекула этого иммуноглобулина имеет вид своеобразного бутерброда. Она состоит из двух симметричных

структур, форма которых напоминает латинскую букву Т, и упакованного между ними дополнительного белка, так называемого секреторного компонента. На концах зубцов вилки расположены структуры, с помощью которых антитела взаимодействуют с различными веществами, входящими в состав вирусов и бактерий. Всего молекула антител этого типа обладает четырьмя такими структурами. Наличие молекулы секреторного компонента в иммуноглобулине А имеет глубокий биологический смысл. Она обеспечивает особую устойчивость к различным ферментам, образует прочные комплексы между антителами и другими белками, а также между антителами и клетками. После воздействия антител такого типа бактерии теряют способность прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и удаляются.

При заболеваниях, вызываемых возбудителями, размножающимися внутри клеток (вирусами, бактериями туберкулеза и другими), важная роль в специфическом иммунитете принадлежит Т-клеткам. Они содержатся в стенках воздухоносных путей на всем их протяжении и располагаются непосредственно под выстилающим их эпителием. Т-клетки активизируют выработку антител, привлекают в очаги размножения микроорганизмов макрофаги, повышают устойчивость макрофагов к ядовитым продуктам микроорганизмов, усиливают способность макрофагов поглощать и разрушать эти микроорганизмы. Помимо этого, Т-клетки сами разрушают клетки организма, зараженные вирусами.

Родоначальники Т-клеток, как и других клеток крови, расположены в костном мозге. Но Т-клетки проходят своеобразную тренировку в вилочковой железе и приобретают особые функции, имеющие жизненно важное значение. Именно они разрушают собственные клетки организма с генетическими нарушениями). Эти же клетки играют ведущую роль в отторжении чужеродных тканей при пересадках и т. п.

Уникальные факты для понимания значения Т-клеток в местном иммунитете дыхательной системы были получены в наблюдениях за людьми с различными врожденными дефектами иммунной системы. Мальчики, неспособные к выработке антител, благополучно выздоравливают от кори и становятся устойчивыми к повторному заражению. Напротив, при заболевании корью детей, у которых Т-клетки отсутствуют, развивается воспаление легких.

Врачей, естественно, прежде всего интересует удельное значение различных защитных приспособлений в устойчивости к тому или иному заболеванию. Оказалось, что получить однозначный ответ на этот вопрос очень сложно. При гриппе и других острых вирусных инфекциях дыхательной системы, например, устойчивость организма зависит от концентрации антител в сыворотке крови и выделениях дыхательных путей, от активности синтеза интерферона, от количества ингибиторов, содержащихся в сыворотке и на поверхности слизистых оболочек, и многого другого.

Механизмы, обеспечивающие невосприимчивость, находятся в теснейшем взаимодействии. Можно различить три уровня такого взаимодействия. Первый обеспечивается особенностями строения и функций органов дыхательной системы; второй — синтезом белков и формированием клеток, составляющих материальный субстрат неспецифической и

специфической устойчивости этой системы; третий — взаимодействием различных механизмов в защите организма от бактерий и вирусов.

О примере взаимодействия первого типа мы уже упоминали выше, когда рассказывали об особенностях строения и функции носа и о взаимодействии реснитчатого эпителия с покрывающей его жидкостью.

Пример второго типа взаимодействия — выработка антител, относящихся к иммуноглобулину А. В этом процессе последовательно и согласованно участвуют четыре системы клеток, отличающихся друг от друга по происхождению, строению и функциям. Макрофаги, находящиеся между эпителиальными клетками слизистой оболочки и под ними, захватывают микроорганизмы и выдают информацию, необходимую для запуска выработки антител в других системах. Т-клетки воспринимают эту информацию и освобождают вещества, активизирующие макрофаги и третью систему клеток — В-клетки. Последние уже через короткий срок превращаются в так называемые плазмциты, представляющие собой одноклеточные «фабрики» антител. Однако дело этим не ограничивается. Четвертый тип клеток — секреторный эпителий — синтезирует особый белок. Он также встраивается в молекулу антитела. На территории эпителиальной клетки происходит окончательная сборка сложной по строению большой молекулы секреторного иммуноглобулина.

Другие формы того же типа взаимодействия состоят в том, что одни и те же клетки принимают участие в разных проявлениях специфического иммунитета и неспецифической устойчивости. Например, как уже отмечалось, макрофаги и лимфоциты участвуют в выработке антител, но они же и синтезируют интерферон. Эпителиальные клетки наряду с белком, входящим в структуру антител, вырабатывают ингибиторы и другие белки, обеспечивающие неспецифическую устойчивость к вирусам и бактериям.

Менее всего, к сожалению, изучена третья форма взаимодействия — кооперация разных по природе защитных приспособлений для обеспечения устойчивости организма к вирусам и бактериальным инфекциям дыхательной системы. Все же некоторые факты из этого ряда ученым удалось получить. Оказалось, что решающее значение в устойчивости дыхательной системы к туберкулезу имеет взаимодействие Т-клеток и макрофагов. При гриппе антитела, содержащиеся в выделениях слизистой оболочки дыхательных путей, предупреждают развитие их поражений, а антитела сыворотки крови — общие проявления болезни. Наиболее полно защищает от гриппа совместное действие обоих типов антител. Ученые установили еще одну форму взаимодействия. Выяснилось, что молекулы иммуноглобулина А обладают сродством к клеткам реснитчатого эпителия дыхательных путей и прочно фиксируются на их поверхности. Это повышает устойчивость эпителиальных клеток к вирусам.

### *Иммунология и процессы регенерации*

Регенерация (от лат. regenerate — возрождение) — восстановление (возмещение) структурных элементов ткани взамен погибших. В биологическом смысле регенерация представляет собой приспособительный процесс, выработанный в ходе эволюции и присущий

всему живому. В жизнедеятельности организма каждое функциональное отправление требует затрат материального субстрата и его восстановления. Следовательно, при регенерации происходит самовоспроизведение живой материи, причем это самовоспроизведение живого отражает принцип аут о регуляции и автоматизации жизненных отправлений.

Регенераторное восстановление структуры может происходить на разных уровнях — молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном, однако всегда речь идет о возмещении структуры, которая способна выполнять специализированную функцию. Регенерация — это восстановление как структуры, так и функции. Значение регенераторного процесса — в материальном обеспечении гомеостаза.

Восстановление структуры и функции может осуществляться с помощью клеточных или внутриклеточных гиперпластических процессов. На этом основании различают клеточную и внутриклеточную формы регенерации. Для клеточной формы регенерации характерно размножение клеток митотическим и amitotическим путем, для внутриклеточной формы, которая может быть органоидной и внутриорганоидной — увеличение числа (гиперплазия) и размеров (гипертрофия) ультраструктур {ядра, ядрышек, митохондрий, рибосом, пластинчатого комплекса и т. д.) и их компонентов. Внутриклеточная форма регенерации является универсальной, так как она свойственна всем органам и тканям. Однако структурно-функциональная специализация органов и тканей в фило- и онтогенезе «отобрала» для одних преимущественно клеточную форму, для других — преимущественно или исключительно внутриклеточную, для третьих — в равной мере обе формы регенерации. Преобладание той или иной формы регенерации в определенных органах и тканях определяется их функциональным назначением, структурно-функциональной специализацией. Необходимость сохранения целостности покровов тела объясняет, например, преобладание клеточной формы регенерации эпителия, как кожи, так и слизистых оболочек. Специализированная функция пирамидной клетки головного мозга, как и мышечной клетки сердца, исключает возможность деления этих клеток и позволяет понять необходимость отбора в фило- и онтогенезе внутриклеточной регенерации как единственной формы восстановления данного субстрата.

Эти данные опровергают существовавшие до недавнего времени представления об утрате некоторыми органами и тканями млекопитающих способности к регенерации, о «плохо» и «хорошо» регенерирующих тканях человека, о том, что существует «закон обратной зависимости» между степенью дифференцировки тканей и способностью их к регенерации. В настоящее время установлено, что в ходе эволюции способность к регенерации в некоторых тканях и органах не исчезла, а приняла формы (клеточную или внутриклеточную), соответствующие их структурному и функциональному своеобразию. Таким образом, все ткани и органы обладают способностью к регенерации, различны лишь ее формы в зависимости от структурно-функциональной специализации ткани или органа.

Морфогенез регенераторного процесса складывается из двух фаз — пролиферации и дифференцировки. Особенно хорошо эти фазы выражены при клеточной форме регенерации. В фазу пролиферации размножаются молодые, недифференцированные клетки. Эти клетки называют камбиальными (от лат. *cambium* — обмен, смена), стволовыми клетками и клетками-предшественниками.

Для каждой ткани характерны свои камбиальные клетки, которые отличаются степенью пролиферативной активности и специализации, однако одна стволовая клетка может быть родоначальником нескольких видов клеток (например, стволовая клетка кроветворной системы, лимфоидной ткани, некоторые клеточные представители соединительной ткани).

В фазу дифференцировки молодые клетки созревают, происходит их структурно-функциональная специализация. Та же смена гиперплазии ультраструктур их дифференцировкой (созреванием) лежит в основе механизма внутриклеточной регенерации.

*Регуляция регенераторного процесса.* Среди регуляторных механизмов регенерации различают гуморальные, иммунологические, нервные, функциональные.

Гуморальные механизмы реализуются как в клетках поврежденных органов и тканей (внутриклеточные и внутриклеточные регуляторы), так и за их пределами (гормоны, поэтины, медиаторы, факторы роста и др.). К гуморальным регуляторам относят кейлоны (от греч. *chalaio* — ослаблять) — вещества, способные подавлять деление клеток и синтез ДНК; они обладают тканевой специфичностью. Иммунологические механизмы регуляции связаны с «регенерационной информацией», переносимой лимфоцитами. В связи с этим следует заметить, что механизмы иммунологического гомеостаза определяют и структурный гомеостаз. Нервные механизмы регенераторных процессов связаны, прежде всего, с трофической функцией нервной системы, а функциональные механизмы — с функциональным «запросом» органа, ткани, который рассматривается как стимул к регенерации.

Развитие регенераторного процесса во многом зависит от ряда общих и местных условий, или факторов. К общим следует отнести возраст, конституцию, характер питания, состояние обмена и кроветворения, к местным — состояние иннервации, крово- и лимфообращения ткани, пролиферативную активность ее клеток, характер патологического процесса.

*Классификация.* Различают три вида регенерации: физиологическую, репаративную и патологическую.

Физиологическая регенерация совершается в течение всей жизни и характеризуется постоянным обновлением клеток, волокнистых структур, основного вещества соединительной ткани. Нет таких структур, которые не подвергались бы физиологической регенерации. Там, где доминирует клеточная форма регенерации, имеет место обновление клеток. Так происходит постоянная смена покровного эпителия кожи и слизистых оболочек, секреторного эпителия экзокринных желез, клеток, выстилающих серозные и синовиальные оболочки, клеточных элементов соединительной ткани, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов крови и т. д. В тканях и органах, где клеточная форма регенерации утрачена, например, в сердце, головном мозге, происходит обновление внутриклеточных структур. Наряду с обновлением клеток и субклеточных структур постоянно совершается биохимическая регенерация, т. е. обновление молекулярного состава всех компонентов тела.

Репаративная или восстановительная регенерация наблюдается при различных патологических процессах, ведущих к повреждению клеток и тканей. Механизмы репаративной и физиологической регенерации едины, репаративная регенерация — это усиленная физиологическая регенерация. Однако в связи с тем, что репаративная регенерация побуждается



патологическими процессами, она имеет качественные морфологические отличия от физиологической. Репаративная регенерация может быть полной и неполной.

Полная регенерация, или реституция, характеризуется возмещением дефекта тканью, которая идентична погибшей. Она развивается преимущественно в тканях, где преобладает клеточная регенерация. Так, в соединительной ткани, костях, коже и слизистых оболочках даже относительно крупные дефекты органа могут путем деления клеток замещаться тканью, идентичной погибшей. При неполной регенерации, или субституции, дефект замещается соединительной тканью, рубцом. Субституция характерна для органов и тканей, в которых преобладает внутриклеточная форма регенерации, либо она сочетается с клеточной регенерацией. Поскольку при регенерации происходит восстановление структуры, способной к выполнению специализированной функции, смысл неполной регенерации не в замещении дефекта рубцом, а в компенсаторной гиперплазии элементов оставшейся специализированной ткани, масса которой увеличивается, т. е. происходит гипертрофия ткани.

При неполной регенерации, т. е. заживлении ткани рубцом, возникает гипертрофия как выражение регенераторного процесса, поэтому ее называют регенерационной, в ней — биологический смысл репаративной регенерации. Регенераторная гипертрофия может осуществляться двумя путями — с помощью гиперплазии клеток или гиперплазии и гипертрофии клеточных ультраструктур, т. е. гипертрофии клеток.

Восстановление исходной массы органа и его функции за счет преимущественно гиперплазии клеток происходит при регенерационной гипертрофии печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, легких, селезенки и др. Регенерационная гипертрофия за счет гиперплазии клеточных ультраструктур характерна для миокарда, головного мозга, т. е. тех органов, где преобладает внутриклеточная форма регенерации. В миокарде, например, по периферии рубца, заместившего инфаркт, размеры мышечных волокон значительно увеличиваются, т. е. они гипертрофируются в связи с гиперплазией их субклеточных элементов. Оба пути регенерационной гипертрофии не исключают друг друга, а, наоборот, нередко сочетаются. Так, при регенерационной гипертрофии печени происходит не только увеличение числа клеток в сохранившейся после повреждения части органа, но и гипертрофия их, обусловленная гиперплазией ультраструктур. Нельзя исключить того, что в мышце сердца регенерационная гипертрофия может протекать не только в виде гипертрофии волокон, но и путем увеличения числа составляющих их мышечных клеток;

Восстановительный период обычно не ограничивается только тем, что в поврежденном органе разворачивается репаративная регенерация. Если воздействие патогенного фактора прекращается до гибели клетки, происходит постепенное восстановление поврежденных органелл. Следовательно, проявления репаративной реакции должны быть расширены за счет включения восстановительных внутриклеточных процессов в дистрофически измененных органах. Общепринятое мнение о регенерации только как о завершающем этапе патологического процесса мало оправданно. Репаративная регенерация не местная, а общая реакция организма, охватывающая различные органы, но реализующаяся в полной мере лишь в том или ином из них.

О патологической регенерации говорят в тех случаях, когда в результате тех или иных причин имеется извращение регенераторного процесса, нарушение смены фаз пролиферации и дифференцировки. Патологическая регенерация проявляется в избыточном или недостаточном образовании регенерирующей ткани (гипер- или гипорегенерация), а также в превращении в ходе регенерации одного вида ткани в другой. Примерами могут служить гиперпродукция соединительной ткани с образованием келоида, избыточная регенерация периферических нервов и избыточное образование костной мозоли при срастании перелома, вялое заживление ран и метаплазия эпителия в очаге хронического воспаления. Патологическая регенерация обычно развивается при нарушениях общих и местных условий регенерации (нарушение иннервации, белковое и витаминное голодание, хроническое воспаление и т. д.).

*Актуальность исследования.* Проблема регенерации тканей является одним из ключевых вопросов биологии. Этот процесс обеспечивает тканевой гомеостаз в физиологических условиях и восстановление утраченных структур, нарушенных функций при повреждении. Чрезвычайно важна эта проблема и для медицины, поскольку большинство заболеваний в той или иной степени связаны с повреждением органов, а эффективность проводимой терапии определяется течением репаративных процессов. Вместе с тем многие механизмы регенераторного процесса и особенно его регуляция остаются недостаточно изученными.

Исследователи уже давно обратили внимание на способность иммунной системы влиять на репаративные процессы. Однако первоначально этот эффект связывали с повреждающим действием гуморальных антител на стареющие и измененные клетки. Это послужило основой использования цитотоксических сывороток в эксперименте и клинике для целенаправленного воздействия на регенерацию органов и тканей [128].

Качественно новое развитие теория иммунологической регуляции восстановительных процессов получает в 60-е годы, когда было доказано, что наряду с цензорной функцией иммунная система обладает и морфогенетической [10,11,165]. В последние годы это направление приобретает все большее признание и распространение [13,45,51,140,141,153,188]. Наиболее детально изучена морфогенетическая функция лимфоцитов. Известно, что уже интактные клетки обладают морфогенетической активностью. Так, у животных с подавленной облучением физиологической регенерацией введенные извне лимфоциты интактных животных оказывают нормализующее этот процесс действие.

Однако эффект выражен больше у лимфоцитов животных с повреждением какого-либо органа. Малые лимфоциты оперированных животных в условиях адаптивного переноса побуждают нелимфоидные клетки не оперированного реципиента к делению, причем преимущественно в том органе, который поврежден у оперированного донора. Исследование этого явления, названного феноменом передачи «регенерационной информации», было начато работами А.Г. Бабаевой [10,11].

В активирующем регенерацию эффекте иммунной системы существенная роль отводится Т-супрессорам. По мнению А.Г. Бабаевой (1985) при удалении ткани органа (любой вариант оперативного вмешательства) имеет место снижение функции или числа Т-

супрессоров, на фоне которого происходит стимуляция других популяций лимфоцитов, размножение лимфоидных клеток в селезенке и лимфатических узлах, которое обеспечивает усиление пролиферативных процессов не только клеток лимфоидного ряда, но и других тканевых систем. Имеющиеся данные указывают на то, что реализация морфогенетической функции лимфоцитами происходит аналогично реализации их иммунологической активности за счет клеточных контактов [7,24,25] и продукции лимфокинов [104].

Имеются отдельные указания, что в регуляции регенераторного процесса принимают участие не только лимфоциты, но и другие элементы иммунной системы. На модели частичной гепатэктомии удалось показать, что уже в пререпликативном периоде регенерации печени происходит резкое повышение активности лизосомных гидролаз во фракции купферовских макрофагов. При стимуляции клеток Купфера ход регенерации гепатоцитов ускоряется, а при торможении их поглотительной способности до частичной резекции печени или в первые часы после нее замедляется. Предполагается, что вскоре после частичной гепатэктомии купферовские клетки начинают выделять в микросреду факторы, стимулирующие пролиферацию гепатоцитов [88].

На участие нейтрофилов в регуляции регенераторного процесса указывают И.И. Долгушин и О.В. Бухарин [51], которые на модели адоптивного переноса показали, что перитонеальные нейтрофилы интактных мышей F<sub>1</sub> (СВА\*С57ВL) при трансплантации сингенным животным со стандартной ожоговой травмой (25-30 % поверхности тела) заметно ускоряет эпителизацию раны. Этот стимулирующий эффект авторы связывают с секретруемыми нейтрофилами низкомолекулярными пептидами.

Таким образом, в настоящее время показано, что разные элементы иммунной системы принимают участие в регуляции регенераторного процесса. Несмотря на все выше приведенные данные, доказанным является лишь существование данного феномена, а многие проблемы морфогенетической функции иммунной системы, еще далеки от своего решения. Это касается, прежде всего, роли функционального состояния иммунной системы в регуляции регенерации. Требуют своей расшифровки механизмы, регулирующие морфогенетическую функцию иммунокомпетентных клеток. Совершенно не изучена проблема участия антигенпрезентирующих клеток в морфогенетической функции.

В различных органах и тканях имеются свои особенности протекания регенераторного процесса. Выделяют медленно и интенсивно обновляющиеся; ткани, в которых выражены клеточные и внутриклеточные механизмы, либо преобладает один из них. На сегодняшний день остается не исследованным вопрос о связи типа регенерации ткани с морфогенетической функцией иммунной системы.

Остается совершенно нерешенным вопрос о взаимоотношении морфогенетической и защитной функциями иммунной системы, что особенно важно для клинической медицины. Неизвестно почему и как лимфоциты приобретают свойства стимулировать регенерацию именно в поврежденном органе, когда практически отсутствуют изменения антигенных свойств, но реакция лимфоидных клеток не только не предотвращается, а наоборот, становится более выраженной [11].

Расшифровка механизмов морфогенетической функции иммунной системы создает теоретическую основу для разработки целенаправленного на нее воздействия. В этом направ-

лении имеются лишь единичные исследования. В частности, Черешнева М.В. и соавторы показали, что включение в стандартную схему терапии синтетического иммуномодулятора полиоксидония приводит к более упорядоченному компактному бессосудистому строению рубцовой ткани глаза при незначительной выраженности реактивных изменений, т.е. оптимизирует регенераторный процесс [141]. Эффективны иммунокорректоры и для стимуляции регенерации кости [96]. Однако все известные на сегодняшний день иммунокорректоры изучены с точки зрения их влияния на показатели иммунного статуса. Данных, касающихся влияния их на морфогенетическую функцию, нами не найдено. В то же время, использование этих препаратов может помочь решить ряд из поставленных выше вопросов, позволит отобрать наиболее эффективные в терапевтическом плане препараты и предложить принципиально новые пути для стимуляции восстановительных процессов. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что определение механизмов иммунной регуляции регенерации тканей является актуальной научной проблемой и требует целенаправленных специальных исследований.

Цель исследования: изучить роль функционального состояния иммунной системы и ее отдельных звеньев в регуляции регенерации тканей с разной восстановительной способностью.

*Теоретическая значимость работы.* Результаты исследования объясняют механизмы влияния клеток иммунной системы: лимфоцитов и макрофагов на процессы восстановления поврежденных органов и тканей и расширяют современные представления об их участии в регуляции регенерации. Полученные данные доказывают, что для проявления морфогенетической функции иммунной системы важным является ее функциональное состояние в целом, Т-клеточного и макрофагального звеньев. Выявлены различия в иммунологической регуляции внутриклеточной и клеточной регенерации. Проведенное исследование создает теоретическую основу для разработки новых методов влияния на регенерацию путем воздействия на иммунную систему.

*Практическая значимость работы.* Разработана модель для изучения иммунологической регуляции регенерации с помощью иммунокорректоров. Экспериментально обоснована возможность применения полиоксидония, тималина, тамерита в клинической практике для ускорения восстановительных процессов в поврежденных органах и тканях.

Положения, выносимые на защиту.

1. Состояние иммунной системы в целом и ее Т-клеточного и макрофагального звеньев оказывает существенное влияние на репаративную регенерацию тканей независимо от их типа и темпа физиологической регенерации.
2. Между механизмами иммунной защиты и морфогенетической функцией лимфоидных клеток существуют реципрокные взаимоотношения.
3. Активация лимфоцитами клеточных механизмов регенерации зависит от макрофагов, а внутриклеточная является макрофагнезависимой.
4. Иммунная система принимает участие не только в индукции пролиферации поврежденной ткани, как это полагалось ранее, но участвует и в регуляции последующих этапов регенерации.

5. Иммунокорректоры являются эффективным средством модуляции восстановительных процессов поврежденных тканей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В организме по способности к самообновлению в физиологических условиях можно выделить два типа тканей: медленно обновляющиеся (печень, почки), у которых регенераторный потенциал не высок, и интенсивно обновляющиеся (кроветворная ткань, кожа, слизистые). Различия в регенераторном потенциале тканей еще более выражены при репаративной регенерации. В частности, при восстановлении печени после ее повреждения выделяется 2 фазы: деструктивно-реактивная и пролиферативная, которые запускаются сразу после экстремального воздействия. Для кроветворной ткани, как постоянно обновляющейся, четко выделить наличие определенных фаз не представляется возможным. Для нее характерна интенсификация процессов, идущих и в обычных физиологических условиях.

Еще одной особенностью являются различия в преобладающем типе восстановительных процессов. В регенерации медленно-обновляющихся в физиологических условиях тканей при повреждении достаточно отчетливо выражены клеточные и внутриклеточные механизмы, в то время как у интенсивно-обновляющихся преобладают процессы образования новых клеток. Правда, и в костном мозге имеют место оба типа регенерации, однако внутриклеточный характерен преимущественно для мегакариоцитарного роста, составляющего менее 1%.

В настоящее время уже доказано, что в регуляции репаративной регенерации важную роль играет иммунная система. Широкое распространение получила гипотеза, что при повреждении органов и тканей лимфоциты приобретают морфогенетическую функцию и стимулируют репаративные процессы в поврежденном органе. В частности, описана миграция лимфоцитов, предшествующая активации регенерации, в печень [23], в костный мозг [102] и другие органы [22,31]. Данное явление связывают в основном с активностью Т-лимфоцитов [11]. Имеющиеся данные указывают на то, что реализация морфогенетической функции лимфоцитами происходит аналогично реализации их иммунологической активности за счет клеточных контактов [7,24,25] и продукции лимфокинов [104]. Однако механизм действия морфогенетически активных лимфоцитов до конца не расшифрован.

Остается неисследованным вопрос о влиянии функционального состояния иммунной системы и особенностей регенераторных процессов различных тканей на проявление морфогенетических свойств лимфоцитов. С целью выяснения данного вопроса были проведены эксперименты с использованием иммунокорректора — полиоксидония на 2-х типах тканей: печень и кровь.

Полученные данные свидетельствуют, что независимо от вида поврежденной ткани стимуляция иммунной системы потенцирует восстановительные процессы в ней. Этот эффект наиболее выражен по отношению к тому типу регенерации, который преобладает в данной ткани. Так, после резекции печени усиливается преимущественно внутриклеточный тип, о чем свидетельствует резкое увеличение количества двуядерных клеток, в то время как в костном мозге активизируется главным образом клеточный тип регенерации —

отмечается более выраженные гиперплазия эритроидного и гранулоцитарного ростков и более ранний ретикулоцитоз.

Наблюдаемую активацию регенераторных процессов можно объяснить как влиянием лимфоидных клеток на поврежденную ткань, так и непосредственным влиянием препарата. Для исключения последнего была использована модель адоптивного переноса.

Было обнаружено, что лимфоциты животных доноров, леченных полиоксидонием, приобретают способность в большей степени активировать процессы внутриклеточной регенерации печени у реципиентов, о чем свидетельствует увеличение размеров ядер (спленоциты) и числа двуядерных клеток (спленоциты и тимоциты). В случае же кровопотери лимфоидные клетки уже на ранние сроки (4 часа) способны активировать эритропоэз у реципиентов, о чем свидетельствует развитие ретикулоцитоза и гиперплазия эритроидного ростка, в отличие от контрольных лимфоидных клеток.

Таким образом, функциональное состояние иммунной системы в значительной мере влияет на приобретение ее клетками (спленоцитами и тимоцитами) морфогенетических свойств.

Установив связь между повышением активности иммунной системы и ее морфогенетической функцией, была предпринята попытка оценить значение функционального состояния отдельных звеньев иммунной системы: Т-лимфоцитов и макрофагов в этом процессе.

Для исследования роли отдельных звеньев нами были использованы 2 иммунокорректора: тималин, как активатор преимущественно Т-звена, и тамерит - моноцитарно-макрофагального. Активация Т-звена иммунной системы при повреждении печени приводит к стимуляции у доноров внутриклеточных механизмов репарации органа, что проявляется сначала в увеличении, а затем резком снижении количества двуядерных клеток, в повышении ядерно-цитоплазматического индекса, в то время как в костном мозге при кровопотере имеет место ослабление реакции эритроидного ростка на данное воздействие.

Лимфоциты, полученные от животных с активированным Т-звеном, приобретают способность стимулировать внутриклеточные процессы регенерации в печени реципиентов, увеличивая сначала количество двуядерных клеток, а затем вызывая их деление путем митозов. Спленоциты и тимоциты анемизированных животных на оба срока под влиянием тималина не вызывают изменений в эритропоэзе реципиентов. Возможно, что активация тималином функции иммунной защиты Т-лимфоцитов приводит к уменьшению их способности стимулировать клеточную регенерацию при сохранении эффекта на внутриклеточной, что дает основание предположить, что между функцией иммунной защиты и морфогенетической имеются реципрокные взаимоотношения.

С помощью тамерита была предпринята попытка оценить участие в регуляции регенераторного процесса не только лимфоцитов, но и макрофагов. Так, обнаружилось, что активация макрофагов изменяет течение восстановительного процесса в печени после частичной гепатэктомии, ускоряя процессы клеточной регенерации, о чем свидетельствует увеличение количества митозов. В данном случае нельзя исключить и прямое влияние купферовских клеток на гепатоциты.

При кровопотере активация макрофагов не изменяет реакцию системы крови на данное воздействие.

Лимфоидные клетки резецированных животных с активированным макрофагальным звеном стимулируют преимущественно клеточные механизмы регенерации печени, что выражается в повышении митотического индекса (спленоциты) или в тенденции к ней (тимоциты). Причем данные изменения вызывают только клетки, полученные в пролиферативную фазу, т.е. через 17 часов. При адоптивном переносе лимфоидных клеток от анемизированных животных с активированным макрофагальным звеном отмечается значительное увеличение эритропоэза у реципиентов, особенно при трансплантации клеток, полученных через 17 часов. Причем, последние способны активировать и гранулоцитопоэз. Все эти факты указывают на то, что макрофаги без сомнения являются необходимым компонентом в регуляции регенерации, но им требуется определенное время для передачи регенераторного сигнала Т-лимфоцитам.

При всех отмеченных изменениях на ранние сроки после воздействия имеет место лимфоцитарная инфильтрация поврежденных тканей, что свидетельствует о важности иммунной системы для индукции регенерации. Более того, изложенные выше факты свидетельствуют, что лимфоциты выступают не только в качестве индуктора, запускающего регенерацию, но и регулируют этот процесс, т.к. после их трансплантации у реципиентов отмечаются изменения, совпадающие со стадиями регенераторного процесса, в которые лимфоидные клетки были получены. Кроме этого, можно утверждать, что это универсальное свойство лимфоцитов, т.к. проявляется оно в независимости от типа регенерации ткани.

Таким образом, иммунная система принимает участие в регуляции восстановления тканей в независимости от их типа и скорости регенерации, при этом важную роль в проявлении морфогенетической функции наряду с лимфоцитами играют и макрофаги, а также их взаимодействия друг с другом.

## КЛЕТОЧНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

На основании полученных данных можно предложить гипотезу о существовании 2-х механизмов, с помощью которых лимфоциты участвуют в передаче регенераторного сигнала: макрофагзависимый, отвечающий за клеточную регенерацию, и макрофагnezависимый, отвечающий за внутриклеточную. Печень относится к тканям с 2-мя типами регенерации: при активации Т-звена иммунной системы отмечается стимуляция преимущественно внутриклеточных механизмов, а при активации макрофагов — клеточных. Кровотворная ткань относится к группе тканей с клеточным типом регенерации, поэтому активация Т-лимфоцитов не изменяет стимулирующий эффект лимфоидных клеток, а активация макрофагов, наоборот, существенно меняет не только эритропоэзстимулирующий, но и гемопоэзстимулирующий эффект.

Таким образом, на двух разных типах тканей удалось продемонстрировать, что активация Т-лимфоцитов стимулирует преимущественно внутриклеточный тип регенерации, а макрофагов — клеточный. Кроме этого, в регуляции восстановления тканей с клеточным типом регенерации имеет место только один макрофагзависимый механизм передачи морфогенетического сигнала лимфоцитами, в то время как для тканей с 2-мя типами (клеточ-

ной и внутриклеточной) регенерации важны 2 механизма: макрофагзависимый и макрофагnezависимый.

**Тесты:**

- 11.** Какие патологические процессы могут приводить к развитию вторичных иммунодефицитных состояний?
  - 1) дистрофии
  - 2) авитаминозы
  - 3) нефротический синдром
  - 4) экссудативная энтеропатия
  - 5) атопический дерматит
  
- 12.** К каким инфекциям более чувствительны больные иммунодефицитом с преимущественной недостаточностью антител:
  - 1) снижена устойчивость к токсоплазменной инфекции
  - 2) снижена устойчивость к стафилококкам и пневмококкам
  - 3) снижена устойчивость к стрептококкам и инфлюэнце
  - 4) снижена устойчивость к синегнойной палочке
  - 5) снижена устойчивость к рикетсиям
  
- 13.** Какие из перечисленных заболеваний характерны для иммунодефицита с преимущественной недостаточностью антител:
  - 1) возможны аутоиммунные синдромы
  - 2) рецидивирующие заболевания ЛОР органов
  - 3) склонность к вирусным заболеваниям
  - 4) рецидивирующие заболевания органов дыхания
  
- 14.** Какие клинические проявления характерны для иммунодефицита с преимущественной недостаточностью антител:
  - 1) чаще болеют девочки
  - 2) гипоплазия тимуса
  - 3) гнойничковые поражения кожи
  - 4) склонность к гипертермическим реакциям
  - 5) панцитопения
  
- 15.** Какие из перечисленных клинических проявлений более характерны для болезни Брутона:
  - 1) болеют мальчики
  - 2) болеют девочки
  - 3) гипоплазия лимфатических узлов и миндалин
  - 4) гипоплазия тимуса
  - 5) Витилиго
  
- 16.** Какие из перечисленных заболеваний характерны для болезни Брутона:
  - 1) склонность к вирусному гепатиту
  - 2) склонность к грибковым заболеваниям
  - 3) часто развивается волчаночный синдром
  - 4) частые лимфомы и лейкозы
  - 5) высокий риск заболевания туберкулезом
  
- 17.** Какие из перечисленных лабораторных проявлений более характерны для болезни Брутона:



- 1) повышен уровень плазматических клеток
- 2) повышен уровень Ig E и Ig M
- 3) снижено содержание Ig всех классов
- 4) снижен уровень Т-хелперов 1-го типа
- 5) практически отсутствуют В-лимфоциты

**18.** Какие из перечисленных лабораторных проявлений более характерны для синдрома «избирательного дефицита Ig A»:

- 1) повышен уровень Ig E и Ig M
- 2) снижен уровень В-лимфоцитов
- 3) снижен уровень плазматических клеток
- 4) снижен уровень Т-хелперов 2-го типа
- 5) существенно снижен уровень Ig A

**19.** Что из перечисленного характерно для синдрома «избирательного дефицита Ig A»:

- 1) склонность к инфекционным поражениям оболочек мозга
- 2) склонность к рецидивирующим инфекциям верхних дыхательных путей
- 3) склонность к бронхиальной обструкции
- 4) склонность к инфекционным поносам
- 5) склонность к инфекционным заболеваниям мочеполовой системы

**20.** Какие из перечисленных проявлений более характерны для тяжелых комбинированных иммунодефицитов:

- 1) склонность к острому тяжелому течению условно-патогенных инфекций
- 2) склонность к хроническому прогрессирующему течению условно-патогенных инфекций
- 3) склонность к гипертермическим реакциям
- 4) склонность к онкопатологии
- 5) склонность к ожирению

**Ответы:**

**11** - 1, 2, 3, 4

**16** - 1, 3, 4

**12** - 2, 3, 4

**17** - 3, 5

**13** - 1, 2, 4

**18** - 1, 2, 5

**14** - 3, 4

**19** - 2, 3, 4, 5

**15** - 1, 3

**20** - 1, 2, 4

**Тема №3: Первичный иммунодефицит, приобретенный иммунодефицит.**

**Первичный иммунодефицит.**

Первичный иммунодефицит - врождённые нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов системы иммунитета, а именно клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента. К первичным иммунодефицитным состояниям (ИДС) относят лишь случаи стойкого нарушения конечной эффекторной функции повреждённого звена, характеризующиеся стабильностью и воспроизводимыми лабораторными характеристиками.

Клиническая картина первичных иммунодефицитных состояний характеризуется повторными и хроническими инфекционными заболеваниями, при некоторых формах повышена частота аллергии, аутоиммунных заболеваний и развития некоторых злокачественных опухолей. Иногда первичный иммунодефицит долгое время может протекать бессимптомно.

Первичный иммунодефицит наиболее часто выявляется у детей, как правило уже в раннем детском возрасте. Некоторые формы первичного иммунодефицита (например, селективная недостаточность IgA) у значительной части пациентов хорошо компенсированы, поэтому они могут впервые выявляться у взрослых как на фоне клинических проявлений, так и в виде случайной находки. К сожалению, первичный иммунодефицит чрезвычайно опасен, плохо поддается терапии, в связи с чем значительная, а по некоторым нозологиям преобладающая часть таких пациентов не доживают до взрослого состояния и остаётся известной преимущественно педиатрам (тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта Олдрича, гипер-IgE синдром и т.д.). Тем не менее, успехи, достигнутые в лечении, и в ряде случаев другие индивидуальные факторы, приводят к тому, что всё большее количество пациентов даже с тяжёлыми формами первичного иммунодефицита доживают до взрослого состояния.

В настоящее время расшифрованы более 140 точных молекулярно-генетических дефектов, приводящих к стойким иммунным дисфункциям. Картированы дефектные гены, установлены связанные с ними аномальные продукты и поражённые клетки различных форм первичного иммунодефицита.

В связи с ограниченной доступностью молекулярно-генетической диагностики первичного иммунодефицита, в повседневной клинической практике преобладает фенотипический подход, основанный на внешних иммунологических и клинических параметрах различных форм ИДС.

Фенотипическая классификация первичного иммунодефицита:

- синдромы недостаточности антител (гуморальный первичный иммунодефицит):
- преимущественно клеточные (лимфоидные) дефекты иммунитета;
- синдромы тяжёлой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН),
- дефекты фагоцитоза;
- дефицит комплемента;

- первичный иммунодефицит (ПИДС), ассоциированный с другими главными дефектами (другие чётко очерченные ПИДС).

Генетические дефекты иммунной системы встречаются нечасто, по наиболее распространённым оценкам примерно 1 на 10 000 рождений. При этом распространённость различных форм ПИДС неодинакова. Представления о частоте различных форм ПИДС можно получить, знакомясь с многочисленными регистрами первичных иммунодефицитов, ведущимися в разных странах и даже регионах. Наиболее часто встречаются гуморальный первичный иммунодефицит, что связано как с простотой диагностики, так и с лучшей выживаемостью таких пациентов. Напротив, в группе тяжелой комбинированной иммунной недостаточности большинство пациентов гибнут в первые месяцы жизни, зачастую не получая прижизненной диагностики. Первичный иммунодефицит с другими главными дефектами нередко имеет яркие вне иммунные клинико-лабораторные маркёры, облегчающие диагностику, комбинированная иммунная недостаточность с атаксией-телеангиэктазией, синдром Вискотта-Олдрича, хронический кожно-слизистый кандидоз.

Несмотря на выраженную неоднородность как клинических, так и иммунологических проявлений, можно выделить общие черты, характерные для всех форм первичного иммунодефицита.

Первичный иммунодефицит имеет основную черту - неадекватная восприимчивость к инфекциям, в то время как другие проявления иммунной недостаточности; повышенная частот аллергий и аутоиммунных проявлений, а также склонность к неоплазиям относительно невелики и крайне неравномерны.

Аллергические поражения обязательны для синдрома Вискотта-Олдрича и гипер-IgE-синдрома и учащены при селективной недостаточности (атопический дерматит, бронхиальная астма) - встречаются у 40%, имея обычный характер течения. В среднем аллергические проявления встречаются у 17% больных. Весьма значимо для понимания природы аллергических реакций наблюдение, что аллергические поражения при большинстве наиболее тяжёлых форм первичной иммунной недостаточности (ИН) отсутствуют вместе с утратой способности продуцировать IgE и развивать реакции гиперчувствительности замедленного типа псевдоаллергические (параллергические) реакции (токсикодермия, экзантемы при лекарственной и пищевой непереносимости) возможны при любых формах ИН, в том числе самых глубоких.

Аутоиммунные поражения обнаруживают у 6% пациентов, что гораздо чаще, чем в нормальной детской популяции, однако частота их весьма неравномерна. Ревматоидный артрит, склеродермоподобный синдром, гемолитическая анемия, аутоиммунные эндокринопатии встречаются с повышенной частотой при некоторых первичных иммунодефицитах, таких как хронический кожно-слизистый кандидоз, общая вариабельная иммунная недостаточность, селективная недостаточность IgA. Псевдоаутоиммунные поражения (реактивные артриты, инфекционные цитопении, вирусные гепатиты) могут наблюдаться при любой форме первичного иммунодефицита.

То же самое касается злокачественных заболеваний, которые встречаются с повышенной частотой лишь при некоторых формах первичного иммунодефицита. Почти все случаи злокачественных неоплазий приходится на атаксию-телеангиэктазию, синдром Вискотта-Олдрича и общую переменную иммунную недостаточность.

Инфекции, которые сопровождают первичный иммунодефицит имеют ряд отличительных особенностей. Для них характерно:

- хроническое или рецидивирующее течение, склонность к прогрессированию;
- политопность (множественные поражения различных органов и тканей);
- полиэтиологичность (восприимчивость ко многим возбудителям одновременно);
- неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект лечения (отсутствие нормальной цикличности здоровье-болезнь здоровье).

Как распознать первичный иммунодефицит?

Первичный иммунодефицит имеет характерный набор клиничко-анамнестических признаков, позволяющих заподозрить ту или иную форму первичной иммунной недостаточности.

Преобладающий Т-клеточный первичный иммунодефицит

- Раннее начало, отставание в физическом развитии.
- Кандидоз полости рта.
- Кожные высыпания, редкие волосы.
- Затяжная диарея.
- Оппортунистические инфекции: *Pneumocystis carinii*, ЦМВ, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (лимфопролиферативный синдром), поствакцинальная системная БЦЖ-инфекция, выраженный кандидоз.
- Реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD).
- Костные аномалии: дефицит аденозин дезаминазы, карликовость за счет коротких конечностей.
- Гепатоспленомегалия (синдром Оменна)
- Злокачественные новообразования

Преобладающий В-клеточный первичный иммунодефицит

- Начало заболевания после исчезновения из циркуляции материнских антител
- Повторные респираторные инфекционные заболевания: вызванные грамположительными или грамотрицательными бактериями, микоплазмой; средний отит, мастоидит, хронический синусит, бронхопневмония и додекавая пневмония, бронхоэктазы, лёгочные инфильтраты, гранулёмы (общая переменная иммунная недостаточность); пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* (X-сцепленный гипер-IgM-синдром).
- Поражения органов пищеварительной системы: синдромы мальабсорбции, заболевания, вызванные *Giardia Cryptosporidia* (X-сцепленный гипер-IgM синдром), *Campylobacter*; холангит (X-сцепленный гипер-IgM-синдром, спленомегалия (ОВИН,

X-сцепленный гипер-IgM-синдром); нодулярная лимфоидная гиперплазия, илеит, колит (ОВИН).

- Костно-мышечные поражения: артриты (бактериальные, микоплазменные, неинфекционные), дерматомиозит или фасцит, вызванные энтеровирусами (X-сцепленная агаммаглобулинемия).
- Поражения ЦНС: менингоэнцефалиты, вызванные энтеровирусами.
- Другие признаки: лимфоаденопатия, затрагивающая абдоминальный, грудные лимфатические узлы (ОВИН); нейтропения.

#### *Дефекты фагоцитоза*

- Раннее начало заболевания
- Заболевания, вызванные грамположительными и грамотрицательными бактериями, каталаза положительных организмами (хроническая гранулематозная болезнь;
- *Staphylococcus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*.
- Поражения кожи (себорейный дерматит, импетиго) воспаления рыхлой клетчатки без гноя (дефект адгезии лейкоцитов).
- Позднее отпадение пуповины (дефект адгезии лейкоцитов).
- Лимфатические узлы (гнояный лимфоаденит) (гипер-IgE-синдром)
- Заболевания дыхательной системы: пневмонии, абсцессы, пневматоцеле (гипер-IgE-синдром).
- Поражение ротовой полости (периодонтит, язвы, абсцессы)
- Заболевания ЖКТ: болезнь Крона, обструкция антрального отдела желудка, абсцессы печени.
- Поражение костей: остеомиелит.
- Заболевания мочевыводящих путей: обструкция мочевого пузыря.

#### *Дефекты комплемента*

- Начало заболевания в любом возрасте.
- Повышенная восприимчивость к инфекциям, связанная с недостатком C1q, C1r/C1s, C4, C2, C3 (стрептококковые, нейссерияльные инфекционные заболевания); C5- C9 (нейссерияльные инфекционные заболевания), фактора D (повторные инфекционные заболевания); фактора В, фактора I, пропердина (нейссерияльные инфекционные заболевания).
- Ревматоидные нарушения (наиболее часто при дефиците ранних компонентов).
- Системная красная волчанка, дискоидная волчанка, дерматомиозит, склеродермия, васкулиты, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, связанные с недостатком: C1q, C1r/C1s, C4, C2; C6 и C7 (редко) (системная красная волчанка); C3, фактора F (гломерулонефрит).
- Дефицит ингибитора C1-эстеразы (ангиоэдема, системная красная волчанка).
- 

#### *Лабораторные исследования*

Лабораторная диагностика первичного иммунодефицита требует сочетанного применения как широкого распространённых методик оценки иммунитета, так и сложных дорогостоя-

щих исследований, доступных, как правило, лишь специализированным медицинским научным центрам.

В начале 80-х годов прошлого века Л.В. Ковальчук и А.Н. Чередеев выделили скрининг-тесты оценки иммунной системы и предложили называть их тестами 1 уровня. К ним относятся:

- клинический анализ крови;
- исследование сывороточной концентрации иммуноглобулинов М, G, А; тест на ВИЧ-инфекцию (добавлен позднее в связи с развитием пандемии ВИЧ-инфекции).

Трудно переоценить роль определения сывороточной концентрации IgM, IgG, IgA (общего) в диагностике такого состояния, как первичный иммунодефицит. На долю этих исследований приходится до 70% случаев, когда они оказались ведущими для установления диагноза. В то же время относительно невелика информативность определения подклассов IgG. Полное выпадение отдельных подклассов практически не встречается, но относительное снижение их доли находили при самых разных клинических состояниях, в том числе далёких от симптомокомплекса иммунодефицитных состояний. Углублённая оценка В-клеточного иммунитета может потребовать определения антительного ответа на вакцинацию (дифтерийно-столбнячную или пневмококковую вакцину), определении синтеза IgG *in vitro* в культуре периферических лимфоцитов при стимуляции митогенами и присутствии анти-CD40 и лимфокинов, исследования пролиферативного ответа В-клеток *in vitro* на анти-CD40 и интерлейкин-4.

Используемая ныне расширенная программа оценки иммунитета включает в себя цитофлюорометрическое определение CD-антигенов лимфоцитов периферической крови у больных на первичный иммунодефицит:

- Т-клеток (CD3)
- Т-хелперов (CD4)
- Т-киллеров (CD8)
- NK-клетов (CD16 / CD56)
- В-лимфоцитов (CD19,20);
- Т-клеток памяти (CD45RO).

Первичный иммунодефицит лечится на фоне использования методов изоляции (разобщения) пациентов с источниками инфицирования. Необходимая степень разобщения варьирует от абактериального (гнотобиологического) блока до палаты общего режима в зависимости от формы первичного иммунодефицита. В период компенсации иммунного дефекта и вне обострения инфекционных проявлений при большинстве форм первичного иммунодефицита строгих ограничительных мер не требуется: дети должны ходить в школу и участвовать в играх со сверстниками, в том числе спортивных. В то же время, очень важно воспитать их некурящими и не подвергать их пассивному курению, и тем более, употреблению наркотиков. Чрезвычайно важны туалет кожи и слизистых оболочек, широкое применение физических методов подавления инфекции.

Пациентов на первичный иммунодефицит со всеми формами тяжёлой тотальной недостаточности антител и глубоким клеточным иммунодефицитом нельзя прививать живыми вакцинами против полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, туберкулеза из-за риска развития вакцинальных инфекций. Паралитический полиомиелит, хронический энцефалит, длительное выделение полиовируса многократно описаны при случайном назначении живых вакцин таким пациентам. В домашнем окружении таких больных также необходимо пользоваться только инактивированной полиовакциной. Наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми показали, что при уровне CD4 клеток выше 200 в мкл применение живых вакцин безопасно. Тем не менее, дети, больные на первичный иммунодефицит не способны к антительному ответу, поэтому попытки вакцинировать их неэффективны. Применение живых вакцин безопасно при селективном дефиците IgA, кожно-слизистом кандидоз у пациентов на первичный иммунодефицит с сохранённым клеточным иммунитетом на другие антигены, при дефектах фагоцитоза (кроме вакцины БЦЖ) и комплемента. Пациентам с достаточным антительным ответом (например, при недостаточности подклассов IgG, атаксии-телеангиэктазии) можно назначать инактивированные вакцины.

*Общие принципы противомикробной терапии больных на первичный иммунодефицит таковы:* раннее назначений антибиотиков широкого спектра действия или комбинированных сульфаниламидов при угрозе инфекции; ранняя смена препарата при его неэффективности, но длительное (до 3-4-х нед и более) применение при положительном эффекте конкретного препарата; широкое парентеральное, внутривенное и внутриочаговое введение лекарств; одновременное назначение противогрибковых и, по показаниям, антимикобактериальных, противовирусных и антипротозойных средств. Длительность противомикробной терапии больных на первичный иммунодефицит в зависимости от клинических проявлений и переносимости лечения может быть многолетней, пожизненной; периодической противорецидивной или эпизодической. Противовирусная терапия с успехом используется при многих иммунодефицитах. При гриппе применяют амантадин, ремантадин или ингибиторы нейраминидазы, занамивир и озельтамивир. При серьёзных эпизодах заболеваний *Herpes simplex*, ветряной оспы, опоясывающего лишая назначают ацикловир, при парагриппе и респираторно-синцитиальной инфекции — рибавирин. Для лечения серьёзного эпизода инфекции контагиозным моллюском может быть использовано местное назначение цидофовира.

Профилактическое назначение антибиотиков рекомендуется и перед стоматологическими и оперативными вмешательствами. Длительное профилактическое назначение антибиотиков используется при иммунодефицитных синдромах с бурным развитием инфекционных осложнений при дефицитах комплемента, у спленэктомированных пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича, тяжёлых фагоцитарных дефектах, а также у больных с недостаточностью антител к развивающим инфекции, несмотря на заместительную терапию иммуноглобулином. Наиболее часто назначают амоксициллин или диклоксациллин по 0,5-1,0 г и сутки: другая довольно эффективная схема основана на приёме азитромицина в суточной дозе 5 мг/кг, но не более 250 мг, даваемой в один приём, три первых последовательных дня каждые 2 нед. При серьёзных первичных или вторичных Т-клеточных имму-

нодефицитах рекомендуется профилактика пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis carinii* или *jiravesci*), если уровень CD4 лимфоцитов падает ниже 200 кл/мкл у детей старше 5 лет, менее 500 кл/мкл от 2-х до 5-ти лет, менее 750 кл/мкл от 1 года до 2-х лет и менее 1500 кл/мкл для детей до 1 года. Профилактику проводят триметопримсульфаметаксозолом из расчёта 160 мг/м<sup>2</sup> площади тела по триметоприму или 750 мг/м<sup>2</sup> по сульфаметаксозолу и сутки. Суточную дозу делят на 2 приёма и дают первые три дня каждой недели.

Коррекция иммунной недостаточности (иммунокоррекция) может быть достигнута только применением специальных методов лечения. Методы иммунокоррекции и можно условно разбить на 3 группы:

1. Иммунореконструкция - то есть воссоздание иммунитета, как правило, трансплантацией живых полипотентных гемопоэтических стволовых клеток
2. Заместительная терапия - восполнение недостающих факторов иммунитета.
3. Иммуномодулирующая терапия - воздействие на нарушенный иммунный статус организма через регуляторные механизмы с помощью иммуномодуляторов препаратов, способных стимулировать или угнетать иммунитет и целом или его отдельные звенья.

Методы иммунореконструкции основаны, главным образом, на трансплантации костного мозга или стволовых клеток, полученных из пуповинной крови.

Цель трансплантации костного мозга у пациентов с первичными иммунодефицитами обеспечение реципиента нормальными гемопоэтическими клетками, способными исправить генетический дефект иммунной системы.

С момента первых трансплантаций костного мозга больным на первичный иммунодефицит в 1968 г. в мире совершено более 800 таких пересадок лишь больным ТКИИ, выжили примерно 80% реципиентов HLA-идентичного нефракционированного костного мозга и 55% реципиентов гаплоидентичного костного мозга, истощенного от Т-клеток. Помимо ТКИИ, трансплантацию костного мозга получили 45 больных с синдромом Омеина, выжили 75% больных, получивших HLA-идентичный костный мозг доноров-сисбсов и 41% больных, получивших HLA-идентичный костный мозг. Выжили также 40 из 56 получивших ТКМ больных X-сцепленным гипер-IgM-синдромом (дефицит CD40 лиганда).

Самый распространённый вариант заместительной терапии больным на первичный иммунодефицит – применение аллогенных иммуноглобулином. Первоначально были созданы иммуноглобулины для внутримышечного введения, и в последние годы доминирующим стало применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. Эти препараты не содержат балластных белков, высококонцентрированы, что позволяет легко и быстро достичь необходимого уровня IgG у больного, относительно безболезненны, безопасны при геморрагическом синдроме, обладают нормальным периодом полураспада IgG, редко вызывают побочные эффекты. Существенный недостаток – дороговизна и сложная технологии приготовления этих препаратов. За рубежом широкое распространение получили методики медленных подкожных вливаний 10-16% иммуноглобулина, первоначально разра-



ботанного для внутримышечного введения; подобные препараты не должны содержать мертиолята. Первичный иммунодефицит, при котором показана терапия иммуноглобулинами, указан ниже.

#### *Первичные иммунодефициты, при которых показана терапия иммуноглобулинами*

- Синдромы недостаточности антител
- X-сцепленная и аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия.
- ОВИН, включающая дефицит ICOS, V $\alpha$ 1 - рецепторов, CD19, TACI.
- Гипер IgM-синдром (X-сцепленная и аутосомно-рецессивная формы).
- Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия.
- Дефицит субклассов IgG с дефицитом или без дефицита IgA.
- Дефицит антител при нормальных уровнях иммуноглобулинов
- Комбинированный первичный иммунодефицит
- 

#### Приобретенный иммунодефицит

##### Определение понятия

Имунодефицитом называем состояние, для которого характерно снижение функции иммунной системы и сопротивляемости организма по отношению к различным инфекциям. С точки зрения этиологии (причин развития заболевания) различают первичные и вторичные иммунодефициты. Следует подчеркнуть, что по клиническим признакам и лабораторным данным вторичные и первичные иммунодефициты весьма похожи, вплоть до существования взаимосвязи между характером иммунных нарушений и типом возбудителя. Принципиальным отличием остается причина, которая лежит в основе иммунных нарушений: при первичных это врожденный дефект, при вторичных – приобретенный.

Приобретенные (вторичные) иммунодефициты встречаются гораздо чаще первичных. Обычно вторичные иммунодефициты развиваются на фоне воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды или различных инфекций. Как и в случае первичных иммунодефицитов при вторичных иммунодефицитах могут нарушаться либо отдельные компоненты иммунной системы, либо вся система в целом. Большинство вторичных иммунодефицитов (кроме иммунодефицита, вызванного инфекцией вирусом ВИЧ) являются обратимыми и хорошо поддаются лечению. Ниже рассмотрим подробнее значение различных неблагоприятных факторов в развитии вторичных иммунодефицитов, а также принципы их диагностики и лечения.

##### *Причины заболевания*

#### I. Инфекционные

##### 1. Вирусные инфекции:

а) острые – корь, краснуха, грипп, вирусный паротит (эпидемический паротит), ветряная оспа, гепатиты, герпес и др.;

б) персистирующие – хронический гепатит В, подострый склерозирующий панэнцефалит, СПИД и др.;

в) врожденные – цитомегалия, краснуха (TORCH-комплекс).

2. Бактериальные инфекции: стафилококковая, пневмококковая, менингококковая, туберкулез и др.

3. Протозойная инвазия и гельминтозы (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихиниоз, аскаридоз и т. д.).

II. Алиментарные (нарушение питания):

1. белково-энергетическая недостаточность;

2. дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов – ретинола (А), аскорбиновой кислоты (С), альфа-токоферола (Е), фолиевой кислоты;

3. истощение, кахексия, потеря белка через кишечник, почки;

4. врожденные нарушения метаболизма;

5. избыточное питание, ожирение;

6. синдром нарушения кишечного всасывания.

III. Метаболические:

1. хроническая почечная недостаточность, уремия, нефротический синдром;

2. хронические заболевания печени

3. сахарный диабет

4. гиперкатаболизм иммуноглобулинов.

IV. Состояния, которые приводят к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфорей, ожоги, нефрит).

V. Злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные.

VI. Аутоиммунные заболевания.

VII. Экзогенные и эндогенные интоксикации (отравление, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).

VIII. Иммунодефицит после различных влияний:

1. физических (ионизирующее излучение, СВЧ и др.);

2. химических (иммуносупрессоры, цитостатики, кортикостероиды, наркотики, гербициды, пестициды и др.);

3. неблагоприятные экологические факторы;

4. иммунодепрессивные методы лечения: лекарственные препараты (иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды, цитостатики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты).

5. Профессиональные вредности, в том числе рентгенологическое облучение, радиоактивное воздействие, биологически активные и химически агрессивные вещества.

6. Различные виды стресса (эмоциональный стресс, психические травмы, физические, спортивные перегрузки и др.).

IX. Любые тяжелые заболевания, хирургические вмешательства, наркоз, ожоги.

X. Нарушение нейрогормональной регуляции.

XI. Возрастные факторы: ранний детский возраст, старческий возраст, беременность.

Как и первичные, так и вторичные иммунодефициты могут быть обусловлены нарушением функции одной из основных систем иммунитета: гуморальной (В-системы), клеточной (Т-системы), системы фагоцитов, системы комплемента или нескольких (комбинированные дефекты).

#### *Механизмы возникновения и развития заболевания (патогенез)*

Приобретенное (вторичное) иммунодефицитное состояние – это нарушение иммунной системы, развивающиеся в постнеонатальном периоде или у взрослых и не являющиеся результатом генетических дефектов.

Таким образом, под термином "вторичный (приобретенный) иммунодефицит" следует понимать нарушения иммунитета, которые возникают в результате соматических и других болезней, а также других факторов и имеют клинические проявления (Международная классификация болезней, X пересмотр).

Приобретенный (вторичный) иммунодефицит - это клинико-иммунологический синдром:

- а) развившийся на фоне ранее нормально функционирующей иммунной системы;
- б) характеризующийся стойким значительным снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности;
- в) является зоной риска развития хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолевых новообразований.

Из такого определения понятия приобретенного (вторичного) иммунодефицита, вытекают следующие его особенности.

1. Во-первых, нарушение в системе иммунитета действительно вторичные и появляются на фоне ранее нормального здоровья, как в клиническом, так и в иммунно-лабораторном отношении. Это можно выяснить в беседе с больным.
2. Нарушения в иммунной системе должны носить стойкий и выраженный характер. Это важное условие, поскольку известно, что показатели иммунной системы лабильные, подвижные, что позволяет разным ее звеньям взаимодополнять и "подстраховывать" друг друга. Поэтому транзиторные, временные изменения параметров иммунитета могут быть обусловлены особенностями ситуативного реагирования.
3. Нарушения в иммунной системе должны носить не только количественный характер. Следует оценивать также функцию тех или других клеток. Известны случаи, когда снижение количества, например НК-клеток, компенсировалось их повышенной функциональной активностью. Если же снижение количества тех или других клеток иммунной системы сопровождается одновременным нарушением их функции – это безусловно важнейший лабораторный признак иммунодефицита.
4. Нарушения в системе иммунитета могут задевать показатели как специфического (адаптивного) иммунитета, так и неспецифической резистентности, то есть врожденного (естественного) иммунитета.
5. Нарушения в системе иммунитета характеризуются подавляющим поражением одной из цепей иммунитета (клеточного, гуморального, комплементарного или фагоцитарного), другие изменения иммунологических показателей носят вторичный, как правило, компенсаторный характер. Возможны комбинированные нарушения иммунитета.

б. Важно понимать следующее. Как правило, на прием к врачу попадает больной, у которого уже есть клинические признаки вторичного иммунодефицита, например хроническая, резистентная к традиционной терапии, инфекционно-воспалительная патология. В этом случае нужно активное вмешательство клинического иммунолога. Однако, важно нацелить врача на то, что у некоторых, у так называемых практически здоровых лиц, могут быть обнаружены иммунно-лабораторные признаки вторичного иммунодефицита, которые сопровождаются лишь непрямыми клиническими признаками, например повышенной усталостью, которая еще не приобрела хронический характер. В этом случае лучше говорить о транзиторных изменениях в иммунограмме, не подкрепленных клиникой и, во многих случаях, не требующих назначения иммуностропных препаратов. Для уточнения ситуации такие больные нуждаются в повторном наблюдении. В таком случае следует помнить, что данный человек находится в зоне риска развития той или иной патологии, связанной со вторичным иммунодефицитом: инфекционной, аутоиммунной, аллергической, онкологической и т.д. Вместе с тем, принадлежность к "зоне риска"— это еще, к счастью, обратимая ситуация, и такому человеку можно помочь путем проведения иммуно-реабилитационных мероприятий.

#### *Клиническая картина заболевания (симптомы и синдромы)*

Среди вторичных иммунодефицитов выделены три формы:

1. приобретенная;
2. индуцированная;
3. спонтанная

Приобретенной формой вторичного иммунодефицита является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), развивающийся в результате поражения иммунной системы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Индуцированная форма вторичного иммунодефицита возникает в результате конкретных причин, вызвавших ее появление: рентгеновское излучение, цитостатическая терапия, применение кортикостероидов, травмы и хирургические вмешательства, а также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевание печени, почек, злокачественные новообразования).

Спонтанная форма вторичного иммунодефицита характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунной реактивности. Клинически она проявляется в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, придаточных пазух носа, урогенитального и желудочно-кишечного тракта, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных оппортунистическими (условнопатогенными) микроорганизмами. Поэтому хронические, часто рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся лечению традиционными средствами воспалительные процессы любой локализации у взрослых рассматриваются как клинические проявления вторичного иммунодефицитного состояния. В количественном отношении спонтанная форма является доминирующей формой вторичного иммунодефицита.

*Виды иммунодефицитов (в зависимости от этиологического фактора):*

- уточненный (инфекционный, токсичный, метаболический, физический, психогенный, посттравматический, с указанием конкретного диагноза – заболевания его вызвавшего);
- неуточненный (криптогенный или эссенциальный, или идиопатический, или спонтанный – выставляется при отсутствии любого этиологического фактора)

Виды уточненных иммунодефицитов

- Инфекционный иммунодефицит формируется в результате действия инфекционного возбудителя, в т.ч. условно патогенного (вирусный, бактериальный, протозойный, грибковый, гельминтный).
- Токсичный иммунодефицит развивается при условиях длительного влияния экзо- и эндотоксинов, ксенобиотиков и т.п. (экзогенный, медикаментозный, профессиональный, эндогенный, ожоговый и т.п.).
- Метаболический иммунодефицит развивается при условиях длительного нарушения обмена веществ, в т.ч. нарушения кислотно-щелочного равновесия (пищевой, обменный, дефицит белков, нарушения всасывания и т.п.).
- Физический иммунодефицит развивается в результате длительного действия на организм человека ионизирующего и ультрафиолетового облучения, действия высоких частот и полей и тому подобное.
- Психогенный иммунодефицит развивается при условиях длительного действия психоэмоциональной перегрузки, стрессов, заболеваний ЦНС и тому подобное.
- Посттравматический иммунодефицит (в т.ч. операционный) развивается при условиях тяжелых обширных травм, ожогов, объемных и длительных оперативных вмешательств, кровопотерь, лимфорей и т.п.

*Типы дефектов иммунной системы:*

- Лимфоцитарный иммунодефицит характеризуется стойкими количественными и/или функциональными изменениями Т-клеточного звена иммунной системы.
- Гуморальный иммунодефицит характеризуется стойкими количественными и/или функциональными изменениями В-клеточного звена иммунной системы, в том числе продукции иммуноглобулинов.
- Фагоцитарный иммунодефицит характеризуется стойкими количественными и/или функциональными изменениями фагоцитирующих клеток (моноциты/макрофаги, гранулоциты) иммунной системы.
- Комплементарный иммунодефицит - характеризуется стойкими изменениями уровня и активности компонентов комплемента.
- Комбинированный иммунодефицит характеризуется стойкими количественными и/или функциональными изменениями показателей нескольких (двух или больше) звеньев иммунной системы. Целесообразно выделять ведущий дефект иммунной системы (например, комбинированный дефект с перегрузкой лимфоцитарного).

*Классификация вторичного иммунодефицита при клинической форме:*

- Аутоиммунная форма характеризуется соответствующими клиническими и лабораторными данными (гипергамаглобулинемией, повышен уровень ЦИК и т.п.).
- Аллергическая форма (в т.ч. IgE-зависимый, реактивный) характеризуется соответствующими клиническими (гиперчувствительность кожи и слизистых в первую очередь дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта) и лабораторными данными (эозинофилия, повышен уровень IGE и тому подобное).
- Иммунопролиферативная форма характеризуется формированием опухолей в разных органах и системах с нагромождением опухолевой массы лимфоидно-моноцитарно-клеточного состава, увеличением размеров селезенки, миндалин, аденоидов, тимуса, пейеровых бляшек и тому подобное.
- Паранеопластическая форма характеризуется нарушением функционирования иммунной системы у онкологических больных в результате действия опухоли на организм и поражение иммунной системы после использования противобластомных средств (цитостатическая терапия, облучение и тому подобное).
- Нейрогенная форма (синдром хронической усталости, нейроиммунноэндокринный синдром, иммунодефицит при психических болезнях и т.п.).
- Смешанная форма – характеризуется наличием у больного двух или больше форм; целесообразно выделять ведущую форму (например, смешанная форма с преобладанием аутоиммунной).

#### *Варианты течения иммунодефицитов:*

- Острый – клинико-лабораторные признаки иммунодефицита развиваются и сохраняются в течение 1 месяца.
- Подострый - клинико-лабораторные признаки иммунодефицита развиваются и сохраняются в течение 3 месяцев.
- Хронический - клинико-лабораторные признаки иммунодефицита развиваются и сохраняются в течение 6 месяцев.
- Рецидивирующий - клинико-лабораторные признаки иммунодефицита повторно формируются раньше, чем через 6 месяцев после успешно проведенного лечения.

*Степени иммунной недостаточности* (в зависимости от абсолютного количества лимфоцитов, норма абсолютного количества лимфоцитов – 1,4-3,2 г/л):

1 степень иммунной недостаточности - минимальный (ИН-1) – абсолютное количество лимфоцитов составляет 1,4-1,2 г/л; лабораторные показатели снижены на 15-30% от средней нормальной величины. Клинически иммунодефицит может не проявляться (компенсирована форма).

2 степень иммунной недостаточности - средний (ИН-2) – абсолютное количество лимфоцитов составляет 1,1-0,9 г/л; лабораторные показатели снижены на 35-55% от средней нормальной величины. Клинически иммунодефицит может проявляться одним или комбинацией нескольких клинических синдромов, подострым или хроническим вариантом развития.

3 степень иммунной недостаточности - высокий (ИН-3) – абсолютное количество лимфоцитов составляет менее 0,9 г/л; лабораторные показатели снижены более чем на 55% от

средней нормальной величины. Клинически иммунодефицит проявляется выраженными клиническими симптомами.

Классификация вторичных иммунодефицитов по функциональной недостаточности:

- ФН I – больной хранит работоспособность, нуждается в амбулаторном лечении без выдачи листка неработоспособности;
- ФН II – больной временно теряет трудоспособность или его работоспособность ограничена, нуждается в амбулаторном лечении с выдачей листка неработоспособности;
- ФН III – больной теряет работоспособность временно или имеет стойкую потерю трудоспособности, нуждается в стационарном лечении и/или экспертизе работоспособности.

Основным клиническим признаком ВИД является наличие конкретных клинических форм инфекционного синдрома - рецидивов и обострений инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами - вирусами, бактериями, грибами, паразитами. Инфекционные синдромы могут сочетаться с синдромами гиперактивации системы иммунитета - аллергическими и аутоиммунными. Связь инфекций, «вызываемых» условно-патогенными микроорганизмами с иммунодефицитом очевидна, т.к. только при его наличии возможна их экспансия.

Главное условие возникновения инфекционного процесса - восприимчивость макроорганизма, т.е. недостаточность его иммунитета (иммунодефицит), когда даже условно-патогенный микроорганизм может вызвать инфекцию. Иммунодефицит - относительный или абсолютный - главная причина инфекций, так как при повышении, стимуляции иммунитета после вакцинации возникает резистентность ко многим высоковирулентным возбудителям. Так, путем вакцинации населения была ликвидирована оспа, уносившая миллионы людей, индуцируется невосприимчивость к кори, полиомиелиту, гриппу, гепатиту В, клещевым энцефалитам, желтой лихорадке и другим инфекциям. Это доказывает, что даже высоковирулентные возбудители не могут преодолеть предварительно мобилизованные иммунитетные барьеры организма. Следовательно, вирулентность возбудителей инфекций не абсолютна и организм с достаточно высокой степенью специфической и неспецифической активности иммунитета - т.е. иммунный - в состоянии противостоять ей.

#### 1. Т-лимфоцитопенический синдром.

Паракортикальные зоны лимфоузлов запустевают, лимфоидная ткань атрофируется. Снижено количество Т-лимфоцитов на 15% и более. Диагноз устанавливается при повторном подтверждении на фоне ремиссии основного заболевания.

Варианты: аутоиммунный (с наличием анти-Т-клеточных антител), стрессовый, токсический (лекарственный), вирусный, дисметаболический, при саркоидозе, лимфогранулематозе, Т-лейкозе и др.

Клиническая картина: рецидивирующие вирусные инфекции с длительным течением в сочетании с бактериальными инфекциями.

#### 2. Синдром Т-клеточного иммунорегуляторного дисбаланса.

Иммунный статус: Отношение Th-CD4/Ts-CD8 менее 1,4 (чем меньше, тем сильнее выражен ВИД). Диагноз устанавливается при выявлении и подтверждении этих нарушений в период ремиссии основного заболевания.

Клиническая картина: полиморфные рецидивирующие инфекции различной локализации.

3. Синдром Т-клеточного иммунорегуляторного дисбаланса с повышенной цитотоксической реактивностью.

Иммунный статус: Относительный лимфоцитоз. Иммуно-регуляторный индекс Th-CD4/Ts-CD8 менее 1,4 (чем меньше, тем сильнее выражен ВИД). Резко повышены уровни NK-клеток (CD16), IgM, IgG, увеличен НСТ-тест. Имеются признаки развития цитотоксической реакции на фоне внутриклеточной инфекции, например герпес-вирусная, цитомегаловирусная инфекции.

Клиническая картина: полиморфные рецидивирующие инфекции различной локализации.

4. Синдром дефицита лимфокинов и их рецепторов.

Устанавливается при неоднократном подтверждении.

Преимущественно В-клеточные дефициты

1. Пангипогаммаглобулинемия.

Гипоплазия лимфоидных фолликулов, атрофичные лимфоузлы.

Иммунный статус: уменьшение концентрации гаммаглобулинов в сыворотке крови, снижение уровня естественных антител, уменьшение в крови и других биологических жидкостях (слюна, секреты) IgA, M, G при нормальном или умеренно сниженном уровне и функциональной активности Т-лимфоцитов.

Клиническая картина: преобладают рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, лёгких, сепсис.

2. Дисиммуноглобулинемия.

Иммунный статус: Изменение соотношения между иммуноглобулинами при обязательном снижении концентрации одного из них на фоне нормального и повышенного уровня других.

3. Синдром дефицита антител.

Иммунный статус: Отсутствие антител против выявленных возбудителей инфекций (например, к стафилококку, стрептококку).

Клиническая картина: Рецидивирующие инфекции.

4. Дефицит секреторного IgA.

Иммунный статус: В слюне, трахеобронхиальном, кишечном и других секретах отсутствует (снижен) уровень секреторного IgA.

Клиническая картина: хронические бронхиты, воспаление слизистой оболочки ротовой полости (пародонтозы), хронические тонзиллиты, отиты и др.



5. Вторичный иммунодефицит при В-клеточных опухолях (плазмочитома Вальденстрема, лимфомы, В-клеточные лейкозы).

6. Вторичный иммунодефицит с явлениями дисиммуноглобулинемии и аутоиммунным компонентом.

Иммунный статус: Характерны нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение уровня плазматцитов, В-лимфоцитов, увеличение Th2 (CD4+), CD8+, уровня IgM, ЦИК, комплемента, СОЭ, СРБ и повышение (реже снижение) активности фагоцитов.

Дефициты макрофагов и гранулоцитов

1. Синдром гиперактивации макрофагов-моноцитов.

Иммунный статус: моноцитоз, увеличение ИЛ-1 в биологических жидкостях.

Клиническая картина: лихорадочный синдром, артриты и воспаления различной локализации.

2. Пангранулоцитопения, дефицит гранулоцитов.

Иммунный статус: Агранулоцитоз и нейтрофилопения.

Варианты — аутоиммунный, аллергический, токсический, инфекционный.

Клиническая картина: гнойно-септические заболевания, изъязвление слизистых оболочек.

3. Синдром гиперэозинофилии.

Иммунный статус: количества эозинофилов в крови, секретах, тканях.

Клиническая картина: аутоиммунные, аллергические, паразитарные заболевания.

4. Дефицит рецепторов нейтрофилов и молекул адгезии.

Иммунный статус: отсутствие или снижение количества нейтрофилов с соответствующими рецепторами и молекулами. Снижение их адгезии к поверхности клеток.

Клиническая картина: гнойно-септические заболевания.

5. Дефицит хемотаксической активности нейтрофилов.

Иммунный статус: снижение спонтанной и индуцированной подвижности нейтрофилов.

Клиническая картина: гнойно-септические заболевания.

6. Дефицит метаболической активности нейтрофилов.

Иммунный статус: снижение показателей стимулированного НСТ-теста, активности миелопероксидазы, других ферментов.

Клиническая картина: гнойно-септические заболевания.

7. Дефицит поглотительной функции нейтрофилов.

Иммунный статус: снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса.

Клиническая картина: гнойно-септические заболевания.

8. Дефицит переваривающей активности нейтрофилов.

Иммунный статус: Отсутствует или снижено переваривание микроорганизмов.

Клиническая картина: рецидивирующие воспалительные процессы, чаще — кожных покровов.

#### 9. Панлейкопенический синдром.

Варианты: токсический, аутоиммунный, инфекционный, радиационный. Уменьшение количества всех лейкоцитов, опустошение костного мозга, угнетение колониеобразования.

Клиническая картина: тяжёлые формы инфекций, сепсис.

#### 10. Общий лимфоцитопенический синдром.

Варианты: аутоиммунный с антилимфоцитарными антителами; лимфоцитолитический, как следствие разрушения лимфоцитов экзогенными факторами; вирусная лимфоцитопения.

Иммунный статус: лимфоцитопения (количество лимфоцитов на 15% и более ниже нормы, синдром «недостаточности лимфоцитов»).

Клиническая картина: упорно рецидивирующие локализованные или генерализованные бактериальные и вирусные инфекции, иногда спленомегалия.

#### 11. Синдром поликлональной активации лимфоцитов.

Иммунный статус: в крови присутствуют антитела различной специфичности к аутоантигенам, нарастает их титр к другим антигенам, гиперплазия фолликулов лимфатических узлов, повышение уровня иммуноглобулинов IgG, увеличение Т-хелперов CD4 и снижение уровня Т-супрессоров CD8, В-лимфоцитов, при близком к норме уровне общих Т-лимфоцитов.

Клиническая картина: инфекционные, аутоиммунные и аллергические процессы.

#### 12. Лимфоаденопатия (локализованная или генерализованная).

Варианты: с нормальным уровнем лимфоцитов в крови; с Т-лимфопенией.

Клиническая картина: гиперплазия лимфатических узлов, длительный субфебрилитет, вегетативная дисфункция (дистония, кардиалгия и др.).

#### 13. Синдром гипертрофии, гиперплазии миндалин и аденоидов. Хронический тонзиллит, аденоиды; количественная и функциональная дисфункция лимфоцитов и цитокинов.

#### 14. Посттонзиллэктомический синдром.

Клиническая картина: рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей после удаления миндалин в связи с хроническим тонзиллитом. Рецидивирующие инфекции носоглотки и в области дужек миндалин.

Иммунный статус: возможно умеренное снижение Т-лимфоцитов, дисбаланс их субпопуляций, дисиммуноглобулинемия.

15. Постспленэктомический синдром. Угнетение продукции антител на тимуснезависимые антигены (стрептококки, стафилококки и др.), возможна Т-клеточная лимфопения, повышена чувствительность к инфекциям.

16. Тимико-лимфатический синдром характеризуется сочетанием тимомегалии, недостаточности надпочечников и функциональной активности лимфоцитов.

Клиническая картина: адинамия, бледная мраморная кожа, одышка в покое, микролимфаденопатия, гиперсимпатикотония.

17. Синдром патологии иммунных комплексов.

Иммунный статус: высокие уровни иммунных комплексов в крови, отложение их в тканях, снижение активности фагоцитов, угнетение активности Fc-рецепторов лимфоцитов; Клиническая картина: васкулиты при иммунных, аллергических, инфекционных заболеваниях; гепатоспленомегалия, телеангиоэктазии.

#### *Метаболические приобретенные иммунодефициты*

1. Дефициты микроэлементов.

Дефицит цинка — атрофия лимфоидной ткани, угнетение функции Т-хелперов и нейтрофилов, энтеропатический акродерматит.

Дефицит меди — нейтропения, нарушение функции фагоцитов и Т-лимфоцитов.

2. Иммунодефицит при гиповитаминозах.

Дефицит витамина С — нарушение функции фагоцитов, угнетение синтеза антител.

3. Иммунодефициты при недостаточности белка (алиментарной и др.) и дислиппротеинемиях, нарушениях углеводного обмена.

#### *Дефекты системы комплемента*

1. Синдром гипокомплементемии.

Иммунный статус: Снижение гемолитической активности комплемента, увеличение числа иммунных комплексов в крови.

Клиническая картина: аутоиммунные, аллергические и инфекционные заболевания.

Дефицит тромбоцитов.

Тромбоцитопенический синдром с антитромбоцитарными антителами (иммунная тромбоцитопения).

Варианты: аутоиммунный, аллергический, токсический, инфекционный.

Иммунный статус: нарушение адгезии и функции тромбоцитов.

Клиническая картина: тромбоцитопеническая пурпура.

#### *Диагностика заболевания*

Первым этапом диагностики является сбор анамнеза и выяснение жалоб больного, которые в зависимости от вида иммунопатологии могут существенно различаться.

При ИД в анамнезе обычно выявляются рецидивирующие инфекции, характер и локализация которых может указывать на вид иммунодефицита. Аллергический процесс имеет

свои особенности, и уже только на основании анамнеза можно иногда установить правильный диагноз.

Характерные черты имеет анамнез при аутоиммунных заболеваниях, что позволяет отличить их от других видов патологии. Лимфопролиферативные и онкологические процессы также обладают свойственными им признаками. Следующим этапом является проведение иммунологических исследований, позволяющих оценить иммунный статус больного с предполагаемым иммунодефицитом.

«Иммунный статус» - это состояние системы иммунитета здорового или больного в определенный момент времени при конкретных условиях окружающей среды. Оценка иммунного статуса - это процесс получения комплекса неспецифических и специфических количественных и функциональных показателей, отражающих состояние системы иммунитета. Иммунологический, или иммунный статус (ИС) характеризуется комплексом информативных показателей, отражающих состояние различных звеньев системы иммунитета в момент исследования при конкретном процессе или заболевании. Отражая форму и вариант заболевания, показатели ИС служат основой для создания иммунологического «образа» болезни, т.е. ее иммунологической характеристики, для выявления в ней дефектного звена.

Лабораторная оценка состояния системы иммунитета по многим показателям конкретизирует представление о виде и степени ее нарушений и, в сочетании с идентификацией патогена с помощью иммунологических методов при его наличии, позволяет выбрать иммунотерапевтическое средство.

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

Общие неспецифические методы, характеризующие состояние различных звеньев системы иммунитета: лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, комплемента. Обычно их применяют для выявления дефекта в системе иммунитета, т.е. при иммунодефицитах.

Специфические методы, позволяющие выявить антитела, иммунные Т-лимфоциты, антигены возбудителя в организме человека или во внешней среде. Эти методы используют для диагностики инфекций, аллергии, аутоиммунных заболеваний.

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

*Стандарт диагностики при вторичных иммунодефицитных состояниях представлен следующими исследованиями:*

1. Обязательное лабораторное обследование:

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания;
- Исследование иммунного статуса (определение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А, М, G, фагоцитоза);
- Контроль выявленных нарушений после курса проведенной терапии.

2. Дополнительные методы исследования:

- Определяются основным заболеванием и сопутствующей патологией;
- Специальные иммунологические исследования в зависимости от клинических проявлений и выявляемых дефектов при первичной оценке иммунного статуса основными наиболее распространенными методами (исследование функциональной активности разных классов и субклассов лимфоцитов, гемолитической активности системы комплемента, неспецифические острофазные показатели, интерфероновый статус, иммунный контроль условнопатогенных инфекций и др.).

### 3. Инструментальная диагностика:

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии.

### 4. Консультации специалистов:

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии.

### *Основные признаки вторичных иммунодефицитов:*

- отсутствие связи с наследственностью и генетической обусловленностью;
- возникновение на фоне нормальной реактивности в связи с заболеванием, воздействием неблагоприятных физических и биологических факторов, способов или средств лечения;
- сохранение дефицита при лечении основного заболевания и устранении факторов, индуцирующих его;
- отсутствие или длительная замедленная нормализация иммунного статуса.

### **Тесты:**

#### **21. Что характерно для больных с тяжелыми комбинированными иммунодефицитами:**

- 1) анергия при кожных алерготестах
- 2) гиперэргические местные реакции при введении антигена
- 3) повышенный риск реакции «трансплантат против хозяина»
- 4) вакцинация БЦЖ может вызывать заболевание
- 5) вакцинация полиомиелита может вызывать поражение мозга

#### **22. Какие клинические проявления более характерны для тяжелых комбинированных иммунодефицитов:**

- 1) истощение
- 2) деформации скелета
- 3) задержка физического развития
- 4) хроническая диарея
- 5) склонность к судорожным реакциям

#### **23. Какие из перечисленных лабораторных проявлений характерны для синдрома Вискотта Олдрича:**

- 1) эритроцитоз
- 2) тромбоцитопения
- 3) повышен уровень Ig G
- 4) снижен уровень Ig M
- 5) повышен уровень Ig E и Ig A

- 24.** Какие из перечисленных проявлений более характерны для синдрома Вискотта Олдрича:
- 1) склонность к грибковым заболеваниям
  - 2) экзематозный дерматит
  - 3) склонность к системной герпетической инфекции
  - 4) склонность к лимфопролиферативной неоплазии
  - 5) склонность к гнойной инфекции
- 25.** Какие из перечисленных проявлений более характерны для синдрома Ди Джорджи (гипоплазия тимуса):
- 1) декстрапозиция сердца
  - 2) тетания
  - 3) снижение эозинофилов
  - 4) снижение Т-лимфоцитов
  - 5) снижение Ig M и повышение Ig A
- 26.** Какие из перечисленных заболеваний характерны для синдрома Ди Джорджи (гипоплазия тимуса):
- 1) деструктивные стафилококковые инфекции
  - 2) системные герпетические инфекции
  - 3) пневмоцистные пневмонии
  - 4) системные цитомегаловирусные инфекции
  - 5) гнойничковые поражения кожи лица и туловища
- 27.** Какие из перечисленных проявлений более характерны для синдрома Луи-Бар:
- 1) атаксия
  - 2) тетания
  - 3) кожно-глазные формы телеангиоэктазии
  - 4) ускоренное половое созревание
  - 5) склонность к онкопатологии
- 28.** Какие из перечисленных проявлений более характерны для обычных переменных иммунодефицитов (нарушение созревания плазматических клеток):
- 1) проявляется у детей с первых дней жизни
  - 2) чаще проявляется у подростков и взрослых
  - 3) гиперплазия лимфоидных узлов и селезенки
  - 4) повышен уровень Ig M
  - 5) эозинофилия
- 29.** Какие из перечисленных заболеваний более характерны для обычных переменных иммунодефицитов (нарушение созревания плазматических клеток):
- 1) неказеозные гранулемы во внутренних органах
  - 2) анемия Аддисона-Бирмера
  - 3) ревматоидный артрит
  - 4) целиакия
  - 5) нет склонности к лимфопролиферативным заболеваниям
- 30.** Какие из перечисленных заболеваний более характерны для дефектов классического пути активации комплемента:
- 1) инфекции вирусной этиологии
  - 2) гнойные инфекции
  - 3) грибковые инфекции

- 4) волчаночный синдром
- 5) системный васкулит с волдырной сыпью

**Ответы:**

**21** - 1, 3, 4, 5

**22** - 1, 3, 4

**23** - 2, 4, 5

**24** - 2, 3, 4

**25** - 1, 2, 4

**26** - 2, 3, 4

**27** - 1, 3, 5

**28** - 2, 3

**29** - 1, 2, 3, 4

**30** - 2, 4, 5

## **Тема №4: Аллергические заболевания та неотложные состояния**

### **ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ**

#### **СИНОНИМЫ**

Повышенная чувствительность организма, извращённая реакция организма на вещества антигенной природы, гиперчувствительность.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Лекарственная аллергия — патологическая реакция организма на медикамент, в основании которой лежат иммунологические механизмы, вызывающие повреждение тканей.

Нормальная реакция иммунной системы на антигены носит защитный характер и элиминирует чужеродные вещества из организма без его повреждения. В основе аллергической реакции лежит повреждение тканей.

#### **КОД МКБ-10**

T88.7 Патологическая реакция на лекарственное средство и медикаменты неуточнённая.

#### **ПРОФИЛАКТИКА**

При отягощённом аллергологическом анамнезе в семье профилактика начинается с правильного питания и режима беременной, а затем (после рождения ребёнка) и кормящей женщины. Ребёнку-аллергику необходимо максимально длительное грудное вскармливание, а затем перевод на кислые молочные смеси, в дальнейшем — гипоаллергенная диета. Не рекомендуется дома держать животных, птиц. У таких детей необходим индивидуальный подход к профилактическим прививкам.

На государственном уровне для профилактики лекарственной аллергии необходимо запретить продажу лекарств без рецептов, усовершенствовать технологии производства медикаментов. Нежелательно использовать лекарства в качестве консервантов и пищевых добавок для кормления сельскохозяйственных животных. На ведомственном уровне необходимо исключить полипрагмазию, учитывать аллергологический анамнез. В лечении больных с отягощённым аллергологическим анамнезом не следует использовать лекарственные средства, вызывающие аллергию. Все подобные больные должны иметь «паспорт больного аллергическим заболеванием», в котором указывают аллергены и меры оказания неотложной помощи при острых аллергических состояниях. Для профилактики повторных аллергических реакций важно своевременно обратиться к аллергологу.

#### **КЛАССИФИКАЦИЯ**

- Системные реакции.
  - Анафилактический шок.
  - Васкулиты.
  - Сывороточная болезнь.
  - Лекарственная лихорадка.
  - Аутоиммунные заболевания.
  - Комплексные мультисистемные реакции.
- Органные реакции.
  - Кожные реакции и реакции слизистых оболочек.
  - Гематологические реакции.
  - Поражения отдельных органов и иммунной системы.

#### **ЭТИОЛОГИЯ**



В стоматологии аллергические реакции, как системные (анафилактический шок), так местные (стоматит, хейлит, отёк), возникают при использовании различных лекарств, в том числе и средств, применяемых для лечения, пломбирования и протезирования зубов.

### ПАТОГЕНЕЗ

Лекарственные средства, состоящие из белков, гликопротеинов, липополисахаридов, полисахаридов, действуют как полный антиген и индуцируют сенсибилизацию. Большинство же лекарственных средств — простые химические вещества (неполный антиген или гаптен). Для формирования лекарственной аллергии неполный антиген должен соединиться с белком организма. После попадания в организм он проходит три ступени превращения.

Первая ступень — превращение лекарства в гаптен, который сможет реагировать с белками. Большинство лекарств подвергаются в организме воздействию окислительных или восстановительных процессов или же ферментативным превращениям. Если в результате биотрансформации лекарственного средства образуется вещество, которое способно соединиться с белком организма, то создаётся предпосылка для сенсибилизации. Считают, что такого рода метаболические изменения более важны для развития лекарственной аллергии, чем первичная структура препарата. К сожалению, точных представлений о превращениях различных лекарственных средств пока нет, что затрудняет диагностику и профилактику аллергии. Лишь немногие лекарства в неизменённом виде соединяются с белком организма и формируют сенсибилизацию: хлорамфеникол (левомецетин♣), эритромицин, тетрациклин, ацетазоламид (диакарб♣), гидрохлоротиазид и др.

Вторая ступень — конъюгация гаптена с белком организма или с другой молекулой-носителем, в результате чего образуется полный антиген. Конъюгация зависит от реактогенности гаптена. Сенсибилизирующее действие, в первую очередь, оказывают те препараты или метаболиты, которые своими боковыми цепями могут вступать в прочную химическую связь с белками. Особенно часто вступают в реакции амино-, нитро-, азот- и карбаминогруппы гаптенных.

Вместе с реактогенностью гаптена определённую роль играет и способность белков организма к конъюгации. Различные белки обладают этим свойством в различной степени. Оно присуще в большей степени белкам экссудатов при воспалительных процессах. Так, известно, что многие виды присыпок и мазей чаще вызывают сенсибилизацию, когда их наносят на воспалённую поверхность кожи или слизистой оболочки. Объясняется это тем, что в воспалённых тканях в реакцию вступают белки разрушенных клеток.

Белки, обладающие органоспецифичностью, могут иметь значение для локализации аллергической реакции.

Сложные метаболические процессы лекарств, разнообразные пути их конъюгации с белками организма создают многообразие клинических форм аллергии на определённый препарат. В противоположность фармакодинамическим побочным эффектам пёстрая картина лекарственной аллергии — важная её закономерность и особенность.

Третья ступень — иммунная реакция организма на конъюгат, ставший чужеродным, или собственно сенсибилизация. Иммунная реакция организма на конъюгат может иметь различную специфичность. Если специфичность связана с какой-либо химической структурой, то может сформироваться перекрёстная сенсибилизация. Например, сенсибилизация к сульфаниламидам связана с бензойным кольцом и может давать перекрёстные аллерги-

ческие реакции на бензойное кольцо новокаина и пищевых красителей. Если специфичность относится к конфигурации молекулы препарата или же его метаболита в целом, то реакция строго специфична. Специфичность, связанная с белковой частью конъюгата, может служить объяснением отрицательных тестов с гаптенем при несомненной лекарственной аллергии (например, отрицательная кожная проба с гаптенем).

*В развитии аллергических реакций выделяют три стадии.*

- I стадия — иммунологическая, начинается с повторного контакта антигена со специфическим антителом или сенсibilизированным лимфоцитом (они образуются в организме за период сенсibilизации после первого контакта). Аллерген, взаимодействуя со специфическим антителом (реагином-IgE или IgG), фиксированным на поверхности клеток-мишеней (тучные клетки, базофилы и др.), образует комплекс, который активирует их. Взаимодействие аллергена с рецепторами сенсibilизированных лимфоцитов ведёт к их активации.
- II стадия — патохимическая, результат активации клеток-мишеней и сенсibilизированных лимфоцитов. Происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с выделением медиаторов аллергии (гистамина, серотонина, брадикинина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии и др.). Сенсibilизированные лимфоциты выделяют различные лимфокины и монокины.
- III стадия — патофизиологическая, результат повреждающего действия биологически активных веществ (медиаторов аллергии) на ткани и органы. Патофизиологическая стадия — клиническое проявление аллергии. Она характеризуется разнообразными симптомами в зависимости от локализации: расстройством кровообращения, спазмом гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, изменением свёртываемости крови и состава сыворотки крови, цитолизом клеток, ферментативным повреждением тканей, в том числе и тканей полости рта.

Аллергические реакции в зависимости от преимущественной роли тех или иных иммунологических механизмов делят на четыре основных типа по Джеллу и Кумбсу (у больных встречаются сочетанные реакции).

*Реакции I типа* — атопические, анафилактические или реагиновые. Первое проникновение в организм аллергена вызывает синтез, главным образом IgE (антител-реагинов) и меньше-IgG, которые очень быстро фиксируются на мембранах тучных клеток и базофилов, богатых биологически активными веществами (30% людей земного шара имеют генетическую предрасположенность к атопии). Взаимодействие аллергена с антителом происходит без участия комплемента. Клинически этот тип реакции проявляется в виде анафилактического шока, отёка, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы.

*Реакции II типа* — гуморальные цитотоксические. В их основе лежит выработка антител,

главным образом IgG, направленных против антигенов — компонентов мембранных клеток организма. В качестве таких антигенов могут выступать аутоантигены клеток и тканей организма и аллергены, вторично фиксированные на клеточных мембранах, например лекарственные аллергены. Связывание антител с аллергеном, расположенным на плазматической мембране, вызывает повреждение клетки активацией системы комплемента по классическому пути, а иногда активированными макрофагами. Определённую роль играет также антителозависимая клеточная цитотоксичность, когда наблюдается опосредованная антителами атака гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров. Биологически активные вещества (лизосомальные ферменты, фрагменты комплемента и др.) в этой реакции играют второстепенную роль.

Примерами цитотоксической аллергии могут служить реакции при переливании несовместимой по группе крови, лекарственная аллергия. Лекарственные средства (гаптены), фиксируясь на поверхности клеток крови, придают им свойства чужеродности и способствуют образованию специфических циркулирующих антител. Эти сывороточные антитела соединяются с соответствующим антигеном на поверхности клеток с участием системы комплемента. Цитотоксический тип реакции лежит в основе лекарственной тромбоцитопении, агранулоцитоза.

*Реакции III типа* опосредованы циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК). К накоплению ЦИК может приводить как избыток антигена, так и избыток антител. Наиболее патогенны ЦИК, образовавшиеся при избытке антигена. Такие ЦИК могут появиться в результате длительного пребывания микроба в организме на фоне недостаточности гуморального иммунитета. Эти комплексы способны откладываться в тканях на базальных мембранах, вызывать агрегацию тромбоцитов с образованием микротромбов. При поступлении в кровь больших количеств аллергена иммунными комплексами повреждаются капилляры миокарда, почек, суставов и т.д. В патохимической стадии этой реакции происходит активация комплемента, лизосомальных ферментов (результат фагоцитоза иммунных комплексов). Кинины, увеличивая проницаемость капилляров, вызывают хемотаксис лейкоцитов, спазм гладких мышц бронхов. Гистамин и серотонин имеют второстепенное значение. Этот тип реакции лежит в основе развития сывороточной болезни, лекарственной и пищевой аллергии, аутоаллергических заболеваний, системной красной волчанки, геморрагических васкулитов, гломерулонефрита и др. Возможен анафилактический шок в случае выраженной активации комплемента.

*Реакция IV типа* — реакция гиперчувствительности замедленного типа отличается от первых трёх не только поздним проявлением после повторного контакта с антигеном, но и иными иммунологическими механизмами. Они обусловлены взаимодействием антигена с сенсибилизированными лимфоцитами и приводят к повреждению тканей в результате неадекватного функционирования механизмов клеточного иммунитета. Типичная реакция гиперчувствительности замедленного типа — реакция Манту, когда в ответ на введение туберкулина происходит интенсивный выброс растворимых медиаторов (лимфокинов),

что приводит к эритеме и образованию папулы, достигающих максимума через 24–48 ч. В области контакта с аллергеном скапливаются макрофаги и лимфоциты. Если организму не удастся справиться с инфекцией, возникает парадоксальная ситуация: макрофаги, на мембране которых экспонирован бактериальный антиген, уничтожаются нормальными Т-киллерами, развивается продуктивное воспаление, формируется гранулёма с последующим её некрозом и склерозированием.

*Аллергические реакции замедленного типа* составляют основу инфекционно-аллергических заболеваний, отторжения трансплантата, контактного дерматита и контактного стоматита. Кожная сыпь при кори, оспе, папулёзная сыпь, вызванная ВПГ, тоже могут быть гиперчувствительностью замедленного типа, причина которых – интенсивное уничтожение заражённых вирусами клеток цитотоксическими Т-киллерами. Постоянная индукция гиперчувствительности замедленного типа персистирующим антигеном приводит к образованию хронических гранулём.

Все рассмотренные выше типы аллергических реакций принято считать истинными, так как в основе их лежит иммунологический механизм.

А.Д. Адо предложил выделять ложные аллергические или псевдоаллергические реакции. К ним относят реакции, которые по внешним клиническим проявлениям напоминают аллергические реакции, однако у них нет иммунного механизма — феномен Шварцмана, Борде, реакция на введение либераторов гистамина и др.

Псевдоаллергическая реакция — процесс, подобный истинной аллергической реакции, но не имеющий иммунологической стадии.

#### *Механизмы псевдоаллергии*

- Увеличение концентрации гистамина:
  - в результате высвобождения из клеток под влиянием различных либераторов (медикаментов, пищевых продуктов и др.);
  - при нарушении механизмов его инактивации, в частности при длительном приёме противотуберкулёзных препаратов, анальгетиков, антибактериальных средств;
  - при поступлении гистамина и других аминов с пищей;
  - усиленное его образование из гистидина, фенилаланина, тирозина кишечной микрофлорой с декарбоксилирующей активностью, например при дисбактериозе.
- Нарушение активации системы комплемента.
- Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

#### *К либераторам гистамина относят следующие вещества:*

-неиммунной природы: ионы Са; аминоксахара бактериальной стенки; свободные радикалы; нейротензин; нейрокины А, В; халлидин; брадикинин; вазоактивный интерстициаль-

ный пептид; соматостатин; осмотические стимулы (вода, маннитол, декстроза); полиамины; полимиксин А; полисахариды (декстран); кодеин; форболовые эфиры; препараты сывороточного альбумина человека; индометацин; ацетилхолин; морфин; атропин, хинин, стрихнин, фенамин, хлороформ; рентгеноконтрастные вещества; психический стресс; физический стресс, а также некоторые пищевые продукты.

-иммунной природы: IgE, IgG4, ИЛ-1; ИЛ-3; компоненты комплемента C5a >C3a >C4a; бактериальные липополисахариды;  $\gamma$ -интерферон;  $\alpha$ -интерферон; катионный белок эозинофилов.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы лекарственной аллергии многообразны. Лёгкие — катаральный стоматит и кожная сыпь. Тяжёлые — анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела), МЭЭ тяжёлой степени (синдром Стивенса–Джонсона), которые могут стать причиной летальных исходов.

Эти осложнения могут возникнуть как при лечении общих заболеваний, так и при лечении зубов, заболеваний слизистой оболочки полости рта, протезировании и операциях в полости рта.

Стоматологи встречаются разнообразные поражения слизистой оболочки полости рта вследствие местного или общерезорбтивного действия лекарств и общие реакции организма в виде анафилактического шока, сочетанные поражения слизистых оболочек и кожи. При этом чёткой специфичности типа иммунологического повреждения в зависимости от природы лекарственного препарата нет. В некоторых случаях наблюдают одновременно несколько клинических симптомов, обусловленных различными иммунологическими механизмами развития (например, сочетание анафилактического шока и агранулоцитоза и др.).

## ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

В последние годы оспаривается гипотеза «изолированной лекарственной аллергии слизистой оболочки полости рта». Исключение составляет контактный аллергический стоматит. Обычно аллергия слизистой оболочки рта сопровождается характерными высыпаниями на коже или поражением других органов.

### ЭТИОЛОГИЯ

Аллергические поражения слизистой оболочки рта (стоматит) и губ (хейлит) могут возникать на ряд медикаментов при различных способах их введения. Это могут быть лечебные мази, гели, местные анестетики, пломбирочные материалы, зубные пасты и эликсиры и др. Поражения слизистой оболочки и кожи характеризуются большим полиморфизмом, клинической неспецифичностью, разнообразием иммунологических патогенетических механизмов. Нередко они могут предшествовать развитию других клинических проявлений лекарственной аллергии или сочетаться с ними. На коже и слизистых оболочках мо-

гут появляться везикулёзные и пятнисто-папулёзные сыпи, эритемы, пузырьные токсидермии.

#### ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе могут сочетаться одновременно два или три типа иммуногенеза по Джеллу и Кумбсу.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

##### КАТАРАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

В процесс вовлекается вся слизистая оболочка полости рта и губ или её отдельные участки.

В начале заболевания больные чувствуют слабое жжение или зуд в области поражённого участка. Затем появляется сухость в полости рта, лёгкая болезненность слизистой оболочки при приёме раздражающей пищи.

При осмотре обнаруживают ограниченные или разлитые очаги яркой гиперемии, иногда с цианотичным оттенком. Слизистая оболочка рта, как правило, отёчна, с выраженными отпечатками зубов на щёках и боковых поверхностях языка. Спинка языка гиперемирована, иногда с атрофией нитевидных сосочков. Десневые сосочки отёчны, увеличены, легко кровоточат при прикосновении. Катаральные изменения обычно возникают через 2–4 сут после повторного приёма лекарства-аллергена, реже — в более поздние сроки.

Течение катаральных поражений слизистой оболочки рта обычно лёгкое. Общее состояние больного страдает мало. Иногда отмечают субфебрилитет, явления дерматита. После отмены лекарства-аллергена все явления быстро ликвидируются.

Дифференцировать катаральные поражения слизистой оболочки рта следует от подобных проявлений при сахарном диабете, атрофическом кандидозе, гиповитаминозах В12, В2.

#### ЛЕЧЕНИЕ

- Обязательная отмена лекарства-аллергена.
- Один из блокаторов Н1-рецепторов в таблетках: хлоропирамина (супрастин) — 0,025 г 3 раза в сутки, клемастин (тавегил) — 0,001 г 2 раза в сутки, мебгидролин (диазолин) — 0,1 г 3 раза в сутки, дифенгидрамина (димедрол) — 0,05 г 3 раза в сутки, лоратадин — 0,01 г 1 раз в сутки, цетиризин (зиртек) — 0,01 г 1 раз вечером и др.
- Аскорбиновая кислота (витамин С).
- Местно для обезболивания и снятия воспаления целесообразны растворы блокаторов Н1-рецепторов в виде аппликаций или ротовых ванночек [1 ампулу дифенгидрамина (димедрол 1% — 1 мл), хлоропирамина (супрастин 2% — 1 мл) или прометазина (пипольфен 2,5% — 2 мл) развести в 10 мл дистиллированной воды].

##### ЭРОЗИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Заболевание начинается с ощущения жжения и зуда в отдельных участках слизистой оболочки рта и кожи. Через несколько часов или суток на слизистой оболочке рта появляются единичные или множественные пятна гиперемии (или эритемы), иногда субэпителиальные пузыри или везикулы, которые вскоре трансформируются в эрозии. С этого момента больных беспокоит резкая боль во рту, затруднены приём пищи и открывание рта.

Локализация эрозий различная: слизистая оболочка щёк, губ, языка, мягкого и твёрдого

нёба, дна полости рта. Разной величины эрозии (1–2 см) могут располагаться отдельно. Общий фон слизистой оболочки при этом отёчен, гиперемирован. Иногда эрозии сливаются, поражая практически всю слизистую оболочку рта. Эрозии болезненны, покрыты фибрином, при попытке снятия которого возникает кровоточивость. Язык отёчен, обложен, десневые сосочки поражены.

Общее состояние больных при эрозивных поражениях слизистой оболочки рта страдает всегда. При лёгкой степени беспокоят недомогание, субфебрилитет. При тяжёлой — плохое самочувствие, головная боль, лихорадка.

Подчелюстные лимфатические узлы увеличены, подвижны, слегка болезненны при пальпации. В крови — умеренный лейкоцитоз, иногда эозинофилия, ускорение СОЭ, иногда лейкопения в сочетании с лимфоцитозом.

Лекарственная аллергия редко проявляется только в полости рта. Обычно высыпания в полости рта сопровождаются полиморфными высыпаниями на коже. В таких случаях диагностика не представляет трудностей.

Дифференцировать следует со сходными поражениями слизистой оболочки рта при идиопатической МЭЭ, КПЛ (эрозивная форма), пузырчатке, красной волчанке, папулёзном сифилисе.

## ЛЕЧЕНИЕ

Больного лечат, учитывая общее состояние и поражения других органов. Необходимо придерживаться принципа «не спешите лечить».

- Обязательно отменяют подозреваемый препарат.
- Внутривенно вводят 30% раствор тиосульфата натрия, внутримышечно — блокатор H<sub>1</sub>-рецепторов [1% — 1 мл 2 раза в день дифенгидрамина (димедрол), 2% — 1 мл 2 раза в день хлоропирамина (супрастин), 2,5% — 2 мл 2 раза в день прометазина (пипольфен) и др.] или приём внутрь препаратов: клемастин — 1 таблетка (0,001) 2 раза в сутки, ципрогептадин (перитол) — 1 таблетка 3 раза в сутки, лоратадин — 0,01 1 раз в сутки, цетиризин — 1 таблетка в сутки.
- Назначают аскорбиновую кислоту (витамин С) — 0,2 г 3 раза в сутки.

Местное лечение необходимо начинать с обезболивания. Для этой цели лучше (во избежание парааллергии на местные анестетики) применять аппликации или ванночки с растворами блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов. Например, 1% — 1 мл дифенгидрамина (димедрола) или супрастин 2% — 1 мл или пипольфен 2,5% — 2 мл растворить в 5–10 мл дистиллированной воды. Затем, по возможности, удалить налёт с эрозий и сделать аппликацию кортикостероидной мази (без антибиотика) и кератопластического средства. Применение кортикостероидных мазей свыше 2–3 сут нецелесообразно, так как воспалительные явления и отёчность регрессируют быстро. Длительное применение кортикостероидных мазей

способствует развитию дисбактериоза в полости рта и нарушению процессов регенерации тканей.

Применение антисептиков с высоким [нитрофуран (фурацилин), этакридин (риванол)] и умеренным (хлорамин Б, хлоргексидин, перманганат калия и др.) индексом сенсibilизации не показано ввиду опасности парааллергических реакций. Для борьбы с аутоинфекцией эффективны лазерное лечение, гидротерапия [орошение рта водой, насыщенной углекислотой, 1% раствором пероксида водорода (перекиси водорода)]. Применение для эпителизации масла облепихи, шиповника, каротолина не рекомендуют, так как они обладают аллергизирующими свойствами. Можно ограничиться аппликацией ретинола (витамин А).

Лекарственная аллергия кожи и слизистых оболочек иногда проявляется в виде тяжёлых буллёзных поражений (пузырные токсидермии, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла, болезнь Дюринга, пемфигоиды). Больные с такими проявлениями аллергии к стоматологам обращаются редко. Их лечат в специализированных клиниках.

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

В связи с высокой дифференцировкой и активным участием клеток кроветворной системы в обменных процессах и иммунитете её аллергия — наиболее частая форма побочного действия лекарств.

В аллергический процесс вовлекаются один, два или все три клеточных ряда. Из изолированных аллергических реакций чаще всего наблюдают лейкопению и агранулоцитоз, затем тромбоцитопению и относительно редко анемию. Некоторые медикаменты обладают сродством к определённым клеткам, однако нередко одни и те же препараты вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию и панцитопению. Большое значение имеет индивидуальная предрасположенность. Один и тот же лекарственный препарат может индуцировать образование антител различных классов, обладающих разной аффинностью в отношении компонентов системы комплемента и клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов).

Антитела, возникающие в процессе сенсibilизации, вызывают, в первую очередь, распад клеток (цитоллиз) периферической крови с острым течением заболевания. Этот факт можно использовать для диагностики в виде провокационного теста, но с большой осторожностью.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

Гематологический синдром аллергического генеза, проявляющийся резким уменьшением количества гранулоцитов периферической крови, поражением слизистых оболочек и кожи.



## ЭТИОЛОГИЯ

Этиологический фактор — препараты пиразолонового ряда, сульфаниламиды, антибиотики [хлорамфеникол (левомицетин), пенициллины, продуцируемые грибом *Penicillium*, стрептомицин], туберкулостатики, препараты хинолинового ряда и др.

## ПАТОГЕНЕЗ

Клеткой-мишенью является гранулоцит. По иммунологическому механизму заболевание относят ко II типу аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание развивается быстро. Тяжесть течения его варьирует от относительно лёгких до тяжёлых форм с молниеносным развитием септикопиемии.

Заболевание начинается с озноба, повышения температуры до 38–39 °С, головной и мышечной болей, тахикардии. Одновременно на слизистой оболочке рта, дёсен, гортани появляются обширные язвы или афтозные элементы. Воспалительная реакция слизистой оболочки рта слабо выражена или отсутствует. В отдельных случаях возможны явления анафилаксии и коллапс, сопровождающиеся кожными высыпаниями по типу крапивницы. Другие кожные проявления наблюдают очень редко.

Диагностическое значение имеет клинический анализ периферической крови: резко уменьшается количество гранулоцитов (абсолютное содержание гранулоцитов — менее 500 в 1 мкл) вплоть до полного их исчезновения. Таких больных необходимо срочно направлять в специализированные клиники.

Дифференцируют с инфекционным мононуклеозом и токсической реакцией на лекарства.

## ЛЕЧЕНИЕ

- Отмена препарата, вызвавшего заболевание. Если приём лекарства-аллергена продолжается, то заболевание может иметь летальный исход.
- Средства с глюкокортикоидной активностью даже в тяжёлых случаях приводят к обратному развитию процесса.
- Кровозамещающая терапия (введение лейкоцитарной взвеси, пересадка костного мозга) в крайних случаях.

### Местное лечение

- Антисептики [предпочтительнее 1% раствор пероксида водорода (перекиси водорода), орошение полости рта водой, насыщенной углекислотой].
- Аппликации протеолитических ферментов на некротизированные участки, эпителизирующие средства.
- Антибиотики тетрациклинового ряда в виде аппликаций или орошений для подавления аутоинфекции.

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Гематологический синдром аллергического генеза, проявляющийся резким уменьшением количества тромбоцитов периферической крови, кровоизлияниями на коже и слизистых оболочках (петехии, экхимозы).

## ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее частой причиной этого вида аллергии служат хинин, хинидин, гепарин натрия (гепарин), ко-тримоксазол (бактрим), соли золота, сульфаниламиды, рифампицин, ацетилсалициловая кислота, дигитоксин, хлорохин (делагил), пенициллины, продуцируемые грибом *Penicillium*, барбитураты и др. В возникновении аллергической тромбоцитопении

определённую роль могут играть напитки, содержащие хинидин.

### ПАТОГЕНЕЗ

Клеткой-мишенью является тромбоцит. Тромбоциты быстро исчезают из периферической крови (в результате цитолиза), а в костном мозгу определяют повышенное количество мегакариоцитов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Геморрагические высыпания (экхимозные и петехиальные) на коже и слизистых оболочках появляются через 6–24 ч после приёма лекарства. Наиболее часто поражается кожа нижних конечностей. Геморрагии могут локализоваться также в ЦНС, ЖКТ, мочеполовой системе и др.

Первые клинические признаки заболевания могут проявиться на слизистой оболочке полости рта, что служит причиной первоначального обращения больного к стоматологу. Задача стоматолога — своевременное направление больного в специализированную клинику.

При осмотре на бледно-розовом фоне слизистой оболочки дёсен, щёк, губ, языка, дна полости рта, нёба выявляют множественные петехии. При надавливании предметным стеклом петехии не исчезают, над уровнем слизистой оболочки не выступают. При травме слизистой оболочки рта возникает профузное кровотечение. Его не удаётся остановить ни тампонадой, ни раствором пероксида водорода (перекиси водорода), так как нарушается механизм свёртывания крови за счёт резкого снижения количества тромбоцитов. Симптом жгута положительный.

### ДИАГНОСТИКА

В периферической крови лейкограмма без отклонений от нормы, количество тромбоцитов резко снижено. При кровотечении гемоглобин снижен.

Аллергическую лекарственную тромбоцитопению следует отличать от гемофилии, болезни Верльгофа.

Прогноз заболевания благоприятный. После отмены лекарства-аллергена симптомы быстро регрессируют. Однако после повторных тромбоцитопений, обусловленных лекарственными препаратами, заболевание может трансформироваться в аутоиммунную тромбоцитопению. С целью профилактики препарат отменяют пожизненно.

### ЛЕЧЕНИЕ

Больных с тромбоцитопенией необходимо лечить в специализированной клинике.

- Отмена лекарственного препарата, вызвавшего аллергию.
- Средства с глюкокортикоидной активностью через 7–10 сут возвращают к норме количество тромбоцитов и все симптомы заболевания исчезают.
- Переливание донорской тромбоцитарной взвеси при отсутствии лечебного эффекта от средств с глюкокортикоидной активностью.

### ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

При диагностике лекарственной аллергии устанавливают зависимость возникновения клинического синдрома (отёк, стоматит, хейлит, дерматит и т.д.) от лекарственного средства и идентифицируют это лекарство, а также определяют иммунологический механизм возникновения реакции. Решение этих вопросов позволит не только назначить наиболее эффективное лечение, но и предупредить аллергическую реакцию на лекарство в последующем.

К сожалению, методы диагностики лекарственной аллергии недостаточно совершенны, чтобы с уверенностью подтвердить или отвергнуть аллергический характер побочного действия лекарства и с достаточной степенью достоверности определить этиологический фактор.

#### АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Иногда решающую роль в диагностике лекарственной аллергии играет аллергологический анамнез. Во многих случаях он позволяет распознать аллерген с высокой степенью достоверности и делает излишними небезопасные кожные и провокационные тесты с лекарствами.

У лиц с развившимися симптомами лекарственной аллергии необходимо уточнить характер и время появления симптомов, их периодичность, отличие от симптомов основного заболевания. Знание трансформации патологических изменений, вызванных лекарственными препаратами, частоты их различных клинических проявлений — необходимая предпосылка для правильного диагноза.

В клинике бывают случайности, затрудняющие диагностику и приводящие к ошибочному диагнозу. Одним из примеров может служить позднее проявление реакции, вызванной лекарственным препаратом. Иногда она проявляется через несколько недель после лечения основного заболевания. Следует помнить, что препарат, вызвавший подобные поздние аллергические реакции, мог быть назначен одновременно с другими препаратами, что ещё более затрудняет точную диагностику.

Следует учитывать, что многие больные не считают за медикаменты те средства, которые они принимают ежедневно, например глазные капли, капли в нос, слабительные и контрацептивные препараты.

Необходимо выявить скрытую сенсibilизацию в следующих случаях:

- профессиональный контакт с медикаментами у работников аптек, фармацевтических фабрик;
- грибковые поражения кожи и ногтей (общие антигены пенициллина, эпидермофитона, трихофитона);
- добавление некоторых веществ (хинидин и др.) в тонирующие напитки, пищевых красителей в кондитерские изделия (общие антигены сульфаниламидов и пищевых красителей), антибиотиков в корм сельскохозяйственных животных.

Перед назначением того или иного препарата необходимо выяснить:

- наличие у больного или его родственников аллергических заболеваний;
- наличие в прошлом аллергических реакций на введение определённого препарата или веществ, близких ему по химической природе (наличие общих антигенных детерминант);
- наличие профессионального контакта с медикаментами;
- какие лекарственные препараты больной принимает длительное время; лекарственный препарат, длительно применяемый без осложнений, может в конечном итоге сенсibilизировать организм.

Необходимо помнить, что многие лекарственные препараты — либераторы гистамина (морфин, хинин, кодеин, гидралазин и др.), вызывают высвобождение гистамина из клеток, обуславливая псевдоаллергические реакции, которые могут наблюдать у больных, принимающих препарат впервые.

#### ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ПРОБА

Отмена всех препаратов, применяемых накануне развития аллергической реакции, играет важную роль в диагностике. Быстрое исчезновение симптомов подтверждает предположительный диагноз в той степени, которая удовлетворяет практического врача. Однако остаётся выяснить, какой из медикаментов является аллергеном, если больной принимал несколько препаратов.

При целенаправленных элиминационных пробах необходимо принимать во внимание возможность перекрёстных реакций и поступления лекарственных веществ в составе комбинированных препаратов, а также в продуктах питания и вкусовых добавках. Следует учитывать, что после введения длительно действующих препаратов пенициллинового ряда симптомы могут персистировать в течение недель и даже месяцев. Аналогичные процессы наблюдаются в тех случаях, когда аллерген резорбируется из «депо», образованных при заполнении тех или иных полостей лекарственными препаратами. Наконец, если лекарство вызвало аутоиммунный процесс, то элиминационная проба не внесёт ясности.

#### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КОЖНЫЕ ПРОБЫ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ЛЕКАРСТВОМ-АЛЛЕРГЕНОМ

Необходимость их использования в клинической практике обсуждается.

Кожные пробы с лекарствами проводит только аллерголог. Из-за опасности развития анафилактических реакций сначала проводят капельные накожные пробы, затем пробы уколом или скарификационные. Внутрикожные пробы с лекарствами делают при отрицательных результатах предыдущих проб и в случае, если препарат жизненно необходим.

Важен вывод, что отрицательный результат теста не исключает аллергической реакции в последующем, а положительный не всегда свидетельствует о ней. Но в последнем случае рекомендуется избегать применения лекарственного средства.

#### ПОДЪЯЗЫЧНЫЙ ТЕСТ

Этот тест имитирует естественный путь проникновения аллергена в организм и поэтому представляет собой провокационную пробу. Так как во время этой пробы возможна значительная резорбция аллергена (лекарство быстро всасывается и конъюгирует с белком), существует риск развития аллергических реакций, и поэтому проба показана только в тех случаях, когда медикамент жизненно необходим, а все другие исследования не дали однозначных результатов. Положительный результат характеризуется возникновением крапивницы, или приступа удушья, или местного отёка слизистой оболочки. Определение показаний к кожным и провокационным пробам, а также их проведение должны осуществляться аллергологом.

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Поскольку реакции с лекарствами *in vivo* всегда сопряжены с определённым риском для больного, постоянно разрабатывают доступные лабораторные тесты. При всех лабораторных исследованиях необходимо иметь в виду, что принцип метода должен быть адекватен иммунологическому механизму реакции.

Существуют методы выявления антител, определения аллергизированных клеток и медиаторов аллергии.

Антитела против лекарственных препаратов не всегда можно определить по следующим причинам:

-уровень их в сыворотке достигает максимума только на высоте аллергической реакции и после отмены препарата может значительно снижаться и даже исчезать;

-антитела можно определить только к некоторым препаратам, так как многие реакции развиваются не на само лекарство, а на продукты его метаболизма.

Наиболее информативным является радиоаллергосорбентный тест, с помощью которого выявляют антитела, относящиеся к иммуноглобулину E.

Методы определения реактивности алергизированных клеток включают тесты:

- трансформация лимфоцитов в ответ на антиген;
- ингибция миграции макрофагов;
- дегрануляция базофилов по Шелли;
- лейкопенический и тромбопенический тест и др.

Нет необходимости останавливаться на описании сущности этих тестов, так как их выполняет только аллерголог и излагают в специальных руководствах.

Лабораторные исследования не имеют самостоятельного диагностического значения. Интерпретировать их необходимо с учетом аллергологического анамнеза, клинической картины и кожных проб.

Лекарственную аллергию трудно предвидеть, поэтому медикаментозное лечение любого заболевания должно быть обосновано. Полипрагмазия без оснований способствует сенсibilизации и впоследствии в ситуации, когда препарат будет крайне необходим, может привести к развитию опасных для жизни осложнений.

Установлено, что приём средства внутрь менее опасен как в отношении сенсibilизирующего действия, так и тяжести развивающихся аллергических реакций.

Местное применение медикаментов вызывает самую частую сенсibilизацию, а внутривенное введение — наибольшее число аллергических реакций с летальным исходом.

От назначения препарата следует отказаться при следующих факторах риска:

- ранее перенесённые явления непереносимости препарата, даже если их аллергическая природа не доказана;
- положительная кожная проба, несмотря на отсутствие аллергической реакции в прошлом и приёма препарата впервые;
- наличие безобидных признаков сенсibilизации при любой лекарственной терапии, которые могут предшествовать опаснейшим реакциям (лекарственная лихорадка, изменение картины крови).

При крайней необходимости (по жизненным показаниям) вопреки этим факторам риска осторожно проводят провокационный тест. Если он вызывает аллергические явления, то возможно использовать ускоренную десенсibilизацию. Инъекцию препарата (аллергена) проводят через короткие интервалы (30–60 мин) до достижения необходимой терапевтической дозы. Средства с глюкокортикоидной активностью и блокаторы H1-рецепторов облегчают процесс десенсibilизации.

Успешная десенсibilизация описана при аллергии к инсулину человеческому, чужеродным сывороткам, к пенициллинам, продуцируемым грибом *Penicillium*, тетрациклину, стрептомицину.

При аллергии к антибиотикам десенсibilизацию начинают с 0,1 ЕД или 0,1 мл той концентрации, которая дала отрицательную реакцию при кожном тесте. Однако оценка про-

блематична, поскольку течение десенсибилизации невозможно предсказать. Она бессмысленна и опасна, когда её проводят задолго до введения данного лекарства, так как часто она является временной. Вследствие опасности, связанной с ускоренной десенсибилизацией и ограниченных шансах на успех, она показана только тогда, когда препарат жизненно необходим и его нельзя заменить другим средством.

Десенсибилизация абсолютно противопоказана при иммунокомплексных (III тип) и цитотоксических реакциях (II тип — иммуноцитопении).

Больного необходимо информировать о подозрении на лекарственную аллергию.

## СИНДРОМ ШЕГРЕНА

### СИНОНИМЫ

Сухой синдром, синдром Гужеро–Шегрена, синдром Съегрена. Впервые описан Yourgerot (1925), наиболее полное клиническое описание представлено Siogren (1935).

Синдром Шегрена — прогрессирующее ревматоидное аутоиммунное заболевание.

### КОД ПО МКБ-10

M35.0 Сухой синдром (Шегрена).

### ЭТИОЛОГИЯ

Этиология неизвестна, но предполагают вирусную природу, возможно, возникает как осложнение при поражении вирусом Эпштейна–Барр. В литературе выделен ещё один термин, относящийся к сложному симптомокомплексу, — болезнь Шегрена. Однако в описании обоих вариантов заболевания имеются аутоиммунные нарушения.

В возникновении и развитии заболевания играют роль также стрессовые ситуации, нарушения вегетативной нервной и эндокринной систем.

Синдром Шегрена характеризуется системным поражением экзокринных желёз с преимущественным вовлечением слюнных и слёзных, а также с развитием недостаточности функции потовых, сальных, слизистых желёз. Наиболее типичное морфологическое проявление болезни — лимфоплазмозитарная инфильтрация экзокринных желёз с последующим вовлечением близлежащих лимфатических узлов. Иногда у больных развивается генерализованная лимфаденопатия.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для синдрома Шегрена типична классическая триада: сочетание ксеростомии, сухого кератоконъюнктивита с системным поражением соединительной ткани (хронический полиартрит, системная красная волчанка, первичный билиарный цирроз, фибромиалгии и др.). В патологический процесс вовлекаются и экзокринные железы верхних дыхательных путей, начиная с носовых ходов, носоглотки, трахеи и бронхов с развитием трахеобронхита, пневмонии. В ЖКТ развивается ахилический гастрит, в гениталиях — вульвиты, вагиниты, цервициты. Одновременно у половины больных наблюдают сухость волос. Часты спленомегалия, синдром Рейно, нетромбопеническая пурпура.

Сравнительно часто у больных развивается рецидивирующий паротит. В начальной стадии больные жалуются на незначительное уплотнение чаще околоушных, реже подчелюстных желёз, распирающие ощущения во время еды. При обострении повышается температура тела, появляется разлитая припухлость в области железы, полностью прекращается выделение слюны. В последующих стадиях околоушные железы увеличены, плотны,

бугристы, безболезненны. Припухлость периодически уменьшается и увеличивается. Обострения протекают тяжело, с высокой температурой, сильными болями, слизистогнойным отделяемым из протока. В поздней стадии припухлость достигает больших размеров, чаще возникают обострения, секрет из протоков не выделяется.

В зависимости от стадии заболевания возникают различные проявления сухости полости рта — одного из ведущих симптомов. В течение длительного срока единственным симптомом заболевания может быть постепенно прогрессирующее снижение функции экзокринных желёз. В полости рта изменения могут быть первыми признаками проявления болезни, слюна становится вязкой, её количество уменьшается вплоть до полного прекращения секреции и развития ксеростомии. В выраженной стадии больные жалуются на сухость, жжение и боль во рту, затруднения при разговоре, приёме пищи, снижение вкусовых восприятий, гиперестезию твёрдых тканей зубов и быстрое разрушение зубов кариозным процессом.

Слизистая оболочка атрофична, рельеф сосочков сглажен. В эпителии слюнных желёз наступают необратимые дегенеративные изменения. Ксеростомия способствует развитию воспаления слизистой оболочки рта, тяжёлому поражению пародонта, возникновению множественного, быстро прогрессирующего кариеса.

У трети больных синдромом Шегрена воспаление слизистой оболочки рта связано с поражением *Candida albicans*, при этом чаще всего возникает эритематозная (атрофическая) форма кандидоза. Наиболее типичные симптомы — пятнистая эритема, повышенная десквамация эпителия и образование мелких эрозий. Красная кайма губ сухая, покрыта мелкими чешуйками, в углах рта образуются трещины.

У некоторых больных заболевание начинается с поражения глаз, развивается сухость глаз, светобоязнь, ощущения песка в глазах, развитие кератоконъюнктивита.

## ДИАГНОСТИКА

В выраженной стадии заболевания диагностика не представляет трудности при наличии характерных клинических признаков — ксеростомии, кератоконъюнктивита, хронического паренхиматозного паротита. Диагностике помогает информация о наличии у больного ревматизма, заболевания суставов, системной красной волчанки, склеродермии и др.

Для подтверждения диагноза необходимо углублённое обследование больного с выполнением специальных методов исследования (сиалография, сканирование слюнных желёз, термовизиография, рентгенография с контрастным веществом и др.). Необходимо обследование внутренних органов, лабораторное обследование. Кроме общеклинического и стоматологического обследования при синдроме Шегрена проводят рентгенологическое, микробиологическое, иммунологическое, морфологическое обследования.

У больных с синдромом Шегрена выявляют изменения в крови: нормо- или гипохромную анемию, иногда лейкопению, значительное ускорение СОЭ (до 60–70 мм/ч), гиперпротеинемию, гипергаммаглобулинемию с повышением содержания иммуноглобулинов трёх классов, повышение титра ревматоидного фактора. Обнаруживают антинуклеарные факторы, а также широкий круг циркулирующих органоспецифических аутоантител.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При синдроме Шегрена с поражением околоушных слюнных желёз проводят отличие от других видов паротита и от опухоли. В начальной стадии заболевания, протекающего со снижением функции слюнных желёз, наличием парестезий, трофических нарушений, следует отличать синдром Шегрена от стомалгии (глоссалгии).

#### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных синдромом Шегрена проводят в ревматологической клинике. При аутоиммунном процессе в зависимости от его активности назначают глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, противовоспалительные средства, а также общеукрепляющие препараты. В комплексном лечении больных принимают участие специалисты разного профиля: стоматологи, офтальмологи, невропатологи, эндокринологи и др.

Стоматолог осуществляет:

- санацию полости рта (лечение кариеса, пульпита, периодонтита);
- лечение кандидоза, воспаления слизистой оболочки рта, патологии пародонта;
- обеспечение влажного состояния полости рта;
- профилактику кариеса.

#### Тесты:

- 31.** Какие из перечисленных заболеваний более характерны для дефектов альтернативного пути активации комплемента:
- 1) инфекции вирусной этиологии
  - 2) гнойные инфекции
  - 3) грибковые инфекции
  - 4) сальмонеллез
  - 5) аллергические заболевания
- 32.** Какие из перечисленных заболеваний более характерны для дефектов активации C5 – C9 компонентов комплемента:
- 1) рецидивирующие инфекции вирусной этиологии
  - 2) рецидивирующая менингококковая инфекция
  - 3) рецидивирующая гонококковая инфекция
  - 4) рецидивирующие грибковые инфекции
  - 5) гнойные инфекции
- 33.** Показания к назначению препаратов бактериальных липополисахаридов (бронхомунал, рибомунил, пирогенал и т.п.):
- 1) в комплексной терапии острых вирусных инфекций
  - 2) в комплексной терапии затяжных гнойных инфекций кожи
  - 3) в комплексной терапии затяжных и хронических заболеваний легких
  - 4) в комплексной терапии затяжных вирусных инфекций
  - 5) в комплексной терапии первичных иммунодефицитов
- 34.** Показания к назначению  $\alpha$  и  $\beta$ -интерферонов:
- 1) опоясывающий лишай
  - 2) меланома
  - 3) хронический гепатит
  - 4) болезнь Брутона



5) рак молочной железы

**35.** Механизм действия тимических гормонов:

- 1) стимуляция созревания В-лимфоцитов
- 2) прямая стимуляция фагоцитоза
- 3) стимуляция созревания CD4+ лимфоцитов
- 4) прямая стимуляция плазматических клеток
- 5) стимуляция созревания CD8+ лимфоцитов

**36.** Показания к назначению тимических гормонов:

- 1) аллергические заболевания
- 2) комбинированные иммунодефициты
- 3) дефекты системы комплемента
- 4) приобретенные иммунодефициты

**37.** Прямые показания к назначению производных мурамилдипептида (ликопид, ромуртид):

- 1) в комплексной терапии острых и хронических вирусных инфекций
- 2) в комплексной терапии острых и затяжных гнойно-воспалительных инфекций
- 3) в комплексной терапии острых, затяжных и хронических заболеваний легких
- 4) иммунопрофилактика простудных заболеваний у ЧДБ детей
- 5) в комплексной терапии аллергических заболеваний

**38.** Прямые показания к назначению препаратов из грибов и дрожжей (нуклеинат натрия, ридостин):

- 1) при лейкопении
- 2) в комплексной терапии затяжных гнойных инфекций кожи
- 3) в комплексной терапии долго не заживающих язв
- 4) в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний
- 5) в комплексной терапии лимфопролиферативных заболеваний

**39.** Показания к назначению препаратов иммуноглобулинов:

- 1) острый период инфекционных заболеваний
- 2) профилактика простудных заболеваний
- 3) иммунокомплексные заболевания
- 4) первичные иммунодефициты

**40.** Факторы естественного (врожденного иммунитета):

- 1) система комплемента
- 2) нейтрофилы
- 3) лимфоциты
- 4) IgG1
- 5) IgM

**Ответы:**

**31** - 2, 4

**32** - 2, 3

**33** - 2, 3, 4

**34** - 1, 2, 3, 5

**35** - 3, 5

**36** - 4

**37** - 1, 2, 3, 4

**38** - 1, 2, 3

**39** - 1, 4

**40** - 1, 2, 5

## **Тема №5: Иммунологические аспекты острых и хронических одонтогенных и не-одонтогенных воспалительных процессов челюстно лицевой области и профилактика их осложнений, СПИД и сифилис, туберкулез.**

Роль иммунных механизмов в возникновении развитии воспалительных процессов в пародонте

К заболеваниям пародонта относятся все возникающие в нем патологические процессы. Они могут ограничиваться десной (гингивиты) или поражать все его структуры (пародонтит, пародонтоз). Большинство заболеваний пародонта носят местный характер, но они могут быть проявлением общих заболеваний или поражением других органов. Наиболее адекватной является патогенетическая классификация заболеваний пародонта. Она включает:

- 1.—воспалительные процессы (гингивит, пародонтит) развиваются как реакция тканей пародонта на химические или химико-инфекционные факторы;
- 2.—дегенеративные процессы (пародонтоз) обозначают прогрессирующие изменения, связанные с общими или местными нарушениями обмена веществ;
- 3.—новообразования — пародонтомы.

Важным этиологическим фактором при местных воспалительных заболеваниях пародонта является зубная микробная бляшка. Ряд сопутствующих и предрасполагающих местных и общих факторов могут усиливать патологическое воздействие зубной бляшки.

Формирование и развитие микробной бляшки, ответственной за возникновение гингивита и пародонтита и течение самого воспалительного процесса в значительной степени зависит от состояния неспецифической и иммунологической защиты тканей пародонта. В процессе защиты и повреждения ткани почти всегда участвуют лейкоциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы. В острой воспалительной реакции основным типом клеток являются полиморфноядерные нейтрофилы. Это подвижные, коротко-живущие клетки, способные к хемотаксису и фагоцитозу. В результате активации поверхности нейтрофилов в них происходит всплеск окислительных реакций (респираторный взрыв) и накапливается большое количество метаболитов и гидролитических ферментов, уничтожающих микроорганизмы, а также разрушающих остатки тканей. Некоторые бактерии плохо прикрепляются к поверхности фагоцитов, но этот процесс может быть значительно облегчен с помощью специфических антител и компонентов комплемента (С). К поверхности бактерий прикрепляются специфические антитела, относящиеся в основном к IgG классу, которые могут присоединять C1 компонент комплемента, начинается активация комплемента, а к C3b компоненту комплемента есть рецепторы на нейтрофилах. Таким образом, IgG и комплемент действуют как опсонины (т.е. вещества, способствующие прикреплению бактерий к поверхности фагоцитов).

Наиболее важными ферментами нейтрофилов, определяющими устойчивость к бактериальной инфекции, являются лизоцим и лактоферрин. Лизоцимы — это ферменты, разрушающие стенки бактерий. Лактоферрин участвует в генерации ОН. В отсутствие

достаточного количества нейтрофилов десневые ткани подвергаются изъязвлению и некрозу. Больные с дефектами функции нейтрофилов и с лейкопенией особенно подвержены заболеваниям пародонта.

В десневой жидкости нейтрофилы составляют 91,5%.

В защите и развитии болезней пародонта важная роль принадлежит моноцитам-макрофагам. Они участвуют в процессах фагоцитоза микроорганизмов полости рта, представления антигенов микроорганизмов иммунокомпетентным клеткам, а также вырабатывают различные монокины. В нормальной ткани десны число макрофагов составляет около 2% всех выделенных клеток, но в десневой жидкости их число достигает 18%. Это долгоживущие в тканях клетки. Обычно они преобладают в очагах воспаления после первых 8—12 ч. В экссудате десневого кармана у больных гингивитом и пародонтитом присутствуют белки системы комплемента.

В защите пародонта при воспалении принимают участие и иммунологические факторы защиты. Гуморальный иммунитет полости рта представлен разными классами иммуноглобулинов. В сыворотке и жидкости десневых карманов отношение концентраций IgG:IgA оказалось одинаковым, 8:1, из чего следует, что жидкость представляет собой экссудат. Но, вероятно, что пассивная диффузия иммуноглобулинов из сыворотки не является единственным их источником в десневом кармане, так как IgG и IgA могут продуцироваться и местно. Следовательно, источниками иммуноглобулинов для защиты пародонта являются сыворотка крови, плазматические клетки тканей десны, слюна.

Основным иммуноглобулином слюны является секреторный S-IgA. В соединительной ткани десен были обнаружены иммуноглобулины трех классов IgG, IgA, IgM. В ткани нормальных десен значительная часть плазматических клеток синтезирует IgG, однако при воспалении увеличивалось число клеток, продуцирующих IgA.

В защите и патогенезе пародонтита важную роль играет клеточный иммунитет. В подслизистом слое здоровой десны располагаются лимфоидные клетки, которые под влиянием специфического бактериального стимула при воспалении собираются в дискретную лимфоидную ткань.

Наличие клеточного иммунитета к бактериям зубной бляшки доказывается тем, что лимфоциты больных гингивитом и пародонтитом могут быть стимулированы антигенами самих микроорганизмов, формирующих зубную бляшку. Реактивность лимфоцитов у здоровых к этим антигенам очень слабая, а у больных она коррелирует с тяжестью заболевания. Лимфоциты больных с очень тяжелым течением заболевания вовсе не реагируют на стимуляцию. Известно, что в процессе развития воспаления изменяется соотношение иммунорегуляторных лимфоцитов: соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров при гингивите 2:7, при пародонтите 1:1.

Значительное увеличение спонтанной бласттрансформации лимфоцитов при пародонтите указывает на гиперсенсibilизацию организма больных микробными антигенами полости рта.

## *Иммунные механизмы при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите*

Афтозный стоматит является в стоматологии серьезной проблемой, т.к. это заболевание поражает около половины всего населения. В то же время его этиология и патогенез изучены слабо, что затрудняет разработку методов патогенетического лечения и профилактики этого заболевания.

В последние годы получены данные о том, что в патогенезе афтозного стоматита важная роль принадлежит иммунологическим механизмам. Установлено, что с увеличением тяжести заболевания усиливается Т-супрессия иммунитета, характеризующаяся снижением абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, а также их функциональной активности. Увеличение числа Т-супрессоров сопровождается относительным снижением Т-хелперов. Со стороны гуморального иммунитета чаще происходит увеличение числа В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов класса IgG при снижении уровня S-IgA, IgA и IgM. Низкое их содержание в крови особенно характерно для больных с длительно текущим заболеванием при отсутствии периода ремиссии. Важное значение в патогенезе заболевания имеет увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

Тяжесть и длительность заболевания соответствует выраженности сенсibilизации организма этими антигенами.

Повышенную чувствительность организма могут провоцировать различные хронические заболевания в период их обострения: желудочно-кишечного тракта, ангины, гайморит, фарингит и др.

### *Воспаление челюстно-лицевой области*

Этиология. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, как правило, имеют инфекционную природу. Даже тогда, когда повреждение тканей вызвано механическими, физическими или химическими факторами, всегда зона повреждения оказывается в большей или меньшей степени обсеменена микроорганизмами, которые поступают в зону альтерации со слизистых оболочек, с кожи или привносятся из внешней среды.

В зависимости от локализации «входных ворот» для микроорганизмов различают одонтогенные, стоматогенные, тонзиллогенные, риногенные, отогенные, дерматогенные острые и хронические воспалительные процессы челюстно-лицевой области и шеи.

В подавляющем большинстве случаев воспалительные процессы являются одонтогенными, то есть микроорганизмы попадают в ткань через частично или полностью некротизированную пульпу зуба, либо через парадонтальные карманы.

Значение реактивности. В зависимости от реактивности организма и вирулентности микрофлоры воспаление может протекать по нормергическому, гиперергическому и гиперергическому типам (А.И. Воложин).

При нормергическом типе воспалительной реакции время, прошедшее от момента появления первых клинических симптомов до развития выраженного гнойного воспалительного процесса и обращения больного к врачу составляет в среднем 1,5—3 суток. Бо-

левой синдром выражен умеренно, боль усиливается при функциональных нагрузках. Температурная реакция в пределах 37,5— 38,5°C. Как правило, воспалительным процессом поражается одна анатомическая область. Степень нарушения функций (глотания, жевания, речи и т.д.) соответствует объему и локализации поражения. Симптомы интоксикации (озноб, нарушение вегетативных функций, деятельности кишечника, состояния сознания) выражены умеренно. То есть нормергия характеризуется нормальным ответом организма на воспалительный процесс.

Со стороны иммунологических и неспецифических показателей резистентности для нормергического воспаления характерно увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов в 2 раза по сравнению с общепринятой нормой (показатель у здоровых доноров), Также происходит увеличение концентрации IgA и IgG в 2 раза, отмечается тенденция к увеличению IgM. Со стороны показателей клеточной защиты существенных изменений не происходит. Это свидетельствует о том, что при нормергическом воспалении происходит усиление гуморальной защиты на фоне нормального уровня клеточного иммунитета.

При гиперергическом типе воспалительной реакции время, прошедшее с момента появления первых клинических симптомов до развития выраженной картины воспаления составляет более 3-х суток. Заболевание начинается незаметно, при удовлетворительном самочувствии больного, что увеличивает время до обращения за медицинской помощью. Часто больные самостоятельно применяют согревающие компрессы, грелки, этим способствуя распространению воспаления. Клинически болевой синдром выражен слабо, либо не выражен. Часто боль беспокоит только при дотрагивании и при функциональных нагрузках. Температура тела либо в пределах субфебрильных цифр, либо не повышается. Чаще воспалительным процессом поражается две и более анатомические области. Степень ограничения функций выражена значительно. Симптомы интоксикации не выражены. При вскрытии гнойного очага на фоне обширной инфильтрации тканей получают небольшое количество гноя. При гиперергическом воспалении фагоцитарная активность лейкоцитов соответствует значениям, полученным у здоровых доноров или отклоняется незначительно, чаще в сторону снижения. Наблюдается обычно снижение клеточной иммунологической защиты на фоне усиления гуморальной (увеличение содержания иммуноглобулинов), что носит компенсаторный характер.

При гиперергическом типе воспалительной реакции заболевание развивается быстро, порой молниеносно, в течение 0,5— 1 суток, реже — 1,5 суток. Температурная реакция выше 38,5°C. Болевой синдром, степень ограничения функций, симптомы интоксикации резко выражены. Воспаление распространяется на две и более анатомические области. При вскрытии гнойного очага получают обильное количество гноя.

Такие клинические показатели, как сроки гноетечения, экссудации и появления видимых грануляций увеличены при гиперергии и в еще большей степени при гипоергии по сравнению с нормергией.

Для гиперергического воспаления характерно усиление фагоцитоза в 3—4 раза, нормальный или сниженный уровень показателей клеточной защиты и нормальное или не-

сколькo повышенное содержание иммуноглобулинов. Это может свидетельствовать о том, что гиперергия обусловлена прежде всего значительным усилением фагоцитоза.

Патогенез. Рассматривая механизмы развития воспалительного процесса как результат взаимодействия макроорганизма с патологическим агентом, в роли которого, как правило, выступают бактериальные клетки, необходимо оценить те реакции и изменения, которые наблюдаются при этом взаимодействии на всех его этапах. В обобщенном виде эта проблема сводится к выяснению следующих вопросов, сформулированных А.Г.Шаргородским (1985): 1. каким образом условно-патогенная микрофлора, в нормальных условиях вегетирующая на слизистых оболочках в полости рта, носа, глотки, приводит к возникновению и обострению неспецифических инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области; 2. каковы механизмы распространения и обострения воспалительного процесса; 3. что определяет объем и степень поражения тканей.

Еще в первой половине XX века высказывалось предположение об инфекционно-аллергической природе воспалительных заболеваний. В настоящее время на основании многочисленных экспериментальных и клинических данных убедительно доказано, что в механизме развития микробного воспаления важная роль принадлежит сенсibilизации организма.

В основе сенсibilизации организма лежит выработка специфических антител в ответ на постоянное поступление в ткани антигенов, каковыми являются условно-патогенные и непатогенные микробные клетки, а также продукты их жизнедеятельности. Поступление в организм антигенов происходит не только при наличии очагов хронической инфекции, хотя такие очаги безусловно увеличивают риск сенсibilизации. Находящиеся в нормальных условиях на слизистых оболочках микроорганизмы обладают способностью в небольших количествах проникать через тканевые барьеры вглубь тканей. В ответ на это внедрение в организме постоянно происходит выработка специфических антител, обеспечивающих поддержание антимикробного иммунитета. Это подтверждается данными по обнаружению в периферической крови у практически здоровых людей достаточно высокого титра антимикробных антител к основным представителям условно-патогенной флоры, в том числе и к облигатным не спорообразующим анаэробам.

В большинстве случаев развитие острых гнойных воспалительных процессов начинается на фоне существования хронических очагов чаще одонтогенной, реже тонзиллогенной, стоматогенной и др. инфекции, при обострении хронического воспалительного процесса.

Очаг хронической инфекции в стадии ремиссии характеризуется установлением равновесия между патологическим агентом (микрофлорой) и организмом. Между ними существует ограничительный барьер, который представлен либо соединительнотканной капсулой (при хроническом гранулематозном периодонтите, кистах воспалительной природы и др.), либо защитным лейкоцитарным валом (при гранулирующем хроническом периодонтите, хроническом пародонтите, тонзиллите и др.).

Наличие демаркационной зоны препятствует, с одной стороны, распространению инфекционного начала в окружающие ткани, а с другой стороны, затрудняет воздействие на инфекционный очаг факторов специфической и неспецифической защиты организма.

Существует несколько механизмов обострения воспаления, в основе которых лежат экзогенные и эндогенные причины. Удельный вес каждого из них может быть различен и представлены они могут быть в разных сочетаниях.

Одним из важных факторов, способствующих началу обострения является повышение суммарного повреждающего эффекта (вирулентности) микрофлоры. Также это обусловлено повышением патогенных свойств бактерий в данной ассоциации при незначительном изменении их количества, что может происходить при попадании новых видов микроорганизмов, когда будут проявляться эффекты синергизма. Чаще же повышение суммарной патогенности ассоциации происходит в результате увеличения количества микробов. Это наблюдается в тех случаях, когда нарушается отток экссудата от очага хронической инфекции в результате обтурации свищей, корневых каналов инородным телом, пищевыми массами, пломбирочным материалом и т.д. При нарушении оттока увеличивается количество микробов и продуктов их жизнедеятельности в очаге, возрастает давление экссудата, что приводит к распространению инфекционного начала за пределы демаркационной зоны. При распространении в ткани микроорганизмы оказывают как непосредственное повреждающее действие, так и опосредованное через образование комплексов «антиген-антитело» и их уничтожение фагоцитами с повреждением тканевых структур, т.е. возникает воспаление на вторичное повреждение веществами, выделяющимися в результате взаимодействия фагоцита с иммунным комплексом (лизосомальные ферменты, энзимы, пероксиды).

Распространению инфекции за пределы демаркационной зоны могут способствовать повреждения соединительно-тканной капсулы или лейкоцитарного вала при травме, оперативном вмешательстве (операция удаления зуба). При этом может происходить как повреждение структур демаркационной зоны, так и повышение их проницаемости в результате сдавления. В результате, с одной стороны, увеличивается поступление в окружающие ткани микроорганизмов, их токсинов и продуктов тканевого распада, а с другой стороны, усиливается поступление факторов резистентности организма к инфекционному очагу.

Обострение хронического воспалительного процесса в данном случае будет обусловлено четырьмя моментами.

Во-первых, непосредственным повреждающим действием бактерий, токсинов, продуктов распада; во-вторых, результатом взаимодействия микробного начала с фагоцитом; в-третьих, образованием и уничтожением иммунных комплексов в сенсibilизированном организме с повреждением тканей, на которых эти комплексы были фиксированы; в-четвертых, в результате взаимодействия антигенов с лимфоцитами-киллерами, сопровождающегося освобождением лимфокинов, являющихся эндогенными факторами повреждения.



Как правило, развитие острых гнойных воспалительных процессов на фоне существующих очагов хронической инфекции происходит после физического или эмоционального переутомления, переохлаждения, перегревания, а также после перенесенных заболеваний, особенно инфекционных.

В сенсibilизированном организме для того, чтобы комплекс «антиген-антитело», фиксированный на клетках-мишенях, лизировался, необходима определенная концентрация комплемента, являющегося катализатором данной реакции. Под влиянием стрессового воздействия концентрация комплемента увеличивается, достигает необходимого уровня и происходит повреждение комплексов. В результате цитолиза выделяются лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления, прочие биологически активные вещества, повреждающие тканевые структуры и приводящие к развитию воспаления.

Развитию острого воспаления в челюстно-лицевой области может способствовать длительно существующие стрессовые воздействия. Это может быть связано с ослаблением барьерной функции организма. При этом микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности проникают за пределы первичной зоны локализации инфекционного очага, вызывая повреждение и сенсibilизацию тканей. Такое распространение на фоне функционального истощения систем иммунологической и/или неспецифической реактивности само по себе может привести к развитию вялотекущего воспаления со стертыми клиническими симптомами и склонностью к распространению (гиперергическое воспаление).

Для полного представления о патогенезе воспалительного процесса в челюстно-лицевой области необходимо знать о том, каким образом происходит распространение воспаления от первичного очага в окружающие ткани. Различают три основных пути распространения: лимфогенный, гематогенный и контактный (по протяжению). До недавнего времени наибольшее значение отдавалось контактному пути, при котором происходит непосредственное распространение гноя при поэтапном гнойном расплавлении тканей. При обострении воспаления гной, образовавшийся в первичном очаге, расплавляет кость, выходит под надкостницу и, расплавляя ее, проникает в окружающие мягкие ткани, распространяясь в дальнейшем по клетчаточным пространствам. Безусловно, такой механизм распространения возможен, однако наблюдается довольно редко. Дело в том, что процесс поэтапного гнойного расплавления тканей довольно длительный. В большинстве случаев развитие острого воспалительного процесса в клинически интактных тканях, удаленных от первичного очага инфекции, происходит в течение нескольких часов от момента появления первых признаков обострения хронического воспаления в первичном очаге. В большинстве случаев имеет место не контактный, а лимфогенный и гематогенный пути распространения инфекции.

При лимфогенном пути распространения микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности попадают через лимфатические сосуды в регионарные лимфатические узлы, в которых они инактивируются, уничтожаются и элиминируются. Однако, при длительном существовании очага хронической инфекции барьерная функция лимфатических узлов может снижаться и в них развивается воспалительный процесс. Клинически это

проявляется в виде лимфоденита, а в дальнейшем может развиваться периаденит, абсцедирование лимфоузла, аденофлегмона.

При нарушении микроциркуляции и окислительно-восстановительных процессов в зоне воспаления происходит снижение резистентности тканей к инфекции. Имеется несколько причин нарушения микроциркуляции. Во-первых, это может быть непосредственное повреждение эндотелия капилляров комплексами антиген-антитело, которые фиксируются на клеточных мембранах, а затем фагоцитируются нейтрофильными лейкоцитами. В результате повреждения клеток освобождаются лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления и происходит активация кинин-калликреиновой системы. Образующиеся медиаторы влияют на тонус и проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, реологические свойства крови, состояние свертывающей и фибринолитической систем. Повышается коагуляционный потенциал в виде гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии с депрессией фибринолитической системы, нарастанием толерантности плазмы к гепарину. Ухудшение реологических свойств крови и замедление скорости объемного кровотока может быть причиной внутрисосудистого свертывания крови с полным либо частичным нарушением микроциркуляции.

Другая причина нарушения микроциркуляции обусловлена внесосудистыми механизмами окклюзии. Сюда относится сдавление сосудов воспалительным инфильтратом, экссудатом. Особенно это относится к воспалительным процессам, локализирующимся в замкнутых пространствах, в частности при внутрикостных поражениях (остеомиелит, остит и др.).

В ряде случаев микроциркуляторные расстройства усугубляются повреждением сосудов при хирургических вмешательствах, наложении тугих повязок. В частности, широкая отслойка надкостницы при вскрытии субпериостальных абсцессов сопровождающих острый остеомиелит челюсти может значительно осложнить и утяжелить течение остеомиелитического процесса. Это связано с тем, что при остеомиелите происходит значительное нарушение кровообращения во внутрикостных сосудах и питание тканей осуществляется преимущественно за счет периостальных сосудов. Поэтому их пересечение при широкой отслойке надкостницы сопровождается усилением трофических расстройств.

Таким образом, тяжесть и объем поражения зависят от реактивности организма (наиболее обширные поражения возникают при гиперергическом и гипоергическом типах течения воспалительной реакции), общей вирулентности инфекционного начала, степени трофических расстройств.

## *СПИД*

Вич-инфекция – инфекционная болезнь, развивающаяся в результате многолетнего персистенции в лимфоцитах, макрофагах и клетках нервной ткани вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и характеризующаяся медленно прогрессирующим дефектом иммунной

системы, который приводит к гибели больного от вторичных поражений, описанных как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), или от подострого энцефалита.

Географическое распространение. Впервые ВИЧ-инфекция в своей финальной стадии (СПИД) была описана в 1981 г. в США. После открытия возбудителя (1983) и разнообразных клинических форм ВИЧ-инфекция признана самостоятельной нозологической формой (1988). С 1981 по май 1989 г. число зарегистрированных ВОЗ инфицированных лиц, включая больных СПИД, возросло с 300 до 157000. В 80 е годы наряду с увеличением числа зараженных отмечалось распространение ВИЧ-инфекции на ранее свободных от нее территориях (Европа, Австралия, Азия), что позволяет рассматривать ситуацию как пандемию.

Заболевание зарегистрировано практически во всех странах мира. Наибольший процент зараженных – среди населения стран Карибского бассейна, Центральной Африки, США, Западной Европы. В 1989 г. общее количество инфицированных, по разным оценкам, составило от 5 до 20 млн. Болеют преимущественно жители городов. В России ВИЧ-инфекция регистрируется с 1985 г., но первые случаи заражения граждан за рубежом датируются 1981 г. За 8 мес. 1989 г. число зарегистрированных зараженных ВИЧ советских граждан возросло с 113 до 350, что позволяет оценивать общее число случаев инфекции в СССР в несколько тысяч и свидетельствует о вероятности быстрого развития эпидемии.

Причина. Возбудитель – вирус иммунодефицита человека, относится к семейству *Retroviridae*. Открыт в 1983 г. группой французских исследователей, возглавляемой Монтанье (L. Montagnier) и американскими исследователями – Галло (R.C. Gallo) и др. Вирус гибнет при  $t^{\circ} 56^{\circ}$  в течение 30 мин, при  $70-80^{\circ}$  – через 10 мин, быстро инактивируется этиловым спиртом, эфиром, ацетоном, 0,2% раствором гипохлорита натрия и другими общеупотребляемыми дезинфицирующими средствами. В крови, трупe и других биологических материалах сохраняет при обычных условиях жизнеспособность в течение нескольких суток. Хорошо сохраняется при пониженных температурах.

*Пути передачи.* Источником возбудителя инфекции является человек в любой стадии инфекционного процесса. Вирус обнаруживается в значительных количествах в крови, семенной жидкости, влагалищном секрете, грудном молоке, что определяет пути его передачи. Документирована передача вируса при половых сношениях, при переливании крови, при грудном вскармливании от женщины ребенку и от ребенка к женщине, во время беременности – от матери плоду, медицинским инструментом, загрязненным инфицированной кровью. Передача вируса другими путями не зарегистрирована. Определяющее значение в заражении имеет попадание вируса в кровяное русло незараженного человека. Достоверных данных о случаях инфицирования через неповрежденные кожные покровы не опубликовано.

Возможность передачи вируса при половых сношениях обусловлена травматизацией кожных и слизистых покровов партнеров. Наибольшая степень травматизации бывает при сношениях, осуществляемых через задний проход (анальных), что обуславливает наибо-

лее быстрые темпы распространения вируса среди мужчин-гомосексуалистов. Напротив, отсутствие случаев передачи вируса среди женщин-гомосексуалисток показывает, что менее травматичная сексуальная практика снижает риск заражения. Воспалительные процессы гениталий (например, эрозия шейки матки) увеличивают риск заражения. Орально-генитальные половые сношения приводят к заражению редко. Передача вируса при поцелуях в губы маловероятна. Возможность передачи вируса при «бытовых» поцелуях, пользовании общими столовыми приборами, туалетами, полотенцами и т.п. была отвергнута на основании результатов долговременного наблюдения за семьями инфицированных. При длительной половой связи вероятность заражения увеличивается. Так, при инфицированности одного из супругов женщины заражаются в течение 3 лет в 45–50% случаев, мужчины – в 35–45%.

Передача вируса при переливании зараженной крови приводит, по статистике, к заражению в 80–100% случаев. Среди парентеральных вмешательств наибольший риск заражения имеют внутривенные инъекции, выполняемые нестерилизованными иглами и шприцами, которыми перед этим проводили такую же процедуру инфицированному лицу. Вероятность заражения наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, при таком варианте передачи оценивают в 30%. Внутримышечные и подкожные инъекции и случайные уколы инфицированным инструментом приводят к заражению в 0,2–1% случаев. Открытые резаные раны, например при хирургических операциях, еще менее опасны, т. к. вирус вымывается током крови.

Среди детей, родившихся от зараженных матерей, инфицированными оказываются 25–35%. Считают, что вирус может проникнуть через дефектную плаценту, а также передаться ребенку во время прохождения по родовым путям. Кормление инфицированной женщиной ребенка приводит к его заражению в 25–35% случаев. Возможно заражение матерей при грудном вскармливании инфицированных детей. Заражение обусловлено наличием у детей кровоточивости стенок полости рта, связанной с кандидозом, и травмами сосков матерей, что приводит к попаданию зараженной крови ребенка в кровоток матери.

Передача вируса в стоматологической практике, при косметических процедурах, в парикмахерских, хотя теоретически допустима, но пока не зарегистрирована.

*Клинические проявления.* В течение ВИЧ-инфекции можно выделить 4 периода: инкубационный, первичных проявлений, вторичных проявлений, период поражений.

Инкубационный период продолжается от 3 дней до нескольких месяцев.

Период первичных проявлений, связанных с диссеминацией ВИЧ, длится от нескольких дней до 2,5 мес. Начинается он с увеличения лимфатических узлов и частого повышения температуры тела. Это может сопровождаться фарингитом, увеличением печени и селезенки, полиморфной сыпью, диареей, энцефалитом или лимфоцитарным менингитом. Острые проявления сохраняются от нескольких часов до 1,5 мес., возможны рецидивы. В крови в этот период выявляют лимфоцитоз и нейтропению, иногда лимфопению. С помощью вирусологических и серологических исследований можно обнаружить вирус или его антиген, а через 2 нед. от начала острых проявлений – антитела к ВИЧ.

Период вторичных проявлений продолжается от нескольких месяцев до 8–10 лет; при этом характерны нарушения, вызываемые самим ВИЧ. Идет активная иммунная перестройка, наиболее заметным симптомом которой является генерализованная лимфаденопатия, длящаяся более 1 мес. и проявляющаяся увеличением двух и более лимфатических узлов в двух и более группах. На этом фоне возможно возникновение поражений нервной системы, чаще в виде подострого диффузного энцефалита, клинически характеризующегося нарастающей деменцией. В этот период в крови определяются антитела к ВИЧ, увеличивается количество иммуноглобулина, снижается абсолютное количество Т-лимфоцитов-хелперов и начинают ослабевать кожно-аллергические реакции.

Продолжительность периода поражений – от нескольких месяцев до 3–5 лет. Начинается он с того момента, когда впервые клинически отмечается заболевание, свидетельствующее о снижении иммунитета. Чаще всего это кандидоз полости рта. Возможно развитие простого и опоясывающего герпеса, шанкриформной пиодермии, фурункулеза. Эти заболевания могут носить сначала эпизодический характер, затем – рецидивирующий. Может появиться лихорадка, немотивированное похудание. Со временем появляются новые поражения. Когда они принимают угрожающий для жизни характер, принято говорить о развитии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Наиболее типичными заболеваниями, позволяющими констатировать СПИД, являются пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, трахеи, легких; поражение криптококком различных органов (кроме легких); криптоспоридиоз с диареей, длящейся более 1 мес.; цитомегаловирусное поражение органов (кроме печени, селезенки и лимфатических узлов) у больных старше 1 мес.; множественные язвы слизистых оболочек и кожи, вызванные вирусом простого герпеса, сохраняющиеся дольше 1 мес., а также герпетический бронхит, трахеит и пневмония; токсоплазмоз мозга у больных старше 1 мес.; лимфоидный интерстициальный пневмонит или пульмональная лимфоидная гиперплазия у детей до 13 лет; поражение *Micobacterium avium* или *M. kansasii* различных органов и тканей (кроме легких, кожи, шейных или подмышечных лимфатических узлов); прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; лимфома мозга и саркома Калоши у лиц моложе 60 лет.

Другими заболеваниями, которые могут быть следствием развития СПИД, являются сепсис, пневмония, менингит, поражение костей и суставов, абсцесс, отит и другие воспалительные процессы, вызванные бактериями родов *Haemophilus* и *Streptococcus* (включая *Streptococcus pneumoniae*) или другими грамотрицательными бактериями; все внелегочные поражения, вызванные микобактериями; кокцидиомикоз (изоспориаз с диареей, продолжающейся более месяца); гистоплазмоз за исключением гистоплазмоза легких и шейных лимфатических узлов; саркома Капоши и лимфома мозга независимо от возраста; другие лимфомы, иммунобластные саркомы; генерализованные формы сальмонеллеза. К этой группе заболеваний относят и специфические для других периодов ВИЧ-инфекции поражения: подострый энцефалит и истощение без видимых причин. Клиника у отдельных больных отличается разнообразием.

Клиника ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста, особенно родившихся от зараженных матерей, характеризуется увеличением лимфатических узлов всех групп, печени и селе-

зенки, постоянной или рецидивирующей диареей, задержкой развития, появлением лихорадки неясного происхождения и частыми вирусными и бактериальными инфекциями.

В случае обнаружения любого из перечисленных синдромов и заболеваний показано исследование сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ, которые обычно появляются в период от 2 недель до 3 мес. после заражения и сохраняются до гибели больного, хотя их количество может уменьшаться за несколько недель до летального исхода.

Предварительное исследование проводят иммуноферментными методами; позитивные сыворотки крови проверяют более специфичным методом иммунного блотинга. Выделение вируса или вирусного антигена менее эффективно и применяется ограниченно. Исследования иммунных показателей позволяют в известной степени охарактеризовать дефект иммунитета, но имеют второстепенное диагностическое значение.

*Профилактика.* Основным методом профилактики ВИЧ-инфекции является обучение населения, начиная со школьного возраста, правильному половому поведению: ограничению числа половых партнеров и использованию презервативов. В медицинских учреждениях должно быть обеспечено неукоснительное выполнение правил использования и стерилизации шприцев, игл и других инструментов, а также использование шприцев, систем для переливания и др. одноразового пользования.

Для охраны здоровья населения и предотвращения заражения ВИЧ Верховный Совет СССР принял закон от 23 апреля 1990 г. «О профилактике заболевания СПИД». В качестве противоэпидемического мероприятия проводится обязательное исследование крови доноров. В СССР практикуется выявление источников инфекции путем обследования иностранцев, приезжающих на срок более 3 мес.; советских граждан, вернувшихся из-за рубежа, где они пробыли более 1 мес.; беременных, больных венерическими заболеваниями; гомосексуалистов, наркоманов, проституток. Проводится также обследование больных с клиническими признаками иммунодефицита. Наибольшее число носителей ВИЧ выявляется при обследовании лиц, имевших половой контакт с инфицированным партнером, а также при анонимном обследовании и при обследовании по клиническим показаниям. В СССР предусмотрено уголовное наказание за заведомую постановку другого лица в опасность заражения ВИЧ или умышленное заражение ВИЧ.

Учитывая широкое распространение ВИЧ-инфекции, а также гепатита В, все медработники должны, как при подозрении на ВИЧ-инфекцию, так и в повседневной работе, выполнять все манипуляции с биологическими материалами от пациента в резиновых перчатках, а при угрозе разбрызгивания – в маске и очках. Особой осторожности требует выполнение инъекций и других манипуляций, при которых возможно случайное ранение загрязненным кровью инструментом.

Отсутствие в России опыта по обучению населения безопасному половому поведению на фоне роста таких явлений, как проституция и наркомания, не позволяет надеяться на быстрый эффект профилактических мероприятий. Обследование населения является лишь частичной мерой, т. к. его технически невозможно провести одновременно у всего населения страны, тем более, что существуют случаи, когда антитела у зараженных не обна-

руживаются (например, в инкубационном периоде). В связи с этим, следует ожидать дальнейшего подъема заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

## *СИФИЛИС*

Сифилис [syphilis (по имени героя поэмы Дж. Фракасторо пастуха Сифилуса – Syphilus); синоним: lues, lues venerea] – хроническая венерическая болезнь, вызываемая бледной трепонемой. Очаги специфического воспаления при С. могут образовываться во всех органах и тканях. С. свойственно многолетнее течение с периодическими ремиссиями (латентная стадия) и обострениями, постепенным возрастанием тяжести поражения. Выделяют приобретенный и врожденный С. Заболеваемость С. зависит от ряда социальных и медико-биологических факторов. Значительные вспышки сифилиса обычно следуют за войнами, перемещениями больших масс населения и т.п.

Возбудитель С. – бледная трепонема (*Treponema pallidum*); представляет собой активно-подвижный грамотрицательный микроорганизм с тонким изогнутым телом спиралевидной формы. Относится к отряду Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae Treponemataceae Schaudinn, к роду *Treponema* Schaudinn. Длина тела бледной трепонемы от 4 до 14 мкм, диаметр 0,2–0,5 мкм. Тело бледной трепонемы покрыто мукополисахаридной субстанцией, благодаря которой она малодоступна для фагоцитов и антител. Трепонема плохо окрашивается основными красителями для бактерий, поэтому получила название «бледная». В живом виде ее выявляют при микроскопическом исследовании патологического материала, взятого от больных. Кроме спиралевидной формы бледная трепонема образует зернистые (цистоидные) и L формы. По-видимому, спиралевидная бледная трепонема проходит стадию внутриклеточного развития, которая заканчивается гибелью клетки и выходом множества паразитов, способных инвазировать другие клетки хозяина. На искусственных питательных средах бледная трепонема практически не растет. Вне человеческого организма она погибает. Высыхание субстрата (гноя, слизи и др.), в котором находятся бледные трепонемы, приводит к их гибели. Несколько продолжительнее они сохраняют жизнеспособность на холоде. Дезинфицирующие вещества *in vitro* быстро вызывают гибель бледных трепонем. *In vivo* бледные трепонемы чувствительны к некоторым антибиотикам (пенициллину, тетрациклину, эритромицину, цефалоспорины) и арсенобензолам.

*Пути передачи.* Заболевание передается главным образом половым путем; группами риска являются проститутки, гомосексуалисты, лица, имеющие беспорядочные половые связи, наркоманы. Возможно бытовое (неполовое) заражение при прямом контакте с больным заразной формой С. и через предметы, загрязненные выделениями больного (например, слюной, гноем), содержащими возбудителей заболевания. Вероятность бытового С. тем больше, чем ниже уровень санитарно-гигиенических навыков населения, поэтому он чаще встречается в развивающихся странах. Особенно чувствительны к заражению при бытовом контакте дети младшего возраста. Крайне редко наблюдаются случаи заболевания С. медперсонала при выполнении служебных обязанностей без соблюдения мер предосторожности (профессиональный С.) и случаи заражения при переливании консервированной крови (трансфузионный С.). При заболевании С. беременных в результате

трансплацентарного проникновения бледных трепонем инфицируется плод, что ведет к его гибели или к рождению ребенка с врожденным сифилисом.

*Клинические проявления.* При приобретенном С. появлению клинических симптомов заболевания предшествует инкубационный период, средняя продолжительность которого составляет около одного месяца. Инкубационный период может быть как более коротким (15–20 дней), так и более длительным (до нескольких месяцев). Наиболее частой причиной его удлинения является прием препаратов в небольших дозах, ингибирующих бледные трепонемы, в начале инкубационного периода. Первичный период С. начинается с появления во входных воротах инфекции первичной сифиломы – твердого шанкра, который обычно локализуется на половых органах мужчин и женщин, нередко в области заднего прохода. Твердый шанкр может располагаться на любом другом участке кожи и слизистых оболочек, в т.ч. на шейке матки, в полости рта (на губах, языке, миндалинах), в области соска молочной железы у женщин, на пальцах рук и т.д. Примерно с одинаковой частотой встречаются одиночные и множественные твердые шанкры, которые иногда размещаются на отдаленных друг от друга участках тела, например на половом члене и губах или на шейке матки и в области соска молочной железы (так называемые биполярные шанкры). Обычно твердый шанкр представляет собой правильной округлой формы эрозию или поверхностную язву с ровными, полого опускающимися к центру краями, окруженными нормальной невоспаленной кожей или слизистой оболочкой. Цвет твердого шанкра ярко-красный (цвет свежего мяса) или серовато-желтый из-за плотного налета (цвет испорченного сала). Поверхность его чаще гладкая, блестящая от накапливающегося экссудата, в котором содержится много бледных трепонем. Однако на открытых участках тела этот экссудат ссыхается в корочку.

При пальпации твердый шанкр, как правило, безболезненный. При этом в его основании определяется плотноэластический инфильтрат, который в выраженных случаях представляет собой уплотнение, напоминающее хрящ ушной раковины, что нашло отражение в названии «твердый шанкр». Средний диаметр его около 1 см; бывает шанкр размером с булавочную головку (карликовый шанкр) или диаметром 3–4 см – гигантский шанкр. Неосложненный твердый шанкр спонтанно заживает в течение 1–10 нед. и более в зависимости от его величины и выраженности инфильтрата. Безболезненность твердого шанкра служит причиной того, что нередко больные (особенно женщины) не замечают его или не придают ему значения. Выраженной болезненностью отличается только щелевидный шанкр, образующийся на дне радиальной складки анального отверстия, повторяющий ее форму и подвергающийся травматизации во время дефекации, а также шанкр-панариций, локализующийся обычно на ногтевой фаланге указательного пальца и являющийся следствием смешанной инфекции (бледной трепонемы с пиогенными бактериями). Осложнение твердого шанкра гангренизацией, фagedенизмом, фимозом и парафимозом сопровождается умеренными субъективными ощущениями.

Для первичного периода С. типично также увеличение расположенных на путях лимфооттока от твердого шанкра регионарных лимфатических узлов, возникающее примерно через 5–7 дней после появления твердого шанкра. Это происходит за счет гиперплазии и пролиферации клеточных элементов лимфатического узла, в котором имеется благопри-



ятная среда для существования возбудителя. Регионарный лимфаденит при С. характеризуется, как правило, безболезненным неравномерным увеличением группы лимфатических узлов, которые принимают овоидную форму, становятся плотно-эластичными (склераденит), при этом сохраняют свободную подвижность, не спаиваются между собой и с окружающими тканями, а покрывающая их кожа не меняет цвет. Регионарный склераденит не сопровождается нарушениями общего состояния.

*Первичный период С.* длится 6–8 нед. За 10–12 дней до его окончания происходит увеличение большинства групп подкожных лимфатических узлов (специфический полиаденит), которые не достигают размеров регионарного лимфаденита, но сохраняют его клинические особенности. Примерно в это время у части больных отмечаются лихорадка, головная боль, мышечные боли, недомогание, что можно рассматривать как клинические симптомы происходящей сифилитической септицемии – массовой диссеминации возбудителей инфекции. В первичном периоде у лиц с тревожно-мнительными чертами характера как реакция на заболевание С. могут отмечаться невротические, ипохондрические или депрессивные расстройства (сифилитическая неврастения).

В нашей стране для серодиагностики сифилиса применяют, как правило, одновременно стандартные серологические реакции – реакцию связывания комплемента (реакция Вассермана основана на свойстве сыворотки крови больных С., в отличие от сыворотки здоровых лиц, образовывать с соответствующим антигеном комплекс, адсорбирующий комплемент), осадочную реакцию Кана и микрореакцию на стекле. В начале первичного периода результаты этих реакций отрицательные, лишь спустя 2 нед. и позднее они становятся положительными. В связи с этим первичный период С. подразделяют на серонегативный и серопозитивный, что имеет некоторое значение для выбора метода лечения.

*Вторичный период С.* начинается с появления на коже и слизистых оболочках специфических высыпаний. Первичный и вторичный периоды составляют ранний, или заразный, период С., продолжающийся без лечения примерно 2 года. Вторичному периоду свойственна волнообразная смена активных проявлений и асимптомных (латентных) промежутков, во время которых клинические симптомы болезни отсутствуют и только стандартные серологические реакции доказывают наличие инфекции. Первые генерализованные высыпания, чаще в виде розеол и папул (вторичный свежий С.), нередко сочетаются с остатками твердого шанкра и регионарного склераденита. Спустя 1–2 мес. они бесследно исчезают, и наступает скрытый период (ранний скрытый сифилис), который через несколько недель или месяцев сменяется новой атакой высыпаний вторичного периода – вторичных сифилидов (вторичный рецидивный С.), продолжающийся 1–3 мес. Частота рецидивов и продолжительность скрытых промежутков во время вторичного периода С. бывают различными. Обычно по мере удаления от начала заболевания продолжительность латентных промежутков увеличивается, количество высыпаний на коже и слизистых оболочках уменьшается, элементы сыпи становятся более крупными, склонными к группировке. Иногда они ограничиваются только областью заднего прохода, половых органов или ротовой полостью.

При вторичном рецидивном С. нередко отмечаются мокнувшие, сливающиеся в крупные бляшки или вегетирующие папулы – широкие кондиломы. Во вторичном периоде наблюдаются также диффузное и мелкоочаговое выпадение волос, нарушения пигментации кожи (лейкодерма) и изредка различные пустулезные сифилиды (угревидные, оспенновидные и др.). Вторичным сифилидам свойственна доброкачественность: их появление не сопровождается лихорадкой и другими нарушениями общего состояния, они не вызывают субъективных расстройств и даже без лечения бесследно исчезают. Исключение составляют деструктивные пустулезные сифилиды (эктимы и рупии), которые обычно возникают при редко встречающемся злокачественном С. – своеобразном течении вторичного периода без латентных промежутков с выраженной лихорадкой и интоксикацией.

*Во вторичном периоде С.* клинически выраженные изменения наблюдаются главным образом на коже и слизистых оболочках; однако возбудители инфекции, находящиеся во всех органах и тканях, могут обусловить самые разнообразные поражения нервной системы (острый генерализованный менингит, базальный менингит с вовлечением черепных нервов, менингомиелит и др.), печени (гепатит с желтухой или его безжелтушную форму), почек (доброкачественная протеинурия, липоидный нефроз), сердца (миокардит), желудка (сифилитический гастрит, иногда симулирующий язвенную болезнь или новообразование), глаз (увеит), костей и суставов (периоститы с ночными болями в костях, остеоperiоститы, артралгии, синовиты). Поражения нервной системы проявляются сочетанием различных форм помрачения сознания (оглушением, сумеречным помрачением сознания, делирием) с неврологическими (эпилептическими припадками, парезами, параличами, менингеальными симптомами и др.) и общемозговыми (головной болью, головокружением, рвотой) симптомами. Главной особенностью ранних форм С. нервной системы и внутренних органов, которые встречаются редко, является их полное (или почти полное) разрешение при своевременно начатом противосифилитическом лечении. Часто регистрируется лишь асимптомный менингит, при котором неврологические симптомы отсутствуют, но в цереброспинальной жидкости выявляются цитоз и другие изменения.

После длительного латентного течения болезни, обычно через 3–4 года и более после заражения, может развиваться третичный период (поздний сифилис), который наблюдается главным образом у лиц, не лечившихся или недостаточно лечившихся от раннего С., зачастую страдающих хроническими интоксикациями (например, хроническим алкоголизмом) или инфекциями (туберкулезом и др.). Большинство больных поздним висцеральным С. и нейросифилисом отрицает заболевание С. в прошлом. Не исключено, что поздний С. возникает после асимптомного течения болезни. Частота позднего С. в связи с лечением его пенициллином резко уменьшилась, особенно редкими стали тяжелые инвалидизирующие формы. Поздний С. обычно не является непосредственной причиной смерти.

*В третичном периоде С.* на коже и слизистых оболочках образуются немногочисленные плотные инфильтраты, достигающие подкожной клетчатки и более глубоких тканей (гуммы) или расположенные в дерме (бугорки), которые распадаются с формированием более или менее глубоких безболезненных язв, рубцующихся спустя много месяцев или несколько лет. Однако под влиянием противосифилитической терапии третичные сифилиды быстро разрушаются. При отсутствии лечения через несколько лет возможны рецидивы

третичных сифилидов на новых участках или возникновение висцеральных и других проявлений позднего С. Третичные сифилиды на коже и слизистых оболочках развиваются без нарушения общего состояния больных, не сопровождаются субъективными расстройствами; они содержат так мало возбудителей инфекции, что практически не контагиозны.

*При позднем С. среди висцеральных поражений* на первом месте по относительной частоте стоит С. сердечнососудистой системы, прежде всего сифилитический аортит (мезаортит); при рентгенологическом исследовании обычно выявляется диффузное или неравномерное расширение восходящей части аорты, нередко с участками кальцификации. Заболевание может сопровождаться постоянными загрудинными болями, одышкой и другими симптомами аортита. Сифилитический аортит может осложняться стенозом устьев венечных артерий, недостаточностью клапана аорты и аневризмой аорты. Реже при позднем С. наблюдаются солитарные гуммы сердца и гуммозный перикардит. Лишь у немногих больных встречаются другие проявления позднего висцерального С. Так, поражения печени бывают в форме изолированных гумм, расположенных в поверхностных отделах печени, и милиарных гуммозных гепатитов, а также эпителиального или интерстициального гепатита. Одиночные гуммозные узлы и разлитые гуммозные инфильтраты могут симулировать новообразование, язвенную болезнь, вызывая кровотечение, перфорацию и различные рубцовые деформации желудка, пищевода и кишечника. Поздний С. почек протекает по типу амилоидного нефроза, нефросклероза или изолированных гумм, нарушающих функцию почек. В легких развиваются либо одиночные крупные гуммы, при распаде которых появляются каверны, либо множественные милиарные гуммы, приводящие к склерозу легочной ткани. Возможны гуммы щитовидной железы, надпочечника, яичек и других органов.

*Поздний С. костей* проявляется периоститами, остеопериоститами и остеомиелитами трубчатых и плоских костей, которые чаще бывают диффузными, реже ограниченными, обуславливающими очаговую деструкцию костной ткани. Гуммозная инфильтрация эпифизов трубчатых костей приводит к возникновению сифилитического артрита (остеоартрита). При позднем С. могут отмечаться первичные острые и хронические синовиты.

*Поздний С. нервной системы* развивается чаще через 10–15 лет и более после заражения. К позднему нейросифилису относят поздний скрытый менингит, более резистентный к противосифилитической терапии, чем асимптомный менингит при раннем С.; поздний диффузный менигговаскулярный С., при котором сочетаются симптомы нерезко выраженного менингита с поражениями кровеносных сосудов, напоминающими гипертонический криз, иногда протекающий с вовлечением черепных нервов, нарушениями чувствительности, альтернирующими параличами и т.д.; гуммы головного и спинного мозга, клинически напоминающие опухоль соответствующей локализации; сифилис кровеносных сосудов головного мозга, при этом клинические проявления зависят от преимущественного поражения мелких или крупных кровеносных сосудов, а также от расположения, величины и количества вызванных сосудистым процессом очаговых расстройств. Кроме неврологических расстройств (инсультов, гемипарезов, поражения черепных нервов, афазии, апраксии, эпилептических припадков) могут развиваться различные психические расстройства (так называемые сифилитические психозы). К острым сифилитическим психо-

зам относят делириозные состояния, состояния аментивной спутанности и оглушения, к затяжным психозам – галлюцинозы и галлюцинаторно-параноидные психозы. При всех сифилитических психозах наблюдается прогрессивное течение, проявляющееся психоорганическим синдромом. К позднему нейросифилису относят также спинную сухотку и прогрессивный паралич.

В нашей стране *врожденный С.* встречается редко благодаря системе профилактических мер. Он является следствием внутриутробного инфицирования плода, которое наиболее вероятно при раннем *С.* у матери. Инфекция плода бледными трепонемами может протекать асимптомно; возможны различной степени выраженности поражения легких (белая пневмония), печени, желез внутренней секреции, ц.н.с., трубчатых костей, что в одних случаях ведет к гибели плода (чаще между VI–VII месяцами беременности) и поздним выкидышам, в других – к рождению больного *С.* ребенка. Ранний врожденный сифилис (у детей до 2 лет) особенно тяжело протекает, если ребенок появляется на свет с признаками *С.* (морщинистая дряблая кожа грязно-желтого цвета, явления дистрофии, специфическая пневмония, пузыри с серозным, мутным или кровянистым содержимым на ладонях и подошвах – сифилитическая пузырчатка и др.). Поражения кожи, чаще свойственные раннему врожденному *С.*, появляются в первые 3 месяца жизни. К ним относятся диффузная инфильтрация кожи ладоней и подошв, вокруг рта, в области ягодиц и половых органов, папулезные высыпания, мелкоочаговое или диффузное выпадение волос, специфические ринит, фарингит, периоститы и остеохондриты, поражения глаз (хориоретинит), центральной нервной системы и др. Ранний врожденный *С.* нередко может протекать со смягченными симптомами или даже асимптомно (ранний врожденный скрытый сифилис).

*Поздний врожденный С.* (у детей старше 2 лет) бывает обычно малосимптомным у детей до 4–5 лет. Изредка возникают немногочисленные папулезные высыпания на коже и слизистых оболочках, периоститы большеберцовых и других костей или остеосклероз, поражения внутренних органов и нервной системы. Симптомы позднего врожденного *С.* после прорезывания постоянных зубов, а также в период половой зрелости и позже соответствуют проявлениям позднего (третичного) приобретенного *С.* Для позднего врожденного *С.* патогномичны симптомы, объединенные в триаду Гетчинсона: паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота и «гетчинсоновские» зубы – своеобразная дистрофия центральных верхних резцов. Эти симптомы редко присутствуют у одного больного одновременно, но каждый из них доказывает наличие позднего врожденного *С.* Относительно часто наблюдаются также саблевидная голень, седловидная деформация носа и ее варианты. У больных поздним врожденным *С.* обычно отмечают укороченный «инфантильный» мизинец, высокое «готическое» небо, отсутствие мечевидного отростка грудины (аксифоидизм), утолщение грудинного конца правой ключицы, ягодицеобразный череп и др. Однако они служат лишь вероятными симптомами позднего врожденного *С.*, сами по себе не доказывают его наличие. Эти вероятные симптомы при участвовавших в последние годы случаях асимптомного течения позднего врожденного *С.* (*поздний врожденный скрытый С.*) в сочетании с позитивными результатами серологических реакций позволяют подтвердить врожденный характер болезни.

*Профилактика.* После противосифилитического, превентивного и профилактического лечения больные находятся на диспансерном наблюдении в течение срока, определенного инструкцией отдельно для каждой формы С. Это обеспечивает контроль за успешностью проведенной терапии. Источники заражения больных С. и их половые и бытовые контакты должны быть выявлены и санированы, что ограничивает возможность реинфекции и распространение С. среди населения. Перенесшие С. обязаны воздерживаться от половых связей в течение срока диспансерного наблюдения. Они не имеют права быть донорами крови.

### *ТУБЕРКУЛЕЗ*

К числу инфекционных заболеваний относится туберкулез, имеющий в настоящее время глобальное распространение. Так, в докладах ВОЗ, опубликованных в последние десятилетия, подчеркивается, что около трети населения земного шара инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. Ежегодно в мире выявляется около 8 млн больных с различными клиническими проявлениями туберкулеза; умирает около 1,5 млн человек, у которых причиной смерти явились активные формы туберкулеза. Следует подчеркнуть, что большая часть инфицированных людей переносят латентные формы туберкулеза. Реактивация латентного туберкулеза может произойти под воздействием неблагоприятных факторов, включая и заболевания, приводящие к иммуносупрессивному эффекту, как например СПИД, системные гематологические и онкологические заболевания, хронический стресс, голод и другие состояния.

#### Патогенез

В большинстве случаев первичное заражение человека происходит посредством ингаляционного проникновения в дыхательные пути аэрозоля, в капельках которого находятся *Mycobacterium tuberculosis*. Патогены, достигая альвеолярной поверхности, захватываются макрофагами. В тех макрофагах, которые не активированы, происходит репликация бактерий, нарушается процесс их элиминации из легких. Макрофаги на ранних стадиях инфекционного заболевания секретируют провоспалительные цитокины: интерлейкины-1, 2, 6, 12 и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), а также хемокины. С процессом экспрессии генов, ответственных за продукцию цитокинов и хемокинов, связывают и процесс возрастающей миграции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов в очаг воспалительного процесса. Перечисленные клетки участвуют в формировании гранулемы. В центре гранулемы находятся макрофаги, которые окружены Т- и В-лимфоцитами. Эволюционно сложившаяся морфологическая реакция организма человека (в виде образования гранулемы) направлена на ограничение процесса диссеминации инфекционной воспалительной реакции.

В последние годы внимание было обращено на роль дендритных клеток в процессе формирования гранулемы. Дендритные клетки относят к числу антиген представляющих клеток, они играют центральную роль в инициации первичного иммунного ответа. Однако их роль в формировании гранулематозной воспалительной реакции остается мало изученной

областью иммунитета при туберкулезе. Tomoyoshi Tsuchiya et al. (2003) на модели экспериментально вызванного туберкулеза у крыс исследовали участие дендритных клеток в образовании гранулемы. Плеоморфные клетки в большом количестве аккумулируются на границе образовавшейся гранулемы. На мембране клеток экспрессированы молекулы большого комплекса гистосовместимости (МНС II класс), к которым относят В7-1 и В7-2, а также специфические маркеры "моноцит / макрофаг". Функциональная роль этих клеток проявляется в их влиянии на противоспалительную активность лимфоцитов. В частности, этот биологический эффект достигается за счет экспрессии пептида BCG. Эти данные проливают новый свет не только на участие дендритных клеток в образовании гранулемы, но раскрывают новые механизмы межклеточного взаимодействия. Получены также новые данные регулирования иммунологической активности Т-лимфоцитов и их участия в формировании гранулемы как гиперчувствительной реакции замедленного типа, возникающей в ответ на колонизацию *M. tuberculosis*. Следующий этап исследования - установление роли дендритных клеток в формировании туберкулезной гранулемы у человека.

В фокусе современных исследований находится также установление роли нейтрофилов в формировании противотуберкулезного иммунитета. Активация циркулирующих полиморфонуклеаров, полученных от больных с активными формами туберкулеза, ассоциируется с индуцированным апоптозом. Природу этих изменений изучала группа Mercedes Aleman et al. (2002). Авторы установили изменения в экспрессии CD11b, CD16. Биологические эффекты *M. tuberculosis* проявляются в ускоренном апоптозе полиморфонуклеарных клеток. Необходимо подчеркнуть, что ускоренный апоптоз можно наблюдать со стороны других клеток, в частности макрофагов, gdT-лимфоцитов, что также связывают с процессом колонизации микобактерий туберкулеза.

Однако следует признать, что наибольшая научная информация накоплена по изучению роли лимфоцитов и макрофагов в формировании иммунитета при туберкулезе. Межклеточное взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами играет важную роль в формировании гранулемы и противоинфекционной защиты при колонизации *Mycobacterium tuberculosis*. Формирование эффективной иммунологической защиты зависит от клеточного взаимодействия, что определено в виде клеточного иммунитета. Предпосылками к активному научному исследованию роли Т-лимфоцитов в формировании иммунитета при туберкулезе является их способность синтезировать интерферон  $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . С ними связывают развитие механизмов защиты при микобактериальном инфекционном процессе. Указанные цитокины играют важную роль в активации макрофагов, тем самым они оказывают патогенетическое влияние на формирование иммунитета при инфицировании микобактериями туберкулеза. За прошедшие 2 года были проведены научные исследования по установлению роли CD8 Т-лимфоцитов (V. Lazevic, J. Flinn, 2002).

В предварительных научных исследованиях была охарактеризована роль CD4 Т-лимфоцитов. Они играют важную роль в формировании противотуберкулезного иммунитета. Особенно их роль стала понятной в связи с ростом числа больных туберкулезом среди лиц, инфицированных вирусом СПИДа. Среди этой группы больных отмечается осо-

бенно высокий рост числа больных с реактивированным латентным туберкулезом. Патогенетическая роль этой популяции лимфоцитов предопределяется их способностью распознавать антигены большого комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, или в сокращенной форме - МНС II класса). Так распознаются дендритные клетки и макрофаги, в вакуолях которых находится антигенный пептид.

В противоположность этим иммунологическим механизмам МНС - I представлены молекулы антигенов, которые активируют CD8 Т-лимфоциты. Этот иммунологический механизм контролирует транспорт антигена из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум. Так как *Mycobacterium tuberculosis* первично живет в вакуолях больше, чем в цитоплазме клеток, то, казалось, маловероятна роль данной популяции лимфоцитов в формировании противотуберкулезного иммунитета. Однако в исследованиях, которые были проведены Muller et al. (1987), было показано участие CD8 Т-лимфоцитов в механизмах элиминации *M. tuberculosis* из ткани селезенки экспериментальной линии мышей (gene disrupted).

Антимикробная активность CD8 Т-лимфоцитов может достигаться несколькими путями. Лимфоциты этой популяции могут быть источниками продукции таких цитокинов, какими являются интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) и TNF- $\alpha$ . CD8 Т-лимфоциты могут оказывать протективный эффект прямым действием, направленным против макрофагов, находящихся в тканях и захвативших *M. tuberculosis*. Продукция цитокинов играет важную роль в активации макрофагов. CD4, CD8 Т-лимфоциты секретируют IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , концентрация которых возрастает в очаге воспаления. Другой механизм, с помощью которого инфицированные макрофаги поражаются CD8 Т-лимфоцитами, связывают со способностью клеток убивать макрофаги с помощью перфорина. Перфорин является протеином, который синтезируется гранулами CD8 Т-лимфоцитов. С помощью указанного протеина перфорируется мембрана макрофагов, и через них внутрь клетки проникают такие токсические пептиды, какими являются гранзимы или гранулизин, которые ускоряют процесс апоптоза макрофагов. Апоптоз макрофагов может быть также осуществлен через механизм Fas-лиганда, который приводит к активации CD8 Т-лимфоцитов.

Таким образом, CD8 Т-лимфоциты имеют несколько механизмов антимикробного действия, среди которых более изученными являются прямые цитотоксические эффекты, участие в продукции провоспалительных цитокинов, синтез целого ряда пептидов с выраженными токсическими свойствами. Эти клетки могут в значительной степени компенсировать функциональную неполноценность CD4 Т-лимфоцитов.

Недавними исследованиями Stenger S. et al. (1997) было показано прямое цитотоксическое действие CD8 Т-лимфоцитов, направленное против *M. tuberculosis*, находящихся внутриклеточно. Этот механизм прямого поражения микобактерий связывают со способностью человеческих лимфоцитов продуцировать гранулизин. Данный механизм невозможно исследовать в экспериментальных условиях, так как лимфоциты животных не вырабатывают этот тип пептида. Однако остается много неизученных вопросов, связанных с генети-

ческими механизмами регулирования кинетики жизненного цикла лимфоцитов, особенностей формирования их воспалительной активности, продукции целого ряда цитокинов, перфорина, гранзимов и других биологически активных веществ.

Каждый Т-лимфоцит имеет специфический эпитоп, или короткую цепь аминокислот в структуре антигена. Идентификация антигенов, или эпитопов является важным этапом в расшифровке механизмов защиты, так как эту информацию необходимо использовать в конструировании нового поколения вакцин. В классическом варианте CD8 Т-лимфоциты распознаются пептидами, входящими в структуру МНС Ia. Эта популяция лимфоцитов способна также распознавать антигены МНС I; при этом имеются ввиду такие молекулы, как CD1 или МНС Ib. Исследование генома микобактерий диктует необходимость получить информацию о роли и месте классического и неклассического пути его взаимодействия с иммунной системой хозяина. Эти данные сегодня имеют значение в трактовке разных клинических проявлений туберкулеза. Так, характеристика классического и неклассического МНС позволила выделить клоны лимфоцитов с повышенной и пониженной продукцией IFN-g. Специфические антигены *M. tuberculosis*, которые оказывают влияние на противовоспалительную активность Т-лимфоцитов, являются секреторными антигенами и включают такие, как 6, Ag85A, Ag85B, 38 kD, шоковый белок 65 и липопротеин 19 kD. CD8 Т-лимфоциты имеют специфические эпитопы для раннего секреторного антигена 6, который отсутствует в *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG). С данным антигеном связывают активацию лимфоцитов и начало продукции интерферона. В настоящее время активно исследуется способность лимфоцитов к продукции интерферона g в зависимости от активности туберкулезного процесса и участия как классического пути МНС-Ia, так и неклассического МНС-Ib. Lalvani A. et al. (1998) установили, что у здоровых индивидуумов, у которых была положительная реакция на туберкулин CD8, Т-лимфоциты синтезируют более низкие концентрации гамма - интерферона, чем у здоровых людей, у которых реакция на туберкулин была отрицательной. При этом было установлено, что более чем в 96 % случаев наблюдался неклассический МНС-Ib.

Таким образом, проведенные исследования в последние годы по установлению роли CD8 Т-лимфоцитов в патогенезе туберкулезного процесса свидетельствуют об их активном участии в формировании иммунологических реакций. Эти данные позволяют рассматривать принципиально новые подходы в конструировании вакцин в борьбе с туберкулезом. Существующие вакцины построены исходя из роли и значения в туберкулезном процессе CD4 Т-лимфоцитов; следует подчеркнуть их низкую эффективность в борьбе с туберкулезом у взрослых. Этот факт имеет большое значение в планировании новых подходов при конструировании вакцин нового поколения. Большое значение следует придать и такому фактору, как способность CD8 Т-лимфоцитов распознавать макрофаги, которые фагоцитировали *M. tuberculosis*, и приводить их к гибели непосредственно в очаге воспалительной реакции. Однако остается большое количество неизученных вопросов, к которым следует отнести взаимодействие различных популяций лимфоцитов, устойчивость иммунитета, особенно в отдаленные сроки наблюдения, оценку эффективности выработанной стратегии в разработке вакцин нового поколения.



## Иммунитет при туберкулезе

Иммунитет при туберкулезе имеет свои особенности. Он нестерильный, т. е. поддерживается бактериями, персистирующими в организме и обеспечивающими состояние инфицированности. Иммунитет неустойчивый, так как те самые бактерии, которые обеспечивают инфицированность, могут явиться причиной эндогенной инфекции. Особенностью является и выработка антител, т. е. гуморальный иммунный ответ, не коррелирующий с напряженностью иммунитета, и таким образом, антитела не играют существенной роли в противотуберкулезном иммунитете. Антитела являются лишь "свидетелями" иммунитета и не оказывают ингибирующего действия на возбудителя. И наконец, основной механизм противотуберкулезного иммунитета - клеточный. Реализация его осуществляется через гиперчувствительность замедленного типа с ярко выраженным аллергическим компонентом и механизмы неспецифической защиты - антимикробную резистентность, которая осуществляется за счет активности системы комплемента и фагоцитов, но фагоцитоз часто при этом остается незавершенным.

## Иммунитет толерантности

В 1953 году Питер Медавар описал явление иммунологической толерантности. Общеизвестно, что контакт взрослого животного с антигенами сопровождается выработкой приобретенного иммунитета. Если же первые контакты с антигенами, в том числе с чужеродными клетками, происходят в период эмбрионального развития, иммунитет к антигенным стимулам не возникает. Это явление Медавар назвал активно приобретенной толерантностью, то есть терпимостью к антигенам. В клиническом аспекте иммунитет толерантности предполагает распознавание антигена и проявление терпимости к нему. Иллюстрацией феномена Медавара могут быть различные варианты симбионтных отношений между инфекцией и организмом хозяина, если он остался здоровым бактерионосителем. Иммунную систему принято рассматривать как систему, которая реагирует на повреждающие факторы и активно борется с ними. Но оказывается, что можно достичь лучших результатов, не прибегая к борьбе. Можно принять повреждающий фактор, «приютить» его в организме, чаще всего в лимфатической системе, и проявлять к нему терпимость. Допустить, чтобы этот микроб, например, оставался на определенный срок в организме, принося какую-то пользу. Иммунная система может избрать форму мирного сосуществования с инфекцией. Открытие Медавара является величайшим в иммунологии. Совсем недавно, до развития эпидемии туберкулеза (ТБ), из 2000 впервые инфицированных детей заболел ТБ только один ребенок. Это значит, что реализация инфицированности в клиническую форму ТБ до 1995 года была практически ничтожной. Если опираться на официальную статистику, то явление, которое встречается в медицине менее чем в 5 % случаев, не имеет практического значения. А здесь 1 случай на 2000 инфицированных детей. И этот один заболевший ТБ ребенок всегда был из бациллярного окружения, семьи бомжей и алкоголиков. Оказывается, что один ребенок из 2000 инфицированных заболел не только потому, что он заражен, хотя инфицирование микобактерией туберкулеза (МБТ) является обязательным

условием развития любой формы ТБ, но еще и потому, что помимо инфекции на него действовал комплекс факторов, усиливающих риск возникновения ТБ.

Оглядываясь назад, можно с уверенностью сказать, что в доантибактериальную эру туберкулез представлял меньшую угрозу человечеству, чем в настоящее время. Туберкулезная инфекция с незапамятных времен использует человека в качестве организма хозяина. За многие тысячелетия произошла полная адаптация МБТ к среде обитания — организму человека. МБТ приобрели многие свойства организма хозяина. ТБинфекция тождественна организму человека по многим биологическим проявлениям. Она является аэробом, культурально воспроизводится только на полноценных питательных средах, содержащих весь набор органических соединений, микроэлементов и витаминов. Исследованиями Кноринг доказано сходство антигенной структуры человека и МБТ коховского типа. Поскольку классическая МБТ доантибактериального образца была тождественна по антигенному составу организму человека, условий для конфликта между иммунной системой и МБТ не возникало. Ведь иммунная система чаще всего конфликтует, и результатом реакции несовместимости является возникновение острых, подострых и хронических заболеваний. Если же, по Медавара, иммунная система проявляет толерантность, то никаких морфологических «поломок» в организме не происходит. Более того, инфекция, поселяясь в организме и приходя с ним в симбионтные взаимоотношения, сообщает ему определенную степень устойчивости к повторному заражению. Это то, что раньше называлось нестерильным иммунитетом к ТБинфекции, и то, что заложено в итоге вакцинации БЦЖ и ревакцинации. Во всех этих случаях организм человека проявляет терпимость к антигену. Почему же сейчас на фоне эпидемии преобладает острое прогрессирующее течение ТБ? По эпидемиологической модели Донецкой области, в настоящее время из 20 впервые инфицированных детей из бактериального окружения заболевает один. То есть ситуация в корне изменилась. Вероятность реализации инфицирования в клиническую форму ТБ повысилась в 100 раз. Поэтому иммунная система реже стала пользоваться реакцией толерантности и в 100 раз чаще идет на конфликт с возбудителем ТБ, переходя к реакции отторжения антигена. Потому, анализируя антигенный состав новых форм МБТ, иммунная система организма «выясняет», что эта инфекция — иная, чем ранее, неизвестна ей. Если коховский штамм МБТ полностью адаптировался к условиям организма человека за миллионы лет, то хватило и 50 лет антибактериального воздействия, чтобы «воспитать» неизвестную ранее, чужую, устойчивую к иммунной системе туберкулезную инфекцию. В течение всей антибактериальной эры мы сознательно повреждали ТБинфекцию всей мощью антибактериальной терапии. Каждый новый этап повреждения МБТ с использованием новых антибактериальных препаратов (АБП) сопровождался все более глубокими изменениями биологических, антигенных и структурных свойств атипичных вариантов МБТ. Большие различия лекарственноустойчивых форм МБТ и коховских штаммов легко выявляются Т-лимфоцитами, и иммунная система реагирует конфликтом, включая каскад иммунного ответа, в результате чего возникают прогрессирующие формы ТБ. Прежде не было столь раннего распада с расплавлением легочной ткани, которое наблюдается в последние годы на фоне тяжелых форм ТБ. Спонтанное течение туберкулеза в прошлом чаще протекало не по такому ужасающему сценарию, как в настоящее время. Наступил полный предел антибактериальной терапии. Совершенно очевидно, что в свое время челове-

чество поставило перед собой неверную цель: бороться с ТБинфекцией при помощи препаратов, которые бактерицидным действием не обладают. Антибиотики лишь повреждают микроб, не освобождая организм полностью от МБТ. Толерантность иммунной системы, которая в полной мере проявлялась в доантибактериальную эру по отношению к привычному коховскому типу МБТ, была положительным явлением, полезным инфицированному человеку.

Иммунитет толерантности был изучен Медавара на животных в период их внутриутробного развития. Нормальный эмбриогенез был бы просто невозможным при отсутствии толерантности иммунной системы матери к своему плоду.

После рождения плода иммунный ответ на воздействие антигена чаще проходит по типу конфликта. Иммунитет толерантности так часто встречался в доантибактериальную эру у инфицированных туберкулезной инфекцией потому, что туберкулезная инфекция — самая древняя и она полностью адаптирована к организму человека. Поэтому толерантность к МБТ не нуждается в подкреплении в утробе матери. Иначе можно было бы договориться до того, что мама, привитая вакциной БЦЖ, передает иммунитет плоду. И ребенок после рождения не будет нуждаться в вакцинации БЦЖ. Может, на самом деле такая опосредованная через организм матери передача противотуберкулезного иммунитета возможна. В опытах Медавара так это все и происходило. Если мать в период вынашивания плода инфицируется или подвергается вакцинации, то иммунный ответ матери по отношению к инфекции выстраивается по сценарию распознавания и терпимости к антигену. Рожденный в этой ситуации плод может обладать высшей, полезной для организма формой иммунитета.

МБТ, проникающие в моноциты, попадают как бы в эмбриональные условия. В протоплазме моноцита МБТ вегетируют, размножаются, им там хорошо. Но персистенция МБТ в теле моноцита не означает, что МБТ могут делать все, что им угодно, находясь в теле «приютившего» их моноцита. Протоплазма моноцита кислая,  $pH = 5-5,5$ . Это слабокислая, но не щелочная и не нейтральная среда. МБТ кислотоустойчивы, в кислой среде они не погибают. Но даже умеренное закисление очага туберкулезной инфекции оказывает сильное бактериостатическое действие.

Распространено мнение, что при воздействии кислоты с культурой МБТ ничего не происходит. В кислой среде МБТ могут персистировать. Они действительно не погибают и не разрушаются, но не могут проявлять вирулентных и патогенных свойств.

Таким образом, моноциту, «приютившему» МБТ, не нужно напрягать свои иммунологические способности. Достаточно того, что протоплазма моноцита кислая и поэтому процессы жизнедеятельности персистирующих МБТ снижены до уровня анабиоза. Как они размножаются в состоянии анабиоза, никто не знает. Возможно, существуют какието формы репродукции во время «сна». Не знаем, как это получается у микробов, они умнее нас. Микробный мир появился задолго до человека, и он старше нас. Уместно напомнить, что митотическая активность лейкоцитов в организме человека достигает самой высокой степени ночью, в интервале от 3 до 5 часов. Можно интимные стороны иммуногенеза не

анализировать, а ограничиться стандартными трафаретами из практической фтизиатрии. Но именно интеллектуальные изюмины, которые мне по крупицам удалось собрать, представляют большой интерес для мыслящего врача, который хочет чувствовать себя уверенно и желает обрести в полной мере чувство профессионального достоинства.

### Иммунитет конфликта

В 1964 году австралийский ученый Фрэнк Бенет сформулировал клонально-селекционную теорию иммунитета. В соответствии с теорией Бернета, появление в организме продуктов, обладающих антигенными свойствами, способствует селективной (избирательной) стимуляции только тех лимфоидных клеток, которые уже содержат иммуноглобулин, тропный к данному антигену. В результате антигенного стимулирования происходит селективное размножение однотипных по антигенному составу лимфоцитов-клонов. Численность популяции клонированных лимфоцитов и количество клеток — носителей антигенов находятся в состоянии достаточно динамичной взаимосвязи. В процессе выздоровления происходит очищение организма от накопившихся в нем антигенов путем иммунологической реакции «антиген — антитело» с последующим лизисом иммунных комплексов. Антигенная стимуляция лимфоидных элементов заканчивается, и митотическая активность клонированных лимфоцитов замедляется, чему способствует увеличение популяции Т-лимфоцитов-супрессоров и ряд других механизмов торможения иммунного ответа.

Таким образом, антиген, по теории Бернета, является фактором отбора и стимулом к размножению клонируемых лимфоцитов. Бернет расширил понятие иммунитета, вывел его за узкие рамки реакции организма на присутствие в нем инфекционного фактора. Основной задачей иммунной системы, по Бернету, является распознавание антигенов любой природы и проведение санитарной акции по отношению к ним. Конечным итогом работы иммунной системы является сохранение здоровья человека (или животного) путем систематического контроля за антигенной структурой генетического аппарата клеток организма и подтверждения нормального соответствия функционального состояния иммунной системы антигенным свойствам клеток организма. В процессе размножения клеток возможны генетические ошибки. Даже в здоровом организме в каждом миллионе поврежденных клеток имеется хотя бы одна клетка с отклонениями в генетическом аппарате, имеющая нарушенный антигенный состав главного комплекса гистосовместимости. Появление атипичных клеток сопровождается селективным антигенным стимулированием лимфоцитов, имеющих специфические антитела. В результате этого происходит усиление митотической активности нужного клона лимфоцитов. Если каскад этих реакций срабатывает своевременно и в полном объеме, происходит уничтожение атипичных клеток и восстановление гомеостаза в организме на клеточном уровне. По Бернету, иммунная система постоянно осуществляет санитарный надзор над качеством того материала, который образуется в процессе клеточной репродукции. Каждая ошибка в генетическом аппарате клетки обязательно исправляется: атипичная клетка выводится из организма.

### Взаимодействие между клеточным и гуморальным иммунитетом

Гуморальный иммунитет является продуктом жизнедеятельности иммунных клеток. Между тем в историческом аспекте учения о клеточном (И.И. Мечников, 1908) и гуморальном (П. Эрлих, 1908) иммунитете казались несовместимыми. Согласно гипотезе Boyden (1959), реакции гиперчувствительности замедленного типа, реализуемые на клеточном уровне, и антителообразование являются конкурирующими феноменами, поскольку свободно циркулирующие антитела могут взаимодействовать с МБТ, препятствуя выходу на них макрофагов. Теория Boyden объясняет тот поразительный факт, что при лечении больных туберкулезом антибактериальными препаратами анафилактический шок не встречается. Это при условии, что многие АБП вводят и парентерально. В тех случаях, когда смертельные осложнения все же возникают, оказывается, что у больного туберкулеза не было. Так погиб от синдрома Лайелла больной силикозом из г. Шахтерска. Он умер в страшных мучениях от острейшей формы некротического воспаления кожи, слизистых, серозных оболочек и всех биологических мембран в кишечнике, почках, легких. Это пример полного конфликта иммунной системы с антигенными свойствами препаратов. Антибактериальные препараты ему назначали по относительным показаниям. Посмертно признаков туберкулезной инфекции не выявлено. При наличии активного туберкулеза можно назначать любые препараты, не рискуя вызвать аллергические реакции анафилактического типа. Это объясняется напряженностью клеточного иммунитета в организме больного туберкулезом, имеющего большую поверхность сенсibilизированных моноцитов, способных сорбировать вновь образованные антитела. Разрешающая концентрация свободно циркулирующих антител не достигается, и анафилактический шок становится практически невозможным.

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основным оружием в борьбе с туберкулезом, особенно в период эпидемии, остается антибактериальная полихимиотерапия. Ни в одной отрасли медицины, кроме фтизиатрии, не используют так много антибиотиков и не применяют столь продолжительные курсы полихимиотерапии. Несмотря на это, анафилактические реакции в процессе химиотерапии туберкулеза практически не встречаются.

Особенностью реакций организма больных туберкулезом было то, что они всегда проходили по замедленному типу. Это органические повреждения, которые протекают по типу хронического воспалительного процесса. Они никогда не трансформируются в анафилактические реакции. Наблюдения позволяют утверждать, что между гуморальным и клеточным иммунитетом могут быть и антагонистические отношения. И современная иммунология это подтверждает. Когда мы спекулятивно заявляем, что у больного иммунодефицит, надо делать поправку и расшифровывать, что мы имеем в виду дефицит клеточного звена иммунитета. Если у этого больного исследовать гуморальные факторы, они почему-то оказываются выше нормы. Нам тоже было не ясно — почему? Ведь гуморальные факторы вырабатываются лейкоцитами. Если клеточный иммунитет не состоятелен, то и гуморальный должен быть не в лучшем виде. Оказывается — нет. Почему? Мы снова не договариваем и сами себя обманываем. Необходимо расшифровывать, о каких гуморальных факторах идет речь.

Если в плазме крови больного определяют избыточное содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, то это может быть следствием аутоиммунных процессов на фоне депрессии клеточного звена иммунитета. В соответствии с клонально-селекционной теорией Фрэнка Бернета (1964), лейкоциты распознают и уничтожают «чужие» клетки, рожденные с генетическими отклонениями, поддерживая гомеостаз в организме на клеточном, субклеточном и гуморальном уровне. При недостаточности клеточного иммунитета санитарная функция лейкоцитов отсутствует. Происходит загрязнение организма продуктами, обладающими антигенными свойствами. Начинается интенсивная выработка поливалентных антител.

Происходит усиленная выработка Влимфоцитов и ускоренная продукция иммуноглобулинов. При этом повышается титр естественных иммуноглобулинов и создается ложное представление о хорошем состоянии гуморального иммунитета. Л.М. Модель утверждал, что иммунитет при туберкулезе — это особое биохимическое состояние жидких сред организма. Теперь мы связываем эти особенности иммунного организма с цитокинами, адгезивными молекулами и другими ранее неизвестными факторами гуморального иммунитета. Но ведь точную установку дал Л.М. Модель. Он не имел в виду иммуноглобулины, а говорил о биохимическом состоянии организма на молекулярном уровне. Это в первую очередь протеолитические ферменты, лактоферрин, интерфероны, комплемент, адгезивные молекулы. Именно это молекулярное звено является базисом гуморального иммунитета, а не только иммуноглобулины и Влимфоциты. Белковый фрагмент гуморального иммунитета на фоне дефицита в клеточном звене высок. При больших повреждениях ткани на фоне тяжело протекающих форм туберкулеза в организме больного накапливается большое количество продуктов некролиза, обладающих сильным антигенным влиянием (аутоантигены). Возникают аутоиммунные реакции.

Им, как правило, сопутствует недостаточность клеточного иммунитета. В соответствии с элементарной логикой, гуморальное звено на фоне клеточного дефицита также должно быть на низком уровне, поскольку все факторы гуморального иммунитета вырабатываются лейкоцитами. Но, оказывается, только белковая часть гуморального иммунитета, зависящая от иммуноглобулинообразующей функции Влимфоцитов, остается на высоком уровне.

Ферментативная и бактерицидная функции плазмы крови будут снижены, поскольку они находятся в полном соответствии с функциональными возможностями иммунокомпетентных клеток. Иммунитет к туберкулезной инфекции может проявляться невосприимчивостью и толерантностью. Это не совсем тождественные понятия. Примером иммунитета невосприимчивости является иммунитет человека к МБТ мышиноного типа и МБТ холодно-кровных животных.

Примером иммунитета устойчивости является, как раньше считали, абсолютный иммунитет, который имеется у белых крыс. Ганс Селье развенчал этот миф. Оказалось, что если крысу, обладающую сильным врожденным иммунитетом с высокой степенью устойчивости к МБТ, обработать большими дозами кортикостероидов, у нее развиваются такие же генерализованные формы туберкулеза, как у гвинейских морских свинок. Трудно сказать,

каков механизм высокой устойчивости крыс к туберкулезной инфекции. Может быть, здесь возникает симбиоз по теории Медавара (1953): иммунитет толерантности, который предполагает распознавание и терпимость к антигену. Возможно, организм крысы является неблагоприятной средой для развития МБТ. Ведь организм хозяина — носителя инфекции является внешней для микроба средой обитания.

### Тесты:

**41.** В адаптивном иммунном ответе основную роль играют:

- 1) система комплемента
- 2) нейтрофилы
- 3) Т-лимфоциты
- 4) IgG1
- 5) IgM

**42.** Свойства Ig A:

- 1) блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам
- 2) инициирует дегрануляцию тучных клеток
- 3) активизирует комплемент
- 4) имеет высокий аффинитет
- 5) выступает в качестве опсонина

**43.** Свойства Ig G:

- 1) блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам
- 2) инициирует дегрануляцию тучных клеток
- 3) активизирует комплемент
- 4) имеет высокий аффинитет
- 5) выступает в качестве опсонина

**44.** Свойства Ig M:

- 1) блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам
- 2) инициирует дегрануляцию тучных клеток
- 3) активизирует комплемент
- 4) имеет высокий аффинитет
- 5) выступает в качестве опсонина

**45.** Свойства Ig E:

- 1) блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам
- 2) инициирует дегрануляцию тучных клеток
- 3) активизирует комплемент
- 4) имеет высокий аффинитет
- 5) выступает в качестве опсонина

**46.** При внеклеточной локализации патогена основную роль в иммунном ответе играют:

- 1) CD4+ лимфоциты 1-го типа
- 2) CD4+ лимфоциты 2-го типа
- 3) CD8+ лимфоциты
- 4) В-лимфоциты

**47.** При внутриклеточной локализации патогена основную роль в иммунном ответе играют:

- 1) эозинофилы
  - 2) CD4+ лимфоциты 1-го типа
  - 3) CD4+ лимфоциты 2-го типа
  - 4) CD8+ лимфоциты
  - 5) В-лимфоциты
- 48.** При внеклеточной локализации патогена основную роль в иммунном ответе играют:
- 1) иммуноглобулины
  - 2) система комплемента
  - 3) интерфероны
- 49.** При внутриклеточной локализации патогена основную роль в иммунном ответе играют:
- 1) иммуноглобулины
  - 2) система комплемента
  - 3) интерфероны
- 50.** Живые аттенуированные вакцины:
- 1) коревая
  - 2) паротитная
  - 3) против краснухи
  - 4) БЦЖ
  - 5) против гепатита В
- 51.** Прием глюкокортикоидов вызывает:
- 1) снижение числа лимфоцитов, преимущественно за счет Т-клеток
  - 2) снижение числа лимфоцитов, преимущественно за счет В-клеток
  - 3) снижение числа нейтрофилов в крови
  - 4) подавление миграции нейтрофилов в ткани
  - 5) снижение числа эозинофилов и базофилов в крови
- 52.** Иммунодепрессивное влияние оказывают:
- 1) препараты пенициллинового ряда
  - 2) тетрациклин
  - 3) эритромици
  - 4) рифампицин
  - 5) противогрибковые антибиотики
- 53.** После крупных хирургических операций под наркозом:
- 1) снижается активность комплемента
  - 2) снижается продукция антител
  - 3) снижается продукция белков острой фазы воспаления
- 54.** После массивных ожогов:
- 1) усиливается активность нормальных киллеров
  - 2) стимулируется фагоцитоз
  - 3) усиливается выработка аутоантител
  - 4) снижается активность комплемента
  - 5) снижается цитотоксичность Т-клеток
- 55.** Показания к иммунокоррекции при иммунодефицитах (ИД):
- 1) наличие изменений в иммунограмме при отсутствии клинических проявлений ИД



- 2) наличие клинических проявлений ИД и изменений в иммунограмме
  - 3) наличие клинических проявлений ИД при отсутствии изменений в иммунограмме
  - 4) отсутствие клинических проявлений ИД и изменений в иммунограмме
- 56.** К «иммунологически привилегированным» тканям относятся:
- 1) лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми
  - 2) внутренние среды глаза
  - 3) внутренние части семенников
  - 4) базальная мембрана клубочков почек
  - 5) фолликулы щитовидной железы
- 57.** При органоспецифических аутоиммунных заболеваниях:
- 1) основную роль в иммунопатогенезе играет IV тип гиперчувствительности
  - 2) основную роль в иммунопатогенезе играет III тип гиперчувствительности
  - 3) злокачественное перерождение чаще происходит в органе-мишени
  - 4) чаще развиваются лимфопролиферативные заболевания
  - 5) основа терапии – подавление воспаления и синтеза антител
- 58.** При системных аутоиммунных заболеваниях:
- 1) основную роль в иммунопатогенезе играет IV тип гиперчувствительности
  - 2) основную роль в иммунопатогенезе играет III тип гиперчувствительности
  - 3) злокачественное перерождение чаще происходит в органе-мишени
  - 4) чаще развиваются лимфопролиферативные заболевания
  - 5) основа терапии – подавление воспаления и синтеза антител
- 59.** К органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям относятся:
- 1) инсулинзависимый сахарный диабет
  - 2) системная красная волчанка
  - 3) дерматомиозит
  - 4) тиреоидит Хашимото
  - 5) болезнь гиалиновых мембран
- 60.** К системным аутоиммунным заболеваниям относятся:
- 1) инсулинзависимый сахарный диабет
  - 2) системная красная волчанка
  - 3) дерматомиозит
  - 4) тиреоидит Хашимото
  - 5) болезнь гиалиновых мембран

**Ответы:**

- |                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| <b>41</b> - 3, 4    | <b>48</b> - 1, 2       |
| <b>42</b> - 1, 5    | <b>49</b> - 3          |
| <b>43</b> - 3, 4, 5 | <b>50</b> - 1, 2, 3, 4 |
| <b>44</b> - 3, 5    | <b>51</b> - 1, 4, 5    |
| <b>45</b> - 2, 5    | <b>52</b> - 1, 2, 5    |
| <b>46</b> - 2, 4    | <b>53</b> - 2          |
| <b>47</b> - 2, 4    | <b>54</b> - 3, 4, 5    |

**55** - 2, 3

**56** - 2, 3, 5

**57** - 1, 3

**58** - 2, 4, 5

**59** - 1, 4

**60** - 2, 3

## **Тема №6: Перспектива иммунотерапии в стоматологии.**

*Лизак* – комплексный препарат для местного применения, обладающий выраженной анти-септической, фунгицидной и антибактериальной активностью. Препарат содержит два активных компонента – лизоцим и деквалиния хлорид, которые взаимно дополняют и усиливают действие друг друга. Механизм действия и терапевтические эффекты препарата Лизак обусловлены фармакологическими свойствами активных компонентов, входящих в его состав.

Деквалиния хлорид – местный антисептик, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов (в том числе грибов рода *Candida*). Механизм действия деквалиния хлорида обусловлен его способностью денатурировать белки и ферменты микроорганизмов, нарушать синтез белка, а также разрушать клеточную оболочку бактерий.

Лизоцим – активное вещество, по химической структуре относящееся к мукополисахаридам. Лизоцим обладает выраженной активностью в отношении вирусов, грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий. Помимо противомикробного действия лизоцим также оказывает некоторый противовоспалительный эффект и способствует повышению местного иммунитета.

Активные компоненты препарата Лизак практически не абсорбируются в системный кровоток и не оказывают системного действия.

Показания к применению:

Препарат Лизак предназначен для применения в стоматологической практике для терапии пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями ротовой полости, которые вызваны микроорганизмами, чувствительными к действию препарата, в том числе Лизак назначают при различных формах гингивита (в том числе язвенный, катаральный и фиброзный гингивит), афтозном стоматите и кандидозном поражении ротовой полости.

Лизак также используют в комплексной или монотерапии пациентов, страдающих фарингитом, ларингитом, тонзиллитом и глосситом, которые вызваны микроорганизмами чувствительными к действию препарата.

Препарат может быть назначен в качестве профилактического средства для предупреждения развития инфекционных заболеваний после проведения оперативных вмешательств в полости рта и горла.

Способ применения:

Таблетки Лизак предназначены для рассасывания. Таблетку не следует разжевывать или глотать целиком, рекомендуется удерживать таблетку в ротовой полости до полного растворения. Рекомендуется соблюдать интервал не менее 30 минут между приемом пищи и приемом препарата Лизак. Продолжительность курса лечения и дозы препарата Лизак определяет лечащий врач отдельно для каждого пациента.

Взрослым и подросткам в возрасте старше 12 лет обычно рекомендуется принимать по одной таблетке с интервалом 2-3 часа. После улучшения состояния пациента рекомендуется перейти на прием препарата по 1 таблетке с интервалом 4 часа. Максимальная суточная доза препарата Лизак составляет 10 таблеток.

Детям в возрасте старше 4 лет обычно рекомендуется принимать по 1 таблетке с интервалом не менее 3 часов. После улучшения состояния пациента интервал между приемами таблеток рекомендуется увеличить до 4 часов. Максимальная суточная доза для детей младше 12 лет составляет 5 таблеток препарата Лизак.

Для предотвращения рецидива заболевания рекомендуется принимать препарат в течение не менее 2 дней после исчезновения симптомов. Если спустя 7 дней после начала терапии препаратом Лизак не отмечается улучшение состояния пациента, следует обратиться к лечащему врачу, который проведет повторную диагностику и скорректирует схему лечения.

**Побочные действия:**

Препарат Лизак обычно хорошо переносится пациентами, однако в единичных случаях, преимущественно у пациентов с повышенной индивидуальной чувствительностью или при продолжительной терапии препаратом, отмечалось развитие таких нежелательных эффектов:

Со стороны пищеварительной системы: чрезмерная сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, нарушение микрофлоры полости рта.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница. Возможны также развитие чувства жжения и раздражения во рту во время приема препарата.

При развитии нежелательных эффектов следует отменить препарат.

**Противопоказания:**

Препарат Лизак не рекомендуется назначать пациентам с повышенной индивидуальной чувствительностью к лизоциму, деквалиния хлориду и другим компонентам препарата.

Не следует применять препарат для лечения пациентов страдающих галактоземией, лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозо-галактозы.

Препарат не следует применять для лечения детей в возрасте младше 4 лет.

**Беременность:**

Препарат Лизак может быть назначен женщинам в период беременности лечащим врачом, который должен взвесить ожидаемую пользу для матери и потенциальные риски для плода.

Препарат Лизак следует с осторожностью назначать в период лактации.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Следует соблюдать осторожность при сочетанном назначении препарата Лизак с другими лекарственными средствами для местного применения в полости рта.

Одновременное применение препарата Лизак с кайексалатом может привести к развитию тяжелых некротических поражений слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

При сочетанном применении препарата с анионными детергентами (например, зубной пастой) отмечается снижение противомикробной активности деквалиния хлорида.

**Передозировка:**

Развитие передозировки при применении препарата Лизак маловероятно, так как активные компоненты препарата при местном применении практически не абсорбируются в системный кровоток.

**Форма выпуска:**

Таблетки для рассасывания Лизак со вкусом мяты и аниса по 6 или 10 штук в пластинке (контурной ячейковой упаковке), по 1 или 2 пластинки, помещенных в картонную пачку.

Таблетки для рассасывания Лизак со вкусом шоколада по 6 или 10 штук в пластинке (контурной ячейковой упаковке), по 1 или 2 пластинки, помещенных в картонную пачку.

Таблетки для рассасывания Лизак со вкусом апельсина по 6 или 10 штук в пластинке (контурной ячейковой упаковке), по 1 или 2 пластинки, помещенных в картонную пачку.

**Условия хранения:**

Препарат Лизак годен в течение 2 лет при условии хранения в сухих помещениях с температурой не выше 25 градусов Цельсия.

**Состав:**

1 таблетка для рассасывания препарата Лизак содержит:

Лизоцима гидрохлорида (в пересчете на сухое вещество) – 10мг;

Деквалиния хлорида (в пересчете на сухое вещество) – 0,25мг;

*Иммунотерапия заболеваний парадонта. Озонотерапия в стоматологии*

Для коррекции локального иммунодефицита в полости рта и пародонте используют местные методы его коррекции. Однако значение иммунного звена в патогенезе ВЗП изучено еще недостаточно, поэтому иммуностимулирующие и иммуномодулирующие средства следует назначать только после консультации с иммунологом. В настоящее время предложен метод коррекции иммунодефицитного состояния при среднетяжелой и тяжелой формах пародонтита Т-активином, цитокина-ми, ликопида и т. д. Есть работы, в которых обосновано использование виферона при лечении пародонтита, производных нуклеиновых кислот (дезоксинат, деринат). Однако широкого применения в пародонтологической практике данные препараты не нашли. Коррекцию дисбактериоза полости рта в настоящее

время следует рассматривать как один из этапов противовоспалительной терапии при лечении пародонтита. Для этого при пародонтите легкой и средней степени используют бактериальные препараты: хилак форте, динекс. ацилакт, лактобактерин, бифидумбактерин, введение последних возможно непосредственно в ПК.

После курса антибиотикотерапии эти препараты восстанавливают микрофлору желудочно-кишечного тракта. Многочисленные исследования позволяют сделать вывод, что использование препарата имудон особенно оправдано при начальных формах поражения пародонта. И. В. Безрукова при быстро прогрессирующем пародонтите с успехом применяла озонотерапию (в виде полоскания полости рта и промывания ПК с концентрацией озона в воздушной смеси от 4000 до 1500 мкг/л, а также аппликации озонированного масла из расчета 3500—4000 мкг/л). Использование оксида азота в виде обдувания десневого края газовым потоком, содержащим 0,06% оксид азота, было предложено при гингивите и пародонтите легкой степени.

В случаях, когда применение традиционных средств терапии невозможно в связи с аллергией или тяжелым общесоматическим состоянием, было предложено использовать гомеопатические препараты. Сравнительное исследование эффективности использования гомеопатических препаратов траумель С, энгистол, эхина-цея композитум С при лечении пародонтита различных степеней тяжести показало, что: а) с нарастанием воспалительных явлений в тканях пародонта их эффективность уменьшается; б) эффективность данных препаратов не зависит от метода введения; в) максимальным противоотечным (а следовательно, и противовоспалительным) свойством обладает траумель С.

Кроме перечисленных гомеопатических препаратов при заболеваниях слизистой оболочки рекомендуют использовать препарат мукоза композитум; при заболеваниях, связанных с воспалительными или другими процессами в кости, рекомендуют препараты остеохель С, калькохель. Валерианхель и нервохель можно применять при нервном напряжении, стрессах или заболеваниях, связанных с тройничным или лицевым нервом. В настоящее время появилось множество работ отечественных и зарубежных авторов, подтверждающих взаимосвязь заболеваний пародонта и внутренних органов, в которых обосновывается использование лекарственных препаратов не только для лечения пародонтита, но и для коррекции общего состояния. Доказано положительное влияние на гемодинамику и трофику тканей витаминных препаратов. Для этого используют витамины группы А, В, Е. Антиоксидантная активность витаминов А и Е обеспечивает выраженный лечебный эффект при использовании их после механической обработки, антибактериальной и противовоспалительной терапии. Особое значение придается витамину С, который участвует в синтезе коллагена, за счет антиокислительного действия нормализует состояние основного вещества, что лежит в основе нормализации проницаемости сосудистой стенки, уменьшения отека тканей и восстановления ее текст

*Иммунотерапия* (иммун[итет] + греч. *therapeia* лечение) — лечение заболеваний с помощью средств целенаправленной активации иммунитета или его подавления.

Различают специфические и неспецифические методы иммунотерапии. Специфические методы направлены на усиление или ослабление иммунитета к антигену или комплексу антигенов (трансплантата, возбудителя инфекции). Неспецифические методы основаны на способности иммунной системы реагировать на многие неспецифические активирующие или угнетающие воздействия. Активные методы иммунотерапии рассчитаны на изменение направленности и напряженности иммунного ответа пациента, пассивные призваны заместить недостающие иммунные функции посредством донорских клеточных или гуморальных факторов.

Вариантом иммунотерапии является иммунокоррекция — исправление дефектного функционирования иммунной системы. Иммунокоррекция достигается применением методов заместительной или иммуномодулирующей (стимулирующей или депрессивной) терапии, а также иммунореконструкции. Заместительная иммунотерапия — восполнение недостающих эффекторов иммунитета главным образом за счет антител, содержащихся в лечебных препаратах иммуноглобулина (гамма-глобулина), плазмы, иммунных сывороток. Применение для заместительной иммунотерапии жизнеспособных донорских клеток имеет крайне ограниченные показания.

*Иммуномодулирующая терапия* — воздействие на нарушенный или нормальный иммунитет через регуляторные механизмы. Ее осуществляют с помощью иммуномодуляторов — препаратов, способных в зависимости от дозы и способа применения стимулировать или угнетать иммунитет либо активировать одни элементы иммунной системы и подавлять другие. Препараты, которые в диапазоне обычно назначаемых доз и схем стабильно проявляют депрессивный эффект, называют иммунодепрессантами, а препараты, обладающие стимулирующим эффектом, — иммуностимуляторами (стимуляторами иммуногенеза).

*Иммунореконструкция* — воссоздание иммунитета, как правило, путем трансплантации (см. Трансплантация органов и тканей) живых полипотентных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или эмбриональной печени, реже центральных органов иммуногенеза, например вилочковой железы.

Активная иммунотерапия заключается в воздействии на иммунокомпетентные клетки — лимфоциты, способные к специфическому распознаванию или специфическому ответу на антиген. Средства активной иммунотерапии характеризуются двумя главными параметрами: направлением действия — стимуляция, подавление или замещение; объектом приложения действия — Т- и В-лимфоциты либо другие факторы иммунитета.

Для иммуностимуляции широко используют адьюванты — вещества, вводимые совместно с антигенами, которые неспецифически усиливают или изменяют иммунный ответ на этот антиген. Таким образом достигается усиление продукции антител или реакций клеточного иммунитета по сравнению с иммунным ответом на антиген, вводимый без адьюванта. Так, в вакцине АКДС коклюшный компонент, обладающий адьювантным действием, усиливает также продукцию антител на дифтерийный и столбнячный анатоксины.

Большинство адъювантов действует не на антигены, а на иммунную систему хозяина. Это особенно ценно в тех случаях, когда антигены нельзя выделить (например, при раке) или если необходимо повысить сопротивляемость (например, при иммунной недостаточности). Т.о., в широком смысле понятие «адъюванты» тождественно понятию «иммуностимуляторы».

Стимулирующая терапия может усиливать скорость пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток: при этом возможен как специфический эффект — преимущественное вовлечение только клонов клеток, способных реагировать на данный антиген (туберкулин и др.), так и неспецифический, когда в реакцию вовлекается значительная часть популяции иммунокомпетентных клеток. Некоторые препараты стимулируют в основном Т-лимфоциты (Т-активин и др.), другие — В-лимфоциты (продигозан, пирогенал).

*Об иммунодепрессии или иммуносупрессии* — искусственном подавлении иммунного ответа с помощью фармакологических препаратов (иммунодепрессантов), ионизирующего излучения или агентов типа антилимфоцитарной сыворотки, — см. в статье Иммунодепрессивные состояния.

К методам пассивной иммунотерапии относится *серотерапия* — введение лечебно-профилактических иммунных сывороток или выделенных из них иммуноглобулинов (или гамма-глобулинов). Лечебные иммунные сыворотки обладают видовой специфичностью, поэтому их повторное введение человеку может вызвать анафилактический шок, а однократное введение в большой дозе — сывороточную болезнь. В связи с этим чужеродные иммунные сыворотки, не лишенные видовой специфичности, следует использовать преимущественно в лабораторных целях. Напротив, человеческие иммунные сыворотки, получаемые от реконвалесцентов или специально иммунизированных доноров, и особенно выделенные из них иммуноглобулины можно применять широко.

Действие клеточных факторов заместительной иммунотерапии ограничено барьером гистосовместимости (так называемая генетическая рестрикция иммунного ответа), поэтому основным методом заместительной иммунотерапии является применение гамма-глобулинов (иммуноглобулинов). Гамма-глобулин — фракция сывороточного глобулина, которая состоит преимущественно из антител иммуноглобулинов. Лечебный препарат гамма-глобулина для внутримышечного введения представляет собой 10% раствор белка, не менее 97% которого должно быть представлено гамма-фракцией.

Имуноглобулины — совокупность белков, каждый из которых состоит из легких и тяжелых цепей, обычно соединенных дисульфидными связями. Их разделяют на классы и подклассы в зависимости от аминокислотной последовательности тяжелых цепей. У человека и млекопитающих различают 5 классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE). Все антитела являются иммуноглобулинами, хотя не все иммуноглобулиновые молекулы обладают функцией антител. Протективные (защитные) свойства наиболее ярко выражены у IgG. Лечебный препарат иммуноглобулина представляет собой очищенный мономерный IgG. Наиболее хорошо очищенные препараты IgG могут выпускаться в форме, пригодной для внутривенного введения. Лечебный препарат «Имуноглобулин нормаль-



ный человеческий для внутримышечного введения» изготавливают из смеси более 1000 сывороток, благодаря чему он содержит широкий спектр антител разнообразной специфичности, отражающий состояние коллективного иммунитета контингента доноров.

Имуноглобулины направленного действия (антистафилококковый, антирезусный и т.д.) получают из сывороток с повышенным титром соответствующих антител (например, из крови реконвалесцентов), в связи с чем их называют также гипериммунными иммуноглобулинами.

Для заместительной терапии может быть использована также нативная плазма крови (свежая и криоконсервированная), которая содержит весь спектр иммуноглобулинов. В результате иммунизации доноров плазмы получают высокоэффективные препараты направленного действия, например антисинегнойную, антипротейную плазму и т.д. Нецелесообразно применять в качестве средства И. сухую (лиофилизированную) плазму из-за снижения лечебной полноценности вследствие денатурации части нестабильных белковых компонентов, значительного содержания полимерных и агрегированных IgG, высокой пирогенности.

При иммунной недостаточности показаны все виды иммунотерапии, хотя наиболее глубокие формы первичных иммунодефицитов могут быть излечены только с помощью методов иммунореконструкции, способных обеспечить прививку больным полноценных донорских лимфоидных клеток. Заместительная иммунотерапия создает больному пассивный протективный иммунитет, однако она должна быть регулярной и, как правило, пожизненной. При вторичных иммунодефицитах широко используют иммуностимуляторы.

В онкологии методы иммунотерапии позволяют увеличить противоопухолевую защиту. Применяют сыворотки против антигена опухоли, а также иммунизацию больных стерилизованными клетками или экстрагированными антигенами опухоли. Неспецифическая активная иммунотерапия направлена на усиление общих иммунных реакций с помощью адьювантов, потенцирующих ответ иммунокомпетентных клеток.

В трансплантологии используют химические и биологические средства иммунодепрессивной терапии, препятствующие отторжению трансплантата, а также развитию реакции «трансплантат против хозяина».

В лечении аутоиммунных болезней иммунотерапия направлена на снижение количества клеток — продуцентов аутоантител а также стимулированных лимфоцитов, обуславливающих иммунную агрессию. Весьма перспективно применение средств, направленно повышающих функцию Т-супрессоров.

При аллергических болезнях наиболее эффективна так называемая специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация). Из иммунодепрессивных средств, устраняющих повышенную иммунореактивность больных, наиболее широко применяют глюкокортикоиды.

При инфекционных болезнях иммунотерапия является составной частью этиотропного (использование вакцин, гамма-глобулинов, иммунных сывороток) и патогенетической

(введение плазмы крови, неспецифических стимуляторов различного происхождения) лечения. Ряд препаратов И. обладает одновременно прямым антимикробным действием (специфические иммуноглобулины, экстракты растений).

В хирургической практике иммунотерапия применяется главным образом для лечения и профилактики гнойно-септических осложнений (иммуностимуляторы). Заместительная иммунотерапия особенно необходима больным ожоговой болезнью, сопровождающейся массивной лимфо- и плазмореей. В акушерстве весьма эффективно предупреждение резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, родивших резус-положительного ребенка, путем введения антирезусного иммуноглобулина.

### **Тесты:**

**61.** Иммуноглобулины какого класса проходят через плацентарный барьер?

- 1) Ig A
- 2) Ig M
- 3) Ig G
- 4) Ig E
- 5) IgD

**62.** Вирус иммунодефицита человека поражает:

- 1) нейтрофилы
- 2) макрофаги
- 3) В-лимфоциты
- 4) Т-хелперы
- 5) эритроциты

**63.** К мононуклеарным фагоцитам относятся:

- 1) лимфоциты
- 2) клетки Купфера
- 3) остеокласты
- 4) гистиоциты
- 5) тучные клетки

**64.** Укажите CD-маркеры Т-хелперов:

- 1) CD 4
- 2) CD 8
- 3) CD 19
- 4) CD 3

**65.** Укажите CD-маркеры цитотоксических Т-лимфоцитов:

- 1) CD 4
- 2) CD 8
- 3) CD 19
- 4) CD 3

**66.** Какие препараты относятся к группе интерферонов?

- 1) реалдирон
- 2) интрон
- 3) циклоферон
- 4) ликопад

- 5) ронколейкин
- 67.** Какие препараты являются индукторами интерферонов?
- 1) циклоферон
  - 2) рибомунил
  - 3) амиксин
  - 4) нуклеиновые кислоты и их производные (полудан, ридостин, др.)
  - 5) тималин
- 68.** К иммуномодуляторам микробного происхождения относятся:
- 1) рибомунил
  - 2) ИРС-19
  - 3) полиоксидоний
  - 4) ликолипид
  - 5) бронхомунал
- 69.** Укажите тимические препараты:
- 1) ликолипид
  - 2) имунофан
  - 3) тималин
  - 4) ронколейкин
  - 5) тактивин
- 70.** Укажите препараты иммуноглобулинов для внутривенного применения:
- 1) пентаглобин
  - 2) цитотект
  - 3) КИП
  - 4) октагам
  - 5) сандоглобин
- 71.** К основным принципам иммуномодулирующей терапии больных с вторичными иммунодефицитами (ВИД) относятся:
- 1) иммуномодуляторы назначаются при наличии клиники ВИД
  - 2) иммуномодуляторы назначаются только при лабораторном подтверждении ВИД
  - 3) иммуномодуляторы (как правило) не используются в виде монотерапии, а являются составной частью комплексного лечения
  - 4) иммуномодуляторы назначаются после проведения курса антибиотикотерапии
  - 5) иммуномодуляторы целесообразно назначать параллельно с лечением антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми препаратами
- 72.** Пациенту, инфицированному *M.tuberculosis*, выполнили туберкулиновую пробу. Какие клетки инфильтрируют кожу через 48 часов в месте проведения пробы?
- 1) эозинофилы
  - 2) Т-хелперы
  - 3) В-лимфоциты
  - 4) макрофаги
  - 5) тучные клетки
- 73.** Какие клетки крови в наибольшей мере подвержены иммуносупрессивному действию глюкокортикоидов?
- 1) нейтрофилы
  - 2) эритроциты

- 3) тромбоциты
  - 4) лимфоциты
  - 5) макрофаги
- 74.** Какой первичный иммунодефицит встречается наиболее часто в европейской популяции?
- 1) болезнь Брутона
  - 2) общий переменный иммунодефицит
  - 3) селективный дефицит IgA
  - 4) тяжёлый комбинированный иммунодефицит
  - 5) хроническая гранулематозная болезнь
- 75.** Какой вариант иммунограммы подходит для здорового новорожденного ребенка?
- 1) IgG – 12,0 г/л, IgM – 2,1 г/л, IgA – 3,5 г/л
  - 2) IgG – 12,0 г/л, IgM – 0,1 г/л, IgA – 3,5 г/л
  - 3) IgG – 12,0 г/л, IgM – 0,1 г/л, IgA – 0,1 г/л
  - 4) IgG – 0,3 г/л, IgM – 0,1 г/л, IgA – 0,1 г/л
- 76.** Антигенпрезентирующие клетки, активирующие Т-хелперы, обязательно экспрессируют на своей поверхности:
- 1) Ig E
  - 2)  $\square$ -интерферон
  - 3) MHC-I
  - 4) MHC-II
  - 5) Fc $\square$ R2
- 77.** Какой из перечисленных механизмов объясняет связь между воспалением в миокарде и инфекцией, вызванной  $\square$ -гемолитическим стрептококком:
- 1) стрептококковый антиген индуцирует появление антител, перекрестно реагирующих с миокардом
  - 2) стрептококк вызывает поликлональную активацию В-клеток
  - 3) стрептококковый антиген связывает IgE на поверхности кардиомиоцитов и блокирует кальциевые каналы
  - 4) стрептококки фагоцитируются нейтрофилами, что приводит к высвобождению ферментов, поражающих стенки капилляров в миокарде
- 78.** Укажите первичные иммунодефициты, сцепленные с полом:
- 1) агаммаглобулинемия Брутона
  - 2) синдром Вискотта-Олдрича
  - 3) синдром Ди-Джоржи
  - 4) хроническая гранулематозная болезнь
  - 5) тяжёлый комбинированный иммунодефицит
- 79.** Какие клетки продуцируют цитокины?
- 1) лимфоциты
  - 2) моноциты
  - 3) эозинофилы
  - 4) нейтрофилы
- 80.** В каком возрасте концентрация IgG у детей такая же, как у взрослых:
- 1) в период новорожденности
  - 2) в возрасте 3-6 месяцев

- 3) в возрасте 1-3 года
  - 4) в возрасте 5-6 лет
  - 5) в возрасте 6-12 лет
- 81.** Против каких инфекций новорожденный ребенок имеет высокий титр антител?
- 1) вируса гриппа А2
  - 2) вируса полиомиелита
  - 3) токсинов дифтерийной палочки
  - 4) токсинов столбняка
  - 5) кишечной палочки
- 82.** В каком возрасте концентрация Ig A у детей такая же, как у взрослых:
- 1) в период новорожденности
  - 2) в возрасте 3-6 месяцев
  - 3) в возрасте 1-3 года
  - 4) в возрасте 4-9 лет
  - 5) в возрасте 10-15 лет
- 83.** Морфофункциональные особенности тимуса у лиц пожилого возраста:
- 1) происходит гиперплазия коры тимуса
  - 2) утрачиваются эпителиальные и лимфоидные клетки
  - 3) повышается пропускная способность для лимфоцитов
  - 4) снижается секреция тимулина
  - 5) снижается продукция белков острой фазы воспаления
- 84.** Особенности иммунного ответа у лиц пожилого возраста:
- 1) снижена численность Т-лимфоцитов
  - 2) снижена численность В-лимфоцитов и НК-клеток
  - 3) повышена активность фагоцитов
  - 4) повышена концентрация IgA
  - 5) определяется повышенный титр аутоантител
- 85.** Изменения иммунного статуса у лиц пожилого возраста создают предрасположенность к:
- 1) ожирению
  - 2) аутоиммунным процессам
  - 3) опухолевому росту
  - 4) аллергическим заболеваниям
- 86.** Решающую роль в предотвращении иммунной реакции отторжения плода во время беременности играют:
- 1) барьерная функция трофобласта
  - 2) отсутствие на трофобласте свободных для распознавания HLA антигенов матери и плода
  - 3) синтез в матке и плаценте блокирующих антител против HLA-антигенов на клетках эмбриона и плаценты
  - 4) фетальные антигены (фетопротеины)
  - 5) эстрогены
- 87.** При нормально протекающей беременности в крови у женщины наблюдается:
- 1) активация макрофагов
  - 2) снижение уровня Ig G

- 3) умеренное увеличение уровня IgA и IgM
  - 4) угнетение функции нейтрофилов
- 88.** В развитии аллергии на лекарства участвуют:
- 1) IgE - зависимые реакции
  - 2) цитотоксические реакции
  - 3) Т-клеточные реакции
  - 4) иммунокомплексные реакции
- 89.** Псевдоаллергические реакции на лекарства могут вызываться:
- 1) нестероидными противовоспалительными препаратами
  - 2) местными анестетиками
  - 3) рентгеноконтрастными веществами
  - 4) плазмозамещающими декстриновыми растворами
  - 5) антисыворотками
- 90.** Перекрестные аллергические реакции на лекарства возникают вследствие:
- 1) повышенной чувствительности к химическим веществам, имеющим схожую структуру
  - 2) подкожного введения препарата
  - 3) одновременного введения более 2-х препаратов
  - 4) введения больших доз
- 91.** Клиническими проявлениями лекарственной аллергии могут быть:
- 1) эритремия
  - 2) ревматический кардит
  - 3) панкреатиты
  - 4) гепатиты
  - 5) гломерулонефриты
- 92.** Самый надежный способ предотвращения поствакцинальных реакций у аллергиков:
- 1) не вакцинировать
  - 2) предварительно провести аллергообследование (лабораторные и кожные тесты) с данной вакциной и куриным белком
  - 3) назначить диету
  - 4) предварительно ввести антигистаминные и глюкокортикоиды
  - 5) вводить вакцину малыми дозами
- 93.** Высыпания на коже в сочетании с эозинофилией в анализе крови с большей вероятностью указывают на наличие:
- 1) паразитарных инвазий
  - 2) аутоиммунных заболеваний
  - 3) лекарственной аллергии
  - 4) стафилококковых инфекций
- 94.** Лабораторное обследование больного на лекарственную аллергию необходимо:
- 1) при наличии в анамнезе шока на неизвестный препарат
  - 2) при аллергических поражениях кожи и необходимости применения потенциально аллергенных препаратов
  - 3) при подозрениях на висцеральные формы лекарственной аллергии
  - 4) при неясных случаях для диагностики

- 95.** Для купирования проявлений лекарственной аллергии (крапивницы, дерматита и др.) необходимо:
- 1) ввести хлористый кальций внутривенно
  - 2) назначить перорально димедрол
  - 3) провести десенсибилизацию
  - 4) ввести антигистаминный препарат в/м и преднизолон
  - 5) вызвать аллерголога

**Ответы:**

<b>61</b> - 3	<b>79</b> - 1, 2, 3, 4
<b>62</b> - 2, 4	<b>80</b> - 1, 4, 5
<b>63</b> - 2, 3, 4	<b>81</b> - 1, 2, 3, 4
<b>64</b> - 1, 4	<b>82</b> - 5
<b>65</b> - 2, 4	<b>83</b> - 2, 4
<b>66</b> - 1, 2	<b>84</b> - 1, 3, 4, 5
<b>67</b> - 1, 3, 4	<b>85</b> - 2, 3
<b>68</b> - 1, 2, 4, 5	<b>86</b> - 1, 2, 3, 4
<b>69</b> - 2, 3, 5	<b>87</b> - 2, 3, 4
<b>70</b> - 1, 2, 4, 5	<b>88</b> - 1, 2, 3, 4
<b>71</b> - 1, 3, 5	<b>89</b> - 1, 2, 3, 4
<b>72</b> - 2, 4	<b>90</b> - 1
<b>73</b> - 1, 4	<b>91</b> - 2, 3, 4, 5
<b>74</b> - 3	<b>92</b> - 1
<b>75</b> - 3	<b>93</b> - 1, 3
<b>76</b> - 3, 4	<b>94</b> - 1, 2, 3, 4
<b>77</b> - 1	<b>95</b> - 4
<b>78</b> - 1, 2	

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.

### ОСНОВНАЯ

1. Андрейчин М.А. Клиническая иммунология и аллергология / М.А. Андрейчин, В.В. Чопьяк, И.Я. Хозяйственный. - Тернополь: Укрмедкнига, 2005. - 372 с.
2. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев - К: Феникс, 2009. - 524 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. М. Дранника.- К.: Здоровье, 2006. - 888 с.
4. Лаповець Л.Е. Руководство по лабораторной иммунологии / Л.Е. Лаповець, Б.Д. Луцик, Б. Лебедь. - Львов, 2008. - 268 с.
5. Чопьяк В.В. Лекции по клинической иммунологии для практических врачей / В.В. Чопьяк, Г.А. Потемкина, А.М. Гаврилюк - Львов: Издательство ЛНМУ имени Даниила Галицкого, 2010. - 222 с.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Одесса: «Астро-Принт», 1999. – 603 с.
2. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция / П.Е. Игнатов. – М.: Время, 2002. – 352 с.
3. Иммунодефицитные состояния / Под ред. проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлин. – СПб: «Фолиант», 2000. – 268 с.
4. Лебедев К.А. Иммунограма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
5. Маслянюк Р.П. Основи імунобіології / Р.П. Маслянюк. – Львів: Вертикаль, 1999. – 472 с.
6. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии / А.Н. Маянский. – Нижний Новгород: «НГМА», 2003. – 272 с.
7. Пархоменко Л.К. Ювенологія: практикум з підліткової медицини / Л.К. Пархоменко. – Харків: «Факт», 2004. – 715 с.
8. Ревякина В.А. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда / В.А. Ревякина, О.К. Нетребенко. – К.: Реклама-Принт, 2005. – 239 с.
9. Румянцев А.Г. Клиническая трансфизиология / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 575 с.
10. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов. – М.: Медицина, 2001. – 223 с.
11. Чуклин С.Н. Интерлейкины / С.Н. Чуклин, А.А. Переяслов. – Львов: Лига-пресс, 2005. – 480 с.