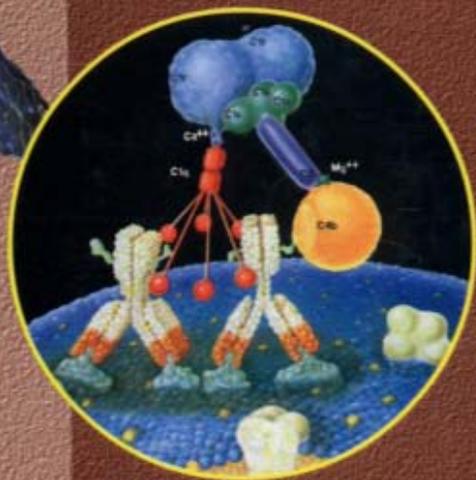


Г. Н. ДРАННИК

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ



Г. Н. Дранник

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОЛОГИЯ
И
АЛЛЕРГОЛОГИЯ**

Одесса
«АстроПринт»
1999

*Моим слушателям,
которые вдохновляли меня,
и моей семье, которая, я надеюсь,
все еще любит меня*

Автор с удовольствием выражает свою искреннюю благодарность сотрудникам кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом детской клинической иммунологии и аллергологии НМУ и сотрудникам лаборатории иммунологии Института урологии и нефрологии АМН Украины **В. Е. Казмирук, Т. С. Монга, А. И. Курченко, А. А. Наконечной, Е. В. Свидро, Г. В. Федорук, И. Ю. Муратовой** за помощь в подготовке отдельных разделов рукописи, а также за моральную поддержку в период работы над книгой. Особая благодарность автора **Р. Е. Сухину, Н. В. Михайленко, Я. В. Пивовару** за огромную техническую помощь, оказанную на всех этапах работы над рукописью.

Автор выражает искреннюю признательность Институту иммунологических исследований Новой Англии, США (директор проф. **Л. ДуБаски**) за помощь, оказанную в подготовке и издании книги.

Author sincerity thanks the Immunology Research Institute of New England (I. R. I. N. E.), U. S. A. (director prof. **L. DuBuske**) for assistance rendered in preparation and publishing of the book.

Автор благодарит фирмы "Биотехнолог", "Solvay Pharma", "Glaxo Wellcome", "Novartis", "Mucos Pharma", "Pierre-Fabre Medicament", "Lek", "Polfa-Grodzisk", "Teva", "Shering-Plough" за спонсорскую помощь.



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ

allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	11
Часть первая. ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ	
Глава 1. Основные задачи и проблемы клинической иммунологии.....	13
Глава 2. Врожденный неспецифический (естественный) иммунитет.....	18
Глава 3. Система комплемента.....	31
3.1. Классический путь активации системы комплемента.....	32
3.2. Альтернативный путь активации системы комплемента.....	35
3.3. Биологические последствия активации системы комплемента.....	37
Глава 4. Антигены.....	43
Глава 5. Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет.....	48
5.1. Основные сведения о структуре и функции специфического (адаптивного) иммунитета.....	50
5.1.1. Созревание Т- и В-лимфоцитов.....	52
5.1.2. Отбор (селекция) лимфоцитарного набора (репертуара); отбор лимфоцитов, не реагирующих на собственные (self) антигены. Создание толерантности.....	54
5.2. Т-лимфоциты.....	56
5.2.1. Апоптоз.....	69
5.2.2. Т-лимфоциты-супрессоры.....	72
5.3. В-лимфоциты.....	73
5.3.1. Т-независимая продукция антител.....	75
5.3.2. Т-зависимая продукция антител.....	76
5.4. Дифференцировка Т-лимфоцитов.....	78
5.5. Дифференцировка В-лимфоцитов.....	80
Глава 6. Иммуноглобулины.....	81
6.1. Иммуноглобулин М.....	85
6.2. Иммуноглобулин G.....	87
6.3. Иммуноглобулин А.....	88

6.4. Иммуноглобулин E.....	89
6.5. Иммуноглобулин D.....	91
Глава 7. Иммунные комплексы	91
Глава 8. Цитокины — регуляторы и эффекторы иммунной системы	96
8.1. Интерлейкины.....	98
8.2. Ростовые факторы.....	101
8.3. Опухольнекротизирующие факторы.....	102
8.4. Хемокины.....	103
8.5. Краткая характеристика наиболее важных хемокинов.....	104
Глава 9. Интерфероны	106
Глава 10. Молекулы клеточной адгезии (адгезивные молекулы)	108
Глава 11. Иммунная система слизистых оболочек	111
11.1. Лимфоидная ткань, ассоциированная с желудком и кишечником.....	113
11.2. Миграция лимфоцитов при развитии иммунного ответа в области слизистых оболочек.....	119
11.3. Толерантность, индуцируемая введением антигена per os.....	121
11.4. Секреция IgA.....	122
11.5. Транспорт секреторного IgA.....	124
11.6. Функциональное значение секреторного IgA.....	124
11.7. Гамма-, дельта-Т-лимфоциты.....	125
Глава 12. Главный комплекс гистосовместимости: структура и функции	127
12.1. Взаимосвязь антигенов системы HLA с предрасположенностью к за- болеваниям.....	140
12.2. Определение HLA-фенотипа.....	142

Часть вторая. ИММУНОПАТОЛОГИЯ

Раздел I. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ	147
Глава 13. Первичные иммунодефициты	148
13.1. Дефицит гуморального (B-звена) иммунитета.....	149
13.2. Дефицит клеточного (T-звена) иммунитета.....	152
13.3. Комбинированные T- и B-иммунодефициты.....	153
13.4. Дефицит системы фагоцитов.....	155
13.5. Взаимосвязи между видом иммунодефицита, возбудителем и клиниче- скими проявлениями.....	158
13.6. Дефицит компонентов системы комплемента.....	160
13.6.1. Врожденный ангионевротический отек.....	162
13.6.2. Приобретенный ангионевротический отек.....	164
13.6.3. Лечение и профилактика врожденного ангионевротического отека.....	166
Глава 14. Вторичные иммунодефициты	166
14.1. Классификация вторичных иммунодефицитов.....	168
14.2. Причины развития вторичных иммунодефицитов.....	169

14.3. Признаки, позволяющие заподозрить наличие иммунодефицита.....	172
14.4. План иммуно-лабораторного обследования.....	174
Глава 15. Резюме к главам о первичных и вторичных иммунодефицитах.....	177
15.1. Нарушения гуморального иммунитета.....	177
15.2. Нарушения клеточного иммунитета.....	180
15.3. Врожденный и приобретенный дефицит компонентов комплемента.....	182
15.4. Нарушения системы фагоцитоза.....	185
Глава 16. Взаимосвязи нервной, иммунной и эндокринной систем (нейро- иммуноэндокринология).....	186
Глава 17. Экологический иммунодефицит.....	189
Глава 18. Синдром повышенной утомляемости.....	191
Глава 19. Синдром хронической усталости.....	193
Глава 20. Иммунитет и инфекция.....	202
20.1. Врожденный неспецифический иммунитет.....	204
20.2. Специфический адаптивный иммунитет.....	207
20.3. Вирусы и иммунный ответ.....	209
20.4. Прямое действие вирусов.....	213
20.5. Механизмы уклонения вирусов от иммунной реакции.....	214
20.6. Повреждения, вызванные иммунным ответом на вирусную инфекцию ...	216
20.7. Бактерии и иммунный ответ.....	218
20.8. Механизмы уклонения бактерий от иммунной защиты.....	220
20.9. Повреждения, вызванные иммунным ответом на бактериальную инфекцию.....	221
Глава 21. Аутоиммунные заболевания.....	224
21.1. Системная красная волчанка.....	238
21.2. Тяжелая миастения.....	251
21.3. Рассеянный множественный склероз.....	255
21.4. Ревматоидный артрит.....	263
Глава 22. Трансплантационный иммунитет.....	278
22.1. Селекция пары донор — реципиент.....	278
22.2. Механизмы отторжения аллотрансплантата.....	282
22.3. Иммунологический мониторинг реципиента после трансплантации.....	286
22.4. Иммуносупрессивная терапия при аллотрансплантации.....	287
22.4.1. Неадекватная иммуносупрессия и инфекционные осложнения у реципиентов аллотрансплантата.....	289
Глава 23. Иммунология опухолей.....	290
23.1. Опухольассоциированные антигены.....	292
23.2. Особенности иммунотерапии больных с онкопатологией.....	293
23.2.1. Собственно иммунотерапия опухолей.....	293
Глава 24. Иммунология репродукции.....	294
24.1. Особенности системных и местных иммунных реакций при беременности ...	294

24.2. Значение иммунологических факторов в развитии бесплодия.....	300
24.2.1. Вторичный иммунодефицит у женщины как один из факторов риска бездетности в семье.....	302
24.2.2. Местный иммунный конфликт, обусловленный антигаметным иммунитетом.....	304
24.2.2.1. Антиспермальные антитела и их функциональные особенности.....	306
24.2.2.2. Аутоиммунитет к женским половым клеткам.....	308
24.2.3. Роль антифосфолипидных антител в патогенезе спонтанных абортсв.....	309
24.3. Относительное бесплодие. Роль иммуногенетических особенностей супругов при бесплодии в браке.....	311
24.3.1. Механизмы изосенсибилизации, их взаимосвязь с HLA и TLX ...	313
24.4. Методы лечения бесплодия в браке при повышенной гистосовместимости супругов по HLA.....	315
24.5. Иммунологические механизмы нарушения внутриутробного развития вследствие несовместимости супругов по системе Rh-антигенов.....	316
24.5.1. Конфликт по антигенам системы ABO между матерью и плодом ...	318
24.5.2. Тромбоцитопения новорожденных.....	320
Глава 25. Иммуотропные препараты.....	320
25.1. Продукты физиологического (биологического) происхождения.....	322
25.2. Продукты микробного происхождения.....	335
25.3. Синтетические иммуотропные препараты.....	347,
25.4. Витамины, витаминные препараты и антиоксидантные комплексы.....	351
25.5. Растительные препараты.....	362
25.6. Иммуносупрессоры.....	365
25.7. Интерфероны.....	375
25.8. Энтеросорбенты.....	382
25.9. Некоторые рекомендации по принципам применения иммуотропных препаратов.....	390
Раздел II. АЛЛЕРГОЛОГИЯ.....	392
Глава 26. Механизмы развития аллергических реакций.....	392
Глава 27. Аллергены.....	406
27.1. Неинфекционные аллергены.....	406
27.1.1. Пыльцевые аллергены.....	406
27.1.2. Пищевые аллергены.....	407
27.1.3. Бытовые аллергены.....	410
27.1.4. Эпидермальные аллергены.....	410
27.1.5. Инсектные аллергены.....	411
27.1.6. Лекарственные аллергены.....	412
27.1.7. Промышленные аллергены.....	412
27.2. Инфекционные аллергены.....	412
27.2.1. Бактериальные аллергены.....	412
27.2.2. Вирусные аллергены.....	412
27.2.3. Аллергены грибов.....	413
27.2.4. Аллергены гельминтов.....	413

Глава 28. Факторы, способствующие развитию аллергии	413
Глава 29. Общие вопросы диагностики аллергических заболеваний	416
Глава 30. Гистамин и антигистаминные препараты	423
Глава 31. Лекарственная аллергия	433
31.1. Аллергия к пенициллину.....	446
31.2. Аллергия к йодсодержащим радиоcontrastным веществам.....	456
31.3. Аллергия к аспирину и нестероидным противовоспалительным препаратам.....	459
31.4. Аллергия к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.....	462
31.5. Аллергия к бета-блокаторам.....	463
31.6. Аллергия к мышечным релаксантам.....	465
Глава 32. Бронхиальная астма	467
32.1. Клиника.....	469
32.2. Факторы риска.....	469
32.3. Иммунные механизмы развития бронхиальной астмы.....	472
32.4. Патоморфология.....	475
32.5. Классификация и диагностика.....	475
32.6. Определение тяжести бронхиальной астмы.....	484
32.7. Профилактика.....	485
32.8. Лечение.....	486
32.8.1. Ступенчатый подход к фармакотерапии.....	492
32.8.2. Способы введения лекарственных средств.....	494
Глава 33. Анафилактический шок	502
33.1. Патоморфология.....	503
33.2. Патогенез.....	503
33.3. Клиника и лечение.....	506
33.4. Анафилактические реакции на введение аллергенных экстрактов при кожном тестировании и проведении специфической иммунотерапии.....	519
33.5. Анафилактические реакции на пищевые продукты.....	522
Глава 34. Поллиноз	524
34.1. Патогенез.....	528
34.2. Клиническая картина.....	529
34.3. Диагностика.....	532
Глава 35. Ринит	533
35.1. Определение и классификация ринитов.....	534
35.2. Патогенез.....	535
35.3. Клиника.....	535
35.4. Диагностика.....	537
35.5. Лечение.....	538
35.5.1. Элиминация (удаление) пыльцевых аллергенов.....	538
35.5.2. Фармакотерапия.....	538

Глава 36. Специфическая иммунотерапия.....	545
Глава 37. Крапивница и ангионевротический отек.....	552
37.1. Патогенез и классификация.....	553
37.2. Острые крапивница и ангионевротический отек.....	556
37.3. Хронические крапивница и ангионевротический отек.....	557
37.4. Диагностика и лечение.....	562
Глава 38. Механизмы противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов .	568
38.1. Рецепторы к глюкокортикоидам.....	568
38.2. Усиление транскрипции противовоспалительных генов.....	572
38.3. Подавление транскрипции провоспалительных генов.....	572
38.4. Влияние ингаляционных кортикостероидов на функцию клеток-мишеней в дыхательных путях.....	574
38.5. Тканевая гиперреактивность.....	577
38.6. Фармакокинетика ингаляционных кортикостероидов и возможности снижения их системного действия.....	577
38.7. Механизмы резистентности к глюкокортикоидам.....	578
38.7.1. Первичная стероидная резистентность.....	578
38.7.2. Вторичная стероидная резистентность.....	580
38.8. Современные тенденции в тактике использования ингаляционных кортикостероидов.....	580
Краткий словарь иммунологических терминов.....	586
Список рекомендуемой литературы.....	602

ПРЕДИСЛОВИЕ

Иммунология сегодня представляет собой бурно развивающуюся дисциплину, в которой за последние годы накоплено огромное количество фактов, позволяющих по-новому взглянуть на многие проблемы в биологии и медицине. Накопление новых знаний подчас идет так быстро, что даже ученым-иммунологам трудно уследить за ними. Клиническая иммунология представляет собой прикладную дисциплину, которая, используя достижения фундаментальной иммунологии, позволяет добиться лучшего понимания механизмов болезней человека, улучшить их диагностику и лечение. В настоящее время установлено, что в патогенезе огромного числа болезней принимают участие иммунные механизмы, вот почему базисные иммунологические знания нужны не только клиническому иммунологу, но и фактически всем врачам, занимающимся лечебной практикой. Сегодня ни у кого нет сомнений, что иммунология вносит и будет вносить существенный вклад в решение многих задач здравоохранения.

Становление клинической иммунологии как самостоятельной дисциплины, возрастающее понимание ее важной роли во многих областях медицины поставило вопрос о необходимости ее преподавания студентам и практикующим врачам. В Украине и в бывшем СССР было издано несколько хороших учебников, освещающих общие вопросы иммунологии, однако учебника (или хотя бы учебного пособия) по клинической иммунологии для высших медицинских учебных заведений, который можно было бы использовать в учебном процессе, к сожалению, пока нет. Настоящая книга — попытка заполнить пустующую нишу. При ее написании автор основывался на собственном опыте чтения лекций врачам лечебного профиля в период с 1987 по 1994 гг., а с 1994 г. — на опыте преподавания дисциплины на первой в Украине кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом детской клинической иммунологии. Материал, представленный в книге, освещает

щает основные вопросы программы по курсу клинической иммунологии и аллергологии (1998) и состоит из двух частей — в первой части изложены общие вопросы иммунологии и аллергологии, во второй — прикладные.

В общей части даны базовые знания, без которых сегодня невозможно понять сложный механизм функционирования иммунной системы и ее роль в развитии иммунозависимых патологий. В доступной форме приведены современные данные, касающиеся: 1) строения и функции главного комплекса гистосовместимости (система HLA), его роли в иммунном ответе; 2) механизмов распознавания чужеродных антигенов с участием Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-киллеров/супрессоров; 3) цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул; 4) факторов врожденного неспецифического иммунитета; 5) созревания Т- и В-лимфоцитов и роли антигенраспознающих рецепторов в реализации их функции; 6) строения и функции иммуноглобулинов; 7) структуры и особенностей иммунной системы слизистых оболочек; 8) особенностей механизмов IgE-опосредованных аллергических реакций немедленного типа.

В специальной прикладной части рассматриваются: 1) первичные и вторичные иммунодефициты; 2) инфекция и иммунитет; 3) взаимосвязь между нервной, иммунной и эндокринной системами; 4) синдром быстрой утомляемости и синдром хронической усталости; 5) аутоиммунные заболевания; 6) трансплантационный иммунитет; 7) иммунология опухолей; 8) иммунология репродукции; 9) общие вопросы развития и диагностики аллергических заболеваний; 10) лекарственная аллергия; 11) анафилактический шок; 12) бронхиальная астма; 13) врожденный и аллергический ангионевротический отек; 14) крапивница; 15) антигистаминные препараты первого и второго поколения; 16) классификация иммулотропных препаратов и некоторые рекомендации по их применению; 17) поллинозы; 18) риниты; 19) механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов.

Поскольку при изложении материала уже с первых страниц используются иммунологические термины, которые могут затруднить восприятие материала непосвященным читателем, книга снабжена кратким толковым словарем иммунологических терминов.

Автор с благодарностью примет все замечания и рекомендации по улучшению содержания книги.

ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ И ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Благодаря исключительным успехам в области фундаментальной иммунологии за прошедшие 30—40 лет во всем мире в последнее время резко возросло понимание важной роли клинической иммунологии как самостоятельной научной и практической дисциплины.

На сегодняшний день в большинстве экономически развитых стран определено место клинической иммунологии в системе охраны здоровья. Интенсивное развитие в этих странах клинической иммунологии, существование системы подготовки кадров — клинических иммунологов, высокий уровень образования позволяют решать огромное количество вопросов, важных для клинической практики, легко внедрять достижения клинической иммунологии в клиниках любого профиля.

В странах с высокоразвитой промышленностью постоянно растет количество иммунозависимых и аллергических заболеваний.

По прогнозам ВОЗ, в XXI веке аллергические и иммунодефицитные заболевания и состояния по распространенности выйдут на первое место.

Принято считать, что наиболее подверженным развитию иммунозависимых заболеваний является городское население.

К основным причинам роста иммунозависимых заболеваний и состояний относятся: экологические загрязнения, полипрагмазия, применение вакцин и сывороток, стрессовые ситуации, курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков, ВИЧ-инфекция. Таким образом, вполне очевидно, что роль клинической иммунологии будет постоянно возрастать.

В 1993 г. в Украине в номенклатуру врачебных специальностей впервые были включены специальности "врач-клинический иммунолог", "врач-педиатр иммунолог" и "врач-лаборант иммунолог".

Согласно общепринятому на сегодня определению, **клиническая иммунология** — это клиническая и лабораторная дисциплина, которая за-

нимается обследованием, диагностикой и лечением больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающимися в результате нарушения иммунных механизмов, а также теми случаями, когда иммунологические манипуляции являются важной частью терапии и/или профилактики (коммюнике экспертов ВОЗ, МСИО, МААКИ, 1993).

Выделяют четыре основные группы заболеваний, являющиеся прерогативой клинической иммунологии:

1. Связанные со снижением функции иммунной системы — генетически обусловленным или приобретенным (так называемые иммунодефициты, в том числе СПИД);

2. Развивающиеся в результате того, что специфические антитела и/или сенсibilизированные лимфоциты непосредственно сами или с помощью разных ассоциированных эффекторных систем приводят к повреждению тканей хозяина (аллергия и аутоиммунитет);

3. Случаи, когда повреждение тканей хозяина может быть результатом действия иммунной системы при защите хозяина против микроорганизмов (инфекция и иммуитет) или при отторжении органов и клеток;

4. Заболевания, лечение которых включает применение иммуногенетики и иммунотропной терапии.

Клинический иммунолог — это врач, который имеет базовое образование, как правило, по внутренним болезням (для взрослого населения) или по педиатрии (для детей). Кроме базового последипломного образования, такой врач проходит специальное обучение, длительность которого в большинстве случаев составляет не менее 2 лет.

У врача-лаборанта иммунолога (или иммунопатолога) базовое образование может быть не только медицинским, но и биологическим. Длительность специального образования в этом случае составляет не менее 3 лет.

Таким образом, по специальности "клиническая иммунология" нужны не менее двух видов специалистов:

1) врачи, работающие с пациентами и непосредственно курирующие их (для взрослого и детского населения);

2) врачи, работающие в лаборатории.

Эти специалисты работают в тесном контакте с врачами другой врачебной специализации в зависимости от профиля заболевания (например с ревматологом при лечении ревматоидного артрита, с дерматовенерологом — при иммунозависимых кожных заболеваниях, хирургом, урологом, офтальмологом и т. д.); назовем такого специалиста "врач лечебного профиля, который проявляет интерес к иммунологии". В идеальном варианте все три врача обязаны работать рядом, а врач-лаборант-иммунолог и клинический иммунолог, кроме того, обя-

заны быть взаимозаменяемыми и в диагностическом и, желательном, в лечебном процессе.

Таким образом, **клиническая иммунология** — это дисциплина, которая базируется на достижениях фундаментальной иммунологии и может применяться в разных областях медицины, и в которой лабораторный компонент является неотъемлемой частью.

Международный опыт развития клинической иммунологии был изложен в совместном Коммюнике трех международных организаций: иммунологического отдела Всемирной организации здравоохранения, Международного союза иммунологических обществ и Международной ассоциации аллергологии и клинической иммунологии, которое было опубликовано в 1993 г. под названием "Клиническая иммунология: руководство по организации, тренингу и сертификации. Взаимосвязь с аллергологией и другими медицинскими дисциплинами". В этом документе обобщен опыт развития клинической иммунологии и аллергологии более чем в 30 странах и даны рекомендации о возможных путях развития этих дисциплин в тех странах, где они только начинают развиваться. Подчеркивается важность подготовки клинических иммунологов и аллергологов по вопросам фундаментальной и лабораторной иммунологии для формирования у клиницистов соответствующего мышления. Делается вывод, что общей тенденцией в развитии клинической иммунологии и аллергологии является сближение этих практических медицинских специальностей с появлением в будущем единого специалиста — врача иммунолога-аллерголога.

Программа базовых знаний при подготовке клинического иммунолога-аллерголога

1. Знания по иммунной системе:

- анатомия и клеточные элементы;
- механизмы иммунного ответа;
- механизмы гиперчувствительности;
- **цитокины** и иммуномодуляторы;
- иммунорегуляция;
- трансплантационная иммунология;
- онкоиммунология;
- иммунотоксикология;
- иммунотерапия;
- иммунология репродукции.

2. Знание лабораторных методов и умение провести иммунологическое обследование.

Ниже перечисляются основные виды патологий, в диагностике и лечении которых требуется участие клинического иммунолога-аллерголога.

Основные виды патологических состояний, в диагностике и лечении которых необходимо участие клинического иммунолога-аллерголога

1. *Иммунодефициты:*
 - первичные;
 - вторичные;
 - ВИЧ-индуцированные.
2. *Аллергические заболевания (в том числе бронхиальная астма).*
3. *Болезни коллагена и соединительной ткани:*
 - васкулиты;
 - большие коллагенозы;
 - синдром Шегрена;
 - эозинофильный фасциит.
4. *Иммунные эндокринопатии:*
 - тиреоидит;
 - тиреотоксикоз;
 - сахарный диабет I типа (инсулинзависимый);
 - первичная адrenaловая недостаточность;
 - полиэндокринопатия.
5. *Болезни крови:*
 - аутоиммунная гемолитическая анемия;
 - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
 - **пернициозная анемия** (Аддисона-Бирмера анемия);
 - болезни плазматической клетки;
 - амилоидоз.
6. *Болезни нервной системы:*
 - множественный склероз;
 - синдром Гулиана-Барре;
 - тяжелая миастения.
7. *Опухоли иммунной системы:*
 - лимфомы;
 - неоплазия, которая ассоциируется с иммунодефицитом.
8. *Иммуноопосредованная патология кожи.*
9. *Иммуноопосредованная патология почек.*
10. *Иммуноопосредованная патология органов пищеварения.*
11. *Болезни иммунных комплексов.*
12. *Иммунотерапия при злокачественных опухолях.*
13. *Пересадка органов и костного мозга.*

Очень важную роль в правильной оценке иммунного статуса и назначении соответствующей иммунотропной терапии играет специальное иммунологическое обследование больного. Приводим перечень принципиальных лабораторных методов, применяемых сегодня в клинической иммунологии.

Принципиальные лабораторные методы, применяемые в клинической иммунологии и аллергологии

1. *Определение специфических антител к:*
 - микробным антигенам;

- аутоантигенам;
- аллоантигенам;
- аллергенам;

2. Иммунохимические:

- определение цитокинов и их растворимых рецепторов;
- определение иммуноглобулинов, их фрагментов, иммунных комплексов;
- определение продуктов иммунных эффекторных клеток и воспалительных реакций;
- определение компонентов комплемента;
- определение белков острой фазы;
- определение других белков (например, микроглобулин, неоптерин).

3. Клеточные:

- определение популяций и субпопуляций лимфоцитов;
- определение пролиферации *in vitro*, продукции Ig;
- определение функциональной активности популяций и субпопуляций лимфоцитов;
- определение функциональной активности макрофагов и нейтрофилов;
- определение функциональной активности мастоцитов, базофилов и эозинофилов.

4. Иммуногистологические.

5. Иммуногенетические:

- HLA-типирование (серологическое и ДНК);
- определение аллотипов белка;
- пренатальная диагностика генетически детерминированных расстройств иммунной системы.

Основные задачи учреждений клинической иммунологии:

- выявление ИММУНОЗАВИСИМЫХ и аллергических заболеваний и состояний;
- оценка иммунного статуса;
- лечение иммунозависимых и аллергических заболеваний;
- диспансерное наблюдение за больными с тяжелыми формами иммунозависимой патологии;
- иммунопрофилактика и иммунореабилитация;
- специализированная консультативная помощь лечебным учреждениям;
- методическая работа по учету иммунозависимых и аллергических заболеваний и состояний;
- пропаганда достижений клинической иммунологии и аллергологии среди медицинских работников и популяризация необходимых знаний среди населения;

Отсюда вытекают и основные задачи врача-клинического иммунолога-аллерголога:

- диагностика иммунозависимых и аллергических состояний и заболеваний;

- оценка иммунного статуса;
- лечение больных и профилактика иммунозависимых заболеваний;
- иммунореабилитация;
- организация учета больных, определение потребности в диагностических и лечебных препаратах;
- разработка плана мероприятий по улучшению специализированной помощи больным, направление больных на стационарное лечение, на ВКК и МСЭК;
- изучение распространенности иммунозависимых и аллергических заболеваний;
- определение зависимости возникновения заболеваний от климатических, экологических, социально-экономических особенностей региона и условий жизни.

На протяжении многих миллионов лет существования жизни на Земле природа создала сложную, но надежную систему, получившую название иммунной, или иммунокомпетентной. Основной задачей этой системы является создание условий для того, чтобы конкретный организм, конкретный индивидуум не погибал. Это значит, что под контролем иммунной системы находится функционирование очень многих органов и систем организма. Однако прежде всего было важно, чтобы организм не погибал от инфекционных заболеваний, которые развиваются под влиянием экзогенных инфекционных возбудителей, либо тех, которые населяют организм и относятся к так называемым сапрофитам.

Общую систему иммунитета можно разделить на два больших отдела (части, подсистемы), совместное функционирование которых создает очень мощную, имеющую несколько звеньев, защиту: врожденный неспецифический (естественный) иммунитет (неспецифические факторы естественной резистентности) и приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет.

Глава 2

ВРОЖДЕННЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ (ЕСТЕСТВЕННЫЙ) ИММУНИТЕТ

При возникновении необходимости защитить организм, например при попадании в него инфекционного возбудителя, в первую очередь "в бой" вступают факторы врожденного (естественного) иммунитета.

Что же входит в понятие врожденного неспецифического (естественного) иммунитета, какие факторы и системы?

Это, прежде всего, *механические барьеры и физиологические факторы*, которые препятствуют проникновению инфекционных агентов в организм. К ним относятся неповрежденная кожа, различные секреты, покрывающие эпителиальные клетки и предотвращающие контакт между разнообразными патогенами и организмом. К факторам естественной резистентности можно отнести слюну, слезы, мочу, мокроту и другие жидкие среды организма, которые способствуют выведению микробов. Здесь же и слушающиеся с поверхности кожи клетки эпителия, ворсинки эпителиальных клеток дыхательных путей.

К неспецифическим факторам резистентности можно отнести такие физиологические функции, как чихание, рвота, понос, которые также способствуют элиминации патогенных агентов из организма. Сюда же следует отнести такие физиологические факторы, как температура тела, концентрация кислорода, гормональный баланс. Этот последний фактор имеет большое значение для иммунного ответа. Например увеличение продукции кортикостероидов подавляет воспалительные процессы и снижает резистентность организма к инфекции. Известно, например, что при аутоиммунных заболеваниях или кризах отторжения пересаженных органов под влиянием лечения большими дозами кортикостероидов у пациентов развивается повышенная чувствительность к инфекционным агентам.

Далее можно выделить *химические и биохимические реакции*, подавляющие инфекцию в организме. К факторам неспецифической защиты с таким действием относятся продукты жизнедеятельности слюнных желез, содержащие антимикробные факторы в виде жирных кислот; фермент 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 (моноциты, тканевые макрофаги), гранулоциты — нейтрофилы, эозинофилы, базофилы (периферической крови и тканевые, или тучные клетки), а также киллерные клетки — естественные (ЕК-клетки), просто киллерные (К-) и лимфокинактивированные киллерные клетки (ЛАК-клетки).

Клетки системы мононуклеарных фагоцитов (моноцитарно-макрофагальной системы) выполняют в организме двоякую функцию. С од-

ной стороны, они участвуют в непосредственной защите организма от чужеродных веществ, главным образом за счет фагоцитоза и антителизависимого киллинга. Эти функции моноцитов и тканевых макрофагов реализуются в рамках врожденного неспецифического иммунитета. С другой стороны, клетки моноцитарно-макрофагальной системы способны взаимодействовать с лимфоидными, "включая" и регулируя механизмы специфического адаптивного иммунитета. Эти функции моноцитарно-макрофагальные клетки выполняют за счет способности презентировать (представлять) чужеродный антигенный материал для распознавания Т-лимфоцитам и продуцировать цитокины.

Моноциты периферической крови и тканевые макрофаги происходят из полипотентной стволовой клетки. Попав в кровяное русло, моноциты в течение 2—3 суток расселяются в ткани, где они превращаются в тканевые макрофаги.

Тканевые макрофаги — производные моноцитов

1. Плевральные и перитонеальные макрофаги.
2. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) печени.
3. Альвеолярные макрофаги.
4. Интердигитарные клетки лимфатических узлов.
5. Макрофаги вилочковой железы (тимические).
6. Костномозговые макрофаги.
7. Остеокласты.
8. Синовиальные клетки (тип А).
9. Глиальные макрофаги (микроглиоциты) мозга.
10. Мезангиальные клетки почек.
11. Поддерживающие клетки (клетки Sertoli) яичка.
12. Дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки.
13. Клетки Лангерганса кожи и слизистых оболочек.

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 имму-

ноглобулинов классов А, М, Е и разным субклассам иммуноглобулина G, различным лимфоцитам, гормонам и регуляторным пептидам, а также ко многим компонентам комплемента — C3, C1q, C4b, C5b, C5a. На мембране зрелых макрофагов выявлены различные дифференцировочные **антигены**. Тканевые макрофаги также несут дополнительно **тканеспецифические антигены**.

Тканевые макрофаги обладают локомоторными функциями — *миграцией* и *хемотаксисом*. В отличие от ненаправленной миграции, хемотаксис макрофагов является целенаправленным, а ориентиром, определяющим направление движения, служит хемотаксическое вещество — хемоаттрактант. К хемоаттрактантам относят фрагменты системы комплемента, глобулины сыворотки крови, лимфокины, а также продукты деградации фибрина, коллагена и различных клеток. В процессе миграции тканевых макрофагов в очаг воспаления, последовательное подключение различных хемоаттрактантов обеспечивает перманентность поступления новых макрофагов из сосудистого русла. Факторы, ингибирующие миграцию тканевых макрофагов, задерживают клетки в очаге воспаления. К этим факторам относятся 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 (простагландины, 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 **завершенного 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 заглатывание этого объекта; 5) переваривание, или процессинг, поглощенного объекта. При отсутствии последнего этапа фагоцитоз нарушается и

носит название незавершенного. 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 (межуточное) пространство. Этот процесс называется **экзоцитозом**, он характеризуется повреждением тканей и воспалением.

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

Первый из них — **кислороднезависимый механизм** — включает гидролитические ферменты — протеиназы, катионные белки, лизоцим, который является **мукопептидазой**, способной 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, **опухольнекроти-**

зирующий, 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 противовоспалительных) посвящен специальный раздел книги. Здесь же следует отметить, что цитокины, которые продуцируют макрофаги при встрече с чужеродными агентами, играют важную роль в поддержании резистентности организма.

Метаболические изменения, которые развиваются в клетке, вовлеченной в процесс фагоцитоза, получили название *респираторного взрыва*. Он характеризуется следующими моментами: увеличением потребления кислорода, стимуляцией гексозомонофосфатного шунта, увеличением продукции перекиси водорода, супероксидного аниона и синглетного кислорода. Супероксидный анион является чрезвычайно токсичным для бактерий и тканей, однако он очень нестабилен и под влиянием супероксиддисмутазы быстро превращается в перекись водорода, которая все еще продолжает быть токсичной по отношению к бактериям. Сама же перекись водорода разрушается под действием фермента каталазы. Вещества, реализующие кислородзависимый механизм разрушения микроорганизмов, могут действовать как сами по себе, так и синергически, образуя в конечном итоге гипохлорид, который является одним из наиболее сильных антимикробных агентов.

Процесс фагоцитоза можно наблюдать, например, со стороны нейтрофилов, даже в том случае, если они будут находиться в физиологическом растворе. Однако, если фагоцитирующие клетки поместить в сыворотку или плазму крови, то процесс фагоцитоза естественно усилится. Такое усиление получило название *опсонизации*, а вещества, которые усиливают фагоцитоз, — опсонины. Какие же вещества могут быть опсонинами и усиливать процесс фагоцитоза? Прежде всего, это активированный 3-й компонент комплемента — СЗв. Фагоцитирующие клетки, в частности нейтрофилы и макрофаги, имеют на своей поверхности рецептор к СЗв. Таким образом, если бактерии или какие-то чужеродные частицы имеют на своей поверхности комплемент, в частности активированный СЗв, то это будет способствовать более тесному взаимодействию фагоцитов с такими микроорганизма-

ми 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 макрофаг занимает ключевые позиции во всех формах иммунного ответа: в продукции антител, индукции клеточных иммунных реакций, формировании иммунологической памяти и иммунологической толерантности и вполне оправдывает название "клетки-диспетчера" (И. С. Фрейдлин, 1986). В настоящее время общепризнано, что, захватывая антиген, макрофаг расщепляет и перерабатывает (процессирует) его, а затем презентрует (представляет) иммуногенный фрагмент антигена в виде пептида на своей поверхности вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II (механизмы распознавания будут рассмотрены в следующих главах). Только при таких условиях антиген будет распознан Т-лимфо-

дитами. Процесс переработки антигена макрофагами и другими антигенпредставляющими клетками получил название *процессинга*.

Наряду с моноцитами и тканевыми макрофагами, в реализации клеточных реакций врожденного иммунитета принимают участие гранулоциты. Эти клетки играют первостепенную роль в процессах иммунного воспаления, повреждения тканей, а также фагоцитоза.

Гранулоциты — это полиморфноядерные лейкоциты, циркулирующие в крови и возникающие, как и моноцитарно-макрофагальные клетки, из миелоидной стволовой клетки в костном мозге. Различают три типа гранулоцитов — нейтрофильные, эозинофильные и базофильные.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) составляют наибольшую часть популяции полиморфноядерных лейкоцитов. Основные функции нейтрофилов — хемотаксис, фагоцитоз и секреция. Для выполнения этих функций имеются многочисленные ферменты, локализованные в специфических гранулах. Под влиянием фагоцитированных частиц или клеток, агрегированных иммуноглобулинов, иммунных комплексов, компонентов комплемента, лектинов и других митогенов происходит активация нейтрофилов. Активированные нейтрофилы являются продуцентами ферментов, ответственных за непосредственное повреждение тканей при иммунных воспалительных процессах. Участие нейтрофилов в патогенезе острого воспаления обусловлено следующими основными причинами: 1) богатым набором цитотоксических факторов; 2) высокой чувствительностью ко всевозможным локальным изменениям гомеостаза; 3) способностью, накапливаясь в очагах поражения, инициировать цепную реакцию с выделением цитотоксических веществ и созданием локального перевеса в балансе эффектор-ингибитор; 4) появлением при секреции нейтрофилов биологически активных веществ, активирующих предшественники медиаторов воспаления (эндогенные флогены). Так, выделившиеся в окружающее пространство из нейтрофильных гранул нейтральные протеазы способны активировать калликреин-кининовую, свертывающую и противосвертывающую системы крови, а также оказывать непосредственное повреждающее воздействие на структурные белки окружающих тканей. Нейтрофилы также принимают участие в реализации иммунокомплексного повреждения тканей и в антителозависимых цитотоксических реакциях.

Эозинофильные гранулоциты (эозинофилы) помогают организму избавиться от крупных паразитов типа гельминтов, которые физически не могут быть фагоцитированы. Эти клетки крови, как и нейтрофилы, относятся к полиморфноядерным лейкоцитам, но отличаются от них тем, что содержат в цитоплазме специальные гранулы. Способ-

ность гранул интенсивно окрашиваться кислыми красителями придает эозинофилам характерный вид при микроскопии. Гранулы состоят из ядра и матрикса. В ядре содержится основной белок эозинофилов, а в матриксе — катионные белки и пероксидаза. Кроме того, в гранулах содержатся также арилсульфатаза В, фосфолипаза D и гистаминаза, обладающие противоаллергической активностью. Активированные эозинофилы выделяют в большом количестве лейкотриен С4. Период полужизни эозинофилов в крови человека составляет около 5 ч.

Кроме того, на поверхности эозинофилов имеются рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов классов G и E, а также к активированному C3b, при связывании с которым в этих клетках активируется кислородзависимый метаболизм с выработкой активных метаболитов кислорода. Поскольку большинство гельминтов активируют систему комплемента по альтернативному пути с образованием C3b, это позволяет эозинофилам прикрепляться к поверхности паразитов за счет своего рецептора к C3b. Активируясь таким образом, эозинофилы высвобождают описанные выше защитные факторы и повреждают внедрившийся в организм гельминт. Эозинофилы обладают способностью к хемотаксису и фагоцитозу.

Следующими важными представителями врожденного иммунитета являются базофильные гранулоциты (базофилы) периферической крови и 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 рецепторов для Fc-фрагмента IgE. Вырабатываемые в организме IgE связываются с этими рецепторами и, при последующем попадании в организм специфического антигена, вступают с ним во взаимодействие. Эта

реакция антиген — антитело, происходящая на мембране базофилов обоих типов, приводит к их активации и высвобождению активных компонентов гранул во внеклеточную среду (реакция дегрануляции). Так запускается один из мощнейших защитных механизмов — *реакция гиперчувствительности немедленного типа*. В результате дегрануляции тканевых базофилов нарушается сосудисто-тканевая проницаемость с выходом из сосудистого русла через образовавшиеся в микрососудах "поры" форменных (клеточных) элементов и жидкой части крови, что приводит к появлению отека, гиперемии кожи, а также к возникновению зуда и боли. Есть данные, что тканевые базофилы способствуют стимуляции или торможению процессов свертывания крови, фибринолизу, запуску калликреин-кининовой системы, а также активации тромбоцитов за счет продукции специфического фактора.

Фактор, активирующий тромбоциты, относится к группе медиаторов аллергических реакций немедленного типа. Наиболее изученным свойством этого фактора, продуцируемого, помимо базофилов, нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами и эндотелиальными клетками сосудов легких, является его способность вызывать агрегацию тромбоцитов с последующим высвобождением из них серотонина. Кроме этого фактора, агрегации тромбоцитов могут содействовать метаболиты арахидоновой кислоты, в частности тромбоксан В₂. Активация и аккумуляция тромбоцитов являются существенными компонентами аллергических реакций и процессов иммунного воспаления.

Еще одну группу клеточных факторов, имеющих большое значение в механизме естественного иммунитета, составляют *киллерные клетки*. К ним относятся естественные киллерные (ЕК-клетки); просто киллерные (К-клетки) и лимфокинактивированные киллерные (ЛАК-клетки).

Общей особенностью ЕК- и К-клеток является способность лизировать клетки-мишени без предварительной сенсibilизации, что отличает их от цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров. Морфологически естественные киллерные клетки большого размера, с зернистостью и низкой плотностью, на основании чего их относят к большим гранулярным лимфоцитам (БГЛ).

Клетками-мишенями для ЕК-клеток являются практически все ядросодержащие клетки, однако наибольшую активность ЕК-клетки проявляют по отношению к опухолевым и пораженным вирусом клеткам. Так как для разрушения клеток-мишеней ЕК-клеткам не требуется участия антител и присутствия комплемента, то этот тип цитолиза получил название *спонтанной клеточно-опосредованной цитотоксичности* (СКЛ).

ЕК-клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы к интерферону и интерлейкину-2 (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 аппарат, 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, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), лимфотоксин. Позитивная регуляция ЕК-клеточной активности осуществляется интерфероном и ИЛ-2, а негативная — простагландином E₂, сывороточными ингибиторами протеиназы.

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 киллингингибирующие рецепторы (КИР), которые, связываясь с соответствующим лигандом на поверхности клетки-мишени, не позволяют разрушить последнюю. Таким лигандом для всех ядросодержащих клеток организма человека являются антигены класса I главного комплекса гистосовместимости (ГКГ).

Следующими клетками, участвующими в реализации механизмов

врожденного (естественного) иммунитета являются просто киллерные — К-клетки. Они несут на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту IgG и способны к антителозависимой клеточной опосредованной цитотоксичности. Открытию этих киллерных лимфоцитов предшествовали наблюдения Е. Möller (1965), доказавшего, что клетки-мишени в присутствии минимальных количеств специфических антител против собственных антигенных детерминант могут разрушаться несенсибилизированными лимфоцитами без добавления компонента. Этот феномен получил название *антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности* (АЗКОЦ) и является своеобразным отражением связи между гуморальным и клеточным звеньями иммунной системы, в которой гуморальные антитела выступают в роли "наводчиков" клеток-эффекторов на клетки-мишени, несущие чужеродные 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, адсорбировавших 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 лимфокинактированные 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 способна убивать и лизировать

многие грамотрицательные бактерии. Это объясняют в первую очередь присутствием в сыворотке так называемых *естественных антител*. Эти естественные антитела, связываясь с попадающими в организм микробами, способствуют активации системы комплемента и разрушению таких микробов. Известно, что стенка (мембрана) бактериальной клетки состоит из двух слоев. Наружный слой содержит липополисахариды, а внутренний — пептидогликаны. Антитела и комплемент (за счёт его эстеразной активности) разрушают липополисахаридный слой бактериальной клетки-мишени, после чего с помощью лизоцима, который присутствует в сыворотке крови, разрушается пептидогликановый слой.

Важным гуморальным (сывороточным) фактором врожденного (естественного) иммунитета является *пропердин* — белок, который отличается от естественных антител и комплемента. Он активирует систему комплемента по альтернативному пути.

Следующим фактором врожденного иммунитета служит *бета-лизин* — антибактериальный белок, который высвобождается из тромбоцитов при их разрушении. Он является активным первичным защитным фактором против грамположительных бактерий.

Важную роль в антимикробном врожденном гуморальном иммунитете играют *интерфероны* — белки, которые продуцируются вирусинфицированными клетками и защищают другие клетки данной области от инфицирования вирусом. Вырабатываемые в пораженной клетке интерфероны индуцируют у клеток-соседей продукцию антивирусных белков, которые воздействуют на транскрипцию вирусной м-РНК (матричной), подавляя таким образом репликацию вируса. Различают три типа интерферонов: альфа-интерферон, который секретируется лейкоцитами и индуцируется вирусами или синтетическими полинуклеотидами; бета-интерферон, секретируемый фибробластами и продуцируемый под влиянием вирусов или синтетических полинуклеотидов; гамма-интерферон, или иммунный, который секретируется Т-лимфоцитами (хелперами I-го типа) после стимуляции специфическим 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 трансферрин — 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*, 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.

Глава 3

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 мембраноатакующий комплекс (МАК) из поздних компонентов комплемента, который атакует мембрану бактериальной или любой другой клетки и разрушает ее.

Первые данные о существовании в сыворотке крови всех позвоночных термолабильного фактора, способного вызвать лизис мембран клеточных 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 гистамин, серотонин, брадикинин, а также участие в развитии воспалительных реакций и, наконец, индукция повышения проницаемости клеточных мембран, снижение сосудистого тонуса, положительный хемотаксис, иммунное прилипание и другие феномены.

Таким образом, система комплемента представляет собой комплекс белков сыворотки крови, способных к самоорганизации и опосредованию реакций гуморального иммунитета и фагоцитоза. В настоящее время известно, что систему комплемента составляют 9 основных белков и 3 ингибитора. Эта система белков активируется по типу ферментативно-каскадной реакции с образованием растворимых и нерастворимых ферментов и комплексов, способных вызывать различные биологические феномены. Компоненты, входящие в состав системы комплемента обозначаются прописной (большой) буквой С с порядковыми номерами от 1 до 9. Субъединицы и фрагменты, образующиеся при расщеплении компонентов комплемента, обозначаются порядковыми номерами с малыми буквами (например С2а, С3b и т. д.). Активированную форму комплемента, обладающую ферментолитической активностью, обозначают штрихом сверху над указанием компонента комплемента с его субкомпонентами (например С1, С1⁴² и т. д.). Если активированный фрагмент компонента комплемента теряет свою активность, то для обозначения этого добавляется буква i (например С3bi). Компоненты комплемента циркулируют в крови в неактивном состоянии. Активация системы комплемента может осуществляться двумя путями — классическим, или иммунным, и альтернативным, или пропердиновым.

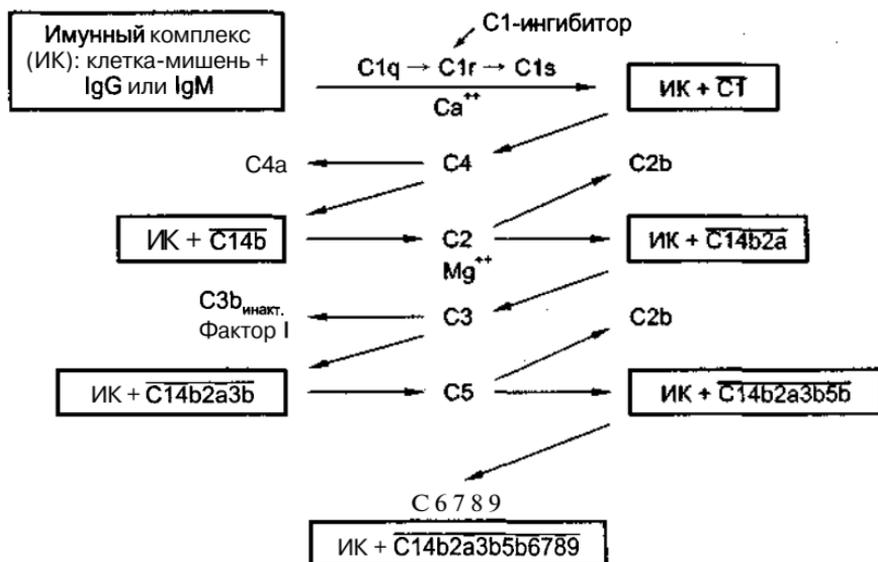
3.1. КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Отличия классического пути активации системы комплемента (схема 1) от альтернативного прежде всего состоят в следующем:

1. Для активации системы комплемента по классическому пути необходимо образование специфических иммуноглобулинов (IgG или IgM) и иммунных комплексов, что требует определенного времени;

2. Классический путь активации системы комплемента начинается с первых, так называемых ранних, компонентов комплемента: С1, который состоит из трех субкомпонентов (С1q, С1r, С1s), и далее С4, С2 и С3.

Классический путь активации комплемента



Для активации системы комплемента иммунным комплексом необходимо, чтобы в его состав входили, как минимум, две молекулы IgG; для IgM достаточно одной молекулы. Наибольшей активностью при этом обладают IgM, IgG и три его субтипа: IgG₁, IgG₂, IgG₃. Активация системы комплемента происходит при связывании C1q со специфическим сайтом (участком) в области Fc-фрагмента иммуноглобулинов. Для IgG это CH₂-домен, а для IgM — это CH₄-домен, который входит в Fc-фрагмент иммуноглобулинов.

Как упоминалось, система комплемента активируется по каскадному типу. Это значит, что при активации предыдущего компонента комплемента происходит его расщепление. Один из компонентов остается на поверхности клетки, которая участвует в образовании иммунного комплекса, а второй компонент является растворимым и "уходит" в жидкую фазу, т. е. в сыворотку крови. Тот компонент, который остался на иммунном комплексе, приобретает при этом свойство фермента и способность воздействовать на последующие компоненты комплемента, активируя их.

Итак, активация комплемента по классическому пути (см. схему 1) начинается с первого субкомпонента комплемента (C1q), который фиксируется к Fc-фрагментам иммуноглобулинов. При этом в молекуле

C1q возникают конформационные изменения, что дает возможность фиксироваться к нему C1г, который, в свою очередь, приобретает способность фиксировать и активировать C1s. В результате образуется активный комплекс из составных частей C1, который приобретает способность активировать C4.

Образованию активного C1 препятствует C1-ингибитор. Его роль очень важна для контроля за активностью, с которой активируется комплемент по классическому пути. При врожденном дефиците (количества или функции) C1-ингибитора развивается болезнь, получившая название *ангионевротического отека* (см. специальный раздел).

Образование активированного C1 приводит к активации C4, который распадается на два фрагмента — C4а, переходящий в растворенное состояние, и C4b, который остается на поверхности мембраны клетки, входящей в состав иммунного комплекса, и приобретает свойства фермента эстеразы, способного активировать C2. Образовавшийся активированный C4b в присутствии ионов магния расщепляет C2 на два фрагмента — C2а и C2b. При этом C2а присоединяется к C4b и образуется новое вещество, обладающее ферментными свойствами, — *конвертаза 3-го компонента комплемента классического пути активации*. Образовавшаяся C3-конвертаза (C4b2а) расщепляет C3 на C3а и C3b. C3а переходит в растворенное состояние, а C3b является ключевым как для классического, так и для альтернативного пути активации комплемента, т. е. в этом месте оба пути активации комплемента сходятся и далее процесс происходит единым путем. На этом этапе также действует инактиватор (C3b-инактиватор), который называют еще фактором I. Он препятствует избыточной активации C3 комплемента. При этом C3b расщепляется на неактивные фрагменты — C3с и C3d.

Активированный C3b, связываясь с комплексом C4b и 2а, превращается в новый фермент — *конвертазу 5-го компонента комплемента*. С этого момента начинается сборка терминальных (конечных) компонентов системы комплемента C5 — C9, которые в конце концов формируются в мембраноатакующий комплекс (МАК). Под влиянием C5-конвертазы (C4b2а3b) происходит расщепление C5 на C5а — мелкий фрагмент и C5b — более крупный. C5а переходит в растворенное состояние, а C5b является первым компонентом мембраноатакующего комплекса, который имеет рецепторы к C6 и C7. Начиная с C6, белки в системе комплемента далее не расщепляются. Образовавшийся комплекс C5b67 приобретает способность прикрепляться к мембране клетки-мишени. Вслед за этим, к прикрепившемуся к мембране активированному комплексу C5b67 присоединяется C8 и, в принципе, в этом случае (т. е. даже в отсутствие C9) уже возможно начало лизиса стенки

клетки-мишени. Присоединение C9 к комплексу C5b678 значительно усиливает цитоллиз стенки клетки-мишени. Образовавшийся комплекс C5b6789 индуцирует появление в липидном белке мембраны клетки цилиндрических пор длиной около 15 мкм и диаметром 8—12 мкм, что позволяет электролитам и воде проходить через нарушенную мембрану внутрь клетки и вызывать осмотический лизис клетки.

3.2. АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Отличия альтернативного пути активации системы комплемента (схема 2) от классического состоят в следующем:

1. Для активации системы комплемента не требуется образования иммунных комплексов, поэтому не уходит время на продукцию иммуноглобулинов;

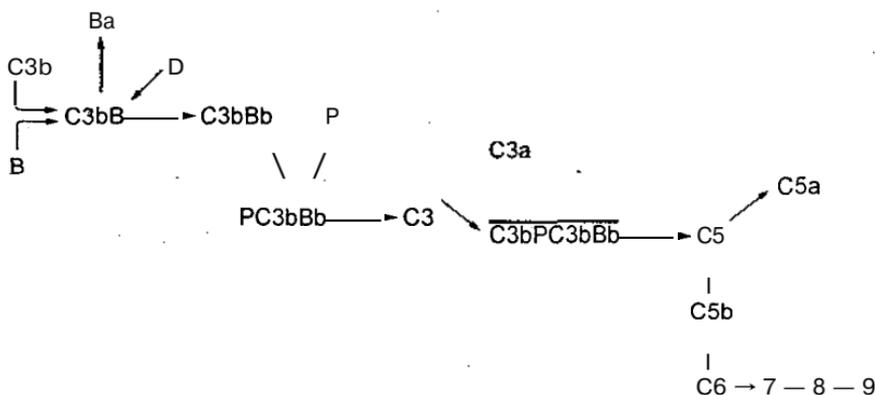
2. Альтернативный путь не требует участия первых компонентов комплемента — C1, C4 и C2;

3. Альтернативный путь срабатывает сразу же после внедрения антигенов и активаторами его могут выступать бактериальные полисахариды, липополисахариды, вирусы, вирусные частицы на поверхности клеточных мембран, опухолевые клетки, паразиты, 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, тре-

Схема 2

Альтернативный путь активации комплемента



бующий 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 B. Фактор D находится в сыворотке крови в виде активного фермента, субстратом для которого является фактор B. Расщепление последнего под влиянием фактора D сопровождается образованием активного фрагмента — фактора Bb. Однако фактор D не оказывает протеолитического воздействия на неактивный фактор B, а способен осуществлять его протеолиз только после связывания фактора B 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 B, фактор D может оказать протеолитическое воздействие на образовавшийся комплекс. При этом фактор B расщепляется на Ba, переходящий в растворенное состояние, и Bb, который в комплексе с C3b приобретает свойства фермента, получившего название *конвертазы 3-го компонента комплемента альтернативного пути активации* (см. схему 2). 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 активировывает 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.

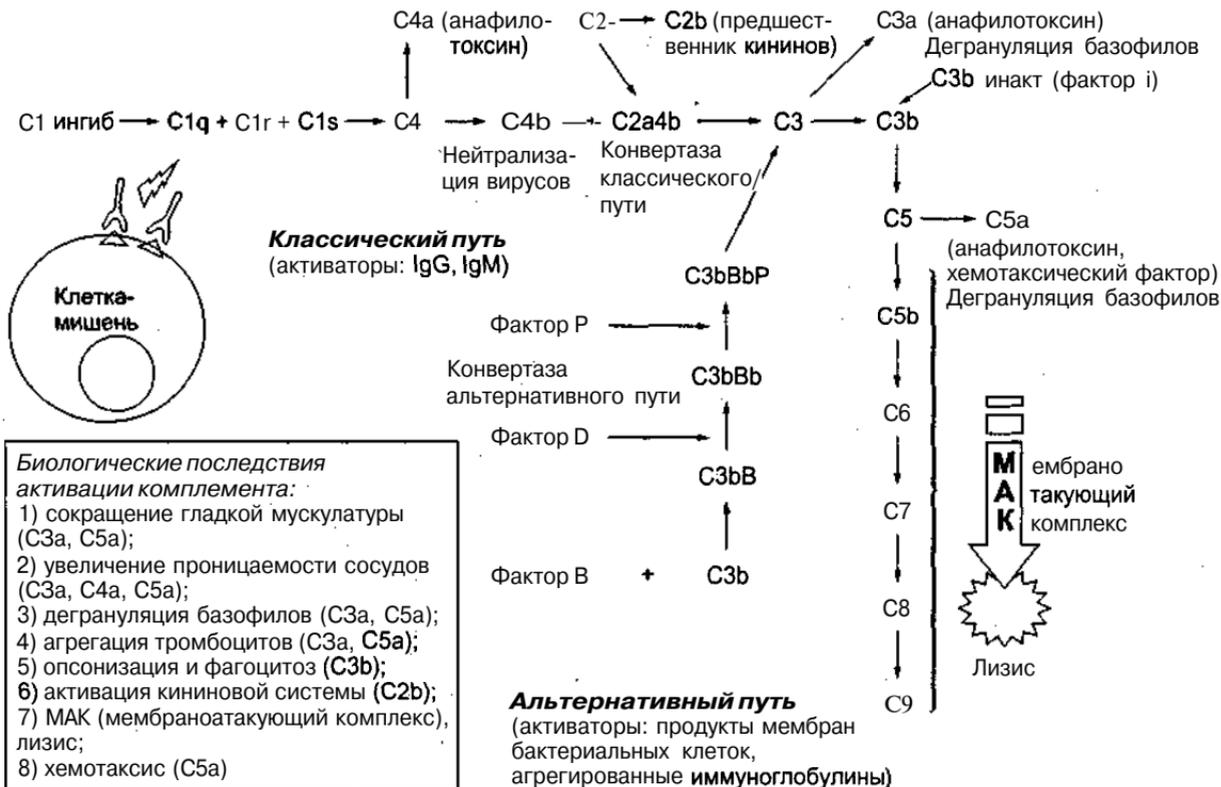
Следует еще раз упомянуть о регуляторных механизмах, имеющих в системе комплемента и контролирующих механизмы активации. Прежде всего это C1-ингибитор. Он относится к плазменным альфа-2-глобулинам и обладает способностью подавлять ферментативную активность активированного C1 комплемента путем диссоциации его на первоначальные субкомпоненты C1q, C1r и C1s. Кроме того, C1-ингибитор обладает способностью подавлять функцию плазмина, калликреина, активированного фактора Хагемана и фактора II. 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 Н. Он представляет собой бета-1-глобулин, который функционирует вместе с фактором I. Действие его направленно 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.

3.3. 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 3 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

Этапы активации комплемента по классическому и альтернативному пути, биологические последствия



анафилактической активности под влиянием инактиватора анафилоксинов, С5а все же продолжает сохранять хемотаксическую активность и способность активировать нейтрофилы.

Следующий биологически активный компонент — **С3b**. Его образование и покрытие им клеток-мишеней является одним из наиболее важных этапов активации системы комплемента. Кроме того, С3b 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 С3b усиливает их прикрепление к опсонизированным бактериям и активирует процесс поглощения. Такое более тесное прикрепление С3b-связанных клеток, или иммунных комплексов, к фагоцитирующим клеткам, получило название *феномена иммунного прикрепления*.

Фактор С3е, образующийся при расщеплении фактора С3b, 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 иммунный комплекс, в состав которого входит вирус, и приводить к нейтрализации вирусной активности. Предполагается, что таким образом молекула С4 (в частности С4b), предотвращает прикрепление вирусной частицы к клетке-мишени. С4а — еще один фрагмент активации С4, который переходит в растворимое состояние, также как С3а и С5а, обладает анафилоксической активностью, приводя к высвобождению гистамина из базофилов обоих типов.

Следующий компонент комплемента — С2. Известно, что при его

расщеплении $C2b$ переходит в растворимое состояние и тесно связан с продукцией кининоподобных молекул, которые в свою очередь усиливают сосудистую проницаемость без сокращения гладкой мускулатуры. Этот эффект и лежит в основе развития врожденного ангионевротического отека — заболевания, которое контролируется присутствием в организме ингибитора $C1$.

Следующий фактор — это **фактор В** альтернативного пути активации комплемента. Он расщепляется на два фрагмента: Va и Vb . Фрагмент Va , который переходит в растворенное состояние, является хемотаксическим фактором для нейтрофилов. Фрагмент Vb активирует макрофаги и способствует их прикреплению и распластыванию на поверхности клеток.

Конечные компоненты системы комплемента вызывают бактериолиз, цитолиз и виролиз, т. е. разрушение клеток, входящих в состав иммунных комплексов.

Важную роль играет система комплемента в патогенезе болезней иммунных комплексов, способствуя локализации и скорейшей элиминации 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 моноклеарные 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 опсоинов: 1) молекулы некоторых иммуноглобулинов; 2) 3-ий компонент комплемента ($C3$).

На сегодняшний день описаны несколько рецепторов на фагоцитирующих клетках, которые способны связываться с Fc -фрагментами иммуноглобулинов. Так, например, Fc -гамма- $R1$ -рецептор на моноклеарных клетках связывается с $Ig G_1$, G_3 и G_4 . Другой рецептор — Fc -гамма- R_2 с низкой афинностью имеется на многих типах клеток, включая нейтрофилы; он распознает $Ig G_3$ и G_4 и связывается с ними. Имеется также рецептор Fc -гамма- R_3 . Он также отличается низкой

афинностью, выявляется на нейтрофилах и макрофагах, взаимодействует с Fc-фрагментом Ig G₁ и G₃. Недавно был описан Fc-альфа-рецептор для IgA. По имеющимся данным этот рецептор может связываться с Fc-фрагментом Ig A, и A₂.

Таким образом, первая большая группа опсопинов — это молекулы иммуноглобулинов, прежде всего Ig G и его изотипов, а также Ig A.

Другая большая группа молекул опсопинов представлена C3 компонентом комплемента. В настоящее время описано по крайней мере три рецептора к C3, имеющиеся на мембране различных клеток (табл. 1), — CR₁, CR₂ и CR₃. Доказано, что CR₁ связывается с активированным C3 (C3b); CR₂ с C3d, а CR₃ — с инактивированным C3 (C3bi). Но во всех случаях такое связывание приводит к усилению фагоцитоза опсонизированных микроорганизмов. Сложные взаимодействия между всеми этими опсопинами 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.

Таблица 1. Рецепторы к C3 на мембране различных клеток человека

Тип клеток	Рецептор		
	CR ₁	CR ₂	CR ₃
Эритроциты	+	-	-
Моноциты	+	-	+
Эозинофилы	+	-	-
Нейтрофилы	+	-	+
Эпителиальные клетки почечных клубочков	+	-	-
В-лимфоциты	+	+	+

Кроме описанных выше механизмов опсонизации в последние годы открыт еще один, способствующий этому процессу. Он имеет отношение к *маннозосвязывающему белку*. Установлено, что маннозосвязывающий белок является кальцийзависимым лектином, который секретируется печенью некоторых видов животных, в том числе и человека. При полимеризации, по структуре он начинает напоминать первый субкомпонент системы комплемента — C1q. Подобно C1q, маннозосвязывающий белок способен взаимодействовать с C1r и C1s 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, микобак-

терий, грибов, имеются манноза и N-ацетилглюкозаминогликаны, к которым этот маннозосвязывающий 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, маннозосвязывающий белок, который, как указано выше, структурно напоминает C1q, присоединяет C1r 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 маннозосвязывающего 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 маннозосвязывающего 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 манозосвязывающего 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 локу-

сом С4а. Исходя из этого, гомозиготный дефицит по белковым продуктам С4b локусов будет реализовываться у детей в виде различных инфекционных осложнений, прежде всего бактериального менингита.

Существуют две гипотезы, объясняющие причины низкой сывороточной концентрации маннозосвязывающего белка. Согласно одной из них, нормальный белок синтезируется, однако в низких количествах, что связано с ненормальным контролем экспрессии гена маннозосвязывающего белка. В соответствии со второй гипотезой, ген маннозосвязывающего белка у больных кодирует дефективный белок.

В последнее время на основе изучения структуры гена маннозосвязывающего белка сделан вывод, что он является белком острой фазы и, по всей вероятности, продуцируется в ответ на такие цитокины, как ИЛ-1 и ИЛ-6.

Глава 4

АНТИГЕНЫ

Чрезвычайно важным для понимания механизмов развития иммунного ответа как со стороны врожденного, так и приобретенного специфического иммунитета является понимание того, какое вещество может претендовать на название антиген.

К антигенам следует отнести вещества, обладающие двумя основными свойствами: 1) *иммуногенностью* — способностью индуцировать специфический иммунный ответ, в результате чего продуцируются антитела или иммунные лимфоциты; 2) *антигенностью* — способностью специфически реагировать с антителами или клетками, которые продуцировались на введение данного антигена. Иммуногенные вещества всегда являются антигенами, в то время как антигены не всегда способны быть иммуногенами.

*Антигены, не обладающие иммуногенностью, носят название гаптен*ов. 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 полипептиды.

Следующее понятие, которое необходимо расшифровать — это эпитоп, или антигенная детерминанта. *Эпитоп* (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 и составляют 4—5 аминокислотных или моносахаридных остатка. Антигены мультивалентны, т. е. имеют, как правило, большое количество эпитопов, к каждому из которых в организме продуцируются свои специфические антитела. Антигенные молекулы можно искусственно изменять с помощью добавления или удаления эпитопов. Это может происходить и естественным путем. Классическим примером в клинике является аллергическая реакция на пенициллин. Известно, что метаболит пенициллина — пеницилловая кислота — действует как гаптен, может соединяться с белками организма и вызывать иммунный ответ. Продукция антител на такой новый эпитоп, в состав которого входят пеницилловая кислота и белки организма, при последующем введении пенициллина может вызывать аллергическую реакцию вплоть до анафилактического шока.

Эпитопы на антигенах могут быть **линейными**, т. е. представлять собой части аминокислотных последовательностей молекулы, или **конформационными**, образующимися в результате свертывания молекулы в клубочек. В зависимости от пространственной конфигурации белковой молекулы конформационные эпитопы (антигенные детерминанты) могут включать несколько участков ее полипептидов, расположенных вблизи друг от друга. Такие детерминанты формируются при вторичной и третичной укладке (конформации) полипептида или при объединении нескольких полипептидов (четвертичная структура). Денатурация или гидролиз белка, как правило, разрушает конформационные эпитопы.

Необходимо проанализировать условия, определяющие иммуногенность антигенов.

Иммуногенность может быть выражена как совокупность следующих свойств данного вещества: 1) чужеродности; 2) химического состава; 3) молекулярной массы или размера молекулы.

Чужеродность 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. Бактериальные клетки и клетки 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 также, 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 $5 \cdot 10^3$ 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 спе-

цифичности могут служить антигены групп крови человека. Стадиоспецифичность 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 Форсмана (открытый им в 1911 г.) — общий для тканей морской свинки и эритроцитов барана.

Установлено явление антигенной мимикрии (подобия) антигенов, некоторых видов бактерий и вирусов на антигены тканей человека (хозяина). Сейчас проблеме мимикрии антигенов бактерий и вирусов с антигенами человека уделяется большое внимание при объяснении механизмов развития аутоиммунных заболеваний.

Своеобразной разновидностью антигенов являются так называемые промежуточные, или комплексные. Они возникают при интеграции вирусного генома и генома клетки-мишени с последующей экспрессией такого антигена на клеточной мембране. Этот комплексный антиген может вызвать иммунологическую реакцию против клеток, пораженных вирусом, что приводит к развитию иммунопатологического процесса.

Введенные совместно, многие антигены, независимо друг от друга, вызывают специфические иммунологические реакции. При этом формируется иммунный ответ в виде продукции гуморальных антител на все введенные антигены. Однако довольно часто случается так, что иммунный ответ на один какой-то антиген более выражен, чем на другие. Это явление получило название *конкуренции* антигенов. Конкуренция антигенов во многом зависит от количественных соотношений вводимых антигенов и от интервалов между введением (инъекциями). Чем больше разница в дозах антигенов, тем выраженнее конкуренция. Кроме того, преимущество получает тот антиген, который вводят первым. В антигенной конкуренции важную роль играют Т-лимфоциты, так как это явление характерно только для тимусзависимых антигенов. Здесь следует охарактеризовать понятия тимусзависимого и тимуснезависимого антигена.

При попадании в организм антиген вступает во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками — происходит так называемое распознавание антигена. В этом процессе принимают участие как Т-,

так и В-лимфоциты. *Тимуснезависимыми* называются те антигены, выработка антител к которым осуществляется В-клетками без участия Т-клеток. К тимуснезависимым антигенам относятся также митогены В-лимфоцитов, которые вызывают поликлональную стимуляцию В-клеток. Определяющим в структуре тимуснезависимости антигена является жесткость структуры и множество тождественных друг другу эпитопов (антигенных детерминант), представляющих собой мульти-гаптенную обойму.

Тимусзависимые антигены — это антигены, иммунный ответ на которые осуществляется с обязательным участием Т-лимфоцитов-хелперов и макрофагов.

Большинство известных природных и синтетических антигенов являются тимусзависимыми. К ним относятся трансплантационные антигены, сывороточные белки, бактериальные токсины, антигены чужеродных эритроцитов, многие антигены вирусов и др.

Деление антигенов на тимусзависимые и тимуснезависимые в достаточной мере условно. Так, флагеллин — белок, выделенный из жгутиков сальмонелл в мономерной молекулярной форме, обладает высокой иммуногенностью и является тимусзависимым антигеном. В то же время, в форме полимера с молекулярной массой более 10^6 D он уже является тимуснезависимым антигеном и приобретает способность стимулировать синтез антител при отсутствии Т-лимфоцитов.

Глава 5

ПРИОБРЕТЕННЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ (АДАПТИВНЫЙ) ИММУНИТЕТ

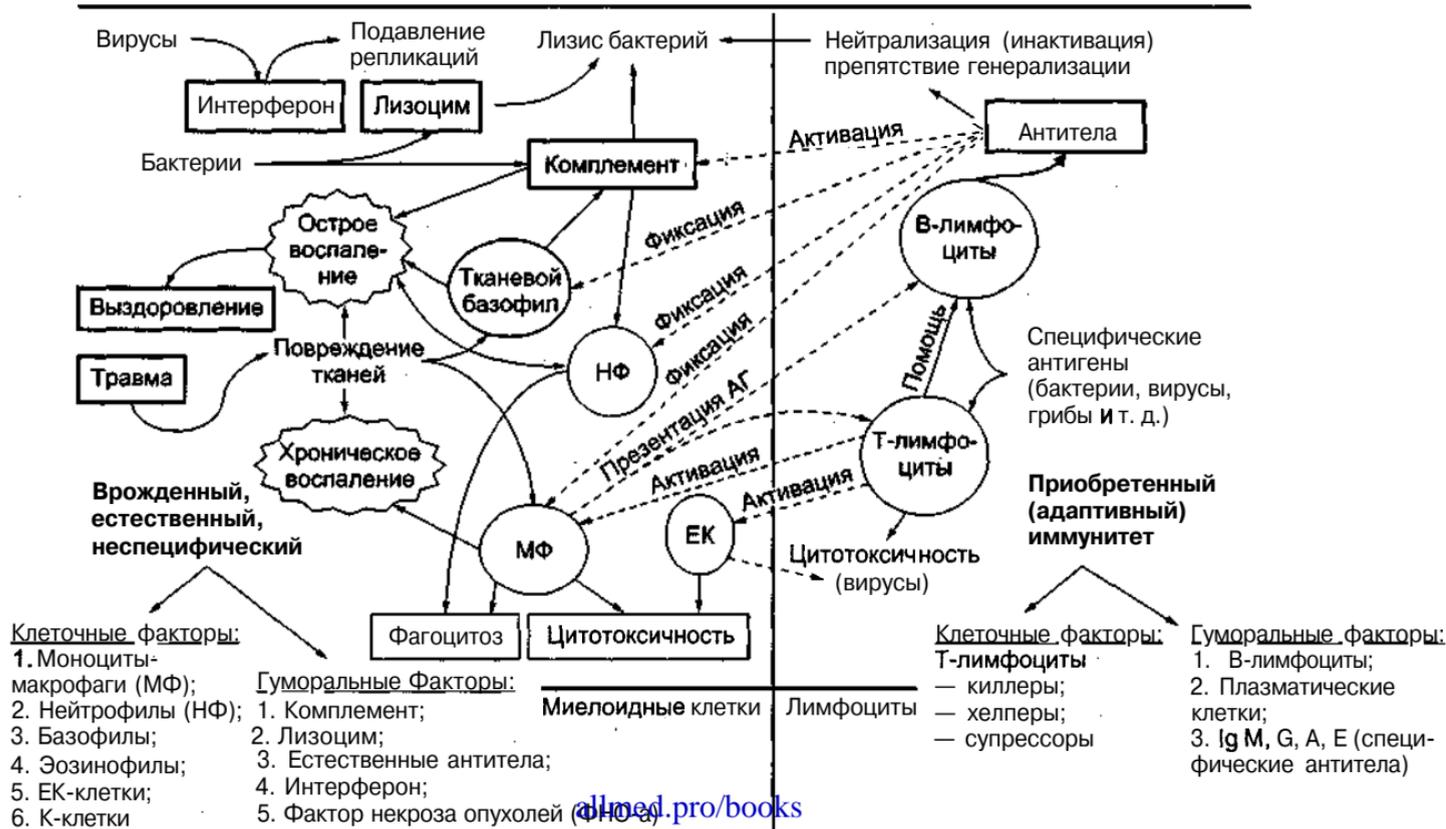
Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет реализуется лимфоцитами, и его также можно разделить на два компонента (звена): гуморальный и клеточный.

Гуморальный специфический иммунитет реализуется В-лимфоцитами и 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 — антигенраспознающими рецепторами, с помощью которых осуществляется процесс распознавания антигена, дифференцировки (отличия) своего (self) от чужого (non-self). Затем, при необходимости, включаются механиз-

Факторы врожденного и приобретенного иммунитета, механизмы их взаимодействия
(по Playfair, 1998 в нашей модификации)



мы 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 4 представлены факторы врожденного и приобретенного иммунитета и показаны механизмы их взаимодействия.

5.1. 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 (тимус) и костный мозг; к **периферическим** — селезенка, лимфатические узлы, лимфоузловое кольцо, лимфоидная ткань слизистых оболочек, а также лимфоидные клетки, циркулирующие в периферической крови.

Органы и клетки иммунной системы вместе составляют единый диффузный орган, объединенный общей функцией; масса его около 1,5—2 кг, а количество лимфоидных клеток находится в пределах $1—2 \cdot 10^{12}$.

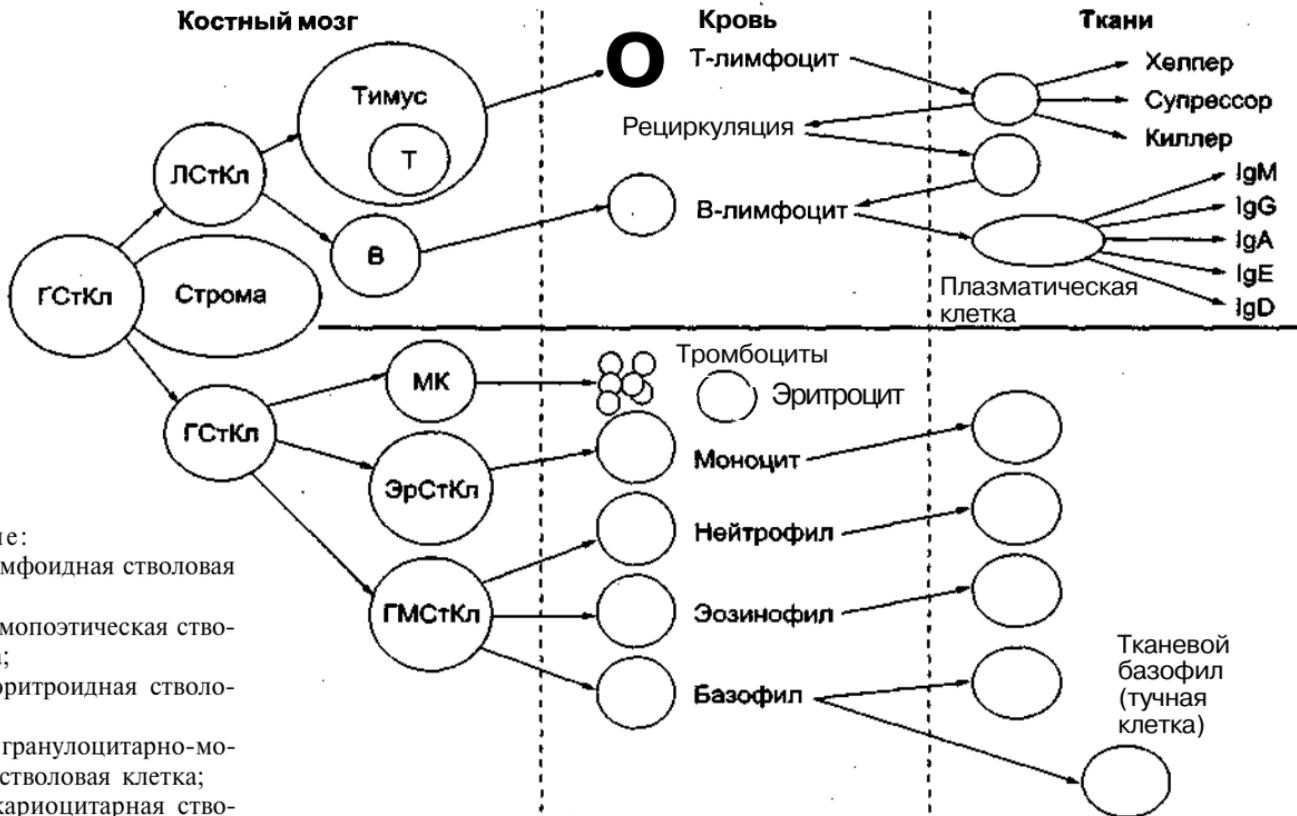
Основная функция иммунной системы — иммунный надзор, защита организма от экзо- или эндогенных веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации (Р. В. Петров, 1982).

Все клетки иммунной системы (так же, как и все клетки крови) происходят из единого предшественника — *гемопоэтической полипотентной стволовой клетки* (схема 5).

Гемопоэтическая полипотентная стволовая клетка в свою очередь происходит из эмбриональной стволовой клетки и обнаруживается у эмбриона вначале в желточном мешке, а затем в эмбриональной печени. После рождения местом ее пребывания является костный мозг. Гемопоэтическая полипотентная стволовая клетка дает начало лимфоидной стволовой клетке, из которой образуются Т- и В-лимфоциты, а также миелоидной стволовой клетке, дающей начало тромбоцитам, гранулоцитам и моноцитам.

Гемопоэтическая полипотентная стволовая клетка располагается в прикостной части костного мозга в тесном контакте со специализиро-

Основные сведения о структуре иммунной системы



Примечание:

ЛСтКл — лимфоидная стволовая клетка;
 ГСтКл — гемопоэтическая стволовая клетка;
 ЭрСтКл — эритроидная стволовая клетка;
 ГМСтКл — гранулоцитарно-моноцитарная стволовая клетка;
 МК — мегакариоцитарная стволовая клетка

ванной стромой. Контакты стволовой клетки с клеткой стромы и локальная продукция цитокинов являются теми сигналами, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку стволовой клетки.

Различают два варианта деления гемопоэтической полипотентной стволовой клетки:

1. При делении материнской стволовой клетки одна дочерняя клетка остается стволовой, а другая дифференцируется в нужном направлении — дифференцировочное деление;

2. При делении материнской стволовой клетки обе дочерние клетки остаются стволовыми — так называемая "разогнанная" популяция. Такое наблюдается при резких воздействиях на костный мозг (например, при облучении), когда организму нужно срочно восполнить пул стволовой клетки.

Одна из характерных особенностей клеток иммунной системы — способность мигрировать по организму: из крови в лимфу и обратно в кровь. Миграция лимфоцитов является чрезвычайно важным и обязательным событием не только для разных этапов ранней стадии развития, но и для более поздних стадий созревания иммунной системы при реализации функции иммунного надзора.

5.1.1. СОЗРЕВАНИЕ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ

Часть лимфоидных стволовых клеток мигрирует в вилочковую железу (тимус) и созревает там до Т-лимфоцитов; другая их часть остается в костном мозге и созревает до В-лимфоцитов. На пути созревания (дифференцировки) в центральных органах иммунитета стволовая клетка проходит несколько этапов. Эти этапы созревания Т- и В-лимфоцитов происходят без участия антигена и поэтому получили название **антигеннезависимой дифференцировки**.

Первый этап — это появление на стволовой клетке структур, указывающих, по какому пути дифференцировки (Т- или В-лимфоцитов) пойдет ее развитие; он происходит еще в костном мозге.

Ранний предшественник В-лимфоцитов имеет на своей мембране так называемую *суррогатную L-цепь* молекулы иммуноглобулина, а ранний предшественник Т-лимфоцитов — *гликопротеин с молекулярной массой $3,3 \cdot 10^4$ D (ГП-33)*, который впоследствии ассоциируется с бета-цепью Т-клеточного антигенраспознающего рецептора.

Указанные структуры, определяющие дальнейшую судьбу гемопоэтической стволовой клетки, играют важную роль: 1) задают путь дифференцировки Т- и В-лимфоцитов; 2) передают сигнал ранним предшественникам Т- и В-лимфоцитов, по которому начинается их пролиферация.

Например, на этапе появления суррогатной L-цепи и ГП-33 таких клеток в костном мозге и тимусе у мышей насчитывается по $3-5 \cdot 10^6$. Однако уже через 4 недели их количество увеличивается в $10-100$ раз и составляет $5 \cdot 10^7 - 10^8$ клеток. Таким образом, наличие суррогатной L-цепи и ГП-33 является тем инструментом, с помощью которого количество пре-B- и пре-T-клеток достигает необходимого уровня.

Второй этап дифференцировки лимфоцитов — это появление незрелых предшественников В- и Т-лимфоцитов.

Он определяется появлением на мембране В- и Т-лимфоцитов антигенраспознающих рецепторов, с помощью которых В- и Т-лимфоциты после этого этапа дифференцировки приобретают способность распознавать антигены.

Для В-лимфоцита антигенраспознающим рецептором (ВАГРР) является мембранный IgM, а для Т-лимфоцита (ТАГРР) — специальная димерная молекула, имеющая альфа- и бета-цепи, и относящаяся к суперсемейству иммуноглобулинов (подробно об антигенраспознающих рецепторах будет сказано в разделах о Т- и В-лимфоцитах).

Между I и II этапом есть еще несколько стадий дифференцировки, о которых здесь не упоминается.

Таким образом, появление на поверхности ранних предшественников лимфоидных клеток определенных структур (рецепторов) служит тем сигналом, который позволяет клеткам дифференцироваться в специфическую линию лимфоцитов. Имеющие такие рецепторы клетки-предшественники мигрируют в определенную область центральных иммунных органов, а затем взаимодействуют со специфическим микроокружением, необходимым для того, чтобы в этой области произошла дифференцировка данной клетки. В ответ на контакт с клеткой-предшественником, в стромальных клетках локального микроокружения в свою очередь развиваются молекулярные процессы, которые направлены на "обучение" (коммитирование) клеток-предшественников для дальнейшей их дифференцировки в отдельно взятую линию.

Показано, что клетки-предшественники в тесном контакте с их стромальным клеточным микроокружением сохраняют очередную стадию дифференцировки до тех пор, пока имеется достаточно пространства в соответствующей зоне (компарменте) центрального органа иммунитета (тимуса или костного мозга), и пока соответствующий цитокин, ответственный за пролиферацию и дифференцировку продуцируется в данной зоне.

Таким образом, отсутствие контакта со стромальными клетками и потеря сигнала через цитокиновый рецептор являются теми условиями, при которых клетка-предшественник переходит к дальнейшей ста-

дии дифференцировки. Это позволяет ей осуществить новый контакт в следующем, новом месте микроокружения.

5.1.2. ОТБОР (СЕЛЕКЦИЯ) ЛИМФОЦИТАРНОГО НАБОРА (РЕПЕРТУАРА); ОТБОР ЛИМФОЦИТОВ, НЕ РЕАГИРУЮЩИХ НА СОБСТВЕННЫЕ (SELF) АНТИГЕНЫ. СОЗДАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Описанный выше этап дифференцировки клеток характеризуется тем, что в организме появляется большое количество Т- и В-лимфоцитов, которые с помощью своих антигенраспознающих рецепторов (ТАГРР и ВАГРР) обладают способностью распознавать как собственные (self, ауто), так и чужие (non-self, алло) антигены. Это потенциально опасно, поскольку ауто-реактивные Т- и В-лимфоциты при определенных обстоятельствах могут стать причиной срыва толерантности и развития аутоиммунных заболеваний. Поэтому очередной этап развития иммунной системы состоит в том, чтобы среди большого пула Т- и В-лимфоцитов отобрать (селекционировать) такие, которые бы не реагировали с собственными антигенами, но при этом сохраняли способность различать чужеродные антигены. Итак, третий этап антигеннезависимой дифференцировки лимфоидных клеток — *развитие* (индукция) *толерантности* (ареактивности, терпимости) по отношению к аутоантигенам.

Первичная функция ТАГРР на тимоцитах и ВАГРР на предшественниках В-лимфоцитов заключается в том, что с их помощью передается сигнал, который приводит к отбору (селекции) лимфоидных клеток, реагирующих на ауто-АГ.

Вторичная функция ТАГРР и ВАГРР — участие в иммунном ответе на этапе распознавания чужеродных антигенов.

Различают три пути отбора (селекции) лимфоидных клеток.

1. Разрушение (делекция) аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, обладающих высокой авидностью (сродством) к ауто-АГ, — негативная селекция; происходит в центральных органах иммунитета.

2. Индукция (установление) анергии аутореактивных лимфоидных клеток. Этот путь селекции реализуется на периферии, лимфоциты при этом не погибают вследствие их невысокой авидности по отношению к ауто-АГ. Такая форма негативной селекции резервирует Т- и В-клетки в состоянии иммунологической толерантности (неотвечаемости), но при этом очень часто они сохраняют на своей поверхности аутореагирующие рецепторы.

Поскольку этот период является периодом формирования толерантности иммунной системы, то можно достичь толерантности к чужеродным антигенам, если в этот период искусственно ввести их в организм.

3. Позитивная селекция; состоит в том, что в тимусе и костном мозге контакт незрелых тимоцитов и пре-В-лимфоцитов с ауто-АГ индуцирует созревание Т- и В-лимфоцитов, но поскольку сигнал клеток получается недостаточным из-за низкой avidности, то пролиферация клеток не наступает, а значит не происходит и развитие иммунного ответа.

Рассматривается также еще один — четвертый механизм толерантности за счет формирования на периферии активной супрессии в результате усиления функции Т-супрессоров либо дисбаланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов, о чем речь будет идти ниже.

Как уже упоминалось, сохранившиеся в организме аутореактивные Т- и В-лимфоциты при определенных обстоятельствах могут стать причиной срыва толерантности и развития аутоиммунного заболевания.

На этапе индукции толерантности в вилочковой железе из тимоцитов, которые несут два дифференцировочных антигена CD4 и CD8 и являются так называемыми CD4+CD8+ клетками, образуются субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперы (CD4+CD8- клетки) и Т-киллеры/супрессоры (CD4-CD8+ клетки).

На этом заканчивается период антигеннезависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, они покидают вилочковую железу и костный мозг и расселяются в Т- и В-зонах (соответственно) периферических органов иммунной системы. Расселяющиеся лимфоциты называются *зрелыми покоящимися клетками*, готовыми к иммунному ответу. Все они находятся в G(O) фазе клеточного цикла.

Следует помнить, что Т- и В-клетки на своей поверхности экспрессируют антигенраспознающие рецепторы, которые способны распознать только один 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.

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

Тимус продуцирует несколько гормонов, 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 лимфоцитопоз, 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) — термолabileный полипептид, массой $3,2 \cdot 10^3$ D, имеет 31 аминокислотный остаток.

Стимулирует Т-систему: реакцию транспланта́т 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 посттимиче-

ских 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 $6-7 \cdot 10^2$ D и $1,5-2 \cdot 10^2$ 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 *тимус-зависимых 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) (рис. 1).

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 — вариабельного (V) и константного (С). Большинство Т-лимфоцитов несет рецепторы, состоящие из альфа- и бета-цепей (рис. 1, а). Иногда такие Т-лимфоциты называют "альфа-бета-Т-лимфоциты". Именно вариабельный

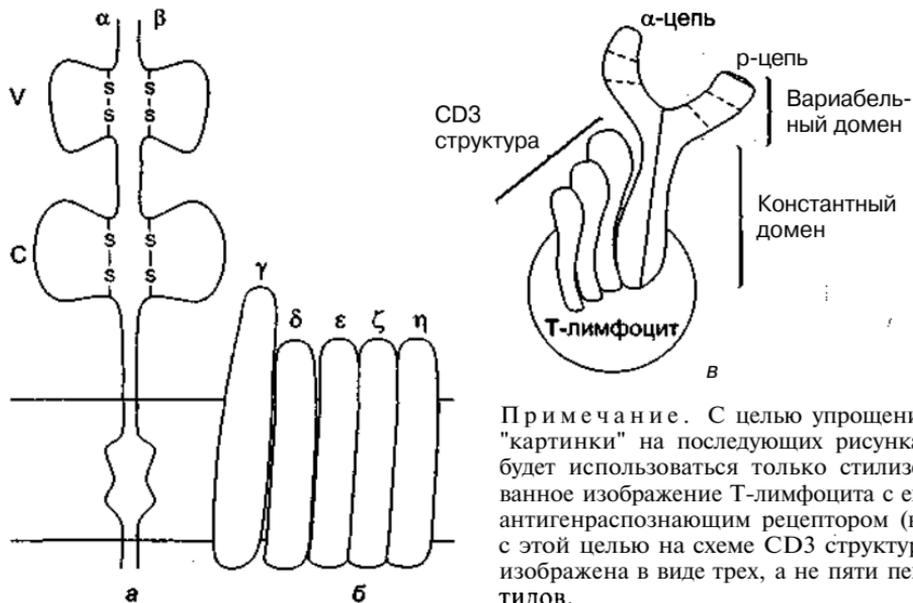


Рис. 1. Схематическое изображение строения Т-клеточного антиген-распознающего рецептора (ТАГРР) (объяснение в тексте)

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 клон (группа) клеток, обладающих той же специфичностью, что и первоначальный Т-лимфоцит.

У всех Т-лимфоцитов, несущих ТАГРР, последний нековалентно связан в единый комплекс с пятью трансмембранными белками: гамма (γ), дельта (δ), эpsilon (ϵ), дзета (ζ), эта (η) (см. рис. 1, б), которые в настоящее время обозначаются как единая дифференцировочная молекула CD3. Важнейшая функциональная роль молекулы CD3 состоит в том, что она участвует в передаче сигнала от собственно распознающих антиген альфа-, бета-цепей внутрь 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 со-

ответствии 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 антиген-представляющая 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 гистосовместимости* (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 CD2-структурой);

- рецептор к Т-митогенам: фитогемагглютинину (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 иммуногемеостаза.

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 (двуопозитивными CD4+ CD8+).

CD4+ Лимфоциты получили название **Т-лимфоциты-хелперы/индукторы**, их количество в периферической крови достигает 55—60% от общего числа Т-лимфоцитов. **CD8+** 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+ и CD8+ 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+ Лимфоциты выполняют главным образом хелперную функ-

цию, однако следует отметить, что при некоторых обстоятельствах CD4+ 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+ 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.

Т-Лимфоциты-хелперы 1-го типа (Тх1) продуцируют гамма-интерферон (ИНФ), ИЛ-2 и альфа-опухольнекротизирующий фактор (ОНФ). Указанные цитокины активируют макрофаги, ЕК-клетки, созревание цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, обеспечивая преимущественное развитие клеточного иммунного ответа, в том числе, при внутриклеточной инфекции.

Напротив, Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа (Тх2) продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые отвечают за развитие гуморального ответа, в том числе, за продукцию IgE. Кроме того, ИЛ-10 обладает ингибирующим эффектом по отношению к Тх1.

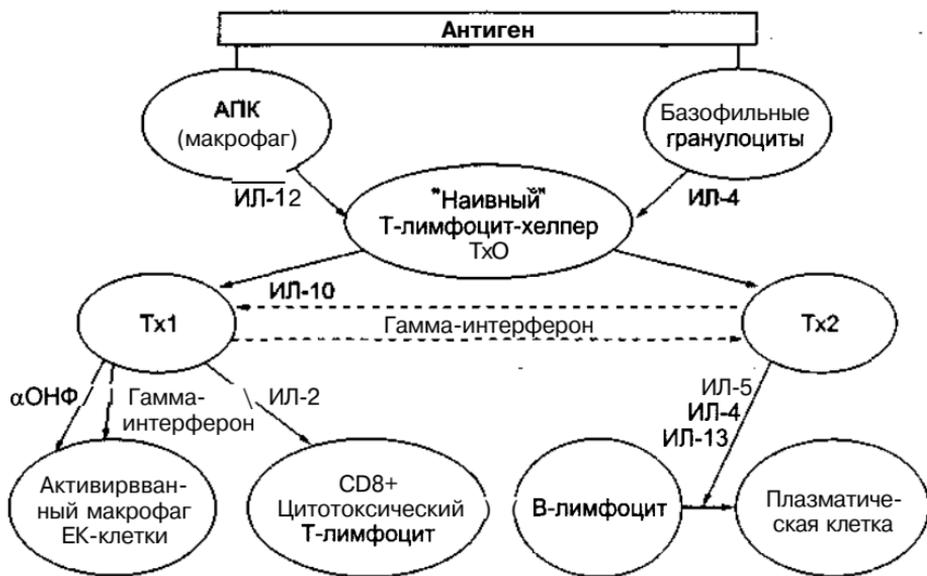
Тх1 и Тх2 различаются не только по способности продуцировать различные цитокины, но и по наличию на своей поверхности различных активационных маркеров. Так, после активации на мембране Тх2 экспрессируется CD30 (молекула, относящаяся к семейству рецепторов для опухольнекротизирующего фактора), а на поверхности активированных Тх1 появляется LAG-3 (молекула, относящаяся к суперсемейству иммуноглобулинов).

Одним из важнейших регуляторных цитокинов, поддерживающих баланс между Т-хелперами 1-го и 2-го типа, является **ИЛ-12**, который продуцируется макрофагами. ИЛ-12 увеличивает количество Т-хелперов 1-го типа, помогая таким образом хозяину защититься против микроорганизмов, которые контролируются клеточным иммунным ответом. Другой важный регуляторный компонент — это **гамма-интерферон**, который подавляет функционирование Т-хелперов 2-го типа.

Со своей стороны, Т-хелперы 2-го типа могут продуцировать **ИЛ-10**, который является супрессивным интерлейкином и подавляет функцию Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа. В настоящее время принято считать, что цитокины, которые продуцируются Тх1 и Тх2, используются как аутокринные факторы, и как факторы, способные вызывать *реципрокную супрессию* (взаимное подавление функции).

На схеме 6 представлена дифференцировка Т-хелперов 1-го и 2-го

Дифференцировка Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа (Тх1 и Тх2)



типа из покоящейся недифференцированной хелперной клетки. Как видно из схемы, 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, при-

вычного 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 табл. 2 приведена сравнительная характеристика Т-лимфоцитов-хелперов обоих типов.

Таблица 2. Сравнительная характеристика Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа

Свойства	Тх1	Тх2
Продукция ИЛ-2, 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	-	+
Стимуляция под влиянием ИЛ-12	+	-
Стимуляция под влиянием ИЛ-4	-	+

Другая субпопуляция Т-лимфоцитов, меньшая по количеству, несет на своей поверхности отличительный 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 недостаточно. 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 соотношение 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 антиген на блоки — пептиды, а затем транспортировать их из глубины клетки на ее поверхность в сочетании с молекулами гистосовместимости класса II. Только после этого CD4+ клетка (хелпер) сможет распознать эти чужеродные, так называемые *экзогенные*, пептиды; это повлечет за собой активацию и пролиферацию CD4+ клеток с последующей их дифференцировкой на Т-хелперы I-го и 2-го типа, о чем уже упоминалось.

Совсем иначе осуществляется распознавание пептидов CD8+ клеткой (Т-лимфоцитом-киллером). Основное отличие состоит в том, что пептид подается для распознавания (презентируется) в составе молекулы гистосовместимости класса I, а не класса II, как для хелперов. Это очень важный момент, поскольку молекулы гистосовместимости класса I присутствуют на всех ядерных клетках организма. Исходя из этого, все изменения гомеостаза организма, происходящие на внутриклеточном уровне, будут отражаться на мембране клетки в виде так называемых *эндогенных* пептидов, находящихся в составе молекул гистосовместимости класса I. То или иное изменение гомеостаза клетки превращает ее в чужеродную (например мутация, поражение вирусом и др.), CD8+ клетка (киллер) распознает это по пептидам, проактивируется и разрушит такую измененную клетку. Таким образом, CD8+ Т-клетка (киллер), распознающая эндогенные пептиды в составе молекул гистосовместимости класса I, которые имеются на мембране всех ядерных клеток организма, выполняет своеобразную цензорную функцию, позволяющую иммунной системе осуществлять контроль за постоянством внутренней среды организма. Следует добавить, что с помощью молекул гистосовместимости класса I презентуются также экзогенные пептиды, "сделанные" из внутриклеточных паразитов, например, вирусов.

Существует еще одно условие, необходимое для созревания цитотоксических CD8+ клеток: после распознавания чужеродного пептида эти клетки должны получить дополнительный сигнал от CD4+ клеток (хелперов), который позволит им делиться (пролиферировать), в результате чего из *одной* клетки образуется целый клон (группа) клеток, обладающих одной специфичностью и достаточным потенциалом для реализации клеточного иммунного ответа. Отсюда ясно, насколько важна способность клеток пролиферировать. Сигнал к пролиферации CD4+ клетка (хелпер) подает с помощью ИЛ-2, который

она продуцирует; для восприятия этого сигнала на CD8+ клетке (киллере) есть рецептор к ИЛ-2. Более точная хронология событий состоит в следующем.

После поглощения антигена, активированный макрофаг среди прочего продуцирует ИЛ-1, одна из основных задач которого заключается в том, чтобы "заставить" Т-лимфоциты-хелперы продуцировать ИЛ-2. Одновременно под влиянием ИЛ-1 на поверхности лимфоцитов появляется рецептор к ИЛ-2. В том случае, если иммунный ответ пойдет по клеточному пути, то Т-лимфоцит-киллер после распознавания чужеродного пептида получит дополнительный сигнал в виде ИЛ-2 и начнет пролиферировать.

Рассмотрим цитотоксическую реакцию на примере разрушения вирусинфицированных клеток (рис. 2). При появлении в организме ви-

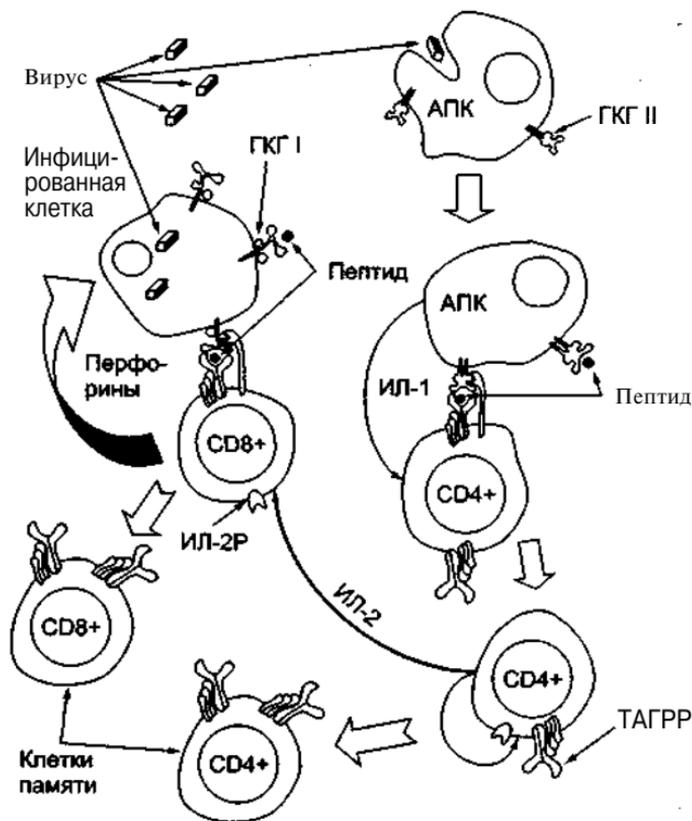


Рис. 2. Этапы "созревания" цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+ клетки) при вирусной инфекции (объяснение в тексте).

русинфицированных клеток, CD8+ Т-лимфоциты (киллеры) распознают вирусный антиген, который представляется им совместно с молекулой ГКГ класса I на поверхности этой клетки. В свою очередь CD4+ Т-лимфоцит (хелпер) распознает вирусный антиген, который представляется ему с молекулой ГКГ класса II антигенпредставляющей клетки (АПК), например макрофага. Одновременно макрофаг продуцирует ИЛ-1, что запускает интерлейкиновый каскад. Хелперный Т-лимфоцит секретирует ИЛ-2, который позволяет предшественнику CD8+ цитотоксической Т-клетки пролиферировать, что приводит к образованию клона вирусспецифических клеток-киллеров. В последующем эти цитотоксические Т-клетки разрушают вирусинфицированные клетки. Одновременно с клеточным ответом на вирус развивается и гуморальный ответ, заканчивающийся продукцией специфических антител. Здесь также очень важна роль CD4+ клеток (хелперов). Более подробно об этом будет сказано ниже.

Механизм цитолитического действия Т-лимфоцитов-киллеров в настоящее время представляется следующим образом: на первом этапе (программирования лизиса) между клеткой-эффектором (киллером) и клеткой-мишенью устанавливается специфический контакт; на втором этапе (летального удара) клетки-киллеры оказывают литическое действие на клетки-мишени; на третьем (заключительном) этапе осуществляется непосредственное повреждение клеток-мишеней. В цитотоксической реакции разрушаются только клетки-мишени: киллерные клетки после летального удара отделяются от клеток-мишеней. Таким образом, Т-киллеры только запускают цитолитическую реакцию, но не участвуют в непосредственном разрушении клеток-мишеней. Сама киллерная клетка может участвовать в последовательном разрушении нескольких клеток-мишеней, оставаясь при этом неповрежденной и функционально активной.

Убитые вирусные вакцины не активируют CD8+ Т-клетки (киллеры) потому, что в этом случае вирус не реплицируется в пораженной клетке, и, следовательно, вирусные эпитопы (пептиды) не презентуются в ассоциации с молекулами ГКГ класса I и не распознаются CD8+ клетками.

Следует учитывать, что активирование Т-клетки не является простой функцией "включения-выключения". Связывание эпитопов (пептидов) Т-клеточным распознающим рецептором может приводить либо к полной активации Т-клеток, либо к частичной, либо, наконец, не вызывать активацию. Все это зависит от того, на каком этапе прерываются сигналы трансдукции, идущие внутрь клетки, т. е. насколько данный пептид-эпитоп может индуцировать этот сигнал трансдукции.

Для большей стабилизации взаимодействующих между собой Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток в иммунном ответе необходимы также так называемые *ко-стимулирующие сигналы*. Они состоят в следующем: на Т-лимфоцитах имеется белок LFA-1, который связывается с соответствующим белком ICAM-1 на антигенпрезентирующей клетке. Кроме того, на поверхности Т-лимфоцитов есть белок CD28, который соединяется с белком CD80 на антигенпрезентирующих клетках. Для полной активации Т-лимфоцитов связь CD28 и CD80 крайне необходима. Если этого контакта не будет, то наступит анергия или апоптоз Т-лимфоцита.

5.2.1. АПОПТОЗ

Термин "апоптоз" появился в литературе в 1972 г. для обозначения особого типа гибели клеток, отличного от некроза. Установлено, что в клетках организма существует генетическая программа, которая обеспечивает определенный по времени жизненный цикл и при определенных физиологических или патологических условиях включает программу гибели клетки.

Таким образом, апоптоз, или запрограммированная (физиологическая) смерть клетки, является тем механизмом, посредством которого осуществляется генетическая программа клеточной гибели. Морфологически апоптоз характеризуется конденсацией хроматина, фрагментацией ДНК и изменением мембраны клетки. В конце концов клетка фрагментируется и подвергается фагоцитированию без развития воспаления.

Апоптоз играет важную роль в следующих нормальных биологических процессах: эмбриональном развитии; регуляции состава и численности клеточных популяций в тканях взрослого организма (например в обновлении клеток иммунной системы); различного рода гормональных перестройках организма (например атрофия эндометрия у женщин в процессе менструального цикла).

Важна роль апоптоза и при различных патологических процессах. Наиболее полно она изучена при опухолевом росте. С одной стороны, развитие опухоли (гиперплазия в широком смысле) в некоторых случаях может быть следствием не усиления митоза, а ослаблением апоптоза. С другой стороны, усиление апоптоза имеет значение при регрессии опухолей — сегодня это одно из актуальных направлений лечения опухолей.

Таким образом, **апоптоз является общим механизмом регулируемой (программированной) гибели клеток в нормальных и патологических процессах.**

Какие же структуры со стороны иммунной системы и со стороны клетки-мишени участвуют во включении механизма апоптоза?

Одним из мембранных клеточных рецепторов, ответственных за контролируемый тканевой гомеостаз и иммунный ответ, является белок с молекулярной массой 45 кД, получивший название *Fas-рецептора* (CD95/APO-1). Он экспрессируется на клетках многих тканей, в том числе селезенки, лимфатических узлов, печени, легкого, почки, яичников и др.

Роль этого рецептора в "судьбе", в частности, гемопоэтических клеток чрезвычайно важна, поскольку связана со скоростью созревания и восстановления пула клеток. У мышей с отсутствием на мембране иммунных клеток Fas-рецептора развивались генерализованная лимфаденопатия, лимфоцитоз, сплено- и гепатомегалия.

Кроме Fas-рецептора, на поверхности многих клеток, в том числе Т-лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, тимоцитов и др., имеется еще один мембранный белок с молекулярной массой $4,0 \cdot 10^4$ D — *Fas-лиганд* (FASL). Он принадлежит к семейству опухольнекротизирующего фактора и впервые был обнаружен на мембране активированных Т-лимфоцитов. Впоследствии было установлено, что FasL может экспрессироваться на самых различных типах клеток (помимо указанных) в ответ на разнообразные стимулы, например на макрофагах, инфицированных ВИЧ-инфекцией, гепатоцитах, обработанных химиопрепаратами, а также на иных клетках при их опухолевой трансформации.

Fas-Лиганд имеет растворимую форму в виде белка с молекулярной массой $1,7 \cdot 10^4$ D.

Связывание Fas-рецептора с Fas-лигандом приводит к включению механизмов апоптоза. При этом мембранносвязанная форма FasL включает сигнал апоптоза при прямом контакте клетки с клеткой, тогда как растворимая форма FasL ответственна за киллинг клеток по типу аутокринного самоубийства или паракринной смерти близлежащей клетки.

Возвращаясь к специфическим Т-лимфоцитам-киллерам, следует подчеркнуть, что они реализуют свою киллинговую функцию, включая апоптоз, двумя независимыми путями.

Первый путь индукции апоптоза — внедрение в клетку-мишень перфорин-гранзимсодержащих гранул (рис. 3).

После специфического распознавания CD8+ Т-клеткой за счет своего антигенраспознающего рецептора чужеродного пептида, который находится на мембране клетки-мишени в составе молекулы гистосовместимости класса I, в CD8+ клетке (киллере) образуется специальный белок *перфорин*, способный формировать поры в мембране клетки-мишени. Кроме того, в CD8+ клетке образуется целое семейство сериновых протеаз, собранных в гранулы и названных *гранзимами*; наиболее важную роль из них играет гранзим В. На этапе летального

удара ("поцелуй смерти") при взаимодействии Т-киллера и клетки-мишени перфорин повреждает ("пунктирует") мембрану клетки-мишени и растворимые гранзимы попадают внутрь клетки. Здесь они активируют целую серию цистеиновых протеаз — каспаз (сегодня их известно 10). В результате включается механизм апоптоза, который заканчивается активацией эндонуклеаз и фрагментацией ядра (см. рис. 3).

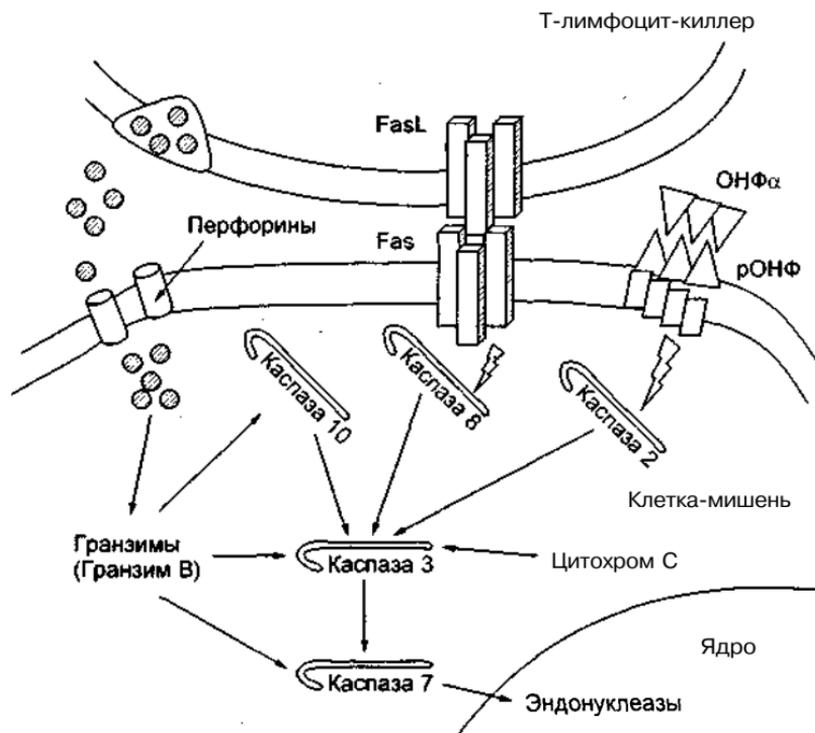


Рис. 3. Летальный удар ("поцелуй смерти") Т-лимфоцита-киллера

Гранзимы, в частности, гранзим В, активирует **каспазу 10**; взаимодействие Fas и FasL активирует **каспазу 8**; взаимодействие ОНФ α и рецептора ОНФ активирует **каспазу 2**. Все они, в свою очередь, способны активировать **каспазу 3**. Эту каспазу активирует также цитохром С. **Каспаза 3** активирует **каспазу 7**, которая активирует ядерные эндонуклеазы, что заканчивается гибелью клетки. Кроме того, гранзим В способен напрямую активировать **каспазу 3** и **каспазу 7**.

Таким образом, описанная выше дегрануляция цитотоксических Т-лимфоцитов и перфорининдуцированный апоптоз клеток являются конечным этапом специфического процесса, который требует предварительного взаимодействия Т-клеточного рецептора и комплекса (молекула ГКГ + пептид) для распознавания специфической клетки-мишени. До настоящего времени этот механизм разрушения клеток под

влиянием Т-лимфоцитов-киллеров считается классическим при развитии реакции отторжения аллогенных трансплантатов, аутоиммунной патологии, разрушении вирусинфицированных и опухолевых клеток.

Второй путь индукции апоптоза — связывание Fas-лиганда, имеющегося на поверхности CD8⁺ клетки (киллера), с Fas-рецептором на поверхности соответствующей клетки-мишени.

Одновременно с первым, специфическим, механизмом киллинга, Т-киллер включает и второй, неспецифический, за счет связывания своего Fas-лиганда с Fas-рецептором клетки-мишени. Это также приводит к активации цистеиновых протеаз и включению механизма апоптоза.

Подобный механизм гибели клетки развивается также под влиянием ЕК-клеток, фактора некроза опухолей-альфа и цитохрома С (последний высвобождается митохондриями стрессированной клетки-мишени) (см. рис. 3).

5.2.2. Т-ЛИМФОЦИТЫ-СУПРЕССОРЫ

Чрезвычайно важной регуляторной функцией Т-лимфоцитов является подавление (супрессия) иммунного ответа — наиболее противоречивая из функций лимфоцитов в настоящее время. Как упоминалось выше, в настоящее время подвергается сомнению существование Т-лимфоцитов-супрессоров как морфологически очерченной субпопуляции Т-клеток. Тем не менее, признается, что определенные Т-клетки могут супрессировать (подавлять) иммунный ответ, в частности, продукцию антител. Нарушение такой регуляторной функции может приводить к неограниченной продукции антител по отношению к собственным антигенам и в конечном итоге явиться причиной аутоиммунного заболевания. Относительно конкретных субпопуляций, реализующих супрессорные функции, имеются доказательства, что в некоторых ситуациях супрессорную функцию могут выполнять CD8⁺ клетки, 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. До-

казано, 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.

5.3. 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 (рис. 4).

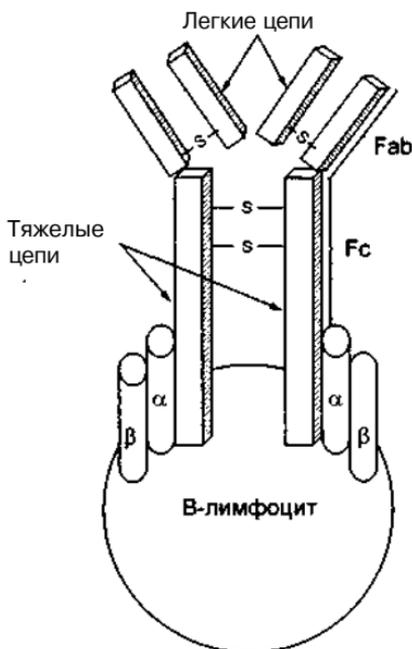


Рис. 4. Схематическое изображение В-клеточного антигенраспознающего рецептора:

Fab — антигенсвязывающий фрагмент; Fc — кристаллизирующийся (константный) фрагмент.

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 CD3-СТрукТура у Т-клеточного антиген-распознающего 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 липополисахарид (ЛПС). Специфическими мембранными маркерами В-лимфоцитов являются рецепторы к Fc-фрагменту Ig и активированному третьему компоненту комплемента (C3b).

В циркулирующей периферической крови количество В-лимфоцитов достигает приблизительно 30% от общего количества лимфоцитов, продолжительность их жизни невелика, она исчисляется днями или неделями. Каждый день в периферической крови появляется приблизительно 10^7 — 10^9 новых В-лимфоцитов. В лимфатических узлах В-лимфоциты локализованы в герминативных центрах, в селезенке они обнаруживаются в белой пульпе (В-зоны); выявлены В-лимфоциты также и в сгруппированных лимфоидных фолликулах (пейеровых бляшках) кишечника.

Каждый иммунологически зрелый В-лимфоцит имеет на своей поверхности антигенраспознающий рецептор, который реагирует только с одним антигеном или с группой близкородственных антигенов. Таким образом, в организме каждого индивидуума имеется приблизительно 10^7 — 10^9 различных специфичностей В-лимфоцитов. Взаимодействуют с В-лимфоцитами только те антигены, которые имеют очень близкое сродство с иммуноглобулиновыми рецепторами на поверхности В-лимфоцита.

Находящиеся на поверхности зрелого покоящегося В-лимфоцита

иммуноглобулиновые молекулы могут слушиваться и циркулировать в периферической крови, составляя в совокупности довольно большой пул по количеству ($\sim 5 \cdot 10^{16}$ в 1 мл) и специфичности естественных антител. При попадании в организм любого антигена (бактерии, вирусы, растворимые антигены и др.) ему в циркулирующей крови немедленно противостоят эти естественные антитела. Некоторые из этих антител обладают достаточной специфичностью к попавшему антигену и могут связываться с ним, образуя иммунный комплекс. Иммуноглобулин, входящий в состав иммунного комплекса, связывает и активирует систему комплемента, что приводит к активации фагоцитоза и, в конечном итоге, к разрушению антигена. Таким образом, можно сказать, что уже на этом этапе В-лимфоциты "помогают" более эффективно функционировать защитным факторам врожденного иммунитета.

Одновременно с этим другая часть антигена связывается с мембранным В-клеточным антигенраспознающим рецептором.

После связывания антигенов В-клетки активируются, начинают пролиферировать и формировать клон специфических плазматических клеток. Такая селекция В-лимфоцитов и превращение их в плазматические клетки с последующей секрецией специфических антител приводит к накоплению этих антител в периферической крови. С этого момента начинается вторая фаза дифференцировки В-лимфоцитов — антигензависимая. Во время продукции иммуноглобулинов происходит переключение с одного класса иммуноглобулина на другой. Например после продукции IgM начинает продуцироваться IgG, затем IgA и IgE. При этом надо помнить, что антигенная специфичность при переключении одного класса иммуноглобулина на другой не изменяется. Сказанное выше иллюстрирует функцию В-лимфоцитов в качестве клеток, продуцирующих антитела.

Как правило, для продукции антител В-лимфоцитами требуется участие Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+ клеток) — так называемый *Т-зависимый иммунный ответ*. Однако в некоторых случаях В-лимфоциты способны продуцировать антитела на антигены без участия Т-хелперов. Такой иммунный ответ называется *Т-независимым*. Только часть антигенов вызывает Т-независимый иммунный ответ — это прежде всего капсулярные полисахариды бактериальных клеток.

5.3.1. Т-НЕЗАВИСИМАЯ ПРОДУКЦИЯ АНТИТЕЛ

Независимая от Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+ клеток) стимуляция В-лимфоцитов — быстрый способ увеличения количества естественных антигенспецифических антител, представленных только одним классом иммуноглобулинов — IgM.

Стимуляция В-лимфоцитов без участия Т-клеток-хелперов. может произойти в том случае, если внедрившийся в организм агент имеет достаточно ригидную мембрану, а на ней — повторяющиеся одинаковые антигенные детерминанты. Хорошим примером Т-независимого антигена являются поверхностные полисахаридные структуры капсулы бактериальной клетки.

Подсчитано, что один В-лимфоцит имеет на своей поверхности 10^4 — 10^5 копий антигенраспознающего рецептора (т. е. мембранной молекулы IgM). Попавший в организм Т-независимый антиген за счет своеобразия своих повторяющихся одинаковых антигенных детерминант оккупирует одновременно большое количество расположенных рядом на мембране антигенраспознающих рецепторов. Образовавшийся крупный комплекс (кластер) даст сильный сигнал в ядро В-лимфоцита, что будет достаточным для его активации и последующего деления (хотя активация В-клетки происходит без участия Т-хелперов, но для пролиферации В-лимфоцитов необходимы 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 антиген-распознающих 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.

5.3.2. Т-ЗАВИСИМАЯ ПРОДУКЦИЯ АНТИТЕЛ

В этом случае В-лимфоциты сначала функционируют как антигенпредставляющие 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 антиген подвергается перевариванию. Пептиды, по-

лученные из такого антигена, возвращаются на поверхность В-лимфоцитов в ассоциации с молекулами гистосовместимости класса II. Здесь они распознаются Т-клеточным распознающим рецептором, который имеется на поверхности CD4+ клетки. Это приводит к стимуляции CD4+ лимфоцита (хелпера) и продукции ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5. Образовавшиеся интерлейкины стимулируют В-клеточную пролиферацию и дифференцировку с превращением, в конце концов, в антителопродуцирующую плазматическую клетку. Следует учитывать, что поглощение антигена (интернализация) само по себе не способно вызвать активацию В-клетки. Необходимо, чтобы произошла продукция соответствующих интерлейкинов. Но и этого для запуска дифференцировки В-лимфоцитов недостаточно. Требуется, чтобы помимо продукции интерлейкинов, связывались соответствующие белки, имеющиеся, с одной стороны, на поверхности В-клеток, с другой, — на поверхности Т-клеток, — так называемые *костимуляторные молекулы (факторы)*. Одним из таких белков, имеющихся на активированных Т-лимфоцитах-хелперах, является *лиганд CD40 (CD40L)*, который взаимодействует с белком, расположенным на поверхности покоящегося В-лимфоцита, — *белком CD40*. Связывание CD40L с CD40 приводит к стимуляции В-клеток, и эти клетки под влиянием такого стимула дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Таким образом, при Т-зависимом иммунном ответе для созревания клона В-лимфоцитов необходимы следующие этапы синергично действующих сигналов: 1) связывание антигена В-клеточным антигенраспознающим рецептором; 2) поглощение, процессирование антигена и подача его на поверхность клетки в виде пептида в сочетании с молекулой ГКГ класса II; 3) распознавание пептида Т-клеточным антигенраспознающим рецептором CD4+ лимфоцита (хелпера); 4) продукция Т-лимфоцитом-хелпером интерлейкинов 2, 4, 5 (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5), действующих на В-лимфоцит; 5) связывание костимуляторных молекул CD40L (Т-лимфоциты) с CD40 (В-лимфоциты).

Вначале В-клетки продуцируют и секретируют только IgM. Однако в отличие от Т-независимой стимуляции, здесь В-лимфоциты переключают синтез с IgM на IgG и далее на IgA и IgE. Таким образом, при Т-зависимом иммунном ответе индуцируется продукция иммуноглобулинов всех классов.

Продукция IgG с более высоким аффинитетом делает защитную стратегию иммунной системы более разнообразной и эффективной. Например, усиление аффинитета помогает в комплементопосредованном лизисе антигена. Кроме того, связываясь с рецептором к Fc-фрагменту, IgG способен "вооружать" макрофаги, придавая им специфич-

ность по отношению к антигенам. В силу своей более низкой молекулярной массы IgG может проникать в те области организма, куда не проникает IgM и где может находиться возбудитель и т. д.

Кроме того, важной отличительной чертой Т-зависимого иммунного ответа является то, что он оставляет после себя иммунологическую память.

Подсчитано, что плазматические клетки секретируют тысячи молекул антител в секунду в течение нескольких дней, а затем погибают. Однако некоторая часть активированных В-клеток превращается в В-клетки памяти, которые сохраняют память об антигене, вызвавшем их активацию, и при последующем, через какое-то время, контакте с ними способны быстро активироваться и быстро начинать продукцию антител. На поверхности В-клеток памяти имеется рецептор к IgG, а не к IgM. Некоторое количество IgM тоже есть на поверхности В-клеток памяти. При повторном попадании антигена в организм, Т-клетки памяти начинают продуцировать интерлейкины, которые усиливают продукцию антител В-клетками памяти.

* * *

Учитывая важность и сложность материала, касающегося дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов ниже более четко выделены и детально рассмотрены основные этапы этого процесса.

5.4. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-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 толерантность по отношению к собственным (self) антигенам. Тимус играет главную роль в этих процессах, поскольку является тем органом, где происходит антигеннезависимая дифференцировка Т-клеток и создание (генерирование) чрезвычайно разнообразного набора (репертуара) антиген-распознающих Т-клеточных рецепторов.

Вначале стволовая гемопоэтическая клетка попадает в корковую зону тимуса и превращается в *ранний предшественник Т-лимфоцита*. Фенотип этой клетки следующий: ТАГРР-альфа, бета +, CD3+ CD4-, CD8-, т. е. характеризуется наличием Т-клеточного распознающего рецептора, в составе которого имеются альфа- и бета-цепи, CD3 структура, но отсутствуют молекулы CD4 и CD8.

Далее, здесь же в корковой зоне тимуса, под влиянием тимического микроокружения, гормонов тимуса и, особенно, ИЛ-7 ранний предшественник Т-лимфоцита превращается в *незрелый Т-лимфоцит*, фенотип которого следующий: ТАГРР-альфа, бета +, CD3+, CD4+, CD8+. Набор таких мембранных структур говорит о том, что данная клетка способна: 1) распознать любой антиген с помощью ТАГРР-альфа, бета; 2) после распознавания 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 делеции (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 GD4+ 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 пептида, который презентруется с помощью молекул ГКГ класса I. В альфа-3-домене ГКГ класса I имеется специальное место (сайт) для связывания с молекулой CD8. Цитоплазматическая часть молекулы CD8 связана с тирозинкиназой (p56 (lck)). Связывание молекулы CD8, имеющейся на распознающей CD8+ клетке, является дополнительным, костимуляционным, сигналом, приводящим к активации CD8+ Т-клеток и превращению (дифференцировке) в цитотоксический Т-лимфоцит. Следует помнить, что основным активационным сигналом в любом Т-клеточном распознавании является контакт между ТАГРР и пептидом.

Как уже упоминалось, при взаимодействии CD4+ клетки и молекул ГКГ класса II АПК необходим дополнительный, костимуляционный, сигнал, который реализуется взаимодействием молекул CD28 (Т-клетка) и CD80 (АПК). При этом происходит взаимодействие еще нескольких адгезивных молекул, которые усиливают активацию клеток: 1) ICAM-1 (АПК) и LFA-1 (Т-клетка), в результате чего усиливается продукция ИЛ-1, гамма-интерферона и ОНФ; 2) LFA-3 (АПК) и CD2 (Т-клетка). CD2 известен как рецептор к эритроцитам барана, наличие которого на мембране Т-лимфоцита используется для постановки метода розеткообразования и подсчета, таким образом, количества Т-лимфоцитов. Его связывание с LFA-3 играет вспомогательную роль для реализации функций при связывании пары молекул LFA-1/ICAM-1.

5.5. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА В-ЛИМФОЦИТОВ

Часть стволовых гемопоэтических клеток не покидает костный мозг, а здесь же, под влиянием костномозгового микроокружения и различных цитокинов дифференцируется в В-лимфоциты.

При этом стволовые гемопоэтические клетки проходят несколько этапов дифференцировки: 1) раннего предшественника В-лимфоцита;

2) незрелого предшественника В-лимфоцита; 3) зрелого покоящегося В-лимфоцита.

Этапы дифференцировки связаны с появлением на поверхности В-лимфоцита антигенраспознающего рецептора. Зрелый В-клеточный антигенраспознающий рецептор представляет собой комплекс, расположенный на мембране клетки и состоящий из мономерной молекулы IgM (в отличие от пентамерного IgM, циркулирующего в крови) и двух трансмембранных белков — Ig-альфа и Ig-бета, которые располагаются по бокам IgM. Указанные Ig-альфа и Ig-бета играют такую же роль, как молекула CD3 для Т-лимфоцитов: они участвуют в передаче сигнала (трансдукции) внутрь В-лимфоцита после его связывания с антигеном.

Глава 6

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулины (Ig), выполняющие в организме функцию антител, синтезируются плазматическими клетками, которые являются конечным этапом дифференцировки В-лимфоцита, наступившей в результате антигенного стимула и хелперного сигнала.

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

На рис. 5 представлена структура молекулы иммуноглобулина G. Как видно из рисунка, 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) представле-

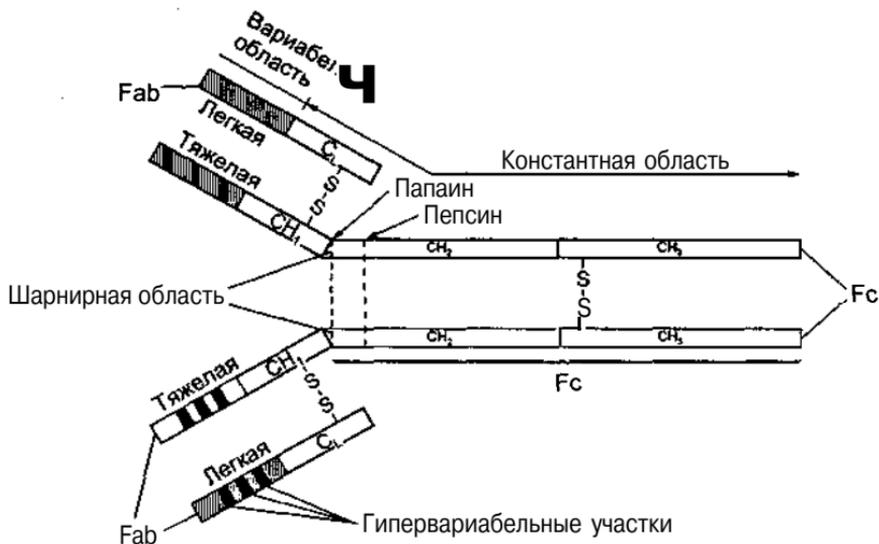


Рис. 5. Структура молекулы иммуноглобулина G и функциональные свойства ее различных частей (по И. Ройту, 1991):

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

ны двумя типами: лямбда (λ) и каппа (κ), а тяжелые (H-цепи) — пятью: альфа (α), мю (μ), гамма (γ), дельта (δ) и эpsilon (ϵ). Тяжелые цепи определяют класс иммуноглобулинов — A, M, G, D, и E.

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 из рис. 5, молекулы иммуноглобулинов состоят из двух видов фрагментов: Fab (*fragment antigen binding*, англ.) — антигенсвязывающего и Fc (*fragment crystalline*, 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 вра-

шению 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.

В то же время между L- и H-цепями есть определенное сходство, очень важное для всего комплекса иммунологических реакций: **обе они имеют переменную и константную область** (см. рис. 5).

Переменная область Ig состоит из легких и тяжелых цепей, различна для разных Ig, и именно она отвечает за специфичность Ig в отношении определенного антигена. Принадлежность Ig к тому или иному классу не влияет на их специфичность к антигенам, но степень специфичности различна у разных классов Ig: **наиболее специфичны IgG, менее IgA и еще меньше IgM.**

После соединения с антигеном 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 специфичности, 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 не связан.** Так, в организме еще до появления того или иного антигена существуют клоны В-лимфоцитов, которые способны продуцировать разнообразные по специфичности Ig. Синтез Ig происходит постоянно и в определенной степени не зависит от действия конкретного антигена.

При расщеплении молекул иммуноглобулина пепсином образуются два фрагмента: F(ab)₂ и Fc. Двухвалентный F(ab)₂-фрагмент вследствие своей двухвалентности действует как полное антитело и обладает способностью преципитировать или агглютинировать специфические антигены.

Специфичность антител обусловлена первичной последовательностью расположения аминокислот в переменной области Fab-фрагмента, которая, собственно, и обеспечивает связь с антигеном и поэтому считается активным центром молекулы Ig. Зоны повышенной изменчи-

востии аминокислот в вариабельных областях тяжелых и легких цепей названы *гипервариабельными участками* ("горячие точки") (см. рис. 5). Считается, что этим обеспечивается разнообразие спектра специфичности антител.

В Fc-фрагменте молекул Ig расположены центры, ответственные за их разнообразные биологические функции: 1) фиксацию на лимфоцитах и фагоцитах; 2) связывание первого компонента системы комплемента; 3) транспорт через плаценту и другие биологические мембраны.

Способность Ig связываться с антигенами характеризуется следующими их свойствами: авидностью и аффинностью (или аффинитетом).

Прочность связи антитела с соответствующим антигеном называется авидностью. Авидность (жадность) антител в процессе иммунного ответа меняется и зависит от их валентности. В свою очередь, валентность антител зависит от числа их активных центров. Так, например, молекула IgG двухвалентна, а IgM — десятивалентна. Антитела с двумя валентностями более полноценно связывают антиген, в отличие от моновалентных антител (неполных или блокирующих), которые не способны самостоятельно вызвать агглютинацию или преципитацию антигенов.

Точность совпадения (сродства) пространственной конфигурации активного центра иммуноглобулина с конфигурацией антигенной детерминанты обозначается термином "аффинитет", или "аффинность антитела". Ее определяют как сумму межмолекулярных сил притяжения и отталкивания, возникающих при взаимодействии антигенсвязывающего центра антител и антигенной детерминанты. Аффинность антител в процессе иммунизации нарастает и обеспечивает более полную связь с 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. **Имуноглобулины 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.

6.1. ИММУНОГЛОБУЛИН

Иммуноглобулин М имеет молекулярную массу $9,6 \cdot 10^5$ D, составляет 5—10% всех сывороточных иммуноглобулинов (табл. 3).

Таблица 3. Основные характеристики иммуноглобулинов

Ig	Количество в сыворотке крови	Доля от общего количества Ig, %	Функция	Период полураспада, дни
IgM	0,4—2,2 г/л	= 10	Вырабатываются у плода. Ранние антитела против вирусов и грамотрицательных бактерий; активируют комплемент, усиливают фагоцитоз	Около 4—5
IgG		= 70	Поздние антитела против полисахаридных антигенов бактерий ($G_2 > G_1$); активируют комплемент ($G_3 > G_2 > G_1$), усиливают фагоцитоз, проникают через плаценту, нейтрализуют токсины	Около 21
IgG ₁		60 от общего количества IgG		
IgG ₂	7—18 г/л	30		
IgG ₃		7		
IgG ₄		3		
IgA	0,8—3,7 г/л	= 15	Защищают слизистые оболочки (секреторный IgA), нейтрализуют вирусы и бактериальные токсины	Около 5—6
IgE	~ 0,25 мг/л	< 5	Индукцируют аллергию, анафилактику; реализуют защиту от паразитов; активируют тканевые базофилы	Около 2—3
IgD	3—170 мг/л	< 1	Дифференцировка лимфоцитов	Около 2—3

В сыворотке крови содержится 0,4—2,2 г/л Ig M, период его полураспада 4—5 дней. Антитела класса IgM относятся к "ранним", представляют собой основную массу антител, продуцируемых организмом новорожденных при инфицировании и вакцинации, обладают высокой авидностью, активируют комплемент по классическому пути, защищают организм от вирусов и бактерий, не проходят через плаценту. На каждый "новый" для организма антиген образуются антитела класса IgM. К 4—6-мудню после иммунизации биосинтез антител "переключается" на IgG.

Иммуноглобулины М 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 антигеном: именно они формируют пул естественных антител и в мономерной форме являются антигенраспознающими рецепторами В-лимфоцитов.

Вследствие того, что IgM не проходит через плаценту, обнаружение в крови новорожденного IgM-антител к инфекционному возбудителю подтверждает инфицированность самого ребенка, поскольку IgM не могут путем пассивного переноса передаваться от матери (если отсутствует патология сосудов плаценты).

К IgM относятся холодовые гемагглютинины, антистрептококковые антитела, ревматоидный фактор, изогемагглютинины групп крови — анти-А и анти-В.

Очень важными свойствами IgM являются **привлечение ими фагоцитирующих клеток в места расположения антигена или в очаг инфекции и активация фагоцитоза**. Опсонизируя антигенный раздражитель, в частности, микроорганизмы, и усиливая фагоцитоз, IgM, с одной стороны, снижают антигенную нагрузку, а с другой стороны, опсонизируя возбудитель — антиген, повышают продуктивность фагоцитоза. **По мере увеличения синтеза IgG и нарастания его титра резко тормозится синтез малоспецифичных IgM, который регулируется только уровнем соответствующего ему по специфичности IgG.**

Синтез IgM, поскольку в нем не участвуют Т-лимфоциты, резистентен к действию иммунодепрессантов и облучению.

Длительный синтез исключительно (или преимущественно) IgM — признак нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов. Гипериммуноглобулинемия М — один из первичных иммунодефицитов, обусловленный отсутствием на Т-лимфоцитах-хелперах CD40 лиганда и в связи с этим — невозможностью передачи костимуляционного сигнала В-лимфоцитам для переключения синтеза IgM на синтез Ig другого класса.

Об особенностях Т-независимого иммунного ответа уже упоминалось выше. В этой связи интересен тот факт, что **грамотрицательные микробы** (например все возбудители кишечных инфекций) **вызывают выработку только IgM без последующего образования клеток иммунологической памяти. Это позволяет понять, почему вакцинация препаратами, полученными из этих микроорганизмов, не дает длительного иммунитета.**

Являясь слабоспецифичными, IgM могут связывать сразу пять молекул антигена. Это ведет к образованию крупных иммунных комплексов и способствует более быстрому выведению антигенов из циркуляции, а также предотвращает возможность их прикрепления к клеткам

и инициации патологического процесса. Подсчитано, что агглютинирующая и комплементсвязывающая способность IgM в сотни раз активнее, чем у IgG. Следует помнить, что часть IgM продуцируется локально и относится к секреторным.

6.2. ИММУНОГЛОБУЛИН G

Имуноглобулин G имеет молекулярную массу $1,5 \cdot 10^5$ D и, в отличие от Ig других классов, способен проникать через плаценту, защищая организм новорожденного от инфекции в первые месяцы жизни. Он составляет до 70% всех сывороточных иммуноглобулинов (см. табл. 3). Концентрация IgG в сыворотке крови находится в пределах от 7 до 18 г/л. Он является основным антителом вторичного иммунного ответа. Период полураспада IgG самый продолжительный — 21 день. Основная биологическая функция иммуноглобулинов этого класса — защита организма от возбудителей инфекции и продуктов их жизнедеятельности за счет активации комплемента, опсонизации и активации фагоцитоза. Однако не все субклассы IgG человека одинаково связывают комплемент: он легко соединяется с IgG₁ и IgG₂, слабо — с IgG₃ и совсем не связывается с IgG₄.

Являясь тимусзависимыми, IgG вырабатываются лишь при обязательном участии Т-лимфоцитов. Поэтому облучение, как и действие различных иммунодепрессантов, не только нарушает синтез IgG, но может подавить его полностью.

Максимальный синтез IgG наблюдается после повторного введения 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 интервалов их введения. В них учтены характер 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: антигенной стимуляцией, вызывающей его синтез, и разрушением Ig. Конечная концентрация IgG зависит от соотношения процессов его синтеза и деструкции. При недостаточном уровне IgG его разрушение замедляется.

Таким образом, IgG представляют собой наиболее многочисленный класс Ig. Обладая высокой специфичностью, они активно участвуют в иммунном ответе и одновременно регулируют его, влияя на активность других механизмов иммунного ответа — клеточных и гуморальных, определяя в конечном итоге полноценность иммунного ответа.

В значительной степени IgG осуществляют контроль за образованием Ig по типу обратной связи.

6.3. ИММУНОГЛОБУЛИН А

Имуноглобулин А имеет молекулярную массу $1,6 \cdot 10^5$ D (мономер) и $5,0 \cdot 10^5$ D (полимер) и составляет до 15% всех сывороточных иммуноглобулинов (см. табл. 3). IgA существует в двух формах — сывороточной и секреторной.

Концентрация *сывороточного* IgA составляет 0,8—3,7 г/л, период полураспада 5—6 дней; он способен обезвреживать микробы и токсины, циркулирующие в крови, однако его действие слабее, чем секреторного IgA. Сывороточный IgA может активировать комплемент по альтернативному пути. Инактивация сывороточного IgA может наступить под влиянием IgA-протеаз, которые продуцируются некоторыми микроорганизмами (например *Neisseria gonorrhoeae*).

Секреторный IgA отличается наличием дополнительного секреторного компонента (S), синтезирующегося эпителиальными клетками слизистых оболочек и присоединяющегося к молекуле IgA в момент ее прохождения через эпителиальные клетки. S-компонент повышает устойчивость молекулы иммуноглобулина к действию протеолитических ферментов. Секреторный IgA остается на слизистых оболочках, где нейтрализует бактериальные токсины и локализует вирусы, а также стимулирует фагоцитоз, обеспечивая тем самым местную резистентность к инфекции.

Секреторный IgA преобладает в слюне, слезах, секретах желудка и кишок (особенно тонкой кишки), желчи, во влагалищном секрете и в амниотической жидкости, в содержимом легких, бронхов, мочеполовых путей. Богатым источником секреторного IgA является **грудное молоко и, особенно, молозиво**, где его количество значительно превышает содержание в крови. Благодаря этому обеспечивается достаточно выраженной защита детей первых месяцев жизни при естественном вскармливании. Это обстоятельство трудно переоценить, поскольку **IgA относится к тимусиезависимым Ig и самостоятельный его синтез в самом раннем возрасте недостаточен для полноценной защиты. Поступление**

IgA с молозивом и грудным молоком матери предупреждает раннее заселение кишечника ребенка грамотрицательными бактериями, в частности кишечной палочкой, и способствует формированию грамположительной микрофлоры кишок, более благоприятной для новорожденного. Известно, что грамположительные микроорганизмы являются антагонистами возбудителей кишечных инфекций (грамотрицательных бактерий кишечной группы). Это обеспечивает при естественном вскармливании достаточно выраженный иммунитет у детей первых месяцев жизни к возбудителям кишечных инфекций. **IgA, связывая микроорганизмы, предотвращает их прикрепление к слизистой оболочке пищеварительного канала.**

Таким образом, секреторный IgA, являясь важным элементом местного иммунитета, защищает слизистые оболочки как от поселения на них патогенных микроорганизмов, так и от проникновения последних во внутреннюю среду организма. Тем более важно наличие синергизма между IgA и механизмами неспецифической защиты — комплементом, лизоцимом, фагоцитирующими клетками и их ферментами, что способствует осуществлению антибактериальной защиты, повышая в целом ее эффективность.

6.4. ИММУНОГЛОБУЛИН E

Имуноглобулин E был обнаружен в 1966 г. у больных atopическими заболеваниями одновременно двумя учеными — К. Ишизака в Америке и Г. Йоханссоном в Швеции. Было установлено, что при реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагины), обладающие способностью сенсибилизировать собственные ткани и не относящиеся ни к одному из известных к тому времени классов иммуноглобулинов. Выделенный ими белок, который имел активность реагинов, был назван IgE. Концентрация IgE в сыворотке крови здоровых людей составляет в среднем 0,25 мг/л, а у больных с atopическими заболеваниями — в десятки и даже сотни раз больше (см. табл. 3). Период полужизни IgE — 2—3 дня, скорость биосинтеза — 0,02 мг/кг массы тела в сутки. IgE является белком (гамма 1-гликопротеидом) с молекулярной массой $1,9 \cdot 10^5$ D.

Способность к образованию IgE в большей степени, чем других Ig, связана с наследственными факторами. Принято считать, что условием развития atopического заболевания является наследственно передающаяся предрасположенность к повышенной продукции IgE. В результате длительных наблюдений за большой популяцией людей установлено, что вероятность заболеть аллергическим заболеванием

прямо пропорциональна содержанию IgE в сыворотке крови новорожденного. Содержание IgE в крови меняется с возрастом. У детей до 1 года оно составляет приблизительно 10% от уровня, регистрируемого у здоровых людей среднего возраста. Само по себе повышение уровня IgE не обязательно свидетельствует о наличии аллергического заболевания. Повышенный уровень IgE к наиболее распространенным антигенам обнаружен у 15% вполне здоровых лиц.

Имуноглобулин 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 происходит их дегрануляция с выделением во внеклеточное пространство биологически активных веществ, обуславливающих клинические проявления аллергического воспаления. Доказано, что IgE-антитела принимают участие в связывании антигенов на слизистой оболочке.

Имуноглобулин 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.

6.5. 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 антигенраспознающего рецептора В-лимфоцитов и играть важную роль в процессе их дифференцировки под влиянием антигенной стимуляции. До настоящего времени биологическая функция этого Ig не изучена.

Кроме описанных выше характеристик, отличающих молекулы Ig одного класса (изотипа) от другого, есть еще два свойства, которые позволяют отличить молекулы Ig внутри класса: это аллотипические и идиотипические различия.

Аллотипические различия Ig обусловлены особенностями строения тех участков его молекул, которыми этот белок одного индивида отличается от Ig такого же класса, но синтезированного другим индивидом такого же вида. Аллотипические маркеры обнаруживаются в тяжелых и легких цепях в их константных областях.

Идиотипические различия Ig определяются антигенной специфичностью какого-либо одного Ig, синтезируемого одним клоном лимфоидных клеток определенного индивида. Идиотипические различия обусловлены индивидуальной последовательностью расположения аминокислот в вариабельных участках легких и тяжелых цепей, и, как считается, отражают антигенные свойства активного центра молекулы антитела.

Глава 7

ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Одной из важнейших биологических функций Ig является связывание 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. Однако при определенных условиях ИК могут фиксироваться в сосудах и вызывать воспалительную реакцию. Локализация ИК зависит от места их формирования и циркуляции с

последующим отложением в тканях; в последнем случае, если процесс приобретает генерализованный характер, это может привести к развитию иммунокомплексной патологии.

Формирование, "судьба" и биологическая активность ИК зависят от многих факторов, и, прежде всего, от природы антител и 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 антигена (размер, валентность, заряд, растворимость, пространственное распределение и плотность эпитопов — 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 антигена, способные активировать комплемент.

В развитии иммунокомплексной патологии большое значение имеют также степень выраженности антигенемии и длительность персистенции антигена. Если продолжительность циркуляции последнего в организме невелика, то даже при условии образования иммунных комплексов поражение тканей и клинические проявления будут транзиторными. Напротив, если антиген длительное время циркулирует в организме (хроническая инфекция, аутоантиген), 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 C3b в решетку ИК не только изменяются первичные связи антигена и антитела, но может происходить ее перестройка путем разрыва неспецифических межмолекулярных связей за счет конкурентного связывания C3b, обладаю-

шего большим родством к тем Fc- или Fab-детерминантам IgG, которые формируют эти связи.

ИК, взаимодействуя с клеточными рецепторами, способны активировать разнообразные клетки: Т-, В-лимфоциты, моноциты, макрофагоциты, гранулоциты (нейтрофильные, эозинофильные и базофильные), тромбоциты, эритроциты, имеющие на мембране рецепторы к Fc-фрагменту IgG. Кроме того, В-лимфоциты, моноциты, макрофагоциты и нейтрофильные гранулоциты имеют также рецептор к C3b.

Тромбоциты человека в ответ на воздействие ИК выделяют вазоактивные амины, фосфолипидный прокоагулянт, факторы 3 и 4 тромбоцитов, что увеличивает сосудистую проницаемость и позволяет ИК откладываться в базальных мембранах стенок сосудов.

При контакте ИК с нейтрофильными гранулоцитами из последних выделяются гранулы, содержащие протеолитические ферменты и основные пептиды. Указанные вещества также увеличивают сосудистую проницаемость, стимулируют тканевые базофилы и образуют тромбопластины, что в конечном итоге приводит к активации системы свертывания крови.

Эозинофильные гранулоциты, активированные ИК, обладают цитотоксическими свойствами.

Базофильные гранулоциты способны связывать IgE, которые фиксируются на их поверхности. При взаимодействии антител с 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 макрофагоцитами отмечаются активация этих клеток и элиминация ИК. При контакте ИК с рецептором к Fc-фрагменту или C3b, экспрессированными на мембране этих клеток, возникают различные реакции: в первом случае секретируются гидролитические ферменты и наступает фагоцитоз ИК; во втором — ИК прикрепляются к макрофагоцитам, 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 также за счет повышения активности Т-супрессоров под влиянием больших концентраций ИК, в частности, содержащих IgG. ИК способны подавлять активность К- и ЕК-клеток.

Большое значение в регуляции иммунного ответа придается иммунным комплексам, содержащим идиотип-антиидиотипические антитела.

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 антигена.
2. Взаимодействие ИК с антигеном и Fc-рецептором на В-лимфоцитах (антигенспецифическая супрессия).
3. Взаимодействие ИК с Fc-рецептором на В-лимфоцитах (антигеннеспецифическая супрессия).
4. Высвобождение супрессорных факторов из В-лимфоцитов.
5. Блокада клеток-эффекторов.
6. Активация Т-супрессоров.
7. Блокада антигенных рецепторов на Т-лимфоцитах.
8. Блокада взаимодействия Т- и В-клеток.
9. Влияние ИК на макрофагоциты.

Усиление

1. Увеличение синтеза ДНК в В-лимфоцитах.
2. Быстрая локализация антигена в лимфатических фолликулах.
3. Усиление связывания антигена клетками, несущими рецептор к антигену.
4. Усиление обработки антигена макрофагоцитами.
5. Обработка антител и высвобождение Fc-фрагментов с адьювантнодобной активностью.
6. Стимуляция Т-хелперов.
7. Усиление контакта взаимодействующих клеток за счет Fc- и C3-рецепторов.

Влияние ИК на клеточный иммунитет

1. Ингибция или усиление антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.
2. Блокада клеточно-опосредованных лимфоцитарных реакций.
3. Блокада замедленной гиперчувствительности.
4. Нарушение транспорта лимфоцитов.

ИК взаимодействуют не только с клетками крови, но и с клетками различных тканей, несущими Fc- и C3-рецепторы (эпителиоциты, эндотелиоциты, гепатоциты, фибробласты, мезангиальные клетки и др.). Вполне возможно, что наличие подобных рецепторов в тканях является определяющим моментом при локализации ИК.

Большая часть ИК, особенно крупных и комплементсвязывающих, выводится из сосудистого русла фагоцитами и, прежде всего, звездчатыми ретикулэндотелиоцитами. Комплексы небольшого размера или не способные связывать комплемент частично удаляются селезенкой или фиксируются в клубочках почечного тельца, легочной ткани, стен-

ках кровеносных сосудов или сосудистых сплетениях. Интересно, что захват ИК, включающих IgM и С3b, происходит преимущественно в печени, в то время как очищение эритроцитов, нагруженных IgG, — в селезенке. Как правило, ИК, отложившиеся в тканях, бесследно исчезают в результате местной активации комплемента и последующего фагоцитоза местными тканевыми фагоцитами. Если же циркулирующие ИК по той или иной причине вовремя не элиминируются системой мононуклеарных фагоцитов (моноцитарно-макрофагальной системой) печени и селезенки, то большое их количество попадает в ткани. При функциональной недостаточности или перегрузке местных защитных факторов активируется система комплемента с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, образованием фибриновых тромбов, "привлечением" циркулирующих моноцитов, макрофагов и возникновением воспалительной реакции.

Таким образом, снижение активности системы комплемента, блокада моноцитарно-макрофагальной системы, повышение проницаемости сосудов, снижение функциональной активности местных защитных факторов — основные причины, которые приводят к отложению большого количества ИК в тканях.

В последние годы установлено, что болезней, ассоциирующихся с ИК, очень много: аутоиммунные, гломерулонефрит, опухоли, инфекционные заболевания бактериальной, вирусной и паразитарной этиологии, некоторые кожные, легочные, глазные заболевания и др. Это послужило причиной, побудившей к поиску методов определения ИК в биологических жидкостях. К настоящему времени их предложено более 30. Все они делятся на две большие группы.

1. *Антигеннеспецифические методы*, предназначены для обнаружения ИК вне зависимости от природы присутствующего в них антигена. Эти методы базируются на физических свойствах или биологической активности ИК.

2. *Антигенспецифические методы*, позволяют избирательно разрушать ИК, содержащие антиген, с последующей его идентификацией.

ВОЗ рекомендует следующие, наиболее чувствительные, специфические и воспроизводимые методы: 1) связывания C1q в твердой и жидкой фазе; 2) основанный на изменении содержания C1q; 3) с использованием моноклонального ревматоидного фактора, бычьего конглоутина и клеток Раджи.

Однако даже при одновременном применении нескольких из указанных методов нет уверенности в правильности результата. Более достоверным методом обнаружения ИК, фиксированных в тканях, является *иммуофлюоресцентная микроскопия*.

Следует различать аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания. Механизмы развития аутоиммунных заболеваний имеют существенные отличия, о чем будет сказано ниже. В то же время это не значит, что оба процесса не перекрещиваются. Так, развившееся аутоиммунное заболевание может стать причиной выраженной и длительной антигенемии, что создаст условия для формирования ИК и присоединения иммунокомплексного компонента, отягощающего течение болезни. И наоборот, патологический процесс, вызванный отложением ИК в каком-либо органе, при несвоевременном купировании может привести к формированию измененных аутоантигенов, нарушению гормонально-иммунных взаимоотношений, срыву естественной толерантности и развитию аутоиммунной реакции. Примером такого процесса может быть гломерулонефрит, возникший после стрептококковой инфекции, — заболевание с выраженным иммунокомплексным механизмом. При хроническом течении процесса у таких больных выявляются противопочечные аутоантитела и сенсibilизированные лимфоциты.

Важная роль в персистенции иммунных комплексов и в развитии на этой основе аутоиммунного процесса отводится врожденным или приобретенным нарушениям в системе комплемента, в частности, недостаточности первых компонентов комплемента (C1, C4, C2).

Глава 8

ЦИТОКИНЫ — РЕГУЛЯТОРЫ И ЭФФЕКТОРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

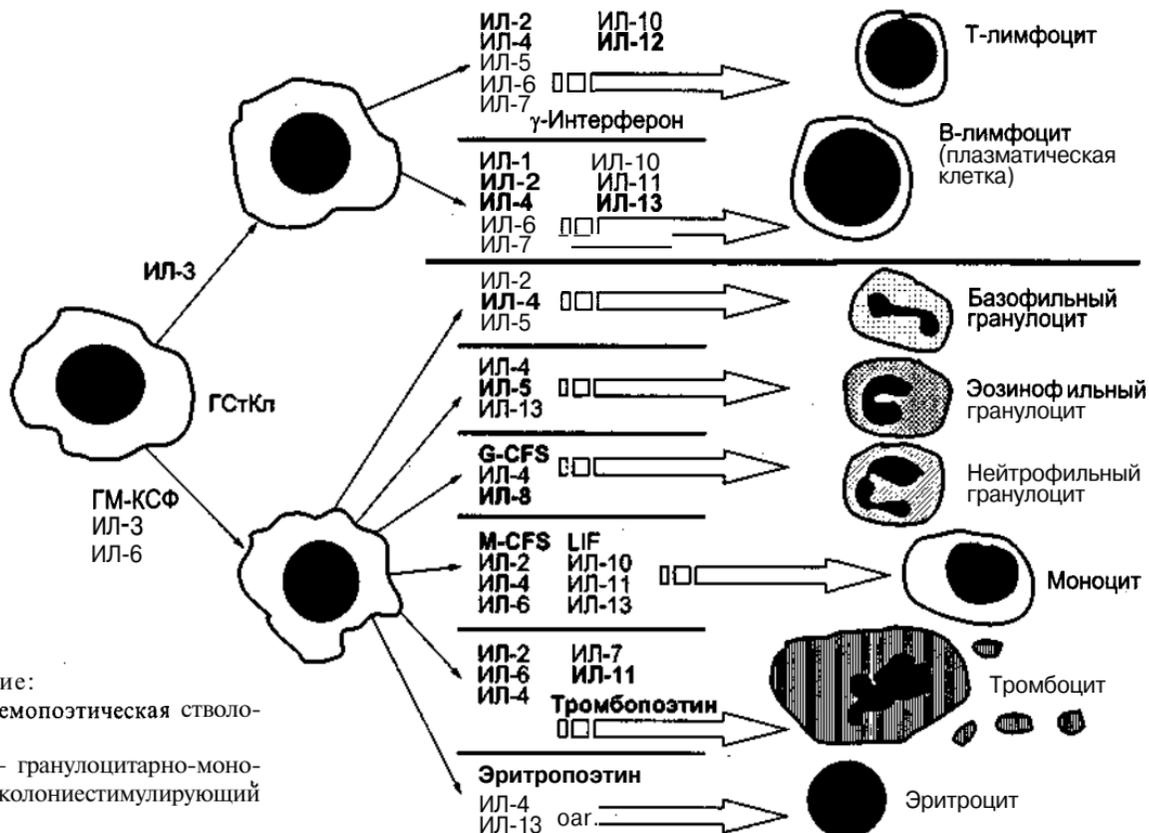
Под термином "цитокины" объединяются так называемые ростовые факторы, которые регулируют пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток крови, в том числе и клеток иммунной системы.

Цитокины секретируются, главным образом, клетками крови и иммунной системы и оказывают аутокринное и паракринное воздействие.

Для осуществления своей функции 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 специ-

Влияние цитокинов на дифференцировку клеток крови



Примечание:

ГСтКл — гемопоэтическая стволовая клетка;

ГМ-КСФ — гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

фическое 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.

На схеме 7 показано участие цитокинов в дифференцировке клеток крови (обведены специфически действующие цитокины).

Цитокины можно разделить на несколько "семейств": интерлейкины, интерфероны, опухоленекротизирующие факторы, трансформирующие факторы роста, хемокины, собственно ростовые факторы и др.

8.1. ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

ИЛ-1 (эндогенный пироген, лимфоцитактивирующий фактор). Молекулярная масса — 17,5 КД. Продуцируется главным образом активированными макрофагами, хотя может продуцироваться и другими клетками: эпителиальными, эндотелиальными, глиальными, фибробластами, кератиноцитами. Существует две формы ИЛ-1: ИЛ-1 альфа и ИЛ-1 бета, которые кодируются разными генами. Несмотря на то, что гомология аминокислотных остатков у ИЛ-1 альфа и ИЛ-1 бета 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.

ИЛ-1 оказывает синергичный эффект с ИЛ-4 по усилению пролиферации В-лимфоцитов и продукции антител. Вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы; воздействуя на ЦНС, способствует развитию сонливости, анорексии. Повышает продукцию простагландина E2 и фосфолипазы A2, вследствие чего развивается лихорадка. Усиливает экспрессию адгезивных молекул, что приводит к повышению адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Повышает продукцию дру-

гих провоспалительных цитокинов — гамма-интерферона, опухоль-некротизирующего фактора, ИЛ-6, ИЛ-8. Активирует гранулоциты, фибробласты, остеокласты, кератиноциты, ЕК-клетки. Индуцирует состояние, подобное септическому шоку, особенно в комбинации с ОНФ.

ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток). Продуцируется активированными Т-лимфоцитами-хелперами 1-го типа. Индуцирует пролиферацию Т-клеток, созревание цитотоксических Т-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, усиливает функцию ЕК-клеток и моноцитов, стимулирует продукцию гамма-интерферона, ОНФ, ИЛ-6, ИЛ-8. Способствует созреванию антигеннеспецифических лимфоки-нактивированных киллеров (ЛАК-клеток).

ИЛ-3 (колониестимулирующий фактор, полипоэтин). Продуцируется активированными Т-хелперами, а также тканевыми базофилами, эпителиальными клетками тимуса. Совместно с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) усиливает продукцию нейтрофилов, а с эритропоэтином — эритроцитов.

ИЛ-4 (В-клеточный стимулирующий фактор). Продуцируется активированными Т-хелперами 2-го типа. Основная функция состоит в переключении синтеза IgG1 на синтез IgG4 и IgE. Совместно с другими цитокинами способствует пролиферации тканевых базофилов. Усиливает пролиферацию В-клеток, повышает экспрессию рецептора к Fc-фрагменту IgE на базофилах обоих типов, усиливает экспрессию молекул ГКГ класса II на В-клетках и макрофагах. Является антагонистом гамма-интерферона. Подавляет продукцию ИЛ-1, ОНФ, ИЛ-6, ИЛ-8, ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов. Относится к противовоспалительным цитокинам.

ИЛ-5 (эозинофильный фактор). Продуцируется Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа. Индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность. Усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, индуцированную ИЛ-5. Повышает продукцию Ig E и экспрессию рецептора к нему на эозинофилах. Усиливает продукцию IgA. Относится к противовоспалительным цитокинам.

ИЛ-6. Продуцируется разными типами клеток — макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными, эпидермальными и микроглиальными клетками, хондроцитами, остеоцитами. Обладает более разнообразными эффектами, чем другие цитокины. Во многом сходен с действием ИЛ-1. Усиливает продукцию белков острой фазы, кортикотропина, индуцирует лихорадку. Усиливает терминальную дифференцировку В-клеток и продукцию антител. В кооперации с другими цитокинами усиливает пролиферацию и дифферен-

цировку стволовых клеток, активацию CD4+ и 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 IgG₄.

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 IgG₄, 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 моз-

га (глиальными макрофагами), тимуса, селезенки и поджелудочной железы. Является хемоаттрактантом для CD4+ Т-лимфоцитов. Индуцирует пролиферацию Т-клеток.

ИЛ-17. Продуцируется CD4+ 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.

8.2. 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.

8.3. 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 липопроотеиновую липазу жировой ткани, а, следовательно, уменьшать утилизацию жирных кислот. Это приводит к развитию кахексий. 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 (ПГЕ₂ и ПГI₂), 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.

Опухольнекротизирующий 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.

8.4. 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 КД, 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 является главным рецептором, с которым связывается ВИЧ-1 своим поверхностным гликопротеином (gp 120). Однако, сегодня доказано, что для инфицирования клетки одного связывания gp 120 с молекулой 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 прогрессированию 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.

8.5. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ХЕМОКИНОВ

ИЛ-8, или NAP-1 (neutrofil activating protein-1, нейтрофилы активирующий белок-1), относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов, имеет молекулярную массу 6—8 КД, 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 (platelet factor 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, рост регулирующий онкоген). Относится к семейству СХС (альфа-) хемокинов, имеет молекулярную массу 7—11 КД, 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 КД. Продуцируется эндотелиоцитами, моноцитами и фибробластами, стромальными клетками тимуса и селезенки. Усиливает хемотаксис активированных Т-лимфоцитов. Подавляет пролиферацию клеток эндотелия.

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

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

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1; моноцитарный хемоат-

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

MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-2, моноцитарный хемоаттрактант белок-2). Отличается от MCP-1 только молекулярной массой —7,5—11 КД.

MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3, моноцитарный хемоаттрактант белок-3). Молекулярная масса 11 КД. 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-1alpha; макрофагальный воспалительный белок-1альфа). Относится к семейству СС (бета-) хемокинов; молекулярная масса 10 КД. 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 СС (бета-) хемокинов; молекулярная масса 10 КД. 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 СС (бета-) хемокинов; молекулярная масса 8—9 КД. Продуцируется эндотелиальными клетками, альвеолярными макрофагами, клетками сердца, легких, кишечника, тимуса, селезенки, печени, почек. Усиливает хемотаксис эозинофилов.

Lymphotactin (лимфотактин). Относится к семейству С (альфа-) хемокинов; молекулярная масса 10 КД. 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.

Глава 9

ИНТЕРФЕРОНЫ

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

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 I-го типа и ЕК-клетками.

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

Противовирусный эффект интерферонов представлен на схеме 8. Как видно из схемы, 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 опухольассоциированных антигенов;
3. Модуляцией продукции антител;

Противовирусный эффект интерферона



4. Ингибированием действия опухолевых ростовых факторов;
5. Ингибированием синтеза РНК и белков опухолевой клетки;
6. Замедлением клеточного цикла с переходом в фазу "покоя";
7. Стимуляцией опухолевых клеток к созреванию;
8. Восстановлением сдерживающего контроля за пролиферацией;
9. Торможением образования новых сосудов в опухоли;
10. Ингибированием метастазирования;
11. Биомодуляцией активности цитостатиков: а) изменением метаболизма; б) снижением клиренса.
12. Преодоление лекарственной резистентности за счет ингибирования генов множественной лекарственной резистентности.

В настоящее время с помощью генной инженерии получено большое количество интерферонов, которые широко используются для лечения при вирусных и онкологических заболеваниях.

Одним из важнейших биологических эффектов интерферонов является **иммуномодулирующий эффект**. Установлено, что он опосредуется следующими механизмами:

1. Усилением экспрессии антигенов гистосовместимости классов I и II;
2. Регуляцией чувствительности к цитокинам;
3. 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, яв-

ляется причиной гибели бактериальной клетки в связи с нарушением метаболизма;

2. Индукция NO-синтетазы приводит к продукции NO — мощного бактерицидного фактора, способствующего разрушению бактериальной клетки.

Глава 10

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.

3. VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule — адгезивная молекула сосудистых клеток.

4. N-CAM — neural cell adhesion molecule — адгезивная молекула нейрональных клеток.

II. Интегрины

1. LFA-1 — lymphocyte function-associated antigen — антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов.

2. VLA-1 — very late activation antigen — антиген поздней стадии активации.

3. VNR — vitronectin receptor — витронектиновый рецептор.

4. MAC-1 — monocyte adhesion complex — адгезивный комплекс моноцитов.

III. Селектины

1. **LECAM-1** — lectin-like cell adhesion molecule — лектинподобная клеточная адгезивная молекула.

2. **GMP-140** — granule membrane protein — гранулярный мембранный протеин.

3. **ELAM-1** — endothelial-leukocyte adhesion molecule — эндотелиально-лейкоцитарная адгезивная молекула.

4. **PECAM** — platelet-endothelial cell adhesion molecule — тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула.

Адгезивные молекулы обеспечивают следующие процессы:

Для лейкоцитов:

1. Прикрепление к сосудистому эндотелию;
2. Трансмиграцию через эндотелий;
3. Прикрепление к экстрацеллюлярному матриксу (фибронектин, ламинин, коллаген).

Для лимфоцитов:

1. Прикрепление друг к другу;
2. Реализацию хоминг-эффекта (миграцию в Т- и В-зоны в периферических лимфоидных органах);
3. Прикрепление к антигенпредставляющим клеткам.

Для тромбоцитов:

1. Прикрепление к лейкоцитам;
2. Прикрепление к эндотелиальным клеткам.

При осуществлении своих основных функций для реализации иммунного ответа лимфоидные клетки вступают друг с другом в кооперативные взаимодействия, используя рецепторы и специфические лиганды (контррецепторы), имеющиеся на их поверхности. В табл. 4 приведены адгезивные молекулы основных лимфоидных клеток, их функциональное назначение и распределение на клетках.

Таблица 4. Молекулы кооперации основных лимфоидных клеток, их функциональное назначение и распределение на клетках

Молекулы	Функциональное назначение	Экспрессия
CD2	Рецептор к эритроцитам барана; лиганд для LFA-3 — антигена, ассоциируемого с функцией лимфоцитов	Т-клетки
CD3	Сигнальный комплекс Т-клеточного антигенраспознающего рецептора	Т-клетки альфа, бета, гамма, дельта
ТСР альфа, бета	Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (альфа, бета)	Т-клетки (большинство)
ТСР гамма, дельта	Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (гамма, дельта)	Т-клетки (внутриэпителиальные)

Молекулы	Функциональное назначение	Экспрессия
CD4	Рецептор для молекул главного комплекса гистосовместимости класса II	T-лимфоциты (хелперы/индукторы), моноциты
CD8	Рецептор для молекул главного комплекса гистосовместимости класса I	T-лимфоциты (киллеры/супрессоры)
CD45	Общий антиген лейкоцитов	Все лейкоциты
CD45 RA	Маркер T-клеток памяти (CD45 с высокой молекулярной массой)	"Наивные" и покоящиеся T-клетки памяти
CD45 RO	Маркер T-клеток памяти (CD45 с низкой молекулярной массой)	Активированные T-клетки памяти
LFA-1 (CD11a, CD18)	Антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов; лиганд для ICAM-1-молекулы межклеточной адгезии	Все лейкоциты
ICAM-1 (CD54)	Молекула межклеточной адгезии; эндотелиальные клетки; лиганд для LFA-1-антигена, ассоциируемого с функцией лимфоцитов	Индуцируется под влиянием активации клеток
LFA-3 (CD58)	Антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов; лиганд для CD2-рецептора к эритроцитам барана	все клетки (лейкоциты, эритроциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты)
Молекула главного комплекса гистосовместимости класса I	Антигенпредставляющая молекула для цитозольных, эндогенных пептидов, а также для вирусных пептидов	Все ядерные клетки; экспрессия усиливается под влиянием интерферона
Молекула главного комплекса гистосовместимости класса II	Антигенпредставляющая молекула для эндосомальных, экзогенных пептидов	Антигенпредставляющие клетки (макрофаги, В-лимфоциты, дендритные клетки); экспрессия усиливается под влиянием интерферона
CD25	Рецептор низкой аффинности для ИЛ-2	Активированные T- и В-лимфоциты
VCAM	Адгезивная молекула сосудистых клеток; лиганд для VLA-4 — антигена поздней стадии активации	Активированные эндотелиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки
CD14	Рецептор для ЛПС	Моноциты-макрофаги
CD19	Маркер В-лимфоцитов	В-лимфоциты
CD71	Рецептор для трансферрина	Активированные T-, В-лимфоциты, ЕК-клетки, моноциты, макрофаги
CD16	Маркер ЕК-клеток	ЕК-клетки

В настоящее время роль адгезивных молекул в развитии воспаления представляется следующим образом (рис. 6).

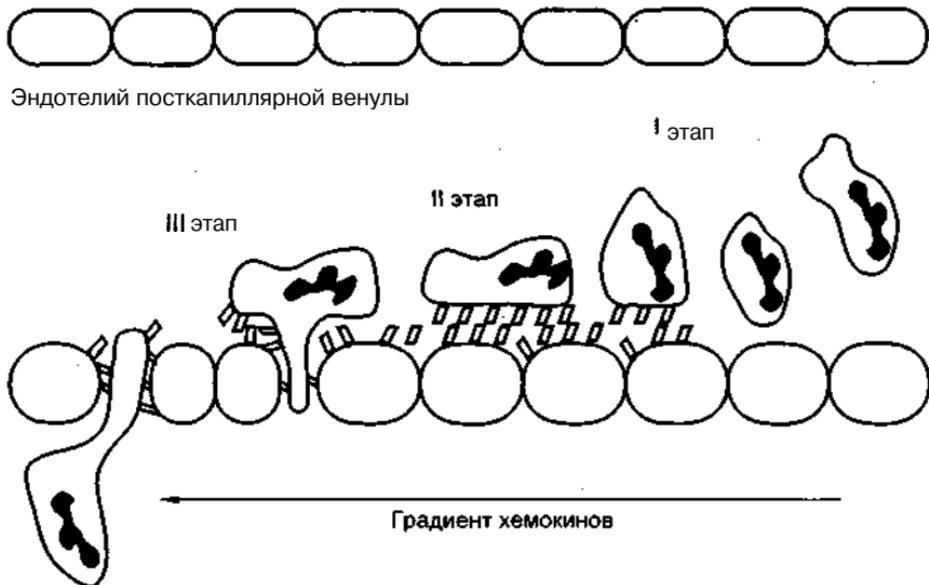


Рис. 6. Роль адгезивных молекул в миграции клеток при развитии воспаления (объяснение в тексте).

I. Этап атаки. На этом этапе под влиянием цитокинов на поверхности эндотелия и лейкоцитов появляются молекулы семейства селектинов. Под их влиянием лейкоцит замедляет движение, приближается к эндотелию и начинает "катиться" по его поверхности.

II. Этап адгезии (прикрепления). По мере приближения под влиянием хемокинов к месту воспаления лейкоциты прилипают к эндотелию (распластываются).

III. Этап трансмиграции. На этом этапе лейкоциты с помощью интегринов проникают между клетками эндотелия и попадают в ткань.

Глава 11

ИММУННАЯ СИСТЕМА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Известно, что в пище, которую мы потребляем, в воде и в воздухе, содержится большое количество различного рода экзогенных бактерий, которые при попадании в организм могут вызвать его заболевание. Первым барьером, который принимает на себя основной удар при контакте с этими микроорганизмами, является поверхность слизистых

оболочек нашего организма: глаз (конъюнктивы), полости носа, дыхательных путей, пищеварительного канала и мочеполовых путей.

Существует большое количество неспецифических и специфических механизмов, которые берут участие в предотвращении заболевания. Об этом шла речь в одной из первых глав настоящей книги. Неспецифические факторы защиты включают механизмы, которые влияют на рост микроорганизмов или их способность прикрепляться к поверхности эпителия и проникать через него в организм. Слюна, желудочный сок (кислотность), желчь, слизь, перистальтика кишок — все это относится к неспецифическим факторам, которые помогают поддерживать гомеостаз организма.

Главным специфическим механизмом для защиты указанных поверхностей слизистых оболочек является продукция антигенспецифического секреторного IgA. Эти антитела локализуются, главным образом, вдоль поверхности слизистых оболочек и на ней и практически не представлены в сыворотке крови. Оптимальная стимуляция продукции секреторного IgA требует другого пути иммунизации, других доз антигена, других адъювантов, отличающихся от тех, хорошо известных и высокоэффективных, которые используются при системной иммунизации. При парентеральном введении антигенов индивидууму развивается сильный иммунный ответ в виде продукции IgG и IgM, которые определяются в сыворотке крови, — то, что называют системным иммунитетом. Однако при этом фактически, очень мало или почти не продуцируется секреторный IgA. Следовательно, хотя парентеральное введение антигена является эффективным для индукции потенциально протективного системного иммунного ответа в виде продукции IgG, однако это неэффективно для индукции выработки секреторного IgA на поверхности слизистых оболочек против такого антигена.

Иммунная система слизистых оболочек формирует защитный барьер, предохраняющий организм хозяина от болезнетворного воздействия различной патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Защитные механизмы на уровне слизистых оболочек протекают при развитии минимальных воспалительных реакций и, как правило, не сопровождаются повреждением тканей, чему во многом способствует то обстоятельство, что IgA не активирует систему комплемента. Слизистые оболочки имеют общую поверхность более чем 400 м² (тогда как кожа — 1,8 м²), а их иммунная система может быть условно разделена на два участка: индуктивный и эффекторный.

В *индуктивном участке* происходят процессы иммунологического распознавания, презентации антигена и формируется небольшая популяция антигенспецифических лимфоидных клеток.

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

Большинство антигенов попадают в организм ингаляционным путем и через пищеварительный канал, где и происходит их первичный контакт с лимфоретикулярной тканью этих органов. Лимфоретикулярная ткань бронхов и кишок составляет значительную часть всей иммунной системы слизистых оболочек. Антигенная стимуляция, независимо от того, где она произошла, в кишках или в бронхах, ведет к последующей диссеминации антигенспецифических В- и Т-лимфоцитов во все эффекторные участки слизистых оболочек, включая желудок, кишечник, дыхательные и мочеполовые пути, а также различные секреторные железы.

11.1. ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЖЕЛУДКОМ И КИШЕЧНИКОМ

Как уже упоминалось, все поверхности слизистых оболочек защищаются секреторным IgA. В этом разделе рассматривается иммунная система желудка и кишечника как наиболее изученная. Она получила название **лимфоидной ткани, ассоциированной с желудком и кишечником** (GALT — gut associated lymphoid tissue).

Выделяют также лимфоидную ткань, ассоциированную с бронхами (BALT), лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей (SALT) и др.

GALT — это организованная лимфоидная ткань, расположенная вдоль поверхности желудка и кишок (в собственной пластинке), которая включает изолированные лимфоидные фолликулы и сгруппированные (пейеровы бляшки), лимфоидную ткань червеобразного отростка, миндалины и мезентериальные (брыжеечные) лимфатические узлы.

Слизистая оболочка кишок включает поверхностный эпителий, поддерживающий слой соединительной ткани — собственную пластинку (*lamina propria*) и тонкий мышечный слой — мышечную пластинку, которая расположена на поверхности подслизистой основы (рис. 7).

Ниже подслизистой основы находится мышечная оболочка, состоящая из циркулярных (внутренних) и продольных (наружных) мышечных волокон. И, наконец, последний тонкий слой представляет собой серозную оболочку.

В слизистой оболочке имеется много мелких **лимфоидных фолликулов** (см. рис. 7), содержащих, главным образом, В-лимфоциты с некоторым количеством Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров. Наибольшее количество таких собранных вместе лимфоидных

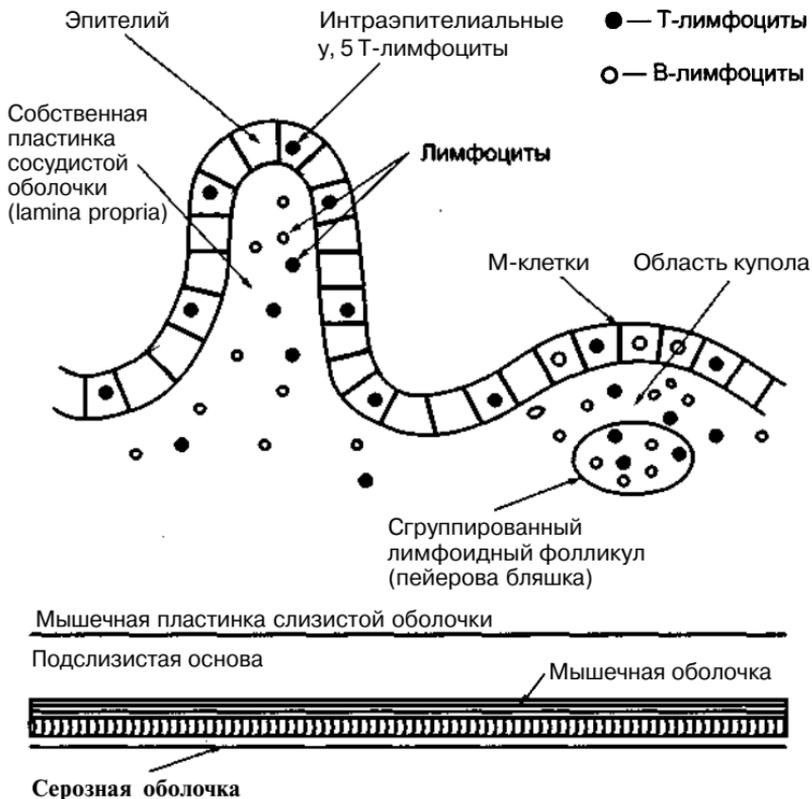


Рис. 7. Строение слизистой оболочки тонкой кишки и лимфоидного фолликула.

фолликулов обнаружено в тонкой кишке. Эти фолликулы получили название сгруппированных (пейеровых бляшек) (см. рис. 7) и анатомически могут быть условно разделены на три основные зоны: купол, В-клеточную и Т-клеточную зоны.

Зона купола представлена лимфоцитами, макрофагами и небольшим числом плазматических клеток. Эта зона выстлана уникальными эпителиальными образованиями, называемыми фолликулассоциированным эпителием, или микроскладчатыми клетками (М-клетками; см. рис. 7, 8), которые имеют короткие микроворсинки, небольшие цитоплазматические отростки и небольшое число лизосом. М-клетки ответственны за поглощение антигена из просвета кишок и транспорт внутрь лимфоидного фолликула (рис. 8).

В-клеточная зона сгруппированного лимфоидного фолликула располагается под куполом и содержит большое число В-клеток, предшественников продуцентов IgA.

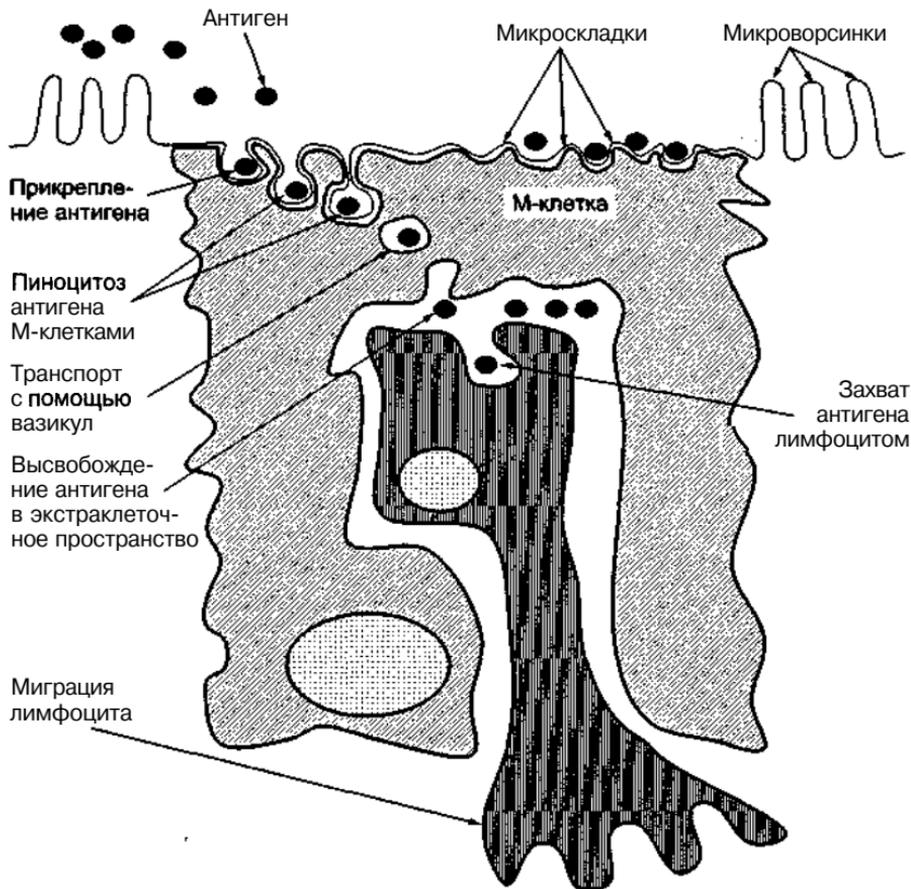


Рис. 8. Схематическое изображение транспорта антигена с помощью М-клеток из просвета кишечника во внеклеточное пространство, где антиген захватывается антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами (Owen, 1977).

Т-клеточная зона содержит все основные субпопуляции Т-лимфоцитов.

Доставленный М-клетками в лимфоидный фолликул (зона купола) антиген освобождается, захватывается антигенпредставляющими клетками, переваривается и представляется Т-лимфоцитам, в результате чего происходит распознавание 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, антигенспецифические Т- и В-лимфоциты являются источником накопления эффекторных клеток, которые в последующем обеспечивают клеточные и гуморальные формы иммунного ответа в эффекторном участке иммунной системы слизистых оболочек.

Червеобразный отросток также содержит лимфоидные фолликулы, покрытые М-клетками. Считают, что миндалины и аденоиды тоже являются частью организованной лимфоидной ткани (GALT), хотя их роль в индукции секреторного иммунного ответа пока что не совсем ясна. У больных, которым была произведена тонзилэктомия, уровень сывороточного IgA существенно ниже, чем у тех, кому эта операция не проводилась. Это является подтверждением интегральной роли миндалин в гомеостазе IgA. Мезентериальные (брыжеевые) лимфатические узлы также являются частью GALT и содержат, главным образом, В-лимфоциты, которые представляют собой клетки-предшественники продуцентов IgA. В них осуществляется распознавание 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 антигены окружающей среды (это происходит приблизительно к двухлетнему возрасту), в *lamina propria* в основном обнаруживаются плазматические клетки, содержащие IgA. Такая же картина наблюдается и у взрослых. Известно, что кишечная флора является очень важным фактором, стимулирующим продукцию плазматическими клетками IgA. Это подтверждается пониженным содержанием плазматических клеток в *lamina propria* у животных, которых выращивали в безмикробной среде.

Лимфоциты в слизистой оболочке имеют специализированные функции и локализуются в специфических участках. В пределах эпителиального слоя они находятся между эпителиальными клетками и получили название интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ; по некоторым авторам — интерэпителиальные).

Интраэпителиальные Т-лимфоциты фенотипически и функционально отличаются от Т-лимфоцитов периферической крови. Почти все ИЭЛ имеют на своей поверхности антиген 1 лимфоцитов слизистых оболочек человека (HML-1 — *human mucosal lymphocyte anti-*

ген 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 (CD4-CD8-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 и 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 антигенов и продукция цитокинов в этом участке.

Что касается *эозинофилов*, то они чаще всего обнаруживаются в lamina propria тонкой кишки и играют важную роль в защите хозяина от микроорганизмов, особенно паразитов. Количество нейтрофилов (нейтрофильных гранулоцитов) в нормальном кишечнике невелико и значительно увеличивается в эпителиальном слое только в период острого воспалительного ответа.

Тканевые базофилы (тучные клетки) присутствуют, главным образом, в подслизистой основе, но они могут обнаруживаться в небольшом количестве и в Lamina propria. Эти клетки содержат рецепторы к IgE и способны высвобождать свои гранулы после стимуляции специфическим 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 (в большей степени) и пищевые. Указанные антигены, находящиеся в просвете желудка и кишок, поглощаются специализированными поверхностными эпителиальными клетками (М-клетками), покрывающими единичные (солитарные) и сгруппированные лимфоидные фолликулы (см. рис. 7, 8). 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 антигенов в просвете кишок М-клетками формируются везикулы (см. рис. 8), которые доставляются к месту расположения В-клеток. Эти клетки в лимфоидном фолликуле осуществляют процессирование антигена с последующей стимуляцией иммунного ответа слизистых оболочек. Способность М-клеток поглощать антигены из просвета кишок может быть двоякой, т. е. как положитель-

ной, так и отрицательной. С одной стороны, после поглощения 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.

11.2. МИГРАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАЗВИТИИ ИММУННОГО ОТВЕТА В ОБЛАСТИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Как уже упоминалось, попав в GALT, антиген контактирует с В-лимфоцитом, который является специфическим предшественником плазматической клетки — продуцента секреторного IgA, и различными иммунорегуляторными Т-лимфоцитами. Такие В-лимфоциты расположены преимущественно в сгруппированных лимфоидных фолликулах (пейеровых бляшках), мезентериальных (брыжеечных) лимфатических узлах и червеобразном отростке. Несмотря на то, что такие В-лимфоциты находятся в пределах GALT, они экспрессируют на своей поверхности в качестве антигенраспознающего рецептора IgM. Таким образом, на поверхности В-лимфоцитов, которые являются предшественниками плазматических клеток, продуцирующих секреторный Ig A, в качестве антигенраспознающего рецептора присутствует IgM.

В-лимфоциты до их созревания и превращения в плазматические клетки, продуцирующие секреторный IgA, должны пройти через несколько дифференцировочных стадий. В этом им оказывают помощь Т-клетки, которые секретируют факторы, опосредующие переключение продукции изотипов от IgM до IgA. После того, как на поверхности В-лимфоцита произойдет переключение изотипа иммуноглобулина и появится IgA, наступает клональная экспансия, или пролиферация, таких клеток, их созревание и последующее превращение в плазматические клетки, продуцирующие IgA. Этот этап также происходит при участии специфических Т-лимфоцитов. (Следует еще раз подчеркнуть, что плазматические клетки продуцируют не секреторный IgA, а просто IgA. Далее будет понятно как IgA, продуцирующийся плазматическими клетками в lamina propria, превращается в секреторный IgA).

В настоящее время доказано, что в процессах пролиферации и созревания В-лимфоцитов, продуцирующих IgA, принимают участие Т-лим-

фоциты-хелперы 2-го типа. О существовании Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа уже упоминалось в соответствующих разделах. Здесь следует лишь еще раз подчеркнуть, что для дифференцировки и созревания В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие IgA, необходимы Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа и цитокины, которые они продуцируют.

Цитокины, принимающие участие в регуляции синтеза IgA, могут быть условно разделены на две группы: 1) оказывающие влияние на процессы переключения синтеза с IgM-изотипа на IgA-изотип; 2) воздействующие на терминальные фазы дифференцировки sIgA+В-клеток в плазматические клетки, секретирующие IgA.

Установлено, что трансформирующий фактор роста бета (ТФРбета) способствует переключению синтеза иммуноглобулинов В-клетками селезенки мышей, активированных ЛПС, с IgM-изотипа на IgA-изотип. В условиях *in vivo* ТФРбета способствует переключению синтеза В-клеток на изотип IgA только в лимфоидной ткани слизистых оболочек и практически не оказывает влияния на регуляцию синтеза IgA в системных лимфоидных органах.

ИЛ-5 и ИЛ-6 активируют процессы терминальной фазы дифференцировки В-клеток в IgA — плазматические клетки и усиливают секрецию IgA.

Вместе с тем, продукция и транспорт IgA являются довольно сложными процессами, регуляция которых зависит не только от цитокинов, продуцируемых Т-клетками. Например кишечная микрофлора может оказывать значительное влияние на фенотип, экспрессируемый В-клетками кишок.

Установлено, что спектр и динамика продуцируемых цитокинов во многом определяются дозой антигена при оральной иммунизации. ИЛ-4 играет более общую роль в инициации развития В-клеток и в усилении экспрессии антигенов гистосовместимости класса II на их поверхности.

Созревшие, подготовленные к продукции IgA, В-лимфоциты покидают GALT и попадают в системную циркуляцию через лимфатические дренажные пути (сосуды) и грудной лимфатический проток и, мигрируя, попадают в селезенку. Из селезенки они расселяются в собственную пластинку слизистых оболочек различных органов — слюнных желез, бронхов, мочеполовых путей, пищеварительного канала, конъюнктиву. При этом хотя В-лимфоциты, способные продуцировать IgA, расселяются во многие органы, но все-таки большая часть их поселяется на слизистой оболочке того органа, где произошла сенсibilизация В-лимфоцитов.

Способность В-лимфоцитов, продуцирующих IgA, расселяться в

различные органы, имеющие слизистые оболочки, служит способом вооружения большого количества слизистых поверхностей против антигенов, которые находятся в окружающей среде. Например, поглощение через пищеварительный канал такого антигена, как респираторный вирус с последующим формированием секреторного IgA-ответа слизистой оболочки бронхов создает условия, при которых организм будет защищен еще до получения патогенной дозы такого живого вируса при его вдыхании. Это особенно важно для новорожденных, обладающих сравнительно слабой иммунной защитой, по сравнению со взрослыми, и имеющих сравнительно небольшое количество плазматических клеток в пределах пищеварительного канала. В этих условиях миграция В-лимфоцитов во все слизистые оболочки будет иметь протективный эффект, защищая новорожденного от большого количества инфекционных агентов.

11.3. ТОЛЕРАНТНОСТЬ, ИНДУЦИРУЕМАЯ ВВЕДЕНИЕМ АНТИГЕНА *per os*

Известно, что иногда введение антигенов *per os* может вызывать супрессию иммунного ответа против введенного антигена. Этот феномен впервые был описан в 1911 г. Wells. Автор пытался иммунизировать морскую свинку с тем, чтобы вызвать у нее анафилактическую реакцию. Оказалось, что если свинке скармливали в пищу этот же антиген до иммунизации, то анафилактическая реакция у нее не развивалась. Это было связано с тем, что иммунный ответ на данный антиген не возникал. Было обнаружено, что такое подавление иммунного ответа можно было достичь как животными, так и растительными антигенами. Однако, если животное было сенсибилизировано задолго до перорального введения антигена, подавления анафилактического ответа не происходило. В 1946 г. подобный феномен описал Chaes. Этот автор скармливал морской свинке препарат под названием 1хлор-2,4динитробензол до сенсибилизации ее этим же гаптеном. Было обнаружено, что клеточно-опосредованный иммунитет существенно супрессировался с помощью такого предварительного перорального скармливания гаптена. Исходя из современных позиций иммунологии, результаты этих ранних наблюдений объясняются тем, что при введении антигена *per os* активируются специфические супрессорные Т-лимфоциты в пределах GALT, и именно эти Т-лимфоциты-супрессоры ответственны за снижение иммунного ответа на этот же самый антиген, который пытаются ввести парентерально с целью вызывания иммунного ответа.

Таким образом, после перорального введения антигена формиру-

ются 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. Эти антигенспецифические супрессорные Т-клетки также мигрируют из GALT подобно миграции В-лимфоцитов. Так, например, в сгруппированных лимфатических фолликулах (пейеровых бляшках) супрессорные Т-клетки обнаруживаются в течении первых 2—3 дней после поглощения 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 адъювантом 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. Следует еще раз подчеркнуть, что индукция толерантности при пероральной иммунизации во многом зависит от дозы антигена.

11.4. СЕКРЕЦИЯ IgA

Синтез антигенспецифического IgA плазматическими клетками в lamina propria происходит в сочетании с небольшим полипептидом, названным *joined-цепью* (*j-цепь*), или соединительной цепью (рис. 9). 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 KD — *секреторным компонентом* (СК). Этот секреторный компонент продуцируется эпителиальными клетками и располагается на их базолатеральной поверхности. Продукция секреторного компонента поверхностным эпителием представляет собой часть уникального взаимодействия лимфоидных и эпителиальных клеток. Высокогликозилированный секреторный компонент придает стабильность секреторному IgA и способствует тому, что последний не подвергается протеолитическо-

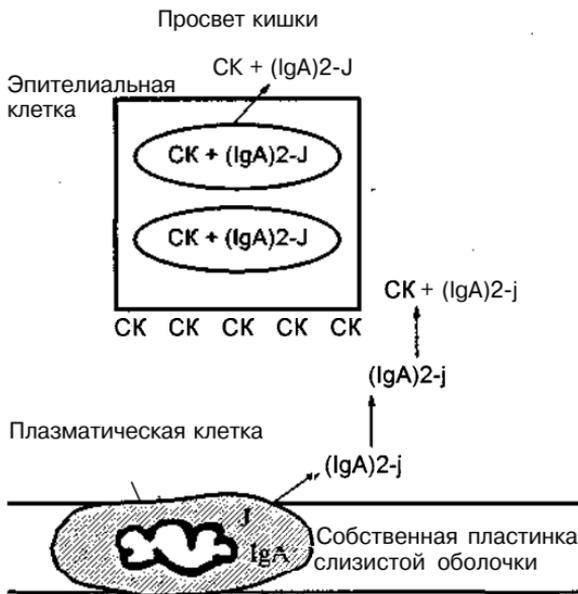


Рис. 9. Схема образования секреторного IgA (объяснение в тексте).

му расщеплению ферментами, которые присутствуют в просвете кишок. Образовавшийся комплекс — димерный IgA — joined-цепь — секреторный компонент — упаковывается в цитоплазматические везикулы, которые транспортируются к верхушечной части эпителия и затем появляются над эпителием, т. е. они транспортируются и высвобождаются на апикальной части эпителия. Специфическое взаимодействие секреторного компонента на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток с IgA опосредуется CH2 и CH3 доменами Fc-фрагмента тяжелых цепей IgA.

Иммуноглобулин M транспортируется подобно секреторному IgA. Секреторный компонент присутствует на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток и связывается с IgM, после чего IgM транспортируется и высвобождается или секретируется в просвет кишок.

У больных с дефицитом IgA наблюдается компенсаторное увеличение IgM-содержащих плазматических клеток в lamina propria. Это в определенной степени объясняет, почему у большинства IgA-дефицитных больных (что является наиболее часто встречающейся врожденной патологией — частота ее 1 на 700 человек; см. соответствующий раздел по первичным иммунодефицитам) не возникает особых проблем с инфекцией слизистых оболочек. Вместе с тем, у них часто наблюдаются аллергические реакции. Если же дефицит IgA сочетается с

дефицитом субклассов IgG (например IgG₂) это приводит к частому возникновению инфекционных заболеваний.

Некоторые протеолитические бактериальные ферменты способны разрушать секреторный IgA. Так, патогенные штаммы менингококков (например *Neisseria meningitidis*) и гонококков (*Neisseria gonorrhoea*) продуцируют такие ферменты, тогда как непатогенные не продуцируют.

11.5. ТРАНСПОРТ СЕКРЕТОРНОГО IgA

Некоторое количество димерного IgA транспортируется в системную циркуляцию и может соединяться с секреторным компонентом, который присутствует на цитоплазматической мембране гепатоцитов или на эпителии желчных путей. Такие комплексы IgA и секреторного компонента попадают в желчь и транспортируются через желчные протоки для окончательной эвакуации в тонкую кишку. Гепатоциты человека имеют так называемый *асиалогликопротеиновый рецептор*, который может связывать IgA или комплекс, состоящий из IgA и антигена, и транспортировать этот комплекс. У больных с обструкцией желчных путей уровень секреторного IgA в верхней части тонкой кишки снижается приблизительно в 10 раз.

11.6. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕКРЕТОРНОГО IgA

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 не зависят 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 антигены, имеющиеся в просвете кишок, и таким образом предотвращать их попадание в организм, что следует понимать в широком смысле. Здесь идет речь о пищевых антигенах или аллергенах, попадание которых в организм может приводить к его сенсibilизации 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 антигены и не позволяет им проникнуть в организм.

11.7. ГАММА-, ДЕЛЬТА-Т-ЛИМФОЦИТЫ

Говоря о Т-лимфоцитах, мы традиционно имеем в виду Т-лимфоциты, у которых антигенраспознающий рецептор имеет альфа- и бета-цепи. Это так называемые альфа- и бета-Т-лимфоциты: именно их мы определяем в периферической крови. Они могут быть Т-хелперами (CD4+) и Т-киллерами (CD8+). Распознавание чужеродного 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 состоянии 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 цитокины, в том числе гамма-ИНФ и альфа-ОНФ. Оказалось, что для распознавания антигена гамма-, дельта-Т-лимфоцитам не нужны молекулы гистосовместимости; антигенная презентация для них осуществляется, в основном, белками теплового шока (HSP — Heat shock proteins). К настоящему времени сформировалось представление об интраэпителиальных гамма-, дельта-Т-лимфоцитах, как о сторожевых клетках эпителиальных тканей (первой линии защиты), способных распознать и разрушить как возбудитель, в том числе внутриклеточный, так и собственную эпителиальную клетку, стрессовое состояние которой достигло критического уровня, не совместимого с продолжением нормального функционирования. Есть данные о том, что гамма-, дельта-Т-лимфоциты способны выделять соответствующие цитокины, регулирующие рост эпителиальных клеток (своеобразное "затягивание 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. Распознавание антигена, активация гамма-, дельта-Т-лимфоцитов, продукция цитокинов, привлечение гранулоцитов, моноцитов — все это этапы первой линии защиты, естественной резистентности организма. Вслед за этим при участии антигенпрезентирующих клеток и альфа-, бета-Т-лимфоцитов развиваются реакции специфического (адаптивного) иммунитета.

Получены данные о повышении количества гамма-, дельта-Т-лимфоцитов у больных с аллергическим ринитом, туберкулезом и спондилоартропатией. Интересно, что у больных хроническим тонзиллитом количество гамма-, дельта-Т-лимфоцитов оказалось пониженным. Предполагается, что в острой фазе заболевания количество гамма-, дельта-Т-лимфоцитов в эпителиальной ткани увеличено; эти клетки

обеспечивают защиту от внедрившегося возбудителя и, одновременно, удаляют стрессированные собственные эпителиальные клетки. Если заболевание принимает затяжной, хронический характер, их количество уменьшается. Не исключено, что изначально хронизация заболевания может быть обусловлена первичной слабостью интраэпителиальных гамма, дельта-Т-лимфоцитов.

Глава 12

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

Учение о главном комплексе гистосовместимости (ГКГ) является стержневым в фундаментальной и прикладной иммунологии. Выше уже неоднократно упоминалось о молекулах ГКГ, в частности, при описании особенностей презентации чужеродного материала для распознавания Т-лимфоцитам при развитии иммунного ответа. Роль молекул ГКГ чрезвычайно важна. Набор этих молекул для каждого человека абсолютно специфичен, они делают нас индивидуальными во многих отношениях, вплоть до поведенческих реакций.

Первые работы, свидетельствующие о том, что у млекопитающих существуют гены, детерминирующие выраженность трансплантационной реакции отторжения, появились более 40 лет тому назад, с началом активной пересадки органов. Впоследствии эта группа генов получила название "главный комплекс гистосовместимости" (Major Histocompatibility Complex — МНС). Самим названием была подчеркнута их определяющая роль в развитии трансплантационного иммунитета. У человека этот комплекс генов получил название системы HLA (Human Leukocyte Antigen). Таким образом, аббревиатуры ГКГ, МНС и HLA для человека являются синонимами обозначения главного комплекса гистосовместимости.

Действительно, до недавнего времени изучение проблем, связанных с антигенами системы HLA (трансплантационными, или тканевыми, антигенами), диктовалось в основном их очевидным практическим значением в пересадке органов, прежде всего — в пересадке почки. Первичная биологическая функция трансплантационных антигенов была неизвестна. Однако достижения последних лет в исследовании генетической структуры и биологической роли ГКГ позволили определить, по крайней мере, две основные его функции, которые имеют общебиологическое значение. К ним относятся: 1) роль трансплантационных

антигенов в межклеточных взаимодействиях при реализации иммунного ответа; 2) функция HLA-региона, связанная с иммунологической реактивностью организма в целом. В первом случае речь идет о том, что молекулы ГКГ являются теми структурами, с помощью которых осуществляется презентация чужеродного антигенного материала для последующего распознавания Т-клеточным антигенраспознающим рецептором. Во втором случае речь идет о существовании в HLA-регионе специального гена иммунного ответа (**Ir** — *immune response*), наличие которого определяет способность данного организма развивать иммунный ответ на конкретный антиген; эта же функция HLA-региона связана с предрасположенностью к ряду заболеваний.

Началом изучения антигенов гистосовместимости человека можно считать работу G. Dausset (1957), в которой был описан первый антиген гистосовместимости человека, названный **Mac** (сейчас это HLA-A2).

Некоторые исследователи называют антигены ГКГ "иммунным паспортом, группой белой крови", с помощью которых иммунная система способна различать "свое" — *self* от "чужого" — *non-self*. Индивидуальный набор и свойства молекул ГКГ во многом определяют силу иммунного ответа конкретного человека на конкретный антиген.

Отметив, что клетки гомозиготных близнецов реагируют с набором тест-сывороток одинаково, а гетерозиготных — по разному, G. Dausset высказал подтвердившееся впоследствии предположение о генетической детерминированности антигенов гистосовместимости: т. е. о том, что каждый из генов, входящих в HLA-комплекс, имеет свое представительство в виде антигена гистосовместимости, экспрессируемого на мембране клетки.

В настоящее время ГКГ (HLA) человека является одним из наиболее хорошо изученных и вместе с тем наиболее сложных генетических структур в геноме человека.

Обозначение HLA-специфичностей включает три компонента: 1) аббревиатуру всей системы; 2) локус, содержащий данную специфичность; 3) номер антигена (например HLA-B12). В том случае, когда генетическая позиция антигена еще недостаточно ясна или недостаточно уточнена, перед его порядковым номером ставят символ "w" (*workshop*).

На рис. 10 представлена несколько упрощенная схема системы HLA человека. Установлено, что гены HLA-системы расположены на коротком плече хромосомы 6. Все они разделены на три группы: гены гистосовместимости класса I, класса II и класса III; также сгруппированы и молекулы (антигены), которые контролируются этими генами.

В настоящее время **гены системы HLA класса I** включают локусы

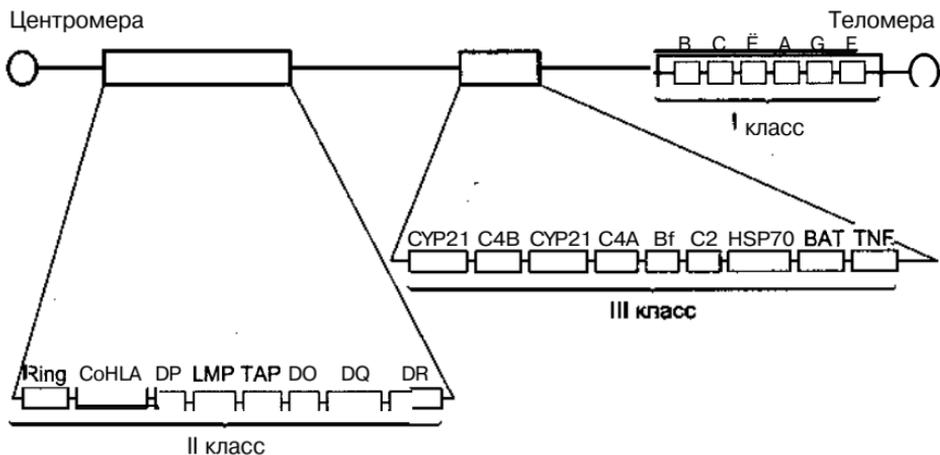


Рис. 10. Схематическое изображение генного комплекса HLA на С6 хромосоме.

B, C, E, A, G, F (по направлению к теломере). Часть из них — локусы B, C и A — относят к так называемым "классическим", кодирующим традиционные трансплантационные антигены. Что касается недавно открытых локусов E, G, F, то биологическая функция их самих и их продуктов в настоящее время уточняется. Возможно, некоторые из них принимают участие в презентации антигена для распознавания интраэпителиальными Т-лимфоцитами-киллерами, несущими гамма-, дельта-цепи в антиген-распознающем рецепторе; другие определяют взаимоотношения в системе "мать-плод" (например антигены локуса G).

В норме "классические" антигены системы HLA класса I присутствуют на всех ядерных клетках, отличаясь лишь степенью интенсивности их экспрессии. Доказано наиболее низкое содержание их на миокардиоцитах, скелетных мышцах, эндотелии роговицы; не установлено их присутствие на нитях трофобласта. Степень выраженности антигенов системы HLA как I, так и II класса — непостоянна и зависит от воздействия, прежде всего, так называемых эндогенных факторов модификации иммунного ответа, к которым относят интерлейкины, интерфероны, опухольнекротизирующий фактор, простагландины и др.

Одной из важнейших характеристик генов системы HLA является их разнообразие и полиморфизм, т. е. существование в пределах каждого локуса большого количества различных специфичностей HLA-генов (или множественных аллельных вариантов), отличающихся между собой по аминокислотным последовательностям, входящим в вариабельный участок ДНК, что определяет их полиморфизм. В настоящее время описано более 40 специфичностей в локусе A, более 60 специ-

фичностей в локусе В и около 20 — в локусе С (R. Lechler, 1994). Кроме того, показано, что некоторые специфичности (гены) имеют по несколько аллельных вариантов. Так, например, HLA-A2 специфичность имеет 12 аллелей, В35 — 6, а В27 — 7 аллелей. Наличие аллельного полиморфизма HLA молекул лежит в основе строгой индивидуализации набора трансплантационных антигенов у каждого конкретного человека, делая его неповторимым в этом плане.

Очень важным этапом в развитии учения о системе HLA и в понимании функции молекул HLA класса I стали работы, в которых было описано их тонкое строение.

На рис. 11 представлено схематическое изображение структуры молекулы (антигена) HLA класса I (I. Roitt, 1994). По современным представлениям, молекула HLA класса I является гетеродимером, состоящим из тяжелой альфа-полипептидной цепи и нековалентно связанной с ней легкой бета-полипептидной цепи.

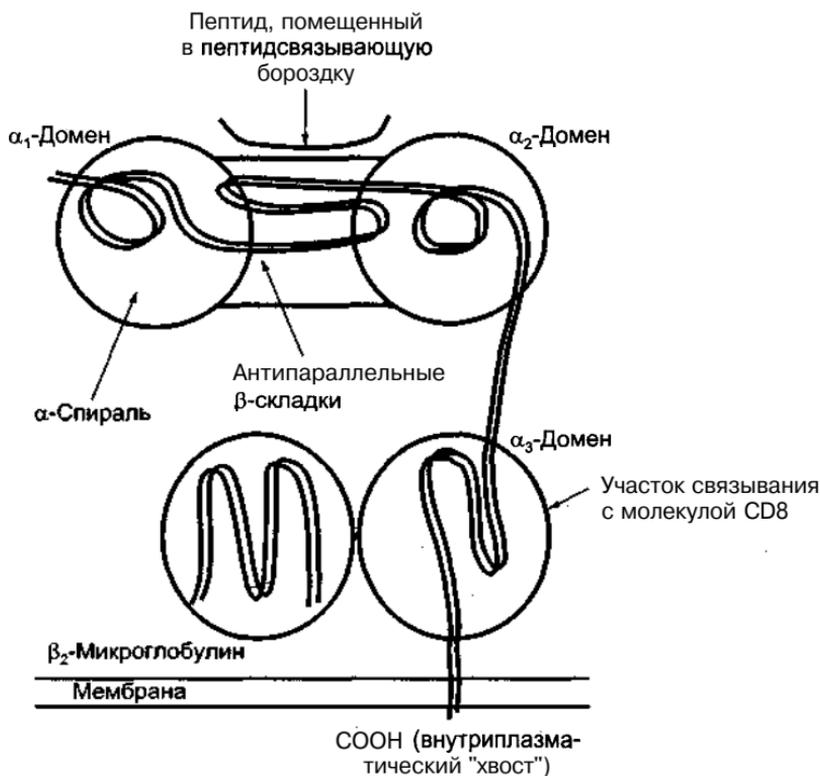


Рис. 11. Схематическое изображение молекулы (антигена) HLA класса I (объяснение в тексте).

Альфа-цепи молекул класса I содержат приблизительно 340 аминокислотных остатков, которые формируют три внеклеточных домена (альфа 1, альфа2, альфа3), одну трансмембранную часть и внутрицитоплазматический "хвост". Они кодируются генами локусов А, В и С комплекса HLA, расположенного на 6-ой хромосоме, и как упоминалось, являются высокополиморфными. Бета-цепь молекулы класса I представляет собой бета-2-микроглобулин, который состоит из внеклеточного домена, включающего 100 аминокислотных остатков, он кодируется геном, расположенным на 15-ой хромосоме и является неполиморфным.

Серия работ, выполненная Р. Vjorkman и др. (1987), впервые позволила понять природу пространственного взаимодействия HLA-молекул и антигенных пептидов.

Оказалось, что взаимное расположение альфа 1- и альфа2-доменов в молекуле HLA класса I создают некий "желоб", "карман", в формировании которого принимают участие две альфа-спирали — "стены" и антипараллельные бета-складки — "дно"; эта структура получила название "пептидсвязывающая бороздка". Определенная аминокислотная последовательность этой бороздки служит своеобразным "якорем" удержания в нем пептида. Именно таким образом HLA-молекула класса I презентрует (представляет) специфический пептид для его дальнейшего распознавания альфа- и бета-цепями T-клеточного антиген-распознающего рецептора.

Как упоминалось выше, пептид представляет собой процессированный антиген (чужеродный или собственный), состоящий из небольшого числа аминокислотных остатков. Так называемый линейный пептид, который находится в пептидсвязывающей бороздке молекулы HLA класса I, состоит всего из 4—9 аминокислотных остатков. Несколько больше (до 20) их содержат пептиды, которые находятся в "бороздках" молекул класса II. По сути дела пептид представляет собой антигенную детерминанту — эпитоп. Сложный антиген может содержать сотни пептидов.

Как же образуется пептид, как он попадает в пептидсвязывающую бороздку молекулы гистосовместимости класса I и как она появляется на поверхности клетки? Это стало понятным после обнаружения двух новых локусов — LMP и TAP, отнесенных к классу II (см. рис. 10).

Гены локуса LMP кодируют большой пептидазный комплекс, названный *протеасомой*. Протеасома является внутриклеточным комплексом, вовлеченным в протеолиз цитозольных белков, что обеспечивает продукцию эндогенных пептидов (рис. 12).

В свою очередь, эти пептиды с помощью трансмембранных белков, которые контролируются генами локуса TAP, доставляются в

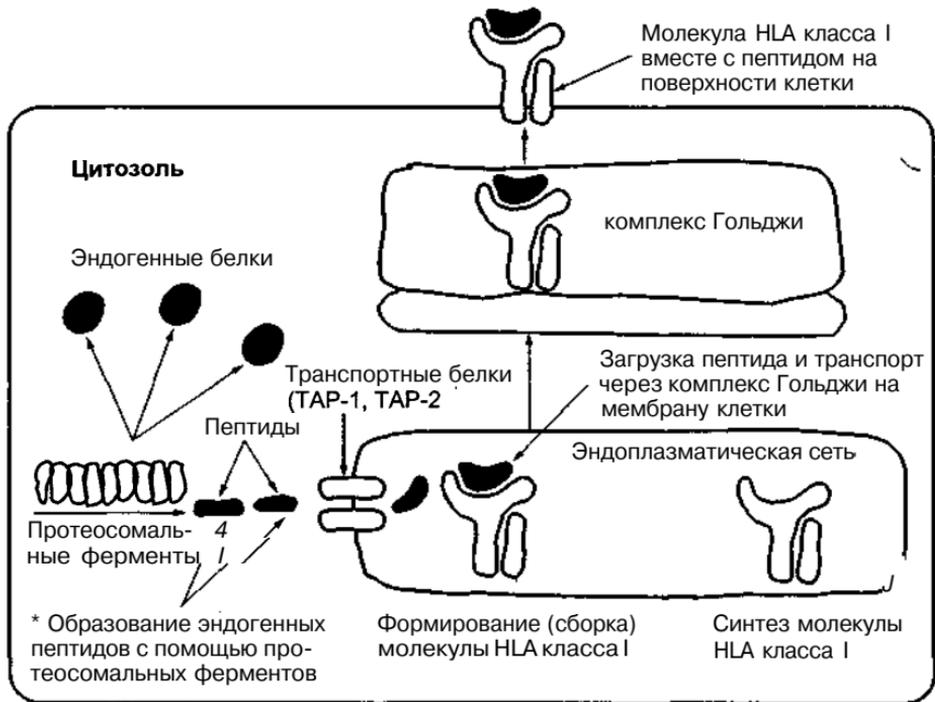


Рис. 12. Схема механизма презентации антигена с помощью молекулы HLA класса I (объяснение в тексте).

* В цитозоле, кроме эндогенных пептидов, образуются также некоторые экзогенные пептиды, в частности вирусные.

эндоплазматическую сеть и там "загружаются" в пептидсвязывающую бороздку антигенов системы HLA класса I, затем транспортируются на поверхность клетки и далее представляются для распознавания предшественникам Т-лимфоцитов-киллеров/супрессоров (CD8+ клетки). Важно помнить, что к антигенам, подвергающимся воздействию протеасом, относятся не только собственные цитозольные белки, но и продукты многих вирусных, бактериальных или протозойных патогенов, которые индуцируют развитие клеточного ответа и созревание Т-лимфоцитов-киллеров (CD8+ клеток).

Таким образом, пептиды, презентруемые молекулами HLA класса I, несут информацию о всех цитозольных эндогенных белках, как нормальных, так и измененных либо в результате мутации, либо вследствие модификации вирусами, а также иными внутриклеточными паразитами. Поскольку "классические" антигены ГКГ класса I представлены, как уже упоминалось, на всех клетках организма, становится понятным насколько важен подобный цензорный механизм за изме-

ненными клетками организма, индуцирующий активацию цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров (CD8+ клетки).

Гены системы HLA класса II (см. рис. 10) расположены непосредственно вблизи центромеры и включают несколько локусов, часть из которых — DR, DP, DQ — можно отнести к "классическим", трансплантационным или непосредственно принимающим участие в презентации чужеродного антигена при его распознавании; другие же несут хоть и чрезвычайно важную, но все же вспомогательную функцию.

Антигены, кодируемые генами системы HLA класса II локусов DR, DP и DQ, экспрессируются, в противоположность молекулам HLA класса I, не столь широко. Они обнаружены в норме лишь на В-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках (т. е. на клетках, способных презентировать антиген). При воздействии таких цитокинов, как гамма-интерферон, молекулы HLA класса II могут экспрессироваться и на других клетках, например Т-лимфоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках.

Молекулы HLA класса II (рис. 13) несколько отличаются по структуре от молекул HLA класса I. Являясь гетеродимерами, альфа- и бета-

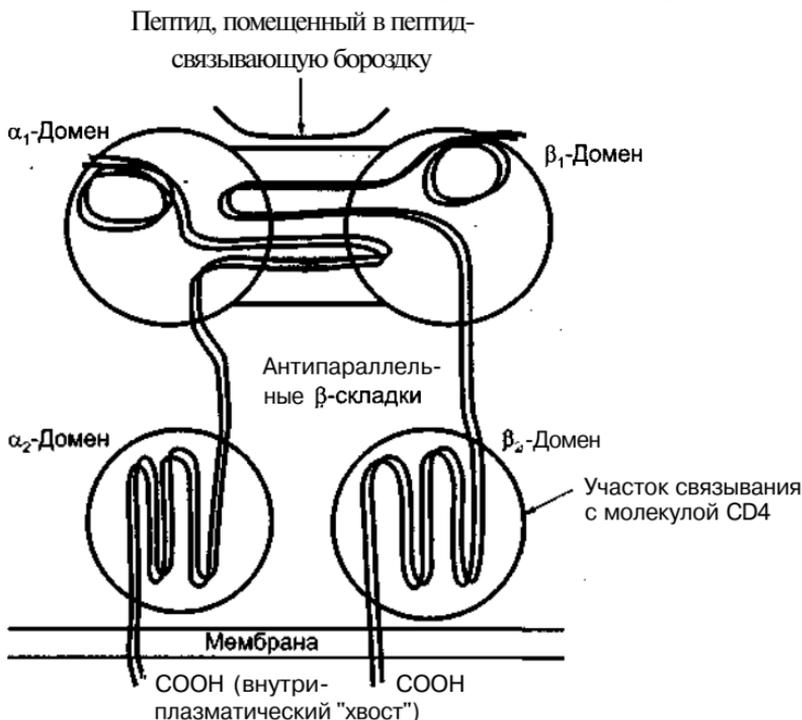


Рис. 13. Схематическое изображение молекулы (антигена) HLA класса II (объяснение в тексте).

цепи состоят приблизительно из 230 аминокислотных остатков, каждая из которых формирует два внеклеточных домена (альфа 1 и альфа 2, бета 1 и бета 2), трансмембранную часть и внутриплазматический "хвост"; бета-цепь является высокополиморфной. Молекулы HLA класса II также имеют пептидсвязывающую бороздку, в формировании которой принимают участие поровну альфа 1 и бета 1 домены альфа- и бета-полипептидных цепей: их альфа-спирали ("стены" бороздки) и антипараллельные бета-складки ("дно" бороздки).

В пептидсвязывающих бороздках антигенов системы HLA класса II также имеются пептиды, но в основе их образования (продукции) лежит принципиально иной внутриклеточный механизм. В этом случае пептиды происходят из экзогенных антигенов, поглощенных антигенпредставляющими клетками с помощью, например, эндоцитоза (рис. 14).

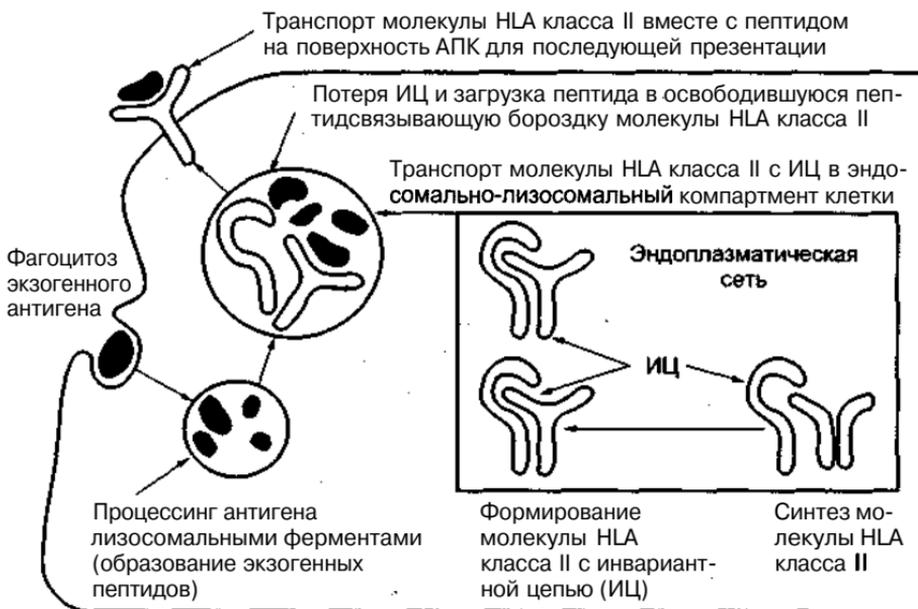


Рис. 14. Схема механизма презентации антигена с помощью молекулы HLA класса II (объяснение в тексте).

После эндоцитоза чужеродный антиген подвергается деградации (протеолизу) в ранних и поздних эндосомах (лизосомах), в результате чего образуются пептиды. Однако "загрузка" этих пептидов в пептидсвязывающую бороздку молекул HLA класса II происходит не в эндоплазматической сети. Дело в том, что хотя сборка молекул HLA класса II и происходит в эндоплазматической сети, но в этом компарт-

менте клетки указанные молекулы имеют дополнительную цепь, названную *инвариантной цепью* (ИЦ), которая как бы "прикрывает" собой пептидсвязывающую бороздку. Такой комплекс — молекулы HLA класса II + инвариантная цепь — транспортируется через комплекс Гольджи в эндосомальный компартмент клетки, где находится пептид, образовавшийся из чужеродного антигена. Здесь под влиянием катепсинов В и D происходит разрушение инвариантной цепи и "загрузка" пептидов в открывшуюся пептидсвязывающую бороздку. На следующем этапе образовавшийся комплекс — молекула HLA класса II + пептид — транспортируется на поверхность клетки и **представляется для распознавания Т-лимфоцитам-хелперам (CD4+ клеткам)**. Активированные таким образом Т-лимфоциты-хелперы в свою очередь участвуют в реализации иммунного ответа.

Говоря об основной роли молекул HLA класса I и II в реализации иммунного ответа, следует подчеркнуть их необходимость для антигенной активации Т-клеток. В отличие от В-клеток, которые непосредственно распознают антиген за счет своих иммуноглобулиновых рецепторов, Т-клетки могут распознавать его только в том случае, если антиген в виде пептида экспрессирован на клеточной мембране в комплексе с собственной HLA-молекулой — *феномен HLA-рестрикции* (ограничение распознавания антигенных пептидов молекулами HLA; рис. 15).

Установлено, что субпопуляция Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+ клетки) распознают чужеродный пептид, который презентруется молекулами HLA класса II, а субпопуляция Т-лимфоцитов-киллеров/супрессоров (CD8+ клетки) распознает пептид, который презентруется молекулами HLA класса I (поэтому говорят, что функция Т-хелперов ограничена (рестриктирована) молекулами HLA класса II, а функция Т-киллеров/супрессоров — молекулами HLA класса I). Доказано, что структуры CD4 и CD8, имеющиеся на Т-хелперах и Т-киллерах/супрессорах соответственно, представляют собой дополнительные, адгезивные, молекулы, которые стабилизируют присоединение Т-клеток хелперов и киллеров к антигенпредставляющим клеткам с помощью специфического взаимодействия с неполиморфными частями соответственно молекул HLA класса II (бета2-домен) и класса I (альфа3-домен). Они специфически распознают **аутологичные** молекулы ГКГ и как бы "удерживают" вместе антигенпредставляющую клетку и Т-лимфоцит, обеспечивая тем самым достаточный контакт клеток в процессе распознавания. Кроме того, CD4 и CD8 молекулы относятся к так называемым костимуляционным молекулам, способствуя трансдукции сигнала внутрь Т-лимфоцита. Еще одним важным костимуляционным сигналом для активации Т-лимфоцита является взаимодействие его ре-

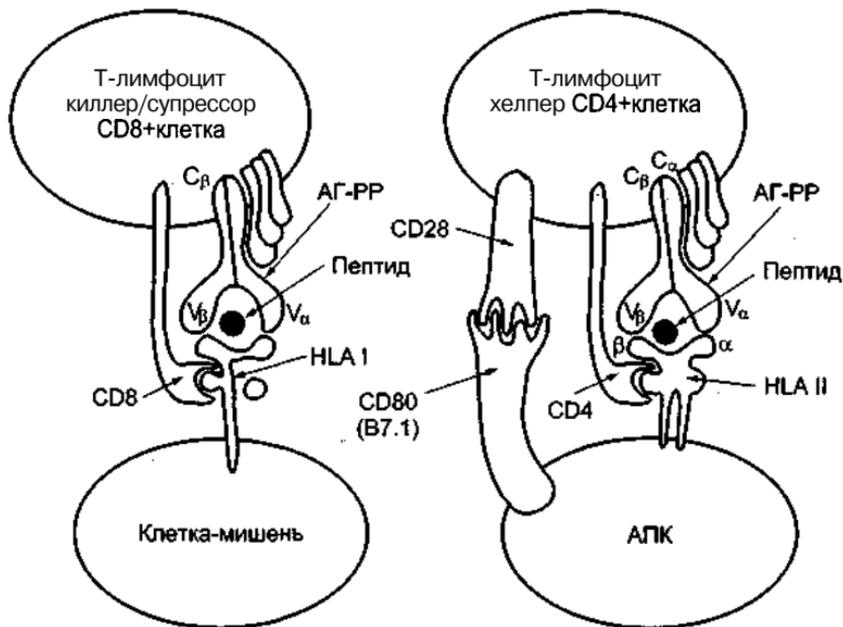


Рис. 15. Феномен HLA-рестрикции:
 АГ-РР — антигенраспознающий рецептор.

цептора CD28 с белками на поверхности антигенпредставляющей клетки, которые относятся к семейству молекул CD80. В процессе этого взаимодействия усиливается передача сигнала внутрь Т-лимфоцита, в результате чего происходит его активация. Без костимуляционных сигналов активация Т-лимфоцитов не наступит; возможна его гибель по механизмам апоптоза.

В табл. 5 приведена краткая сравнительная характеристика антигенов (молекул) системы HLA классов I и II.

Важным является также возможность изменения степени экспрессии молекул HLA. Установлено, что молекулы класса II, имеющиеся в норме только на антигенпредставляющих клетках, могут индуцироваться на многих (если не на всех) клетках под влиянием инкубации с гамма-интерфероном, который включает транскрипцию генов II класса в этих клетках. Кроме того, обработка гамма-интерфероном клеток, на которых обычно обнаруживаются молекулы HLA класса II, будет усиливать их экспрессию, тогда как простагландин E будет снижать этот эффект. Отсюда следует, что количественная и качественная экспрессия молекул HLA классов I и II может критически зависеть от различных регуляторных механизмов, которые способны ее как усиливать, так и ослаблять. Это обстоятельство имеет важное значение.

Таблица 5. Краткая характеристика классических антигенов системы HLA класса I и II

Характеристика	Класс I	Класс II
Генетические локусы	HLA — A, B, C	HLA — DP, DQ, DR
Распределение в тканях	Все ядродержащие клетки	В-лимфоциты, моноциты-макрофаги, дендритные клетки, активированные Т-лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки
Участие в презентации пептидов для Т-клеток	Для Т-киллеров (CD8+)	Для Т-хелперов (CD4+)
Связывание с поверхностными молекулами Т-клеток	С молекулой CD8	С молекулой CD4

Так, клетки, являющиеся в норме класс-II-негативными, в присутствии гамма-интерферона (продуцируемого активированными Т-клетками-хелперами) могут становиться класс-I-позитивными и приобретать способность индуцировать антигенспецифический ответ. Поскольку степень Т-клеточной активации (до определенного предела) прямо пропорциональна концентрации HLA-молекул, количественные вариации в экспрессии молекул HLA I и II классов могут оказывать иммунорегуляторное воздействие, усиливая (или ослабляя) иммунный ответ.

Гены системы HLA класса III (см. рис. 10) занимают на 6-ой хромосоме промежуточное положение между генами класса I и класса II. Они не кодируют классические антигены гистосовместимости, но их продукты выполняют целый ряд важнейших биологических функций.

Одним из генов системы HLA класса III, привлекающих наибольшее внимание, является *ген CYP21*, основной функцией которого является контроль активности ферментов цитохрома P450. Дефект этого гена приводит к развитию *синдрома конгенетальной адреналовой гиперплазии*, частота которой составляет в популяции европеоидов 1/10000. "Нормально" функцию ферментов кодирует ген CYP21; тогда как CYP21P является псевдогеном.

Гены C4 (C4A и C4B) кодируют 4-й компонент комплемента.

В популяции европеоидов наличие "C4A нулевой аллели" в большинстве случаев ассоциировано с предрасположенностью к системной красной волчанке и другой аутоиммунной патологии. Что касается ассоциации системной красной волчанки с HLA гаплотипом (совокупность генов, расположенных на одной хромосоме) в целом, то наиболее сильная связь с предрасположенностью к системной красной волчанке установлена для гаплотипа HLA-A1, B8, Cw4, DR3.

Ген B (Bf) функционирует в значительной степени совместно с ге-

ном С2, принимая участие в "запуске" альтернативного пути активации. Дефицит гена В описан только в гетерозиготе. В гомозиготе дефицит этого гена не описан и, по-видимому, является летальным.

Дефицит С2 является наиболее частой формой недостаточности системы комплемента у человека (частота отсутствия С2 в гомозиготе 1:10 000). У 40% больных системной красной волчанкой обнаружен дефицит С2.

Следующим после локуса С2 в сторону от центромеры является *локус генов теплового шока 70 (HSP70)*. Белковые продукты этих генов обладают протективной функцией при развитии так называемого клеточного стресса (повышение температуры тела, изменение рН и осмотичности внутри- и внеклеточной среды). Не исключено, что продукты этих генов могут обуславливать ассоциацию определенных аллельных вариантов HLA-генов с заболеваниями человека.

Крайним в сторону теломеры среди генов системы HLA класса III является *локус опухольнекротизирующего фактора (TNF)*, состоящий из двух генов А и В, которые кодируют ОНФ-альфа и ОНФ-бета. Оба белка секретируются активированными макрофагами и Т-лимфоцитами и оказывают плеiotропное действие на различные типы клеток, включая различные субпопуляции лимфоцитов, нейтрофилы и эндотелиоциты сосудов.

Указанные механизмы действия белков ОНФ, а также их влияние на воспалительный процесс, опосредованный ими цитолитический и цитотоксический эффект против раковых клеток, обеспечивает важнейшую биологическую функцию ОНФ. Помимо этого, белки ОНФ участвуют в регуляции экспрессии антигенов HLA класса I на эндотелии сосудов, что свидетельствует об участии ОНФ в развитии аутоиммунной патологии и реакции отторжения трансплантации.

HLA-гены наследуются по кодоминантному типу, что означает одинаковое проявление у гибридов аллоантигенов, определяемых обоими родительскими аллелями данного локуса. Поскольку каждый индивидуум получает от своих родителей по одной хромосоме, у человека имеется два гаплотипа, которые в совокупности составляют генотип.

Антигены, выявленные при изучении клеток конкретного человека, составляют его фенотип; такое лабораторное обследование называют *фенотипированием*. В отличие от фенотипа в генотипе известна последовательность расположения генов на хромосоме. Генотип (два гаплотипа) может быть определен с помощью семейных исследований, при которых выявляются фенотипы родителей и детей (родные сестры и братья — сибсы). Таким образом, определяя фенотипы членов семьи, можно установить гаплотипы.

Для решения важных вопросов, связанных с изучением ГКГ человека, организуются и проводятся Международные рабочие совещания (Международные воркшопы). Решение об упорядочении специфичностей, особенно об отмене "w", принимается при корреляции всех данных рабочего совещания (результатов исследований локальных лабораторий, с одной стороны, и данных, полученных при окончательном компьютерном анализе, — с другой).

Эксперименты на животных, а также результаты, полученные прежде всего после пересадки алогенных органов, показали, что в целом млекопитающие по способности развивать иммунный ответ на конкретный антиген делятся условно на три группы: 1) *респондеры* (to respond — отвечать), развивающие сильную иммунную реакцию; 2) *нореспондеры* — реагирующие на тот же антиген слабо; 3) часть популяции, реагирующих средне. Было высказано предположение о существовании гена иммунного ответа (Ir — Immune response), который предопределяет индивидуальную специфику иммунного реагирования. Действительно, в 1972 г. McDevitt и соавт. сообщили о том, что им удалось картировать ген иммунного ответа у мышей именно в области ГКГ. Попытки обнаружить Ir-ген у человека пока не увенчались успехом. Вместе с тем, достижения фундаментальной иммунологии последних лет позволили сформировать представление об Ir-гене у человека, как о некоей интегральной функции, в которой принимают участие "главные действующие лица" процесса распознавания: чужеродный пептид, молекулы HLA класса I и II и Т-клеточный антигенраспознающий рецептор. R. Lechler (1994) описывает участие упомянутых структур в реализации интегральной функции иммунного распознавания следующим образом:

Во-первых, необходимо, чтобы антигенпредставляющая клетка могла "сделать" оптимальное количество пептидов из чужеродного антигенного материала, а ее пептидсвязывающие бороздки смогли связать эти пептиды; этот этап назван селекцией антигенных детерминант.

Во-вторых, необходимо, чтобы иммунная система конкретного человека имела достаточный репертуар Т-лимфоцитов с антигенраспознающим рецептором, способным распознать чужеродный пептид. Если же такие Т-лимфоциты отсутствуют, (т. е. имеют место "дыры" в репертуаре Т-лимфоцитов), то создаются условия, при которых иммунная система не способна распознать некоторые экзогенные антигены.

В-третьих, предполагается, что на конечном этапе распознавания включаются (с помощью все того же пептида) разные механизмы, приводящие в одном случае к индукции иммунного ответа, а в другом — к его супрессии.

На практике это подтверждается доказательством существования двух субпопуляций Т-хелперов: 1-го и 2-го типов. Т-хелперы 1-го типа, продуцируя ИЛ-2, гамма-интерферон, индуцируют клеточный ответ, реализуемый специфическими Т-киллерами (CD8+ клетками). Т-Хелперы 2-го типа индуцируют гуморальный ответ за счет продукции ИЛ-4, ИЛ-5. Интенсивность и клеточного, и гуморального ответа находится под контролем супрессорного цитокина — ИЛ-10, который продуцируется Т-хелперами 2-го типа. По какому "сценарию" будет развиваться иммунный ответ зависит от многих факторов, большинство из которых пока неизвестно.

Еще раз подчеркнем, что информацию об антигене, представляемую молекулами HLA класса I, "считывают" Т-лимфоциты-киллеры (CD8+ клетки), а молекулами HLA класса II — Т-лимфоциты-хелперы (CD4+ клетки).

Весьма важно помнить, что "считывание" информации об антигене Т-лимфоцитами (как CD8+, так и CD4+) возможно лишь в том случае, если она представляется им аутологичными HLA-молекулами. Эта закономерность составляет основное правило иммунного распознавания и сущность феномена HLA-рестрикции (т.е. ограничения функции распознавания собственными молекулами гистосовместимости). За открытие феномена HLA-рестрикции была присуждена Нобелевская премия американским ученым Дохерти и Цинкернагель.

12.1. ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Изучение связей HLA-системы с некоторыми заболеваниями (табл. 6) имеет важное значение для эпидемиологии, нозологии, диагностики, прогноза и лечения.

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

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

1. Рецепторная гипотеза, согласно которой определенные антигены системы HLA являются рецепторами для вирусов, облегчающими

Таблица 6. HLA-зависимые болезни

(по Lechler, 1994; Yao-Hua Song и соавт., 1996; Menard, El-Aminl, 1996)

Заболевание	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA
Целиакия	Альфа-глиадин	DR3; DR7
Синдром Гудпасчера	Коллаген базальной мембраны клубочков почки	DR2
Болезнь Грейвса	Тиротропиновый рецептор	DR3; DR5
Зоб Хашимото	Тироглобулин	DR3; DR5
Инсулинзависимый сахарный диабет	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК-65 и ДГК-67); инсулиновый рецептор; тирозин-фосфатаза IA-2 альфа и IA-2 бета	DR3; DR4
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	DR3; DR4
Тяжелая миастения	Рецептор к ацетилхолину	DR3
Болезнь Бехтерева	Неизвестен	B27
Синдром Рейтера	Неизвестен	B27
Пернициозная анемия (анемия Аддисона-Бирмера)	H+/K+-АТФаза; внутренний фактор	DR5
Нарколепсия	Неизвестен	DR2; (DRw15)
Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз)	ДНК-топоизомераза; РНК-полимераза	DR5
Псориаз вульгарный	Неизвестен	DR7
Ревматоидный артрит	Fc-фрагмент Ig; коллаген; кальпагатин	DR7; DR21
Ювенильный ревматоидный артрит	Fc-фрагмент Ig; коллаген	DR5
Системная красная волчанка	Двухспиральная ДНК	DR3; DR2
Витилиго	Тирозиназа	DR4
Герпетический дерматит (Дюринга болезнь)	Неизвестен	DR3
Пузырчатка обыкновенная	"Pe — V антигенный комплекс"	DR4; DRw6

их фиксацию и проникновение в клетку. Эта гипотеза имеет много свидетельств в свою пользу, однако есть аргументы и против. Например, при таком заболевании, явно вирусной этиологии, как полиомиелит, а также при инфекционном мононуклеозе, достоверной корреляции с антигенами системы HLA не обнаруживается.

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

3. Гипотеза о модификации (изменении) аутологичного, своего, антигена (altered self), согласно которой модифицированный аутоло-

гичный антиген распознается иммунной системой как чужеродный (non-self), что приводит к срыву толерантности.

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

5. Гипотеза о влиянии "неклассических" **HLA-генов**, картирующихся в пределах **ГКГ**. Например гены **HSP**, **ОНФ**, недостаточность **C4a** и **C2** ассоциируется с **СКВ** и пиогенной инфекцией.

Не исключено, что болезни, ассоциирующиеся с повышенной частотой какого-либо одного антигена **HLA-системы**, имеют общие этиологические и патогенетические механизмы развития. Это подтверждает данные **I. Bodmer (1980)**, который обнаружил связь аутоиммунных заболеваний с аллелями **DR2-DR3-DR4**. То же можно сказать и о различных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов (болезнь Бехтерева, синдром Рейтера, ревматоидный артрит), которые также имеют общий генетический маркер — антиген **HLA-B27**. На основании данных литературы и наших исследований можно заключить, что у лиц с определенным **HLA-фенотипом** имеется предрасположенность к тому или иному заболеванию, либо к группе таковых. Нельзя утверждать, что **HLA-система** является единственной, обуславливающей повышенный риск к заболеваниям. Не исключено, что дальнейшие исследования приведут к открытию других систем и факторов риска.

12.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ HLA-ФЕНОТИПА

На мембране клеток организма присутствуют продукты генов всех локусов, размещенных на обеих нитях 6-й хромосомы. Это означает, что **HLA-гены** наследуются по кодоминантному типу, т. е. одну хромосому ребенок наследует от матери, а другую — от отца. Как уже упоминалось, совокупность генов, расположенных на одной хромосоме, составляет гаплотип. Таким образом, у человека два гаплотипа и каждая клетка организма несет на себе диплоидный набор антигенов системы **HLA**, один из которых кодируется **HLA-генами** матери, а другой — отца. Исключение составляют половые клетки (яйцеклетка и сперматозоид), каждая из которых содержит в своем ядре только по одному гаплотипу.

Антигены гистосовместимости, выявляемые на клетках конкретного человека, составляют **HLA-фенотип**. Для его определения необходимо произвести фенотипирование клеток индивида. Как правило, "типироваются" лимфоциты периферической крови. В данном случае не из-

вестно, какие именно HLA-антигены каким из двух гаплотипов родителей кодируются. Чтобы это определить, необходимо произвести типирование родителей, после чего можно установить гаплотипы обследуемого и, соответственно, его генотип — последовательность расположения генов на хромосоме. На практике HLA-фенотип записывают, соблюдая числовой порядок HLA-антигенов, согласно номенклатуре. Например:

HLA-фенотип субъекта — A1,2; B5,12; DR2,5; DQ3,4.

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

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

До настоящего времени в большинстве лабораторий HLA-A, B, C и DR-антигены определяют при помощи серологических методов, в частности, *лимфоцитотоксического теста*. Этот тест основан на способности анти-HLA-антител в присутствии комплемента разрушать лимфоциты, несущие соответствующие антигенные детерминанты. Гибель клеток демонстрируется при помощи добавления трипанового синего. При этом мертвые поврежденные клетки окрашиваются, и под микроскопом учитывается их количество. Применяется также микрометод, являющийся модификацией лимфоцитотоксического теста. Для его постановки используют всего лишь 1 мкл типизирующих сывороток, а также небольшое количество клеток. Микролимфоцитотоксический тест является стандартным и используется во всех типизирующих лабораториях мира. Набор типизирующих сывороток (типизирующая панель) создается в результате кропотливых исследований из образцов сывороток, содержащих анти-HLA-антитела. Эти антитела могут индуцироваться во время беременности, при гемотрансфузиях, а также в результате пересадки аллотрансплантатов. Основными продуцентами типизирующих сывороток являются многорожавшие женщины, которые иммунизируются HLA-продуктами мужа во время вынашивания плода.

Представления о строении системы HLA развивались и развиваются в течение всего периода ее изучения, однако за последние годы произошел качественный скачок в развитии этой проблемы. Ранее, когда основным объектом исследования служили только антигены системы HLA, представления о комплексе генов HLA могли формироваться в основном на анализе косвенных данных, включающих изучение антигенов системы HLA в популяциях, семейном анализе, реак-

циях, субстратом которых были HLA-антигены. Теперь, благодаря развитию молекулярной генетики и иммунохимии, появилась возможность не только проводить тонкий анализ HLA-антигенов, но и изучить сами гены HLA. Особый прогресс в этом направлении был достигнут после открытия и внедрения в исследования в области изучения системы HLA *метода полимеразной цепной реакции* (ПЦР), позволяющего анализировать необходимые для исследований участки ДНК, что, в свою очередь, открыло широкие возможности для быстрого и точного анализа молекулярного полиморфизма HLA.

Реакция амплификации ДНК in vitro основана на способности молекул нуклеотидтрифосфатов в присутствии ДНК-полимеразы при соответствующих условиях (рН, ионная сила раствора, температура) образовывать на матрице (одноцепочечной ДНК) комплементарную цепь. Необходимым условием синтеза является наличие праймера — олигонуклеотида, который синтезируется искусственно.

Для повышения точности реакции и увеличения чувствительности, как правило, используют пару праймеров. Управление ходом реакции идет с помощью изменения температурных условий. При определенной температуре (зависит от нуклеотидного состава ДНК) идет расхождение двойной цепи ДНК — плавление. Снижение температуры приводит к обратному процессу — соединению комплементарных цепей — отжигу. При избытке праймеров в растворе вероятность отжига на ДНК-матрице праймера гораздо выше, чем присоединение полной цепи. И, поскольку праймер меньше матрицы, начинается активное достраивание (синтез) комплементарной цепи. Скорость достройки достигает нескольких сотен (иногда более тысячи) нуклеотидов в секунду. Таким образом, в конце цикла имеется удвоенный набор ДНК (точнее не всей ДНК, а участка, ограниченного праймерами). Снова повышается температура — плавление — отжиг — синтез — и в растворе уже 4 копии исходной матрицы. Количество копий (амплификатов) растет в геометрической прогрессии, и после 30—40 циклов в растворе находится от 10 млн до 10 млрд копий исходной матрицы. Причем, поскольку имеется пара праймеров, амплификаты будут строго определенного размера. Такое количество ДНК можно визуально обнаружить, например, при электрофорезе на агарозном геле с бромидом этидия.

Существует несколько методик проведения полимеразной цепной реакции.

SSO (sequence specific oligonucleotide) — неспецифическая амплификация исследуемого участка (локуса) ДНК с последующей специфической гибридизацией с мечеными ДНК-зондами.

RFLP (restriction fragment length polymorphism) — неспецифическая амплификация с последующим переваром продуктов амплификации набором рестриктаз. По длине полученных продуктов судят о нуклеотидном составе.

SSCP (single-strand conformation polymorphism) — различие аллелей по электрофоретической подвижности одноцепочечных фрагментов ДНК, обусловленной характерными элементами вторичной структуры.

SSP (sequence specific primer) — наиболее распространенная и технически простая методика, когда каждому аллельному варианту либо группе аллелей соответствует своя пара праймеров. Разработана новая модификация этой методики — MSSP (mixture of sequence specific primer) — позволяющая за счет более рационального выбора праймеров и режимов амплификации выявить сразу несколько специфичностей, используя одну пробирку и одну дорожку на геле. Длительность определения — около 2,5—3 ч.

Как было сказано выше, для выявления классических антигенов системы HLA локусов A, B, C и DR используется серологическая реакция микролимфоцитотоксичности, в которой применяются специальные антисыворотки, содержащие антитела к указанным антигенам. Молекулярное же типирование позволяет с помощью метода ПЦР выявлять различные аллели HLA на уровне ДНК. Это дает возможность выявлять те аллели генов HLA класса II, которые трудно выявляются с помощью серологического типирования, либо вовсе не выявляются. Так, например, с помощью серологической техники в локусе DR выявлено 14 антигенов, а с помощью ДНК-типирования — более 100 аллелей.

Установление новых, реально функционирующих аллелей заставило пересмотреть ранее существовавшую номенклатуру HLA, и теперь принято четырехзначное обозначение (например A0101 вместо A1). В тех же случаях, когда установлено несколько аллелей, которые по прежним представлениям кодировали различные субтипы одного антигена (например в HLA-A2 было установлено 12 таких субтипов), то теперь их обозначают как различные аллели, имеющие общие первые цифры. Например от HLA0201 до HLA0212 или от HLAB2701 до HLAB2707.

Вышесказанное прямо относится только к классу I HLA, где полиморфной является только одна цепь. В классе II из-за возможного полиморфизма как бета, так и альфа генов, установленные аллели обозначают в зависимости от цепи, несущей вариабельный участок ДНК, определяющий специфичности, например DQA1-0501 и DQB1-0501.

В настоящее время селекция донора и реципиента по HLA-антиге-

нам с использованием ДНК-типирования стала рутинным методом в типизирующих лабораториях трансплантационных центров. Данные последних лет показывают, что выживаемость трупного почечного аллотрансплантата в течение 1 года при подборе пары донор-реципиент с помощью ДНК-типирования составила 90%. В то же время при подборе пары с помощью серологического типирования эта же цифра оказалась равной 68%.

Не менее важным является определение HLA-фенотипа с помощью ДНК-типирования при решении вопроса о спорном отцовстве. В этом довольно ответственном и деликатном вопросе использование ПЦР также повышает точность анализа.

Наконец, немаловажным является практическое применение ПЦР для идентификации ДНК микроорганизмов при проведении диагностики инфекционной патологии. Опыт, накопленный за последнее время, показывает огромные перспективы использования ПЦР в этой области.

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

В первой части настоящей книги рассматривались общие вопросы иммунологии, строения и функции иммунной системы в условиях нормы. Становление клинической иммунологии, или иммунопатологии, как самостоятельной дисциплины явилось результатом понимания возможной роли нарушений нормальной деятельности иммунной системы в возникновении различного рода заболеваний и, что особенно важно, возможности коррекции этих нарушений.

Таким образом, **иммунопатология — это область иммунологии, изучающая патологические процессы и заболевания, в патогенезе которых принимают участие иммунные механизмы.**

Болезни, обусловленные патологией иммунной системы, можно разделить на следующие группы:

1. *Болезни, обусловленные снижением функции иммунной системы — иммунодефициты:* а) первичные; б) вторичные;
2. *Болезни, обусловленные особенностями реагирования иммунной системы:* а) аутоиммунные; б) аллергические;
3. *Инфекции иммунной системы с непосредственной локализацией возбудителя в лимфоцитах:* а) СПИД; б) инфекционный мононуклеоз;
4. *Опухоли иммунной системы:* а) лимфогранулематоз; б) лимфома; в) лимфосаркома;
5. *Болезни иммунных комплексов;*
6. *Трансплантационная болезнь;*
1. *Иммунопатология репродукции;*
8. *Иммунопатология опухолей.*

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТУ

Первичные иммунодефицита — это нарушения в иммунной системе, с которыми человек рождается. Они чаще всего проявляются в первые месяцы жизни, в некоторых случаях первые проявления возникают в подростковом возрасте, или, еще реже, у взрослых. Больные с тяжелыми первичными иммунодефицитами умирают, как правило, в детском возрасте. При умеренных и легких клинических проявлениях первичных иммунодефицитов больные могут достигать взрослого возраста. Вместе с тем, практически во всех случаях первичного иммунодефицита прогноз неблагоприятный.

Таким образом, **первичные иммунодефициты — это нарушения, связанные с генетическими дефектами в развитии иммунной системы, которые рано или поздно приводят к тем или иным клиническим проявлениям.** Сегодня в Международной классификации болезней четко выделены в качестве нозологических единиц 36 первичных иммунодефицитов. Вместе с тем, по данным литературы, их описано около 80, и для многих из них определен молекулярно-генетический дефект, лежащий в основе нарушения функции иммунной системы. Это очень важный момент с точки зрения верификации диагноза и прогнозирования заболевания на этапе эмбрионального развития.

Ниже приведена упрощенная классификация первичных иммунодефицитов, основанная на структурной локализации дефекта в том или ином звене системы иммунитета.

Классификация первичных иммунодефицитов

I. Дефицит гуморального иммунитета:

1. Сцепленная с X-хромосомой агамма(гипогамма)глобулинемия (Брутона);
2. Общий вариабельный иммунодефицит (общая вариабельная гипогаммаглобулинемия);
3. Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (медленный иммунологический старт);
4. Избирательный дефицит иммуноглобулинов (дисгаммаглобулинемия);

II. Дефицит клеточного звена иммунитета:

1. Синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса);
2. Хронический слизисто-кожный кандидоз.

III. Комбинированные T- и B-иммунодефициты:

1. Тяжелый комбинированный иммунодефицит: а) X-сцепленный; б) аутосомно-рецессивный;
2. Атаксия — телеангиэктазия (синдром Луи — Бар);
3. Синдром Вискотта — Олдрича;
4. Иммунодефицит с повышенным уровнем иммуноглобулина М (сцепленный с X-хромосомой);
5. Иммунодефицит с карликовостью.

IV. Дефицит системы фагоцитов:

1. Хронический гранулематоз;
2. Синдром Чедиака — Стейнбринка — Хигаси;
3. Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба);
4. Дефицит экспрессии молекул адгезии.

V. Дефицит системы комплемента.

Врожденный ангионевротический отек.

13.1. ДЕФИЦИТ ГУМОРАЛЬНОГО (В-ЗВЕНА) ИММУНИТЕТА

Составляет 50—70% общего количества первичных иммунодефицитов.

1. Сцепленная с X-хромосомой агамма(гипогамма)глобулинемия (Брутона).

Специфический дефект. Отсутствие В-клеток, низкие уровни всех Ig. Дефект цитоплазматической тирозинкиназы (семейство Src) — трансдуктора сигнала в ядро В-клетки для его активации и превращения в плазматическую клетку.

Локализация дефекта в хромосоме: Xq 21.3 — 22(b+k).

Клинические особенности. Характеризуется рецидивирующими гнойными инфекционными заболеваниями легких, приносных пазух, среднего уха, кожи, центральной нервной системы — синуситом, пневмонией, менингитом, отитом, вызванными Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Pseudomonas и др. Начало заболевания, как правило, регистрируется на 5—9-м месяце жизни, когда материнский IgG перестает защищать организм ребенка.

Заболевание встречается редко (1 : 50 000), имеет рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Болеют только мальчики; при сборе семейного анамнеза очень важно уточнить, не было ли подобных заболеваний у представителей мужской линии.

Течение заболевания тяжелое, с частыми рецидивами. Важный диагностический симптом — лимфатические узлы, селезенка, печень не реагируют увеличением на воспалительный процесс. Возможно развитие вялотекущего артрита, аллергических реакций на антибиотики,

медленно прогрессирующих неврологических заболеваний; злокачественной лимфомы.

При иммуно-лабораторном обследовании выявляют: 1) очень низкие уровни всех классов Ig (G, M, A, D и E); 2) отсутствие циркулирующих В-лимфоцитов; 3) отсутствие терминальных центров и плазматических клеток в лимфатических узлах; 4) отсутствие или гипоплазию миндалин; 5) сохранную функцию Т-лимфоцитов.

При этом заболевании выявляются пре-В-клетки, но они не способны дифференцироваться в зрелые В-лимфоциты вследствие мутации гена тирозинкиназы — важного белка, участвующего в трансдукции сигнала при созревании В-лимфоцита.

Лечение. Постоянная заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения (ВИГ) в дозе 200—600 мг/кг массы тела в месяц. Контроль эффективности — уровень IgG не менее 3 г/л. Антибактериальная терапия.

2. Общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипогаммаглобулинемия).

Специфический дефект. Снижение уровня IgM, IgA, IgG. Количество В-лимфоцитов в норме или несколько снижено. Дефицит антителообразования. Часто обнаруживаются дефекты функции Т-лимфоцитов.

Локализация дефекта в хромосоме: 6p21.3.

Клинические особенности. По клинической картине очень напоминает гипогаммаглобулинемию Брутона (рецидивирующая пиогенная инфекция легких), однако основное отличие состоит в том, что начало заболевания отмечается не в детском возрасте, а, как правило, на 15—35-м году жизни. Наблюдаются болезни желудка и кишок. Болеют представители обоего пола.

При иммуно-лабораторном обследовании выявляют: 1) нормальное или несколько сниженное содержание циркулирующих В-лимфоцитов; 2) снижение синтеза и/или секреции иммуноглобулинов, что проявляется снижением уровня сывороточных Ig; 3) Т-клеточное звено, как правило, сохранное, однако в некоторых случаях отмечается снижение уровня Т-хелперов и повышение уровня Т-супрессоров.

В 25—30% случаев отмечаются следующие дополнительные симптомы: 1) мальабсорбция с частым нарушением всасывания цианкобаламина (витамина В₁₂); 2) наличие лямблиоза; 3) непереносимость лактозы; 4) аномалии ворсинок тонкой кишки.

У больных с общей переменной гипоиммуноглобулинемией часто развивается аутоиммунная патология.

Лечение симптоматическое. Внутривенное введение иммуноглобулина — 200—400 мг/кг массы тела 1 раз в 3—4 недели; антибактери-

альные препараты. Имеются данные об эффективности применения миелопида.

3. Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (т. н. медленный иммунологический старт).

Специфический дефект: низкие уровни Ig.

Клинические особенности. Рецидивирующие гнойные заболевания, в семьях — часто иммунодефицит. Начало заболевания с 3—5 месяцев до 2—4 лет. Заболевание характеризуется тем, что здоровый (чаще всего 5—6-месячный) ребенок внезапно, без видимых причин начинает болеть рецидивирующими пиогенными инфекциями почки, дыхательных путей. Обусловлено это тем, что материнский IgG, который ребенок получил через плаценту, к данному возрасту уже катаболизировался, а продукция собственного IgG "запаздывает". Такое "естественное иммунодефицитное состояние" встречается у 5—8% грудных детей и обычно проходит к 1,5—4 годам. Характерно наличие неизмененных лимфатических узлов и миндалин.

Лечение. Показана симптоматическая заместительная терапия ВИГ.

4. Избирательный (селективный) дефицит иммуноглобулинов (дисгаммаглобулинемия).

Специфический дефект: снижение уровня Ig.

Клинические особенности. Заболевание обусловлено снижением в сыворотке крови уровня одного-двух, но не трех основных классов Ig при нормальном или повышенном содержании других. Чаще всего встречается селективный дефицит IgA (1 : 500—700 человек) и редко IgG и IgM.

Наиболее тяжелые клинические проявления наблюдаются при снижении уровня IgG2. Могут болеть взрослые.

Дефицит IgA в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако у некоторых больных создает большие проблемы, особенно, если сочетается с дефицитом продукции IgG. У таких больных часто наблюдается развитие аллергических заболеваний, аутоиммунной патологии, рецидивирующей инфекционной патологии верхних дыхательных путей, хронической патологии органов пищеварительного тракта, злокачественных новообразований.

При иммуно-лабораторном обследовании выявляют: 1) следы IgA при нормальном или сниженном уровне IgG; 2) нормальный или повышенный уровень сывороточного IgM; 3) количество В-лимфоцитов в пределах нормы; 4) снижение количества Т-хелперов и повышение Т-супрессоров у некоторых больных. Причина этого иммунодефицита может быть связана с нарушением переключения синтеза с IgG на IgA.

Лечение. Показано применение антибиотиков, заместительная терапия внутривенными препаратами иммуноглобулинов. При этом следует соблюдать осторожность из-за возможности развития анафилактического шока, так как у таких больных могут продуцироваться анти-IgA-антитела. Для заместительной терапии в таких случаях следует использовать препараты, не содержащие IgA. Имеются данные об эффективности миелопида.

Во всех случаях назначения заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином нужно придерживаться следующих рекомендаций:

1. Доза препарата — 200—400 мг/кг массы тела при частоте введения 1 раз в 3—4 недели.

2. Контроль достаточности дозы — уровень IgG в периферической крови больного должен быть не ниже 3 г/л.

3. Заместительное лечение должно быть длительным.

13.2. ДЕФИЦИТ КЛЕТЧНОГО (Т-ЗВЕНА) ИММУНИТЕТА

Составляет 5—10% общего количества первичных иммунодефицитов.

1. Синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса).

Специфический дефект. Дисэмбриогенез: нарушение развития тимуса, щитовидной и паращитовидных желез. Снижение количества и функции Т-лимфоцитов. Снижение способности продуцировать антитела при нормальном количестве В-лимфоцитов.

Локализация дефекта в хромосоме: 22q11.

Клинические особенности. Синдром Ди Джорджи характеризуется, прежде всего, глубоким нарушением функции Т-лимфоцитов, что проявляется рецидивирующими вирусными, паразитарными, некоторыми бактериальными инфекциями и микозами. Однако уровень сывороточных иммуноглобулинов у таких больных не нарушен. Характерно также наличие признаков нарушения функции паращитовидных желез — гипопаратиреоидизм. Снижение уровня ионов кальция сопровождается развитием судорог — одного из самых ранних симптомов заболевания. При внешнем осмотре у ребенка обнаруживают дисморфию лица — неправильно сформированные и низко посаженные уши, антимонголоидный разрез глаз. Такие дети могут давать необычные, вплоть до смертельного исхода, реакции при вакцинации живыми, аттенуированными вакцинами вируса кори, полиомиелита, при вакцинации БЦЖ.

Зачастую у ребенка имеются и другие пороки развития: атрезия пищевода, недоразвитие почек и мочеточников, полых вен. Могут наблюдаться психические отклонения.

При иммуно-лабораторном обследовании выявляют: 1) лимфоцитопению; 2) снижение количества и пролиферативной активности Т-лимфоцитов; 3) снижение кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа. Уровень Ig в сыворотке крови в пределах нормы, однако способность продуцировать антитела на определенные антигены снижена из-за отсутствия Т-хелперов. Количество В-лимфоцитов в пределах нормы.

Лечение. Используются пересадка тимуса; введение гормонов тимуса с заместительной целью; симптоматическая терапия. Согласно имеющимся наблюдениям, если ребенок дожил до пятилетнего возраста, то проявления синдрома Ди Джорджи постепенно нивелируются.

2. Хронический слизисто-кожный кандидоз.

Специфический дефект. Селективный дефицит ответа Т-клеток на Candida- антиген. Гуморальный ответ не нарушен.

Клинические особенности. Характеризуется хроническим поражением кожи, ногтей, волосистой части головы и слизистых оболочек, вызванным Candida albicans. В основе заболевания лежит уникальный дефект реагирования Т-звена иммунитета: на фоне нормального количества Т-лимфоцитов и их нормального пролиферативного ответа на фитогемагглютинин отмечается резкое снижение способности Т-лимфоцитов активироваться и продуцировать лимфокины (в частности, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов) в присутствии антигена Candida albicans. При этом ответ на другие антигены может быть не нарушен. Кожные тесты гиперчувствительности замедленного типа на антиген Candida также отрицательны. Вместе с тем, гуморальный ответ на антиген Candida не нарушен. Характерны аутоиммунные эндокринные заболевания.

В лечении используют симптоматическую противомикозную терапию. Есть указания на применение трансфер-фактора и пересадки тимуса.

13.3. КОМБИНИРОВАННЫЕ Т- И В-ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Частота — 10—25% общего количества первичных иммунодефицитов.

1. Тяжелый комбинированный иммунодефицит.

1.1. X-сцепленный тип.

Специфический дефект. Нарушение дифференцировки стволовой клетки в В- и Т-лимфоциты. Дефект гамма-цепи рецептора к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах. Гамма-цепь — трансдуктор сигнала при связывании рецептора с ИЛ-2.

1.2. Аутосомно-рецессивный тип.

Специфический дефект. Мутация гена тирозинкиназы ZAP-70 — трансдуктора сигнала в Т-лимфоцитах, необходимого для их пролиферации. Характерно отсутствие CD8+ клеток в периферической крови.

Локализация дефекта в хромосоме: Xq 13-21.1.

Клинические особенности. Рецидивирующие инфекционные заболевания, похудение, задержка развития. Характерны лимфопения и гипоплазия тимуса. Количество и функция Т-лимфоцитов снижены. Гипогаммаглобулинемия, снижение уровня В-лимфоцитов. Снижены кожные тесты и продукция антител. Больные умирают в первые 1—2 года жизни от вирусной, бактериальной, протозойной инфекции или микоза.

Лечение. Трансплантация костного мозга, антибиотикотерапия, внутривенная иммуноглобулиноterapia, пересадка клеток эмбриональной печени и тимуса.

2. Атаксия — телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) (аутосомно-рецессивный тип наследования).

Специфический дефект. Нарушения функции Т- и В-лимфоцитов. Снижен уровень Ig A, Ig E и Ig G₂. Гипоплазия тимуса, селезенки, лимфатических узлов, миндалин.

Локализация дефекта в хромосоме: 11q 22.3 (atm).

Клинические особенности. Телеангиэктазия кожных покровов и глаз; прогрессирующая мозжечковая атаксия; рецидивирующая инфекция приносных пазух и легких вирусной и бактериальной природы; бронхоэктатическая болезнь; повышенный уровень альфа-фетопротеина. В перспективе — поражение нервной, эндокринной, сосудистой систем, злокачественные опухоли. Заболевание чаще всего диагностируется в 5—7-летнем возрасте одинаково часто у мальчиков и девочек. У половины больных отмечается отставание в умственном развитии, заторможенность, адинамия, ограниченность интересов. Некоторые больные доживают до 20 и даже 40 лет.

Лечение. Симптоматические средства. Пересадка костного мозга. Гормоны тимуса. Внутривенная иммуноглобулиноterapia.

3. Синдром Вискотта-Олдрича (сцепленный с X-хромосомой).

Специфический дефект. Нарушена активация CD4+ и CD8+ клеток. Нарушение продукции Ig M к капсулированным бактериям (пневмококки). Уровень IgG в норме. Уровень Ig A и Ig E повышен. Изогеммагглютинины снижены или отсутствуют. Количество В-лимфоцитов, как правило, в норме.

Локализация дефекта в хромосоме: Xp. 11-11.3 (WASP).

Клинические особенности. Первые проявления возможны с 1,5-месячного возраста. Для синдрома характерна триада — экзема, тром-

боцитопения, частые пиогенные инфекционные заболевания, начинающиеся, как правило, с 6-месячного возраста. Впоследствии развиваются аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, геморрагический синдром (мелена, пурпура, носовые кровотечения). С возрастом возможна стабилизация состояния, но при сохранении тромбоцитопении.

Лечение. Симптоматическая терапия, корректоры Т- и В-звена иммунитета. Пересадка костного мозга. Внутривенная иммуноглобулинотерапия.

4. Иммунодефицит с повышенным уровнем иммуноглобулина М (сцепленный с Х-хромосомой).

Специфический дефект. Отсутствие на Т-хелперах CD40 лиганда. Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов за счет контакта молекул CD40лиганд — CD40 является критическим событием, необходимым для переключения В-клеток с синтеза Ig M на синтез иммуноглобулинов других изотипов и формирования клона плазматических клеток соответствующей специфичности. Низкие уровни Ig G, A и E.

Локализация в хромосоме: Xq 26.27.

Клинические особенности. Болеют мальчики. Характерны рецидивирующие бактериальные инфекции, повышена частота оппортунистических инфекций, в частности, вызванных *Pneumocystis carinii*.

Лечение. Заместительная терапия. Антибактериальные препараты. Введение растворимого CD40 лиганда.

5. Иммунодефицит с карликовостью.

Клинические особенности. Синдром кишечной малабсорбции, рецидивирующие инфекционные заболевания.

13.4. ДЕФИЦИТ СИСТЕМЫ ФАГОЦИТОВ

Частота — 10—12% общего количества первичных иммунодефицитов.

1. Хронический грануломатоз.

1.1. *Специфический дефект:* нарушение переваривающей активности нейтрофилов из-за нарушения кислородзависимого метаболизма; снижения активности НАДФ-оксидазы.

Локализация дефекта в хромосоме: 1q25.

1.2. *Специфический дефект:* нейтрофильный цитоплазматический фактор I и II цитохрома в 558.

Локализация дефекта в хромосоме: 7q11-23.

1.3. *Специфический дефект:* 91-кД бета-цепь мембранного компонента цитохрома в 558.

Локализация в хромосоме: Хр 21.1.

Клинические особенности. Характеризуется рецидивирующими инфекционными заболеваниями, вызванными различными грамотрицательными (*Escherichia*, *Serratia*, *Klebsiella*) и грамположительными (*Staphylococcus aureus*) микроорганизмами, *Aspergillus fumigatus*. Вирусные и паразитарные инфекции не характерны. В различных тканях и органах (кожа, печень, легкие) формируются гранулемы, появление которых обусловлено неспособностью нейтрофилов и тканевых макрофагов разрушать поглощенные микроорганизмы. Это связано с наследственным дефектом нейтрофилов, неспособных генерировать H_2O_2 и другие активные радикалы вследствие снижения активности НАДФ-оксидазы. Кроме того, отсутствие цитохрома b приводит к снижению продукции супероксидного аниона. Хронический грануломатоз может проявиться впервые как у детей в раннем возрасте, так и у взрослых.

Одним из ранних клинических признаков хронического грануломатоза являются гнойничковые инфильтраты в коже и экзематозный дерматит с типичной локализацией вокруг рта, ушей, носа. В последующем воспалительные гранулемы и абсцессы могут возникать в любом органе, развивается гепато- и силеномегалия, увеличиваются лимфатические узлы. Чаще других органов поражаются легкие, где развивается затяжной гнойно-продуктивный процесс, патогномичный возбудитель — *Aspergillus fumigatus*.

При *иммуно-лабораторном обследовании* в НСТ-тесте выявляется нарушение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Функция В- и Т-клеток, а также уровень комплемента остаются в пределах нормы.

Лечение симптоматическое, с использованием антибактериальных препаратов с учетом чувствительности к ним причинных микроорганизмов. Одним из наиболее эффективных препаратов в последнее время зарекомендовал себя котримоксазол. Получены данные об эффективности гамма-интерферона в лечении хронического грануломатоза.

В большинстве случаев заболевание связано с X-хромосомой. Может наследоваться по аутосомальному типу.

2. Синдром Чедиака — Стейнбринка — Хигаси.

Специфический дефект. Потеря нейтрофилами способности высвобождать лизосомальные ферменты при сохранении способности к слиянию фагосом и лизосом. Нарушение хемотаксиса.

Клинические особенности. Характеризуется альбинизмом, фоточувствительностью кожи и тяжелыми рецидивирующими пиогенными инфекциями, вызванными, прежде всего, стрепто- и стафилококками. У таких больных нейтрофилы содержат гигантские лизосомы, которые

сохраняют способность сливаться с фагосомами, но теряют способность высвободить содержащиеся в них ферменты. Как следствие этого развивается нарушение переваривающей способности микроорганизмов.

При *иммуно-лабораторном исследовании* выявляется нарушение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов на фоне нормальной функции В- и Т-клеток, а также уровня комплемента. Отмечается дефицит естественных киллеров. Нарушение хемотаксиса связано с нарушением стабильности микротрубочек цитоскелета.

Лечение симптоматическое, с использованием соответствующих антибиотиков. Прогноз неблагоприятный. Как правило, смерть наступает не позже 7 лет от рано возникающих опухолей либо тяжелых бактериальных инфекций. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

3. Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба).

Специфический дефект. Снижена продукция гамма-интерферона Т-хелперами 1-го типа. Повышена продукция IgE; высвобождается гистамин, который нарушает хемотаксис нейтрофилов.

Клинические особенности. Характеризуется рецидивирующими, так называемыми холодными стафилококковыми абсцессами, хронической экземой, воспалением среднего уха. Абсцессы получили название холодных из-за отсутствия нормальной воспалительной реакции.

При *иммуно-лабораторном исследовании* выявляется нарушение хемотаксиса нейтрофилов при их сохранной поглотительной и переваривающей активности. При этом уровень сывороточного IgE резко повышен, что может сопровождаться эозинофилией. По современным данным, один из главных дефектов при этой патологии заключается в том, что Т-хелперы 1-го типа не могут продуцировать гамма-интерферон. Это приводит к повышению функции Т-хелперов 2-го типа и гиперпродукции IgE. Последний вызывает высвобождение гистамина, который блокирует развитие воспаления; кроме того, гистамин блокирует развитие хемотаксиса нейтрофилов, что является еще одним характерным признаком синдрома Джоба.

Лечение симптоматическое; антибактериальное.

4. Дефицит экспрессии молекул адгезии.

Специфический дефект. Нарушение адгезии и хемотаксиса фагоцитов в результате снижения экспрессии бета-субъединицы (95 KD) молекул адгезии LFA-1, Mo-1, p150, 95.

Локализация дефекта в хромосоме: 21q 22.3.

Нарушение экспрессии молекул адгезии может быть как генетически обусловленным, так и приобретенным, в частности связанным с применением таких препаратов, как салицилаты, этанол, адреналин, кортикостероиды. Нарушение экспрессии молекул адгезии может так-

же наблюдаться у больных сахарным диабетом, миотонической дистрофией, при обширных ожогах, у новорожденных.

Клинико-лабораторные данные: 1) рецидивирующие кожные абсцессы; 2) поражение желудка и кишок; 3) пневмония; 4) целлюлит; 5) лейкоцитоз ($15-20 \cdot 10^6$ в 1 л); 6) отсутствие гноя; 7) широкий спектр причинных микроорганизмов.

Лечение: антибактериальное, симптоматическое.

В табл. 7 представлены основные молекулы адгезии, нарушение экспрессии которых может быть причиной рецидивирующих инфекционных заболеваний.

Таблица 7. Молекулы адгезии на поверхности фагоцитирующих клеток, участвующие в реализации их функций

Молекулы адгезии	Клетки, экспрессирующие молекулы	Функция, в которой участвуют молекулы
LFA-1	Нейтрофилы, моноциты, лимфоциты	Прикрепление к эндотелиальным клеткам (хемотаксис, адгезия)
Mo-1	Большие гранулярные лимфоциты	Связывание с C3bi(CR ₃) (адгезия, связывание комплемента)
P150,95	Моноциты, нейтрофилы, В-клетки	Связывание с C3d(CR ₂) (связывание комплемента)
CR1	Моноциты, нейтрофилы	Связывание с C3b(CR ₁) (связывание комплемента)

13.5. ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВИДОМ ИММУНОДЕФИЦИТА, ВОЗБУДИТЕЛЕМ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Опыт лечения больных с первичными иммунодефицитами позволил установить существование определенных ассоциаций между видом иммунодефицита, возбудителем и клиническими проявлениями. Как видно из приведенных ниже данных, для дефицита гуморального и фагоцитарного звеньев систем иммунитета характерно наличие внеклеточной бактериальной инфекции, а для дефицита клеточного звена иммунитета — внутриклеточная бактериальная инфекция, а также вирусная, протозойная инфекция и микоз.

Типичные ассоциации между видом иммунодефицита, возбудителем и клиническими проявлениями

I. Дефицит гуморального (В-звена) иммунитета.

1. Дефицит IgG, IgM.

Возбудитель: пиогенные внеклеточные бактерии (стрепто-, стафилококки, *Haemophilus*); вирусы (энтеровирус, *Herpes zoster*); простейшие (*Pneumocystis* и др.)

Клинико-лабораторные признаки: дефект опсонизации и киллинга микроорганизмов; рецидивирующие инфекции легких, центральной нервной системы, желудка и кишок.

2. Дефицит секреторного IgA.

Возбудитель: пиогенные внеклеточные бактерии (стрепто-, стафилококки), *Haemophilus influenzae*, грамотрицательные бактерии, грибы, *Giardia*.

Клинико-лабораторные признаки: рецидивирующие инфекции слизистых оболочек, дыхательных путей, желудка и кишок.

II. Дефицит клеточного (Т-звена) иммунитета.

Возбудитель: внутриклеточные бактерии (*Mycobacteria*, *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Chlamydia*); грибы (*Candida*, *Histoplasmosis*, *Mucor mycosis*), ДНК-содержащие вирусы (*herpes simplex virus*, *varicella zoster virus*, *cytomegalovirus*, *parvo*), простейшие (*Toxoplasmosis*, *Cryptosporidiosis*, *Pneumocystis*).

Клинико-лабораторные признаки: снижение количества Т-лимфоцитов и нарушение внутриклеточного киллинга патогенов; частые тяжелые инфекции легких, центральной нервной системы, желудка и кишок, кожи.

III. Дефицит системы фагоцитов.

Возбудители: грамотрицательные кишечные и пиогенные бактерии (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*), грибы (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor mycosis*).

Клинико-лабораторные признаки: нарушение хемотаксиса, кислородзависимого метаболизма, фагоцитоза; септицемия, пневмония, бактериальный эндокардит, анаоректальные абсцессы.

Несовершенство иммунной системы у детей первых лет (особенно первых месяцев) жизни послужило причиной **выделения физиологического иммунодефицита раннего детства**, касающегося в той или иной степени всех звеньев иммунитета, На рис. 16 приведен график, иллю-

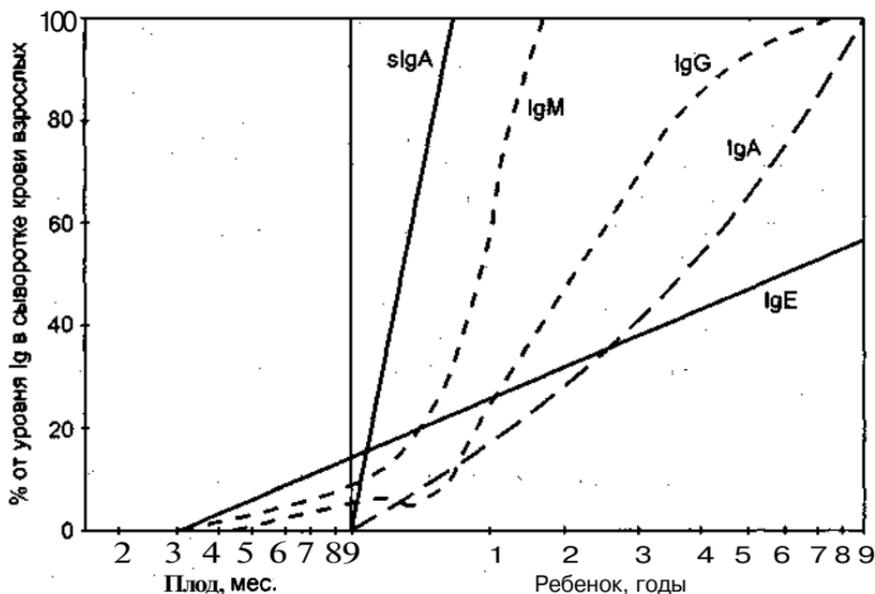


Рис. 16. График созревания гуморального звена иммунитета.

стрирующий период созревания гуморального звена иммунитета. Как видно из графика, уровень IgG и IgA в периферической крови достигает показателей "взрослых" к 8—9-летнему возрасту.

В настоящее время все большее внимание уделяется изучению роли питания матери в развитии нарушений иммунной системы плода и новорожденного, что может быть причиной возникновения иммунопатологии.

Установлено, что недостаточность питания матери в период внутриутробного развития плода приводит к нарушению развития иммунной системы (прежде всего это отражается на размерах и функциях тимуса), что после рождения и в зрелом возрасте может быть причиной негативных последствий для человека.

В период развития плода свыше 22 недель гестации под влиянием пищевых аллергенов матери у эмбриона может развиваться сенсибилизация, способная в будущем проявиться атопическими реакциями на этот конкретный аллерген.

В период раннего постнатального созревания иммунная система ребенка находится под благотворным влиянием грудного молока, которое содержит, кроме необходимых питательных веществ, различные цитокины и гормоны, контролирующие правильное развитие иммунной системы новорожденного. К ним относится, в частности, пролактин. На многих иммунокомпетентных клетках плода есть рецептор к пролактину, относящийся к семейству рецепторов к ИЛ-2. Воздействие пролактина на клетки, имеющие рецептор к пролактину, усиливает функцию ЕК-клеток, зависящую от Т-лимфоцитов активацию макрофагов, способствует созреванию и усилению функции лимфоцитов, модулирует дифференцировку интраэпителиальных гамма, дельта Т-лимфоцитов.

Недостаток в этот период витаминов, минеральных солей, микроэлементов и антиоксидантов в рационе матери может привести к развитию недостаточности иммунной системы новорожденного.

В период после отлучения от груди под влиянием пищевых продуктов происходит поляризация функции Т-хелперов 1-го и 2-го типа, развивается толерантность к пищевым продуктам, закладывается основа для проявления атопии.

13.6. ДЕФИЦИТ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Первичный дефицит компонентов системы комплемента встречается реже, чем все остальные первичные иммунодефициты: частота их составляет всего 1% общего количества первичных иммунодефицитов.

Генетические дефекты описаны для большинства компонентов ком-

плементы — C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8 и C9. Все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу; гетерозиготы могут быть обнаружены при лабораторном обследовании: у них уровень дефектного белка комплемента снижен наполовину по сравнению с нормой. Наиболее часто в человеческой популяции выявляется дефицит C2: приблизительно один из 100 человек является гетерозиготным по дефекту этого белка. У представителей японской национальности наиболее часто обнаруживается дефицит C1q: приблизительно один из пятидесяти является гетерозиготным.

Наиболее частым клиническим симптомом, ассоциирующимся с дефектами ранних компонентов комплемента (C1, C2, C4), являются иммунокомплексные заболевания. В то время как врожденные дефекты поздних компонентов комплемента (от C5 до C8) ассоциируются с рецидивирующей гонококковой инфекцией. Дефицит C3 клинически проявляется рецидивирующей пиогенной инфекцией. Таким образом, обнаруженные клинико-иммунологические ассоциации подтверждают важность системы комплемента: 1) в элиминации и/или солюбилизации (разрушении) иммунных комплексов; 2) в антибактериальной защите; 3) в механизмах опсонизации.

В клиническом плане важными являются также врожденные дефекты ингибиторов системы комплемента: C1-ингибитора и C3b-инактиватора (фактор I).

Дефицит C1-ингибитора клинически проявляется врожденным ангионевротическим отеком. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Такие больные подвержены рецидивирующим атакам подкожных отеков, которые могут локализоваться в любой части тела. В табл. 8 приведены клинические проявления, связанные с дефицитом различных компонентов комплемента.

Таблица 8. Клинические проявления, связанные с дефицитом различных компонентов комплемента

Компоненты комплемента	Клинические проявления
C1q	Высокая частота иммунокомплексной патологии (системная красная волчанка, гломерулонефрит)
C1r	То же
C2	»
C4	»
C3	Рецидивирующая пиогенная инфекция
C5	Рецидивирующая гонококковая (нейсерийная) инфекция, высокая частота системной красной волчанки
C6	Рецидивирующая гонококковая инфекция

Компоненты комплемента	Клинические проявления
C7	То же
C8	»
C9	Протекает асимптоматически
C1-ингибитор	Ангионевротический отек
Фактор I (C3b-инактиватор)	Рецидивирующая пиогенная инфекция
Фактор H	То же
Пропердин	Рецидивирующая гонококковая инфекция

13.6.1. ВРОЖДЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Одним из клинических примеров первичного дефекта в системе комплемента является врожденный ангионевротический отек, обусловленный недостаточностью ингибитора первого компонента комплемента — C1-ингибитора (C1-ИНГ). Это сравнительно редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Впервые клинически было описано в 1888 г. В. Ослером, который обратил внимание на то, что члены одной американской семьи в течение пяти поколений страдали от эпизодически появляющихся отеков, которые рано или поздно заканчивались смертельным исходом.

Основным клиническим симптомом заболевания является рецидивирующий отек кожи и слизистых оболочек без признаков воспаления.

Наиболее частая локализация отека: 1) конечности; 2) лицо; 3) слизистая оболочка: а) желудка и кишок; б) глотки (зева); в) гортани.

Клинические особенности врожденной формы ангионевротического отека, отличающие его от аллергической формы такого отека: 1) ограниченность по площади; 2) плотная консистенция; 3) беловатая окраска; 4) относительная безболезненность при локализации в коже; боль, тошнота и диарея при отеке слизистой оболочки желудка и кишок; 5) отсутствие зуда; 6) редкое наличие макуло-папулезной и эритематозной незудящей сыпи; 7) почти никогда не наблюдающаяся ассоциация с крапивницей.

Отек слизистой оболочки кишок может быть причиной непроходимости, а отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей — привести к асфиксии.

К факторам, провоцирующим развитие отека, относятся: 1) травма: а) манипуляции с зубами; б) тонзилэктомия; в) эндотрахеальные манипуляции; г) случайная травма; 2) физическое перенапряжение; 3) менструация; 4) беременность; 5) эмоциональный шок; 6) тревога, стресс. В 1/3

случаев причинные факторы развития отека не установлены. Довольно часто больные указывают на то, что за несколько часов до развития отека в этом месте они ощущают покалывание или чувство сжатия.

Длительность ангионевротического отека, как правило, 24—72 ч. Этот признак также можно использовать для дифференциальной диагностики с аллергическим ангионевротическим отеком, для которого характерно более быстрое исчезновение.

Частота приступов отека у разных больных варьирует. Некоторые больные не имеют отеков в течение нескольких лет, но вслед за этим могут переносить его неоднократно в течение короткого времени. У других отеки развиваются постоянно. Интересно, что в последние два триместра беременности и во время родов ангионевротический отек не развивается. Этому пока нет точного объяснения.

Патофизиологические формы заболевания. Уже отмечалось, что в основе ангионевротического отека лежит врожденная недостаточность ингибитора активированного первого компонента комплемента — С1-ИНГ. Оказалось, что возможны две патофизиологические формы недостаточности С1-ИНГ. При первой форме, которая наблюдается у большинства больных (85—90%), отмечается истинная недостаточность количества С1-ИНГ, однако функция его сохранена. Эта патофизиологическая форма заболевания получила название *истинного врожденного ангионевротического отека*.

Другая форма характеризуется тем, что у больных (10—15%) количество С1-ИНГ находится в норме, в некоторых случаях даже повышено, но функция его резко снижена. Такая патофизиологическая форма получила название *вариантного врожденного ангионевротического отека*. Обе формы являются врожденными, а больные по этому признаку — гетерозиготы.

Каков же механизм врожденного ангионевротического отека? Известно, что критический уровень плазменного С1-ИНГ, при котором сохраняется его нормальная ингибирующая активность, равен приблизительно 30% содержания у здорового человека. Известно также, что функционально С1-ИНГ принимает участие в процессах свертывания крови и фибринолиза, в образовании кининов и в контроле активации системы комплемента. Такое широкое потребление С1-ИНГ время от времени создает условия, когда его концентрация падает ниже критического уровня 30%, в результате чего развиваются клинические признаки ангионевротического отека. Например при травме, которая является частой причиной отека, активируется фактор Хагемана. Этот фактор в свою очередь активирует плазмин, являющийся активатором первого компонента комплемента — С1. При отсутствии в периферической крови достаточного количества нормально функционирующе-

го С1-ИНГ развивается активация системы комплемента, прежде всего, С4 и С2, с дальнейшим развитием отека. В настоящее время считается, что конкретным причинным фактором развития отека является брадикинин, один из представителей кининов, образование которых индуцируется после активации второго компонента комплемента — С2.

Следует учитывать, что кроме врожденного ангионевротического отека, существует приобретенный ангионевротический отек, который характеризуется поздним началом и сниженным количеством С1-ИНГ при его сохранной функции. Снижение количества С1-ИНГ обусловлено либо различными заболеваниями, либо развитием аутоантител против С1-ИНГ.

13.6.2. ПРИОБРЕТЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

1. *Вторичный дефицит количества С1-ИНГ* наблюдается при: а) лимфосаркоме; б) хронической лимфоцитарной лейкемии; в) макроглобулинемии; г) множественной миеломе; д) некоторых солидных опухолях; е) болезнях соединительной ткани (например, системной красной волчанке); ж) криоглобулинемии.

Дефицит С1-ИНГ обусловлен повышенным его потреблением. Этот дефицит декомпенсируется в условиях повышенного образования иммунных комплексов и активации комплемента по классическому пути.

2. *Продукция аутоантител к С1-ИНГ с последующим его разрушением и нарушением в связи с этим функциональной активности.* Количество С1-ИНГ в периферической крови снижено. У больных отсутствуют опухоли или заболевания соединительной ткани.

Для лабораторной диагностики ангионевротического отека и дифференциальной диагностики различных его форм определяют количество С1-ИНГ, С4, С2, С3 и С1 (табл. 9).

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ангионевротического отека по лабораторным показателям

Компоненты комплемента	Уровень компонентов комплемента при различных формах ангионевротического отека		
	истинной	вариантной	приобренной
С1-ИНГ	≤ 30% нормы; активность нормальная	Нормальный или выше нормы; активность нарушена.	≤ 30% нормы; активность нормальная
С4—С2	Сниженный	Сниженный	Сниженный
С3	Нормальный	Нормальный	Нормальный
С1	Нормальный	Нормальный	Сниженный

Большую помощь в постановке диагноза играет правильно собранный семейный анамнез, позволяющий выявить наличие наследственно-

го характера ангионевротического отека. Однако следует помнить о возможности случаев с отрицательным семейным анамнезом. Чаще всего признаки отека появляются в возрасте 7—13 лет. Описан больной, у которого первые признаки врожденного ангионевротического отека были зафиксированы в 50 лет (F. Graziano, R. Lemanske, 1989).

Кроме описанных нами врожденного ангионевротического отека с его двумя патофизиологическими формами (истинный и вариантный) и приобретенного, существует также аллергический ангионевротический отек, речь о котором будет идти ниже. Здесь же приводятся дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отличить врожденный и аллергический ангионевротический отек (табл. 10).

Таблица 10. Дифференциально-диагностические признаки наследственного и аллергического ангионевротического отека

Признаки	Ангионевротический отек	
	наследственный	аллергический
Начало заболевания	Как правило, в детстве	Чаще у взрослых
Наследственность	По аутосомно-доминантному типу. Члены семьи из поколения в поколение страдают отеком гортани. Имеются случаи летального исхода	В 30—40% по восходящей или нисходящей линии отмечаются аллергические заболевания
Провоцирующие факторы	Микротравма, ранение, операция и другие виды стресса	Различные аллергены (бытовые, пищевые и др.)
Быстрота развития отека, его длительность	В течение нескольких часов, длится 24—72 ч	Возникает на протяжении от нескольких минут до часа, длится до 24 ч и более
Крапивница	Отсутствует	Часто имеется
Локализация	Чаще верхние дыхательные пути, пищевой канал	Различная. В 25% случаев — отек гортани
Внешний вид отека	Бледный, очень плотный, ограниченный по площади, незудящий	Бледный или бледно-розовый, иногда синюшный, зудящий. Величина и консистенция варьируют
Течение заболевания	Ремиссии длительностью больше года; частые непрерывные атаки	Обострение заболевания зависит от контакта с аллергеном
Антигистаминные препараты	Неэффективны	Эффективны
Прогноз	Неблагоприятный	Благоприятный
Уровень С1-ИНГ	Сниженный, нормальный, повышенный	Нормальный
Уровень ингибиторов С4, С2	Сниженный	Нормальный

I. Лечение при острой атаке:

1. Переливание свежезамороженной плазмы;
2. Рекомбинантный С1-ИНГ;
3. Стероиды;
4. Эндотрахеальная интубация;
5. Трахеостомия.

II. Ситуационная профилактика — у больных с редкими, не угрожающими жизни приступами ангионевротического отека (как правило, перед различного рода хирургическими вмешательствами):

1. Свежезамороженная плазма;
2. ε-Аминокапроновая кислота;
3. Транексаминовая кислота (опасность тромботических осложнений);
4. Оксиметалон — 2,5—5,0 мг в день, 7 дней;
5. Даназол — 200 мг 3 раза в день, 7 дней.

III. Перманентная профилактика — у больных с частыми, угрожающими жизни приступами ангионевротического отека:

1. Даназол;
2. Оксиметалон.

Поскольку даназол и оксиметалон относятся к андрогенам, то при их длительном применении следует контролировать развитие побочных эффектов: у женщин — маскулинизация; у мужчин — подавление продукции эндогенного тестостерона.

Перечень клинических признаков, позволяющих заподозрить наличие иммунодефицита, а также основные принципы иммуно-лабораторной диагностики нарушений иммунитета будут изложены в разделе, посвященном вторичным иммуно дефицитам. Обусловлено это тем, что клинические и иммуно-лабораторные признаки, характерные для первичных и вторичных иммунодефицитов, в принципе, не отличаются между собой.

Глава 14

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТУ

Согласно Международной классификации болезней (X пересмотр), под термином "вторичный иммунодефицит" следует понимать нарушения иммунитета, возникающие в результате соматических и других болезней, а также прочих факторов.

Мы даем следующее определение понятию вторичного иммунодефицита:

Вторичный (приобретенный) иммунодефицит — это клинико-иммунологический синдром: а) развившийся на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы; б) характеризующийся устойчивым выраженным снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности; в) являющийся зоной риска развития хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолевого роста.

Давая такое определение понятию вторичного иммунодефицита, мы хотим подчеркнуть следующие его особенности.

Во-первых, нарушения в системе иммунитета действительно вторичны и появляются на фоне ранее нормального здоровья как в клиническом, так и в иммуно-лабораторном отношении. Это можно объяснить в беседе с больным.

Во-вторых, нарушения в иммунной системе должны носить устойчивый и выраженный характер. Это важное условие, поскольку известно, что показатели иммунной системы лабильны, подвижны, что позволяет различным ее звеньям взаимодополнять и "подстраховывать" друг друга. Поэтому транзиторные, временные изменения параметров иммунитета могут быть обусловлены особенностями ситуации реагирования.

В-третьих, нарушения в иммунной системе должны носить не только количественный характер, что само по себе, безусловно, важно. Следует оценивать также функцию тех или иных клеток. Известны случаи, когда снижения количества, например ЕК-клеток, компенсировалось их повышенной функциональной активностью. Если же снижение количества тех или иных клеток иммунной системы сопровождается одновременным нарушением их функции — это безусловно важнейший лабораторный признак иммунодефицита.

В-четвертых, нарушения в системе иммунитета могут затрагивать показатели как специфического (адаптивного) иммунитета, так и неспецифической резистентности, т. е. врожденного (естественного) иммунитета.

В-пятых, важно понимать следующее. Как правило, на прием к врачу попадает больной, у которого уже имеются клинические признаки вторичного иммунодефицита, например хроническая, резистентная к традиционной терапии, инфекционно-воспалительная патология. В этом случае требуется активное вмешательство клинического иммунолога. Однако, с нашей точки зрения, очень важно нацелить

врача на то, что у некоторых, так называемых практически здоровых лиц, могут быть выявлены иммуно-лабораторные признаки вторичного иммунодефицита, **сопровождающиеся** лишь косвенными клиническими признаками, например хронической усталостью. В таком случае следует помнить, что данный человек находится в зоне риска развития той или иной патологии, сопряженной с 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 иммунореабилитационных мероприятий. Здесь мы вправе говорить о важности развития в рамках клинической иммунологии такого направления, как "иммунология практически здорового человека".

Общепринятой классификации вторичных иммунодефицитов пока нет. Ниже приведена классификация, которая, с нашей точки зрения, наиболее полно отражает клинико-лабораторные особенности вторичных иммунодефицитов.

14.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ **(Р. Я. Мешкова и соавт.)**

I. По темпам развития:

- 1) острый иммунодефицит (обусловлен острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и др.);
- 2) хронический иммунодефицит (развивается на фоне хронических гнойно-воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений, опухолей, персистирующей вирусной инфекции и т.д.).

II. По уровню поломки:

- 1) нарушение клеточного (Т-звена) иммунитета;
- 2) нарушение гуморального (В-звена) иммунитета;
- 3) нарушение системы фагоцитов;
- 4) нарушение системы комплемента;
- 5) комбинированные дефекты.

III. По распространенности:

- 1) "местный" иммунодефицит;
- 2) системный иммунодефицит.

IV. По степени тяжести:

- 1) компенсированный (легкий);
- 2) субкомпенсированный (средней тяжести);
- 3) декомпенсированный (тяжелый).

Некоторые исследователи выделяют так называемый *транзиторный иммунодефицит*, подчеркивая тем самым временный характер нарушения. По нашему мнению, в этом случае лучше говорить о транзиторных

изменениях в иммунограмме, не подкрепленных клиникой и, как правило, не требующих назначения иммуностропных препаратов. Для уточнения ситуации такие больные нуждаются в повторном наблюдении.

Ниже приведены причины, которые могут вызвать развитие вторичного иммунодефицита.

14.2. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ ¹

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 лимфопролиферативные.

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, гонтологический возраст, беременность.

Следует еще раз подчеркнуть, что по клиническим признакам и ла-

¹ Приведено по данным экспертов ВОЗ.

бораторным 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.

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, рикетсиозы), 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 гlikокортикостероидов);

- 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 А.*
 4. *Нарушение прикрепления к возбудителю (гипергликемия).*
 5. *Синдром дисфункции актина, гипофасфатемия.*
 6. *Неизвестные механизмы нарушения фагоцитоза (ожоги, лейкемия).*

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*;

б) гиперлизоцимия (саркоидоз).

Ниже суммированы различные признаки, наличие которых (в той или иной комбинации) позволяет врачу заподозрить у пациента первичный или вторичный иммунодефицит.

14.3. ПРИЗНАКИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ЗАПОДОЗРИТЬ НАЛИЧИЕ ИММУНОДЕФИЦИТА

1. *Рецидивирующие бактериально-вирусные инфекции*, которые характеризуются:

- а) хроническим течением;
- б) неполным выздоровлением;
- в) неустойчивыми ремиссиями;
- г) рефрактерностью к традиционному лечению;
- д) необычным возбудителем (условно-патогенная флора, оппортунистическая инфекция, с пониженной вирулентностью, с множественной устойчивостью к антибиотикам).

2. *Пол, возраст, наличие кровных родственников с иммунодефицитом.*

3. *Необычные реакции на живые, ослабленные вакцины.*

4. *Данные физического обследования:*

- а) недостаточность или задержка развития;
- б) снижение массы тела;
- в) хроническая диаррея;
- г) субфебрилитет;
- д) органомегалия;
- е) увеличение, недоразвитие или полное отсутствие лимфатических узлов, миндалин, тимуса;

ж) дерматиты, кожные абсцессы;

з) кандидоз слизистой оболочки полости рта;

и) нарушение развития лицевого отдела черепа;

к) врожденные пороки сердца;

л) низкий рост (карликовость);

м) атаксия;

н) телеангиэктазия;

о) повышенная утомляемость;

п) утолщение концевых фаланг пальцев рук.

5. *Ятрогенные вмешательства:*

а) химиотерапия;

б) спленэктомия;

в) облучение.

6. *Длительный физический и/или психо-эмоциональный стресс.*

7. *Аллергия.*

8. Аутоиммунные заболевания.

9. Опухоль.

При наличии у пациента клинических признаков иммунодефицита необходимо провести обследование иммунного статуса.

Иммунный статус — это совокупность количественных и качественных характеристик, отражающих состояние иммунной системы человека в конкретный момент времени.

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

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

Существуют возрастные различия показателей иммунного статуса. Одни из них существенно изменяются только в детском возрасте, а затем стабилизируются и практически не изменяются до старости. Другие показатели, такие как абсолютное содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов и их популяций, с возрастом постепенно снижаются, но при этом возрастает абсолютное содержание нейтрофилов и IgG.

Изучение сезонных колебаний функциональной активности иммунной системы показало, что максимальное значение показателей Т- и В-звеньев иммунитета наблюдается в зимнее время. Снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов происходит весной, а В-лимфоцитов — летом. Обнаружены также суточные ритмы изменения показателей иммунного статуса: максимальное количество лимфоцитов наблюдается в 24 ч, наименьшее — при пробуждении.

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

Как правило, в клинике иммуно-лабораторное обследование предусматривает решение следующих задач:

1. Подтвердить наличие иммунодефицита;
2. Определить степень тяжести нарушений в иммунной системе;
3. Выявить нарушенное звено;
4. Оценить возможности подбора иммунокорректора;
5. Оценить прогноз эффективности иммунотерапии.

Сегодня существует большое количество методов оценки отдельных звеньев иммунной системы: от сравнительно простых до весьма сложных и дорогих. Практикующему клиническому иммунологу необходимо выбрать наиболее адекватные из имеющихся методов, исходя из конкретных клинических, диагностических и прогностических целей. Ниже приведены современные подходы, используемые в практической медицине при обследовании иммунного статуса пациента.

14.4. ПЛАН ИММУНО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. *Общий анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок.*

2. *Оценка клеточного (Т-звена) иммунитета:*

а) количество популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD8); соотношение CD4+/CD8+ клеток;

б) кожные тесты с т. н. recall-антигенами¹ (столбнячный и дифтерийный токсин, туберкулин, кандиды, трихофитон, протей и стрептококк);

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 Ig M, Ig G, Ig A, Ig E, секреторного Ig A.

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);

¹ Антигены, к которым в организме человека обязана сохраняться иммунологическая память.

2. HLA-фенотип;
3. Продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, гамма-интерферона, альфа-ФНО, ИЛ-8, ИЛ-12);
4. Продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, 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 абсолютном 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 диаррея;

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** (см. стр. 174).

Глава 15

РЕЗЮМЕ К ГЛАВАМ О ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Заканчивая рассмотрение первичных и вторичных иммунодефицитов, хотелось бы сделать некоторые обобщения с учетом рекомендаций Комитета по клинической и лабораторной иммунологии Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии.

15.1. НАРУШЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Клиническая оценка.

1. Первые клинические проявления, как правило, возникают вскоре после рождения или в первые годы жизни. Однако возможно начало первичного гуморального иммунодефицита и в более позднем возрасте.

2. Наличие иммунодефицита ассоциируется с полом ребенка, возрастом больного, с применением живых вакцин для иммунизации и с подверженностью инфекционным заболеваниям.

3. Недостаточность гуморального иммунитета характеризуется ре-

цидивирующими, тяжело протекающими инфекциями, в основном вызванными инкапсулированными бактериальными микроорганизмами — общий клинический признак гуморального иммунодефицита.

4. Чрезвычайно важным обстоятельством, позволяющим заподозрить наличие первичного иммунодефицита, является наличие в семейном анамнезе указаний на подобного рода заболевания у мужчин.

5. При физическом обследовании больных необходимо обращать внимание на недостаточность или задержку развития, снижение массы тела, увеличение или полное отсутствие лимфатических узлов, органомегалию, дерматиты, кандидоз слизистой оболочки полости рта, недостаточный рост, утолщение концевых фаланг пальцев рук и апатичность.

Специфическая лабораторная диагностика.

1. Для адекватной оценки гуморального иммунного ответа в лаборатории необходимо иметь возрастные контроли,

2. Очень важно у таких больных проводить полные исследования крови с морфологической оценкой.

3. Определение сывороточных Ig, как единственный тест, может не позволить установить диагноз гуморального иммунодефицита.

4. Титры сывороточных изогемагглютининов являются чрезвычайно информативным скрининговым тестом для оценки способности детей продуцировать антитела. Этот тест можно проводить, начиная с 4—6-месячного возраста.

5. Для установления диагноза гуморальной недостаточности иммунитета важным является определение нарушения продукции специфических антител, основанное на определении антительного ответа до и после иммунизации (вакцинации).

6. Определение субклассов IgG не может быть использовано в качестве скринингового теста; кроме того, оно не является более информативным, чем простое определение тотального сывороточного IgG.

7. Необходимо проводить тестирование больных с подозрением на недостаточность гуморального иммунитета на ВИЧ-инфекцию.

Лечение.

1. У больных с нарушением специфического гуморального иммунного ответа, включая продукцию IgG, должна проводиться внутривенная заместительная терапия иммуноглобулином.

2. Внутривенная заместительная терапия иммуноглобулином у больных с нормальным гуморальным иммунитетом, но рецидивирующими инфекциями, особенно с поражением верхних дыхательных путей, не имеет под собой научно обоснованной базы.

3. Заместительная внутривенная терапия иммуноглобулином долж-

на начинаться с дозы 200—400 мг/кг массы тела 1 раз в 3—4 недели. Эта схема используется в большинстве случаев. Дополнительные, более высокие дозы или более короткие интервалы у некоторых больных могут дать благоприятный эффект.

4. Заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином при гуморальном иммунодефиците у больных должна проводиться длительно.

5. У больных, получающих внутривенно иммуноглобулин с заместительной целью необходима дополнительная терапия системными антибиотиками. Особенно это касается больных с хроническими инфекционными заболеваниями легких и синуситами.

6. У больных с полным отсутствием сывороточных Ig необходимо избегать применения живых, аттенуированных вирусных вакцин.

7. Необходимо проводить разъяснительные беседы в семьях больных, страдающих хроническими заболеваниями и имеющими недостаточность гуморального иммунитета; подобные образовательные программы будут способствовать более эффективному лечению таких больных.

При иммунно-лабораторном обследовании больных с подозрением на гуморальный иммунодефицит важным является определение типа агаммаглобулинемии у конкретного больного. Более того, сегодня возможно проведение пренатальной диагностики некоторых форм гуморального иммунодефицита, что может помочь родителям сделать свой выбор.

Относительно взаимоотношений врачей разных специальностей в процессе выявления больных с нарушениями гуморального иммунитета, нужно отметить следующее. В том случае, когда у врача любой специальности имеется больной с рецидивирующими тяжелыми инфекциями, не поддающимися традиционному лечению, такой врач, безусловно, должен направить больного на консультацию к иммунологу-аллергологу для оценки его гуморального иммунитета. Если у такого больного подтверждается наличие гуморального иммунодефицита, то он должен наблюдаться и получать лечение у иммунолога-аллерголога. В том случае, если такой больной находится под наблюдением у врача, который заподозрил наличие гуморального иммунодефицита (учитывая, что гуморальные иммунные дефекты проявляются хроническими формами заболевания), необходим длительный контакт между лечащим врачом и иммунологом-аллергологом, который в данном случае выступит консультантом. И, наконец, немаловажным является то обстоятельство, что в процессе совместного лечения больного иммунологом-аллергологом и участковым терапевтом может возникнуть необходимость в консультациях специалистов — оториноларин-

голога, врача-инфекциониста, гематолога, онколога, пульмонолога, гастроэнтеролога, хирурга и врачей другого профиля.

15.2. НАРУШЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Клиническая оценка.

1. Первые клинические проявления, как правило, появляются вскоре после рождения или в первые годы жизни, однако возможно начало первичного клеточного иммунодефицита и в более позднем возрасте.

2. Наличие иммунодефицита ассоциируется с полом ребенка, возрастом больного, применением живых вакцин и с подверженностью инфекционным заболеваниям.

3. Наиболее общим клиническим признаком дефицита клеточного иммунитета являются рецидивирующие тяжелые инфекции, но в отличие от нарушения гуморального иммунитета, это прежде всего оппортунистические инфекции, вирусные заболевания и микозы.

4. Чрезвычайно важным для диагностики клеточного иммунодефицита является указание в семейном анамнезе на наличие подобных заболеваний у мужчин.

5. При физическом обследовании больных с подозрениями на недостаточность клеточного иммунитета необходимо обращать внимание на следующие признаки: задержку в физическом и умственном развитии, потерю массы тела, увеличение или отсутствие лимфатических узлов, органомегалию, дерматиты, петехии, нарушения развития лицевого отдела черепа, пороки сердца, кандидоз слизистой оболочки полости рта, карликовость или низкий рост, утолщение концевых фаланг пальцев рук, атаксию, телеангиэктазию и, наконец, апатичность.

Специфическая лабораторная диагностика.

1. Необходим полный развернутый анализ крови с подсчетом абсолютного количества лимфоцитов и их морфологической оценкой.

2. Важным скрининговым методом для выявления дефектов клеточного иммунитета является постановка кожных тестов гиперчувствительности замедленного типа с recall-антигенами (очищенный туберкулин, *Candida albicans*, столбнячный и дифтерийный токсин, *Trichophyton*, протей, стрептококк).

3. Для адекватной оценки функции клеточного иммунитета и его количественных показателей необходимо иметь возрастные контроли.

4. При оценке клеточного иммунитета необходимо проводить, с одной стороны, подсчеты количества клеток иммунной системы с помощью моноклональных антител, которые позволяют выявить поверх-

ностные клеточные маркеры, получившие название кластеров дифференцировки; а с другой стороны, — функциональные тесты для выявления функций Т-лимфоцитов — например реакцию пролиферации лимфоцитов в присутствии митогенов, антигенов и аллогенных клеток.

5. При обследовании больных с подозрением на дефицит клеточного иммунитета так же, как и при обследовании больных с подозрением на дефицит гуморального иммунитета, необходимо проводить обследование на ВИЧ-инфекцию.

Лечение больных с клеточным иммунодефицитом, восстановление клеточного иммунитета проводится только в специализированных центрах и зависит от типа клеточного иммунодефицита. В любом случае, все препараты крови, которые получают больные с подозрением на клеточный иммунодефицит, должны подвергнуться специальной обработке, с тем, чтобы они не содержали аллогенных лейкоцитов и вирусов.

Современные методы лечения больных с клеточным иммунодефицитом включают:

1. Пересадку HLA-идентичного костного мозга от сиблингов;
2. Пересадку HLA-гаплоидентичного костного мозга от родителей;
3. Пересадку костного мозга, лишённого Т-клеток;
4. Пересадку HLA-совместимого неродственного костного мозга;
5. Заместительную терапию ферментами, например при дефиците аденозиндезаминидазы;
6. Заместительную терапию стволовыми клетками, полученными из плацентарной крови;
7. Генную заместительную терапию.

Пересаживаемые донорские лимфоциты могут содержать либо только Т-клетки, либо Т-клетки вместе с В-клетками. Безусловно, это будет оказывать влияние на хроническое ведение больного. В некоторых случаях таким больным понадобится внутривенная заместительная терапия иммуноглобулинами, особенно при пересадке им только Т-лимфоцитов. Кроме того, больным с нарушениями клеточного иммунитета также показана комплексная антибиотикотерапия.

При наличии у больного клеточного иммунодефицита, так же как и в случае гуморального иммунодефицита, необходимо избегать введения живых вирусных вакцин.

В лечении больных с клеточным иммунодефицитом, не менее важным, чем при гуморальном иммунодефиците, являются образовательные программы для больных, а также генетическое консультирование для больного и его семьи.

В настоящее время пренатальный диагноз некоторых форм клеточного иммунодефицита рассматривается как возможность предостав-

ления информации родителям, которые могут принять ее во внимание и сделать свой выбор. Кроме того, сейчас существуют молекулярно-генетические методы, позволяющие определить некоторые формы клеточного иммунодефицита.

Очень важно, чтобы врачи разных специальностей, у которых на приеме окажутся больные, и прежде всего дети, страдающие тяжелыми возвратными инфекциями, заподозрили у них возможность наличия поражения клеточного иммунитета. Такие дети должны быть проконсультированы у иммунолога-аллерголога, который обязан провести оценку иммунного статуса, применить специальные иммунологические и клинические тесты для выявления клеточного иммунитета и участвовать в лечении такого больного. Вследствие длительности лечения больных с клеточным иммунодефицитом и того, что даже после проведения пересадки костного мозга функция пересаженных лимфоцитов восстанавливается не сразу (иногда для этого требуется около двух лет) необходимо, чтобы в течение этого периода иммунолог-аллерголог постоянно наблюдал за такого рода больными. В этот период иммунолог-аллерголог должен общаться с врачом, который направил такого больного или который его наблюдает, для того, чтобы вовремя проконсультировать семейного или участкового врача, в том, какие мероприятия необходимо назначать больному с наличием клеточного иммунодефицита.

При некоторых обстоятельствах, так же как и в случаях гуморального иммунодефицита, для иммунолога-аллерголога и семейного врача также может понадобиться консультация специалистов по выявлению антигенов гистосовместимости, (например при пересадке костного мозга), а также по генной терапии, генетике, расстройствам метаболизма или специалистов из других областей медицины.

15.3. ВРОЖДЕННЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ДЕФИЦИТ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА

Врожденный (первичный) дефицит компонентов комплемента встречается чрезвычайно редко. Вместе с тем, сегодня описаны приобретенные (вторичные) дефициты практически всех компонентов комплемента. Наиболее часто выявляются **дефициты ранних компонентов комплемента** — C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, которые ассоциируются с системной красной волчанкой, гломерулонефритом и, с меньшей частотой, с пиогенными инфекциями.

Дефицит C3 комплемента ассоциируется с тяжелыми пиогенными инфекциями, гломерулонефритом и системной красной волчанкой.

Дефициты конечных компонентов комплемента — C5—C9 ассоциируются, как правило, с рецидивирующей диссеминированной гонококковой инфекцией.

Относительно альтернативного пути активации комплемента, следует отметить, что **дефицит фактора D** ассоциируется с возвратной пиогенной инфекцией, пропердина — с возвратной пиогенной инфекцией и фулминантной формой менингококцемии, а дефицит **фактора H** — с пиогенной инфекцией и гломерулонефритом.

Врожденный дефицит C1-ИНГ комплемента ассоциируется с наследственным ангионевротическим отеком, а **приобретенный дефицит C1-ИНГ** комплемента, как правило, наблюдается у больных с лимфопролиферативными нарушениями.

Специфические диагностические тесты. Наиболее информативным скрининговым тестом для выявления дефицита комплемента является **гемолитический** тест — CH-50.

При нулевом CH-50 следует думать о дефиците первых восьми компонентов комплемента— от C1 до C8, а если он составляет 25—50% нормы — о дефиците C9.

Дефицит фактора D и пропердина не выявляется с помощью метода CH-50.

Дефицит фактора I, или фактора H, ассоциируется с потреблением C3 комплемента и снижением CH-50.

Дефицит C1-ИНГ комплемента ассоциируется со снижением уровня C4 и может быть выявлен с помощью **функционального метода или количественного определения специфического белка**. У 85% больных с дефицитом C1-ИНГ уровень белка снижен, а у 15% — нормальный или повышенный, что требует для подтверждения диагноза применения функционального метода.

Нормальный уровень C3 и C4 при отрицательном результате теста CH-50 является убедительным доказательством врожденного дефицита компонентов комплемента. В то же время сниженное количество C3 и/или C4 с отрицательными результатом CH-50 свидетельствует о том, что в данной ситуации произошло потребление комплемента.

Оценка специфических компонентов комплемента и их недостаточности должна проводиться в специализированных лабораториях.

Лечение. Какого-либо специфического лечения врожденного дефицита компонентов комплемента нет. При дефиците C1-ИНГ комплемента введение полусинтетического андрогена (например даназола) ассоциируется со снижением у больных частоты ангионевротического отека и увеличением уровня C1-ИНГ комплемента (подробней см. соответствующую главу) Использование этих препаратов у детей не ре-

комендуется из-за их андрогенного действия. Знания о том, что данный больной имеет нарушения в системе комплемента чрезвычайно важны для лечащего врача, так как свидетельствуют о высоком риске развития тяжелых инфекций, и поэтому могут потребоваться более активные мероприятия по лечению больных. Больные с дефицитом ранних компонентов комплемента относятся к группе риска развития аутоиммунных заболеваний, в частности, системной красной волчанки или гломерулонефрита.

Больные с врожденными или приобретенными нарушениями системы комплемента с целью профилактики соответствующих заболеваний могут быть иммунизированы вакцинами пневмококков, *Haemophilus influenza* и *Neisseria meningitidis*. Для постановки диагноза нарушения в системе комплемента важным является упоминание в семейном анамнезе о возможном наличии дефицита компонентов комплемента у кого-то из родственников.

Поскольку активность компонентов комплемента чрезвычайно быстро снижается после взятия крови при комнатной температуре, это может быть очень частой причиной неправильных результатов исследований. Наиболее частой причиной низких показателей или даже отсутствия активности комплемента по СН-50 как раз и является тот факт, что не во всех лабораториях следуют определенным инструкциям для получения материала и проведения такого рода исследований. Поэтому в случае низких значений СН-50 необходимо как можно более тщательно провести дополнительные исследования.

В настоящее время получен очищенный С1-ИНГ комплемента и начато его использование для лечения врожденного ангионевротического отека. Кроме того, разрабатываются способы генной терапии дефицита компонентов комплемента, и это может быть со временем альтернативным методом лечения такого рода больных.

Говоря о взаимодействии врачей разных специальностей, необходимо отметить, что, если у врача любой специальности будет наблюдаться больной с рецидивирующими инфекциями, то этот врач обязан заподозрить нарушение в системе иммунитета, в частности, в системе комплемента. Такой больной должен быть проконсультирован у иммунолога-аллерголога для выявления того или иного уровня нарушения в системе иммунитета и его оценки. Больные с явлениями ангионевротического отека также должны быть проконсультированы у иммунолога-аллерголога для оценки врожденного или приобретенного иммунодефицита С1-ИНГ комплемента.

Больные с дефицитом комплемента должны наблюдаться и лечиться у иммунологов-аллергологов.

15.4. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ФАГОЦИТОЗА

По данным наблюдений, заболевания, которые развиваются на фоне различных форм нейтропении, отмечаются сравнительно часто, хотя наследственные формы дисфункции нейтрофилов наблюдаются редко.

Одним из наиболее важных клинических признаков дефицита фагоцитоза являются рецидивирующие инфекции, вызванные стафилококками или грамотрицательными бактериями, а также аспергиллами или другими грибами.

При физическом обследовании больных с подозрением на нарушение функции фагоцитов особое внимание следует обращать на поверхностные и более глубокие кожные абсцессы, а также на органомегалию.

Из *специфических лабораторных методов* обследования больных с подозрением на дисфункцию фагоцитов наиболее важным скрининговым методом является **подсчет количества нейтрофилов**. Выявленное снижение количества нейтрофилов требует дополнительного обследования больных с помощью специальных методов, выявляющих морфологию нейтрофилов и оценивающих их хемотаксис. Больные с симптоматикой рецидивирующих оппортунистических бактериальных инфекций, микозов и нормальным количеством лейкоцитов должны быть обследованы с помощью специальных методов, выявляющих состояние кислородзависимого метаболизма фагоцитирующих клеток, в частности, с применением так называемого НСТ-теста для выявления хронической гранулематозной болезни. Больные с увеличенным в течение длительного времени количеством нейтрофилов также должны подвергнуться обследованию специальными методами, обнаруживающими поверхностные нейтрофильные гликопротеины, для выявления дефицита лейкоцитарной адгезии.

Лечение. Образовательные программы для больных с нарушением фагоцитарной функции и для родителей позволяют таким семьям более эффективно приспособиться к хроническому заболеванию. В настоящее время отсутствуют какие-либо специфические терапевтические подходы к лечению больных с нарушением фагоцитоза, может быть, за исключением больных с хронической гранулематозной болезнью. У таких больных в последние годы отмечен терапевтический эффект применения гамма-интерферона. Лечение большинства больных с нарушением фагоцитарной иммунной функции заключается лишь в применении дополнительных неспецифических методов и соответствующей антибиотикотерапии. Следует учитывать, что причины нарушения фагоцитоза могут быть не связаны с врожденным дефектом, а иметь вторичный характер.

В настоящее время разрабатываются подходы к генной терапии. В

случае ее эффективности, она может стать альтернативным методом лечения дефицита фагоцитоза, что будет иметь революционирующее значение в борьбе с этой патологией.

Что касается взаимодействия врачей разных специальностей, то так же, как и при других формах иммунодефицитов, все больные с рецидивирующими инфекциями должны быть проконсультированы у иммунолога-аллерголога для оценки функции фагоцитов. Иммунолог-аллерголог владеет специальными методами оценки состояния больного, постановки диагноза и лечения больных с иммунными расстройствами фагоцитоза. Поскольку фагоцитарные иммунные нарушения проявляются в виде хронических заболеваний, то так же, как в случае других иммунодефицитов, чрезвычайно важен длительный контакт между семейными врачами, врачами других специальностей, участковыми врачами и иммунологами-аллергологами для проведения длительного наблюдения за такого рода больными. Так же, как и при других иммунодефицитах, при некоторых обстоятельствах иммунолог-аллерголог и участковый врач будут иметь необходимость проконсультировать такого рода больных у специалистов по инфекционным заболеваниям, нарушениям метаболизма, гематологов, онкологов, гастроэнтерологов и др.

Глава 16

ВЗАИМОСВЯЗИ НЕРВНОЙ, ИММУННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ (НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ)

На основании огромного количества фактического материала сегодня можно говорить о **существовании единой регуляторной системы организма, объединяющей воедино нервную, иммунную и эндокринную системы** (рис. 17).

По мнению некоторых ученых, иммунитет — это диссеминированный мобильный головной мозг.

Иммунная система, так же, как и центральная нервная система способна распознавать, запоминать и извлекать информацию из памяти. Носителями функций **неврологической памяти** являются нейроны анализаторной и лимбической систем мозга. Носителем функции **иммунологической памяти** являются определенные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, названные лимфоцитами памяти.

Иммунная система распознает внешние и внутренние антигенные сигналы разной природы, запоминает и передает информацию через

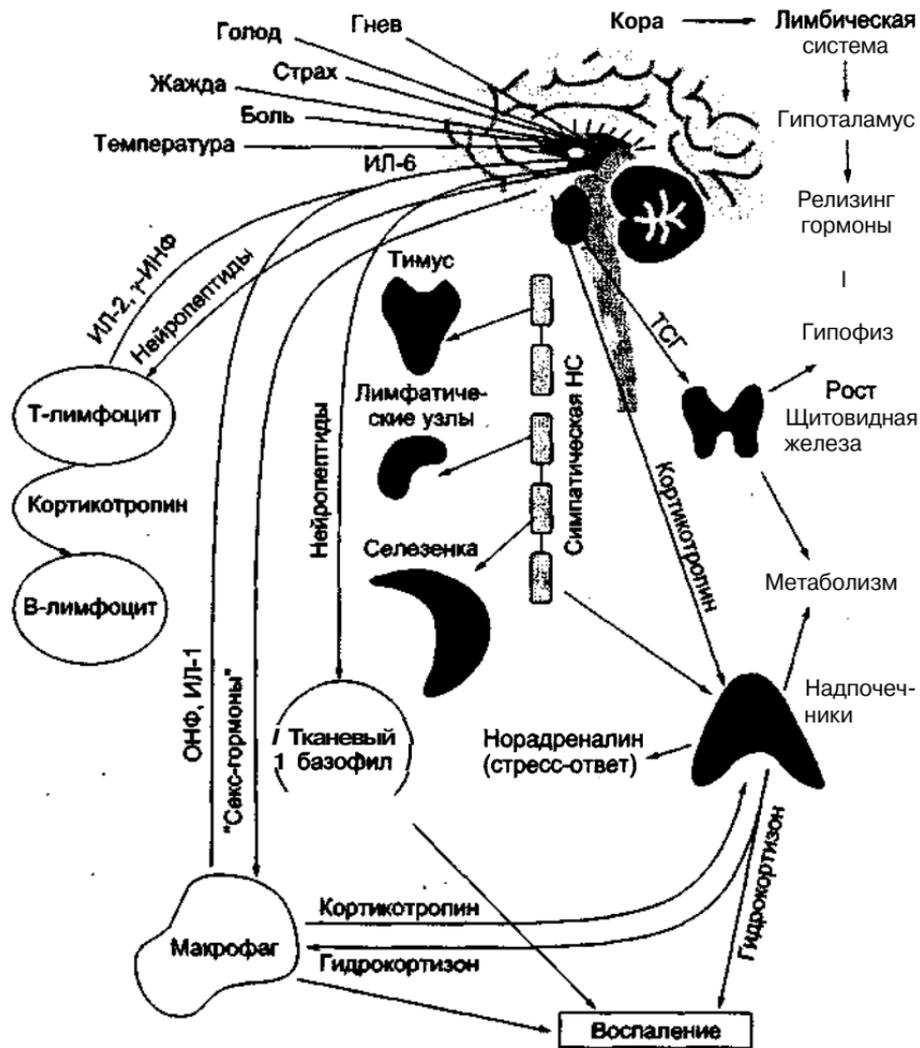


Рис. 17. Нейроиммуногормональные взаимодействия
(no Playfair, 1998 в нашей модификации)

кровоток с помощью цитокинов в центральную нервную систему. Последняя, в свою очередь, обработав сигнал, оказывает регуляторное воздействие на иммунную систему с помощью нейропептидов и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

В настоящее время вскрыты механизмы нейроиммунных взаимодействий на уровне рецепторного аппарата мембран клеток. На мембранах лимфоцитов обнаружены рецепторы к медиаторам — бета-эн-

дорфину, метэнкефалину, белку Р, адренергическим веществам. Установлено, что иммунокомпетентные клетки способны продуцировать кортикотропин, эндорфин, энкефалин. Доказана возможность действия медиаторов иммунитета — интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6), интерферонов, фактора некроза опухолей (ФНО) — на нейроглиальные клетки и нейроны. Под влиянием ИЛ-1 и ФНО усиливается секреция кортикотропина клетками гипофиза. В свою очередь, нейроны способны продуцировать ИЛ-2 и ИЛ-6 (см. рис. 17).

Установлено, что мембраны нейронов и лимфоцитов снабжены одинаковыми рецепторами для кортикотропина, вазопрессина и бета-эндорфина. Постулируется, что таким образом с помощью общих клеточных рецепторов и растворимых гормонов, нейтропептидов и цитокинов иммунная и центральная нервная система обмениваются информацией между собой.

Доказано, что при синдроме гиперпродукции цитокинов избыточная секреция макрофагами ИЛ-1, интерферона и ФНО является причиной депрессивных состояний, что сопровождается мышечной слабостью, длительным субфебрилитетом, панцитопенией, гепатоспленомегалией. Это подтверждается следующими аргументами: 1) развитием депрессии у людей, которым с лечебной целью вводят цитокины; 2) изменением под влиянием ИЛ-1 гормонального статуса, приводящим к депрессии; 3) частой ассоциацией с депрессией болезней, сопровождающихся активацией макрофагов (ишемия, ревматоидный артрит и др.); 4) большей частотой депрессий у женщин вследствие того, что эстрогены усиливают секрецию ИЛ-1 макрофагами.

Развитие депрессии ведет к снижению функции ЕК-клеток на фоне резкого повышения продукции кортикостерона и кортизола. В условиях длительного стресса под влиянием глюкокортикоидов и половых гормонов подавляется функция иммунной системы. Адреналин и норадреналин подавляют миграцию лейкоцитов и активность лимфоцитов. Кроме того, лимфоциты на своей мембране имеют также рецепторы к таким гормонам, как инсулин, тироксин и соматотропин. Последний также способен модулировать функцию Т- и В-лимфоцитов.

Известно, что на мембране Т-лимфоцитов и нейронов имеется общий антиген Тх-1, что еще раз свидетельствует в пользу общности этих систем. Были проведены интересные опыты. Цыплят условно-рефлекторно обучали не склевывать гранулы красного цвета. После этого обученным птицам водили моноклональные антитела к Тх-1-антигену Т-лимфоцитов. В результате у цыплят развивалась амнезия, строго зависящая от дозы антител. Птицы начинали склевывать гранулы всех цветов. Авторы сделали вывод о том, что Т-лимфоциты принимают участие в процессе формирования памяти.

Представление о неразрывном единстве нервной, эндокринной и иммунной систем, а также неврологической и иммунологической памяти, укрепили данные о широком распространении нейропептидов вне мозга. В настоящее время описано уже более 20 нейропептидов, выявленных в крови и лимфе. Среди них нейротензин, вазоактивный нейропептид кишечника (субстанция Р), пептид-дельта сна, энкефалины, эндорфины (эндогенные опиоиды) и др. Считают, что именно нейропептидам принадлежит важная роль в интегративной деятельности нервной, эндокринной и иммунной систем за счет наличия на их клетках одинаковых рецепторов, через которые и осуществляется взаимосвязь.

Современная жизнь характеризуется стрессами и глобальным загрязнением окружающей среды, которые, воздействуя на психонейроиммуноэндокринную систему, приводят к развитию вторичного иммунодефицита и нейропсихических нарушений.

Из числа многочисленных определений понятия "стресс" приведем формулировку Г. Н. Кассиля (1983): *стресс — "общая адаптивная реакция организма, развивающаяся в ответ на угрозу нарушения гомеостаза"*.

В соответствии с причинами существует следующая классификация видов стресса: 1) эмоциональный; 2) социальный; 3) производственный; 4) академический; 5) спортивный; 6) гипокинетический; 7) репродуктивный; 8) вакцинальный; 9) лекарственный; 10) инфекционный; 11) космический; 12) пищевой; 13) транспортировочный; 14) гипоксический; 15) болевой; 16) температурный; 17) световой; 18) шумовой; 19) обонятельный; 20) стресс патологических процессов; 21) экологический. Несомненно, этот список может быть продолжен.

Большой вклад в понимание механизмов развития вторичного иммунодефицита под влиянием экстремальных эмоциональных и физических факторов внесло открытие Б. Б. Першина и соавт. Ими был установлен факт исчезновения в периферической крови иммуноглобулинов всех классов у спортсменов на пике спортивной формы перед ответственными состязаниями. В последующем эти данные были подтверждены на студентах в период сдачи экзаменов.

Глава 17

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

Загрязнение окружающей среды — мощный фактор, негативно влияющий на состояние здоровья населения, обуславливающий генотоксический и иммунодепрессивный эффект.

В Украине экологическое загрязнение имеет комплексный харак-

тер: 1) неблагоприятная радиоэкологическая обстановка в ряде районов Киевской, Черниговской, Житомирской, Винницкой, Черкасской областей вследствие выпадения радиоактивных осадков после аварии на ЧАЭС; 2) многолетнее загрязнение атмосферного воздуха и почвенных вод выбросами и отходами крупных предприятий химической, металлургической, коксохимической, горноугольной промышленности; 3) загрязнение почв и поверхностных вод в сельской местности остаточными количествами пестицидов с последующим их накоплением в зеленых растениях, организмах сельскохозяйственных животных.

По имеющимся данным (В. М. Фролов), только в 1992 г. в Украине в атмосферу выброшено 12,4 млн тонн вредных веществ, в том числе 8,6 млн тонн из стационарных источников загрязнения окружающей среды. В реки и водохранилища сброшено 4,3 млрд м³ загрязненных стоков. За последние годы в сточных водах промышленных городов Украины в 10,8 раза увеличилось содержание свинца, в 5,2 раза — меди, 4,8 — никеля, 3,7 — цинка. Наиболее остро экологические проблемы стоят в крупных территориально-производственных агломерациях Донбасса и Приднепровского промышленного района.

Подсчитано, что мутагенное действие комплекса химически вредных веществ, находящихся в воздушной среде г. Мариуполя по уровню генотоксического действия эквивалентно внешнему облучению в 180 бэр за 15 лет, в Запорожье и Лисичанске аналогичный показатель достигает 200 бэр, в Алчевске (Коммунарске) — 220 бэр.

Специально проведенные исследования показали, что выраженные иммунные нарушения обнаружены у 95% населения Донбасса и Приднепровского промышленного региона, причем их характер практически одинаков с иммунными сдвигами у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

По данным литературы (В. М. Фролов), к особенностям эпидемиологии и клинического течения инфекционных заболеваний в условиях крупного промышленного региона Донбасса относятся: 1) высокая частота оппортунистических инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами; 2) тенденция к затяжным и хроническим инфекционным процессам с длительной персистенцией возбудителя в организме; 3) наличие среди детского населения значительной группы часто и длительно болеющих и т. д. В основе этих особенностей инфекционного и эпидемического процессов в регионе Донбасса лежит: 1) неблагоприятное воздействие экологически вредных факторов окружающей среды на иммунную систему, приводящее к нарушению иммунологического гомеостаза; 2) снижение показателей естественной антиинфекционной резистентности; 3) нарастание числа хромосомных aberrаций, особенно среди детского населения, а также в профессио-

нальных группах металлургов, коксохимиков, рабочих химических производств, шахтеров-угольщиков.

Наиболее чувствительными к действию комплекса химических и радиационных факторов являются дети первого года жизни, находящиеся на естественном вскармливании, и беременные женщины. В эксперименте установлено, что в патогенезе иммунных и цитогенетических нарушений существенное значение имеют активация перекисного окисления липидов на фоне депрессии и истощения антиоксидантной системы, развитие циркуляторной и тканевой гипоксии. При этом химически вредные вещества усиливают биологические эффекты ионизирующего излучения, потенцируя его влияние на пероксидацию липидов биомембран.

В условиях клиники аналогичные результаты получены при обследовании ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в экологически неблагоприятных зонах Донецкого промышленного региона, а также детей, переселенных в регион Донбасса из зон с неблагоприятной радиоэкологической обстановкой.

Таким образом, в настоящее время **можно считать доказанным развитие иммунологических и цитогенетических нарушений, обусловленных воздействием экологически неблагоприятных факторов окружающей среды:** радионуклидов, отходов химических и металлургических производств, остаточных количеств пестицидов, минеральных и органических удобрений, смываемых с полей и поступающих в поверхностные водоемы. Постоянное комплексное воздействие этих веществ способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, цитогенетических нарушений, что в конечном итоге приводит к снижению общего уровня здоровья, возрастанию количества хронических заболеваний, в том числе у детей, вносит свой негативный вклад в процессы депопуляции населения.

Глава 18

СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ УТОМЛЯЕМОСТИ

Учитывая возможное комплексное воздействие на организм человека психоэмоционального стресса и экологически неблагоприятных факторов окружающей среды в 1989 г., через три года после Чернобыльской катастрофы, было проведено клинико-иммунологическое обследование 1030 практически здоровых лиц, проживающих в г. Киеве и Киевской области и не покидавших на длительное время мест проживания в течение трех лет с момента аварии.

Анализ полученных данных позволил установить у обследованных возрастание частоты острых респираторных вирусных инфекций, обострений хронической сопутствующей патологии ЛОР-органов, хронических неспецифических заболеваний верхних дыхательной путей и сердечно-сосудистой патологии. У 70% обследованных был выявлен симптомокомплекс, названный синдромом повышенной утомляемости (СПУ), который возник у большей части из них через 2—3 года после аварии на ЧАЭС. Клинически синдром повышенной утомляемости характеризовался следующими признаками: снижением трудоспособности, сонливостью днем, апатией, повышенной утомляемостью, немотивированной тревогой, ухудшением памяти, периодическим субфебрилитетом, першением и болью в горле, учащением случаев герпеса и др.

Анализ иммунограмм лиц, страдающих СПУ выявил у 30% из них снижение функциональной активности естественных киллерных клеток. Кроме того, было обнаружено увеличение спонтанной активности моноцитов по НСТ-тесту и повышение спонтанной продукции ИЛ-1. У другой части обследованных дисбаланс иммунологических показателей проявлялся снижением уровня Т-супрессоров, активацией В-клеточного звена иммунитета и системы фагоцитоза.

Из Т-клеточных показателей иммунитета отмечалось снижение уровня Т-клеток; регистрировался четко выраженный дисбаланс основных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров), в результате чего иммунорегуляторный индекс Т-хелперы/Т-супрессоры изменялся разнонаправленно. У лиц с синдромом повышенной утомляемости имели место возрастание концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, дисиммуноглобулинемия, повышение метаболической активности моноцитов (у 40% обследованных) и/или снижение ее (у 20%).

Путем сопоставления клинической картины и изменений иммунитета у обследованных лиц, было выделено три стадии СПУ, характеризующиеся различными клинико-иммунологическими особенностями: I — стадия компенсации (на иммунограмме в динамике определялась большая амплитуда колебаний иммунологических показателей, признаки клинической патологии не выявлены); II — стадия субкомпенсации (на иммунограмме регистрировались снижение функциональной активности одних и активизация других популяций иммунокомпетентных клеток, регуляторный дисбаланс, клинически — учащение эпизодов острых респираторных вирусных инфекций, обострение хронических очагов инфекции, повышенная утомляемость); III — стадия декомпенсации (на иммунограмме в динамике — депрессия Т и/или В-системы иммунитета, клинически — вторичная иммунологическая недостаточ-

ность и очерченная нозологическая патология: бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания).

В соответствии с выделенными стадиями СПУ были рекомендованы следующие лечебно-профилактические мероприятия: в I стадии — пролонгированный иммуномониторинг, санация очагов хронической инфекции, режим труда и отдыха, элиминация факторов, негативно воздействующих на иммунную систему; во II стадии — все перечисленное выше, а также назначение различных растительных адаптогенов, витаминотерапия, лечение препаратами, стимулирующими продукцию интерферона (интерфероногены); в III стадии — наряду с этиопатогенетическим лечением основного заболевания, проведение коррекции вторичного иммунодефицита с помощью иммуномодуляторов — тимомиметиков, интерферонов, иммунопептидов костномозгового происхождения и др.

Учитывая тесную функциональную взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем, а также пагубное влияние на них психо-эмоциональных и экологических стрессов, следует подчеркнуть важную роль динамического иммуномониторинга за лицами, находящимися под пролонгированным воздействием указанных факторов, особенно за теми, у которых имеются проявления синдрома повышенной утомляемости, даже если при этом нет четко очерченной патологии. Этот контингент относится к числу тех, которые должны находиться под постоянным наблюдением клинического иммунолога и у которых необходимо проведение иммунореабилитационных мероприятий.

По нашему мнению, СПУ широко распространен как в регионах с высоким уровнем химических загрязнений окружающей среды, так и среди лиц, подвергшихся воздействию радиационного фактора низкой интенсивности. Учитывая клинко-иммунологическую картину синдрома повышенной утомляемости, мы считаем, что его можно рассматривать как пред стадию синдрома хронической усталости.

Глава 19

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Синдром хронической усталости (СХУ) впервые описан А. Ллойдом и соавт. в 1984 г. **Характерным признаком СХУ является хроническое утомление, испытываемое больными, которое не исчезает после отдыха и приводит со временем к значительному снижению работоспособности — как умственной, так и физической.** Выраженный дисбаланс иммунной системы у больных с СХУ явился причиной того, что

название заболевания в последние годы трансформировалось и звучит так: **синдром хронической усталости и иммунной дисфункции**.

Считается, что хотя СХУ представляет собой патологию, в достаточной мере очерченную по своей клинике и характеру иммунных нарушений, однако достаточных оснований для выделения ее в качестве самостоятельной нозологической формы пока нет. Вопрос этот интенсивно изучается.

В настоящее время известно, что СХУ регистрируется преимущественно в экологически неблагоприятных регионах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды химически вредными веществами или с повышенным уровнем радиации. Эти факторы негативно влияют на состояние иммунной системы, ослабляют ее (мы полагаем, что этот этап клинически протекает как синдром повышенной утомляемости), что способствует активации латентных вирусов, возникновению персистирующей вирусной инфекции с поражением центральной нервной системы, преимущественно височно-лимбической области. Заболевание может возникнуть как у очень молодых, так и у очень пожилых людей, однако наиболее часто оно наблюдается у 20—40-летних и несколько чаще встречается у женщин. Есть данные, что учителя и врачи подвержены заболеванию в большей степени. Достоверных данных о распространенности СХУ пока нет. В Великобритании данный показатель предположительно составляет 1 случай на 1000 человек, в Америке — 98—267 случаев на 100 000 человек.

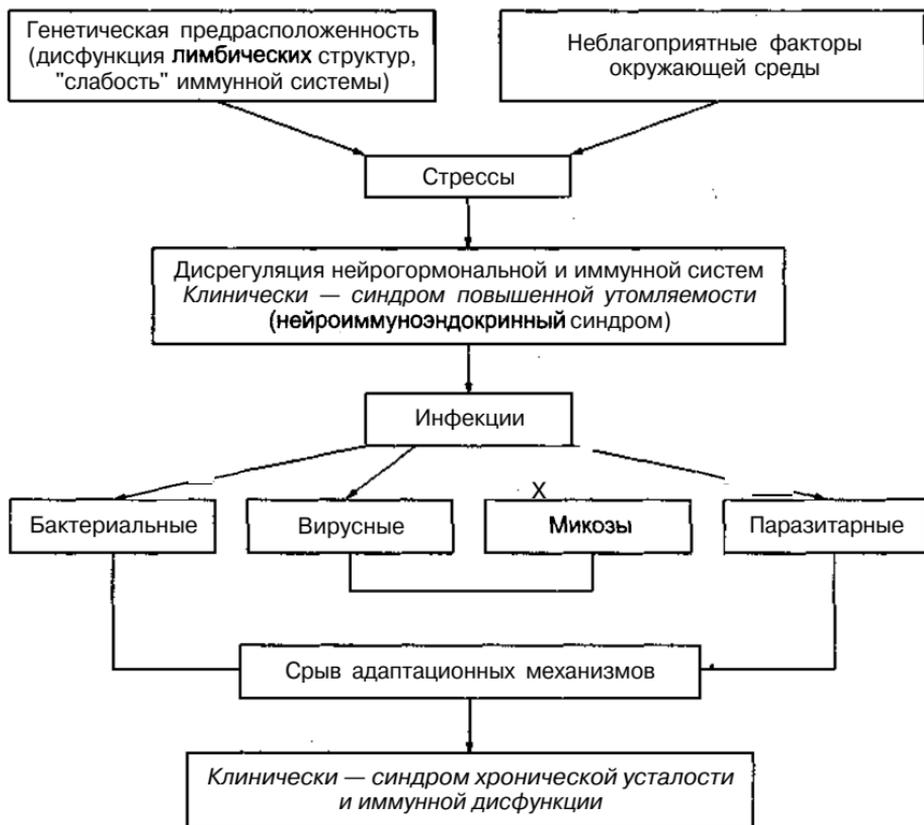
Как упоминалось, в развитии ответных реакций организма на стрессорные воздействия, особенно при действии интенсивных и длительных возмущающих факторов, ведущая роль принадлежит нервной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системам, гибкое взаимодействие которых и их устойчивое функционирование определяют резистентность организма в целом к психоэмоциональным перегрузкам и действию разнообразных факторов внешней среды. По-видимому, **нарушение взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании СХУ**.

Возможно, что синдром повышенной утомляемости, о котором речь шла выше, а также близкий к нему нейроиммуноэндокринный синдром, описанный И. С. Никольским, могут быть определенным этапом на пути развития СХУ (см. схему 9).

Относительно этиопатогенеза СХУ наиболее обоснованной в настоящее время может считаться теория реактивации персистирующей вирусной инфекции, причем в качестве этиологического агента СХУ указывают на герпесвирусы (Herpesviridae), особенно на лимфотроп-

Патогенез синдрома хронической усталости

(По Н. Г. Арцимович в нашей модификации)



ный вирус Эпштейна — Барра (Epstein — Barr). На схеме 9 представлен патогенез СХУ.

Полагают, что у лиц с генетической предрасположенностью под влиянием внешних факторов (радиационного, токсического, психогенного и их сочетания) возникает депрессия иммунной системы, на фоне которой активируются вирусные агенты (например вирусы герпеса). Эти вирусы наряду с иммунными расстройствами обуславливают запуск нейроиммунных механизмов, что приводит к дисрегуляции центральной нервной системы и развитию у больных СХУ клинически манифестных нейропсихических нарушений.

Начало клинических проявлений СХУ, как правило, связано с перенесенным "простудным" заболеванием — гриппом, ангиной, адено-

вирусной инфекцией и др., реже — с эмоциональным стрессом. По-видимому, для запуска патогенетических механизмов необходимо ослабляющее влияние инфекционного агента на иммунную систему. Поэтому первое время больные СХУ расцениваются как лица, страдающие постинфекционной астенией, им назначается так называемое общеукрепляющее лечение.

Более легкие случаи СХУ (на этапе синдрома повышенной утомляемости) остаются обычно нераспознанными, при более тяжелом течении заболевания после многочисленных консультаций различных специалистов обычно устанавливают диагноз хронического состояния неясной этиологии и т. д.

В клиническом плане постоянными симптомами СХУ являются выраженная усталость и мышечная слабость, не проходящая после ночного сна, нередко трудности засыпания, поверхностный сон с кошмарными сновидениями. Характерны изменчивость настроения в течение дня под влиянием самых незначительных психогенных факторов и периодически возникающее состояние депрессии. При этом больные испытывают необходимость уединиться, у них возникает чувство подавленности, иногда даже безысходности, нежелание вообще что-либо делать. Таким образом, одна часть симптомов СХУ свойственна инфекционным заболеваниям (лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, миалгия, артралгия и др.); другая — пограничным нервно-психическим состояниям (беспричинная утомляемость, расстройство сна, депрессия, снижение памяти, мышечная слабость, частые смены настроения и др.).

Возникновение депрессии у больных СХУ может провоцироваться стрессовыми ситуациями на работе и в быту, различными производственными сложностями. При этом у пациентов возникает ярко выраженный астенический или астено-депрессивный синдром, проявляющийся выраженной общей слабостью, раздражительностью, крайне выраженной эмоциональной лабильностью, нетерпимостью к окружающим.

Из других, часто встречающихся симптомов при СХУ следует отметить диффузную боль в мышцах туловища и конечностей. Эта боль не носит интенсивного характера, чаще всего она тупая, ноющая или тянущая, практически постоянная, что создает явление дискомфорта. Почти все пациенты отмечают познабливание, реже — выраженный озноб и субфебрилитет ($37,5—37,8^{\circ}\text{C}$), который сохраняется на протяжении месяцев. Наряду с миалгией при СХУ нередко отмечается и артралгия; это обычно боль в крупных суставах, носящая постоянный ноющий характер.

Для больных СХУ, особенно лиц молодого возраста, характерно наличие частых респираторных вирусных инфекций, повторных ан-

гин; при детальном осмотре оториноларинголог у них нередко выявляет хронический тонзиллит, однако санация небных миндалин не обеспечивает улучшение состояния пациентов, субфебрилитет и слабость сохраняются.

Из объективных клинических признаков СХУ следует выделить прежде всего увеличение, чувствительность или легкую болезненность некоторых групп лимфатических узлов, прежде всего заднешейных, затем переднешейных и нижнечелюстных. Реже увеличены и болезненны подмышечные лимфатические узлы.

Наличие лимфаденопатии, увеличение селезенки наряду с постоянным повышением температуры тела с несомненностью свидетельствуют об инфекционном характере данного синдрома, поскольку это типичные признаки хронической персистенции возбудителя. В клиническом плане именно эти признаки позволяют отличить СХУ от обычной астении, которая может возникать после перенесенных респираторных вирусных инфекций (так называемой постинфекционной астении).

У части лиц, страдающих СХУ, отмечается также существенное похудание (от 2—3 кг у лиц с небольшой массой тела до 10—12 кг у пациентов с исходно высокой массой), цвет кожи лица обычно бледный, тургор понижен, она склонна к быстрому увяданию.

Суммируя приведенные данные, можно сделать выводы, что в клиническом аспекте диагностика СХУ осуществляется с учетом следующих критериев:

1. Начало заболевания непосредственно вслед за эпизодом гриппа, аденовирусной инфекции или ОРВИ неуточненной этиологии;
2. Наличие озноба, субфебрилитета, выраженной общей слабости, недомогания, усталости, длительно сохраняющихся (6 месяцев) и не проходящих после ночного отдыха;
3. Плохой поверхностный сон, затруднение засыпания, сохранение чувства разбитости во всем теле после ночного сна;
4. Постоянная слабость и эмоциональная нестабильность, желание прилечь и отдохнуть в дневное время;
5. Низкий эмоциональный тонус, плохое неустойчивое настроение с периодическим возникновением депрессии, чаще в виде астено-депрессивного синдрома;
6. Увеличение и чувствительность некоторых групп лимфатических узлов, в первую очередь передне- и заднешейных, нижнечелюстных; развитие спленомегалии;
7. Наличие диффузной миалгии и артралгии;
8. Частые повторные ОРВИ, ангины, бронхиты и другие "простудные" заболевания;
9. Боль и першение в горле (неэкссудативный фарингит);

10. Повышенная физическая утомляемость с последующей продолжительной (больше 24) усталостью;

11. Снижение памяти, неспособность к концентрации внимания, снижение интеллекта;

12. Проживание в экологически неблагоприятных регионах с высоким уровнем загрязнения отходами химического, коксохимического производства, металлургических комбинатов, выбросами крупных теплоэлектростанций, наличие контакта с пестицидами, пребывание в зонах с неблагоприятной радиационной обстановкой.

Таким образом, критериями для диагностики СХУ служат:

1. Персистирующая или рецидивирующая усталость, усиливающаяся при минимальной физической нагрузке, приводящая к нарушению работоспособности (> 50%) и длящаяся более 6 месяцев;

2. Симптомкомплекс, развившийся после острого гриппоподобного заболевания и включающий: субфебрилитет, боль и першение в горле, лимфаденопатию, миалгию, артралгию, генерализованную мышечную слабость, повышенную физическую утомляемость с последующей (> 24 ч) усталостью, расстройства сна;

3. Нейропсихические дисфункции, включая нарушения концентрации внимания, трудности решения умственных задач, которые до начала синдрома решались легко, признаки нарушения кратковременной памяти, депрессия, раздражительность;

4. Отсутствие альтернативных причин в анамнезе, при физическом и лабораторном обследовании, способных объяснить развитие синдрома хронической усталости в течение ближайших 6 месяцев (химиотерапия, опухоль, психическое заболевание, злоупотребление алкоголем, наркомания).

При постановке диагноза СХУ следует уделить большое внимание анамнезу болезни и физическому обследованию с тем, чтобы не пропустить какую-либо альтернативную причину усталости, например, эндокринную патологию, нарушения метаболизма, неврологические заболевания.

Если больной жалуется на снижение массы тела (\leq 10%), врач обязан исключить прежде всего такие заболевания, как тиреотоксикоз, хроническую вирусную инфекцию (гепатит В, СПИД) или скрытую опухоль.

Обнаружение у больного множественных болезненных точек, локализованных в строго определенных местах мышечно-скелетного каркаса, позволяет поставить диагноз фибромиалгии, которая сама по себе сопровождается хронической усталостью и подчас является синонимом СХУ.

Особо внимательно следует оценивать жалобы на хроническую усталость, чтобы отдифференцировать, являются ли нейропсихические отклонения первичными, либо они возникли как следствие СХУ. Как

правило, больные с СХУ до начала заболевания не имели психических нарушений. Следует также учитывать хроническое употребление алкоголя и наркотиков, способных дать картину, напоминающую СХУ.

К диагностическим критериям, исключаящим СХУ, относятся: 1) ятрогенные причины; 2) злокачественные новообразования; 3) химиотерапия; 4) серьезные психические нарушения; 5) злоупотребления алкоголем; 6) патологическое ожирение.

Таким образом, на основании современных знаний об этиопатогенезе СХУ можно выделить несколько его подтипов:

1. Постинфекционный;
2. С сопутствующими нейропсихическими нарушениями;
3. Фибромиалгический;
4. Неспецифическая усталость.

Лабораторная диагностика. Прежде всего у больных с СХУ должен быть нормальный анализ крови. Кроме того, функция почек, печени и щитовидной железы также должны быть не нарушены.

Все отклонения (например повышенная СОЭ) должны быть поводом для более углубленного обследования с целью выявления альтернативных причин хронической усталости. Это также касается жалоб относительно расстройств сна и дневного бодрствования.

Следует учитывать, что больные с СХУ чрезвычайно гетерогенны по набору предъявляемых жалоб, истории развития заболевания и другим характеристикам, однако у всех у них основной (первой) является жалоба на хроническую усталость.

Изменения иммунного статуса имеют место и, по мнению некоторых исследователей, лежат в патофизиологической основе СХУ. К наиболее часто встречающимся нарушениям относятся: 1) снижение количества Т-лимфоцитов; 2) нарушение иммунорегуляторного индекса; 3) снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов; 4) снижение функции ЕК-клеток; 5) дисиммуноглобулинемия; 6) снижение клеточного иммунитета, выявленное по внутрикожным тестам с инфекционными антигенами (recall антигены).

В последние годы появились данные о нарушении цитокинового профиля у больных с СХУ, например повышение уровня трансформирующего фактора роста TGF-бета. Интересно, что длительное использование альфа-интерферона для лечения опухолей, сопровождалось развитием у больных хронической усталости и нейропсихической симптоматики, очень напоминающей синдром хронической усталости.

Иммунные нарушения у больных СХУ также подобны **выявляемым у больных** в период выздоровления после острых вирусных инфекций. Это также свидетельствует о важности иммунореабилитационных мероприятий.

Однако для верификации диагноза СХУ, в том числе с учетом его субтипов, результаты иммунологического обследования не информативны.

Вследствие полиморфности клиники СХУ и недостаточной специфичности его симптоматики необходим дифференциальный диагноз данного патологического состояния с хроническими инфекциями (СПИД, токсоплазмоз, бруцеллез, хронический сепсис, цитомегаловирусная инфекция), инфекционным мононуклеозом, саркоидозом, лимфогранулематозом, лимфомами, хронической лучевой болезнью, системными болезнями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), церебральным арахноидитом, хроническим алкоголизмом и наркоманией, отравлениями малыми дозами тяжелых металлов и некоторыми другими патологическими состояниями.

Лечение. Без рационального лечения СХУ нередко приобретает тенденцию к прогрессированию и может приводить к потере трудоспособности больным. Описаны случаи спонтанного выздоровления при СХУ, однако они, как правило, связаны с существенным улучшением условий проживания больных, переездом из экологически загрязненных зон в благоприятную, сравнительно чистую местность, продолжительным полноценным отдыхом и рациональным питанием.

В большинстве же случаев СХУ сохраняется на протяжении ряда лет и существенно усугубляет нервно-психическое состояние больных, особенно в связи с неэффективностью проводимого лечения и нерешительностью суждений врачей по поводу диагноза заболевания.

В табл. 11 приведены рекомендуемые подходы к лечению больных с СХУ с учетом различных его субтипов.

Таблица 11. Рекомендуемое лечение при различных субтипах СХУ
(по J. Bradley, J. McCluskey, 1997 в нашей модификации)

Субтип СХУ	Возможное лечение
Постинфекционный	Симптоматическое лечение. Высокая частота спонтанных ремиссий
С сопутствующими нейропсихическими нарушениями	Три циклические антидепрессанты при нарушениях сна, боли в мышцах и депрессии. Возможно назначение ингибиторов моноаминоксидазы или применение нефармакологических психологических методов лечения
Фибромиалгии	Низкие дозы трициклических антидепрессантов и/или нестероидные противовоспалительные препараты
Неспецифическая усталость	Симптоматическое лечение
Все субтипы	Иммунокорректоры, адаптогены под контролем иммунограммы. Индивидуальные образовательные программы, программы по физической и психологической адаптации

В качестве иммунокорректоров при СХУ предложено (Н. Г. Арцимович и соавт.) применение созданных в Институте иммунологии МЗ РФ новых препаратов — *кемантана* и *бромантана*, которые активируют энергетические способности организма и одновременно обладают противовирусной и нейроиммунорегуляторной активностью. Противовирусное действие кемантана и бромантана обусловлено как их мембранотропной активностью, так и иммуномодулирующими свойствами; отмечается, что эти препараты значительно улучшают эмоциональное и физическое состояние пациентов.

Установлено, что кемантан и бромантан обладают одновременно нейротропным, иммуномодулирующим и противовирусным действием; механизм нейротропного влияния этих препаратов связан со стимуляцией центральных дофаминэргических систем. Иммуотропная активность кемантана и бромантана заключается в регуляции клеточно-опосредованного и гуморального ответа, стимуляции эффекторной и ограничении супрессорной функции Т-лимфоцитов, ускорении созревания предшественников Т-клеток в зрелые, активные клетки, усилении миграции предшественников В-лимфоцитов в селезенку и повышении функциональной активности антителопродуцирующих клеток селезенки.

При выборе модуляторов в терапии иммунологической недостаточности при СХУ особое внимание необходимо уделять причинам, обуславливающим нарушения иммунологических показателей и контролю психофизического состояния пациентов. Так, если нарушение функциональной активности иммунной системы происходит на фоне депрессии, длительных физических перегрузок и сочетается с глубокой мышечной или умственной усталостью, целесообразно назначение бромантана. При снижении иммунологических показателей вследствие лучевой терапии, возрастных изменений, а также у больных с повышенной возбудимостью показан кемантан.

Имеются сведения о положительном влиянии на показатели иммунитета и общее состояние больных СХУ растительных препаратов с адаптогенным действием. Так, назначение (В. М. Фролов) биологически активной добавки *Una de Gato*, представляющей собой экстракт коры дикорастущей лозы *Uncaria Tomentosa* (кошачий коготь), произрастающей в тропических влажных лесах Южной Америки, способствует уменьшению у больных СХУ чувства усталости, улучшению сна, повышению работоспособности. Этот препарат оказывает также положительное влияние на состояние иммунной системы, в частности, способствует нормализации числа Т-лимфоцитов и соотношения между их отдельными субпопуляциями, возрастанию концентрации **Ig G** и снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов. Такой пре-

парат под фирменным названием "Манакс" зарегистрирован Фармкомитетом Украины (более подробно о "Манаксе" см. главу "Иммунотропные препараты").

Экспериментальные данные и результаты клинико-лабораторных наблюдений показывают, что для успешной реализации действия адаптогенных препаратов и иммунокорректоров совершенно необходимо первоначально ликвидировать синдром эндогенной (метаболической) интоксикации, в частности, для освобождения поверхностного рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток от блокирующих его иммунных комплексов и других токсических агентов. В этом плане хороший эффект могут оказать энтеросорбенты нового поколения (белосорб, антрален, микотон и др.).

Наряду с препаратами иммунокорригирующего действия, назначаются адаптогенные препараты растительного происхождения в индивидуально подбираемых композициях, основу которых обычно составляют экстракты корня солодки, родиолы розовой (золотого корня) и эхинацеи пурпурной.

Глава 20

ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ

Инфекционные заболевания продолжают оставаться главной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в одной только Африке от малярии страдают 100 млн жителей. Приводим несколько "новых" причин в связи с которыми инфекционные заболевания в последние годы привлекают все большее внимание:

1. Идентифицированы новые возбудители, вызывающие такие заболевания, как болезнь легионеров, синдром приобретенного иммунодефицита;

2. Все чаще констатируется, что клиническое течение "старых" инфекционных заболеваний не укладывается в классическую клиническую картину;

3. Все больше увеличивается число больных, у которых имеет место вторичный иммунодефицит, обусловленный ятрогенными причинами, что является фактором риска развития у них "оппортунистических" инфекций;

4. Установлено, что атипичный иммунный ответ на микроорганизмы в ряде случаев является причиной развития соматической аутоиммунной патологии;

5. Немаловажной причиной повышенного внимания к инфекциям являются резко возросшие контакты между странами с помощью воздушного транспорта, что усиливает возможность "обмена" региональными специфическими возбудителями.

Следует отметить, что исторически развитие иммунологии началось с изучения противоинойфекционной защиты. В настоящее время четко доказано, что восприимчивость человека и животных к различным видам возбудителей инфекционных заболеваний неодинакова и имеет значительные индивидуальные отличия, зависящие как от возбудителя, так и от "хозяина".

Со стороны возбудителя имеют значение прежде всего:

1. Инфицирующая доза;
2. Входные ворота инфекционного агента;
3. Вирулентность возбудителя.

Со стороны "хозяина" факторами, определяющими возможность развития инфекционного заболевания, являются:

1. Слаженность (интегрированность) в работе неспецифических факторов защиты (факторов естественного, врожденного, иммунитета);
2. Нормальное функционирование специфического, адаптивного иммунитета;
3. Индивидуальные иммуногенетические особенности распознавания специфического микроорганизма клетками иммунной системы "хозяина".

Все системы организма человека, в том числе и иммунная, эволюционировали в постоянном взаимодействии с микроорганизмами, обитающими во внешней среде. В свою очередь микроорганизмы, также развивались и адаптировались к оптимальному существованию в организме человека, используя его резервы для своей жизнедеятельности.

В результате сложилось несколько видов взаимодействия микро- и макроорганизма, основными из которых являются антагонистическое и синергическое.

Антагонистическое взаимодействие ведет к развитию инфекционного процесса, а *синергическое* связано с существованием в организме человека, главным образом, в кишечнике, коже и дыхательных путях, условно-патогенных микроорганизмов. Вместе с тем, последние могут способствовать развитию инфекции при снижении общей сопротивляемости организма либо при заражении высокой дозой возбудителей, что сопровождается формированием первичного гнойного очага — продуцента субстанций, определяющих возникновение, течение и исход инфекции.

Наконец, еще одним важным типом взаимодействия организма человека с микроорганизмами является кооперация с так называемой

нормальной микрофлорой и формирование колонизационной резистентности.

Нормальная микрофлора человека включает десятки и сотни видов, главным образом облигатно анаэробных бактерий, образующих на различных участках кожи и слизистых оболочек микробиоценозы, предотвращающие заселение хозяина другими, в том числе патогенными микроорганизмами. Количество представителей нормальной микрофлоры человека достигает 10^m , в то время как общее число клеток организма около 10^{13} , т. е. на одну клетку хозяина приходится 10 единиц нормальной микрофлоры. Спектр микробиоценозов человека детерминируется особенностями его метаболизма, биохимическим, антигенным составом тканей, состоянием нервной, иммунной и эндокринной систем.

Со своей стороны, нормальная микрофлора влияет на морфогенез тканей, метаболизм углеводов, липидов, гормонов, солевой обмен, формирование мутагенов и антимутагенов в организме хозяина.

Как уже упоминалось, одним из важнейших факторов, определяющих развитие инфекционного заболевания, является состояние иммунной системы человека, ее врожденных неспецифических факторов защиты и специфического адаптивного иммунитета. В соответствующих главах настоящей книги дано достаточно подробное описание структуры и механизмов дифференцирования этих двух систем.

Вкратце напомним о них с учетом специфики настоящей главы.

20.1. ВРОЖДЕННЫЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

Прежде всего, врожденные неспецифические факторы защиты — это биологически активные соединения, определяющие барьерные свойства эпителия, слизистых оболочек и кожи (бактерицидные вещества, секреторные иммуноглобулины, ферменты). Важным звеном в элиминации возбудителя являются клетки фагоцитарной системы — моноциты, гранулоциты, макрофаги. Они элиминируют чужеродный материал за счет своих внутриклеточных ферментных систем и генерации активных метаболитов кислорода в окружающую среду. Эти клетки осуществляют свою функцию без участия иммунных механизмов, но могут инициировать специфический иммунный ответ, презентировав переработанный антиген бактерий, вирусов и других микроорганизмов для иммунокомпетентных клеток. Возможна персистенция некоторых микроорганизмов в макрофагах, как это показано для микобактерий туберкулеза, что значительно влияет на течение инфекционного процесса. Еще одним моментом участия фагоцитов в неспецифической противoinфекционной защите является их способность продуцировать

лимфокины. Наиболее изучен из них ИЛ-1, эндогенный пироген, который способен повышать продукцию интерферона, интерлейкина-2, рецепторов к интерлейкину-2; активировать ЕК-клетки и повышать противоинфекционную резистентность. Фагоциты продуцируют лейкотриены, компоненты комплемента, обладающие хемотаксическим действием и усиливающие воспаление, а также ряд ферментов, оказывающих бактерицидный эффект.

Защитными компонентами воспаления являются факторы свертывания крови и фибринолиза, кинины, белки острой фазы, сывороточный амилоид А и В.

Неспецифические иммуноглобулины, циркулирующие в крови, составляют естественный фон гуморальной противоинфекционной резистентности. Они участвуют в опсонизации попавших во внутреннюю среду организма возбудителей с их последующим фагоцитозом. В сыворотке крови опсонинами служат фрагменты комплемента, С-реактивный белок, катионные белки и др.

Многие микроорганизмы продуцируют факторы, снижающие их чувствительность к бактерицидным системам фагоцитов. Это различные токсины и продукты, способствующие образованию капсулы, факторы обладающие антиоксидантными свойствами и снижающие повреждающее действие активных метаболитов кислорода на микроорганизм.

После активного фагоцитоза, сопровождающегося интернализацией рецепторов, фагоцит на некоторое время теряет способность к распознаванию и связыванию новых микроорганизмов. Этот процесс называется деактивацией фагоцита и может наблюдаться в отсутствие объекта фагоцитоза под действием различных активаторов "респираторного взрыва". Период рефрактерности у нейтрофилов может продолжаться до 24 ч, что обуславливает их временную ареактивность и способствует развитию ареактивных состояний в организме.

- Гиперреактивность клеток фагоцитарной системы также имеет место при развитии инфекционного процесса. Это может быть связано как с особенностями антигенной стимуляции, так и с состоянием регуляторных систем макро организма. Реакция клеток фагоцитарной системы при их гиперстимуляции выходит из под контроля. Значительно повышается продукция различных цитокинов, способных усиливать воспаление (ИЛ-1, ФНО, и др.) и развитие аллергических реакций (лейкотриены, гистамин, серотонин). Повышается продукция активных метаболитов кислорода, запускающих в организме каскад свободнорадикальных превращений, развитие реакции липопероксидации, что ведет к повреждению клеточных мембран и тканей. Считается, что летальный исход при многих инфекционных заболеваниях,

сопровождающихся гиперактивацией фагоцитов, связан с повреждающим действием на ткани свободных радикалов. Указывается на значение гиперактивации фагоцитов в подавлении развития последующих специфических иммунных реакций.

Важным фактором естественной резистентности при бактериальных и, главным образом, при вирусных инфекциях являются ЕК-клетки — естественные киллеры, для активации которых не требуется предшествующего контакта с микроорганизмом. Они реализуют защитную функцию в ранние сроки после заражения и лизируют различные клетки организма, инфицированные вирусами гриппа, гепатита, кори и др. Кроме того, ЕК-клетки оказывают прямой цитолитический эффект на клетки некоторых грибов и простейших. Естественные киллеры активируются ИЛ-2 и гамма-интерфероном.

Возбудители инфекционных заболеваний и их токсины способствуют образованию в организме различных цитокинов, биологически активных соединений и других факторов, участвующих в повышении неспецифической и специфической резистентности.

ИЛ-1 и ФНО являются полифункциональными лимфокинами и образуются при попадании в организм возбудителя. Они стимулируют хемотаксис нейтрофилов, способствуют синтезу лейкотриенов, белков острой фазы, участвуют в регуляции индуктивной фазы специфического иммунного ответа, модулируют активность естественных киллеров, повышают продукцию гамма-интерферона. ИЛ-6 способствует продукции белков острой фазы и активирует ЕК-клетки; он же стимулирует образование специфических антител.

Существует определенная последовательность продукции цитокинов при развитии воспалительной реакции в организме. Установлено, что через 1—3 ч после единичной инъекции бактериального эндотоксина в сыворотке крови отмечается активность монокинов, определяющих развитие ранней острофазовой реакции воспаления. Это ИЛ-1, ФНО, гамма-интерферон и др. Затем, через 4—8 ч содержание в крови этих факторов снижается и наблюдается повышение уровня колоние-стимулирующих факторов. Третья группа цитокинов, определяющих развитие воспаления появляется к 18—24 ч после инъекции. Это белки поздней острофазной реакции — фибрин, сывороточный амилоид, С-реактивный белок, имеющие сродство к фосфатидилхолину и связывающие его остатки на клеточной стенке микроорганизма. Они способствуют активации хемотаксиса и опсонизации бактерий.

В настоящее время значительная роль в развитии воспаления придается простагландинам и лейкотриенам, метаболитам циклооксигеназного и липооксигеназного пути превращения полиненасыщенных жирных кислот, главным образом арахидоната. Эти продукты обла-

дают разнообразными биологическими функциями. Они способны усиливать воспаление, оказывать сосудорасширяющий эффект, активировать хемотаксис фагоцитов, изменять уровень цАМФ в иммунокомпетентных клетках и продукцию им цитокинов.

20.2. СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

В развитии специфического антиинфекционного иммунитета выделяют четыре стадии: 1) индукции (афферентную); 2) иммунорегуляторную (пролиферативную); 3) эффекторную (продуктивную); 4) формирования иммунологической памяти (табл. 12).

Таблица 12. Характеристика стадий антиинфекционного иммунитета
(по Н. В. Медуницину)

Стадии иммунитета	Участвующие клетки	Иммунологические процессы
Индукции (афферентная)	Антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, В-лимфоциты и др.)	Процессинг и презентация антигена
Иммунорегуляторная (пролиферативная)	Т-хелперы I и II типа, Т-супрессоры	Активация, дифференцировка и взаимодействие иммунорегуляторных клеток
Эффекторная (продуктивная)	Т-киллеры, плазматические клетки	Дифференцировка клеток-предшественников в эффекторные клетки, антителообразование
Формирование иммунологической памяти	Т- и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти

Стадия индукции характеризуется как период от момента поступления микроорганизма до процессинга и презентации его антигенов фагоцитам для распознавания Т-лимфоцитам. На этой стадии основную роль играют антигенпредставляющие клетки.

Во время следующей, *иммунорегуляторной, стадии* происходит взаимодействие между АПК и Т-лимфоцитами, распознавание пептидов инфекционного антигена Т-лимфоцитами-хелперами, их дифференцировка в Т-хелперы 1-го или 2-го типа, что в конечном итоге предопределяет, по какому типу — клеточному или гуморальному — пойдет развитие специфического иммунного ответа.

Эффекторная стадия характеризуется продукцией специфических антител, формированием клонов специфических сенсибилизированных Т-лимфоцитов и образованием различных эффекторных медиаторов, определяя в конечном итоге течение и исход инфекционного процесса.

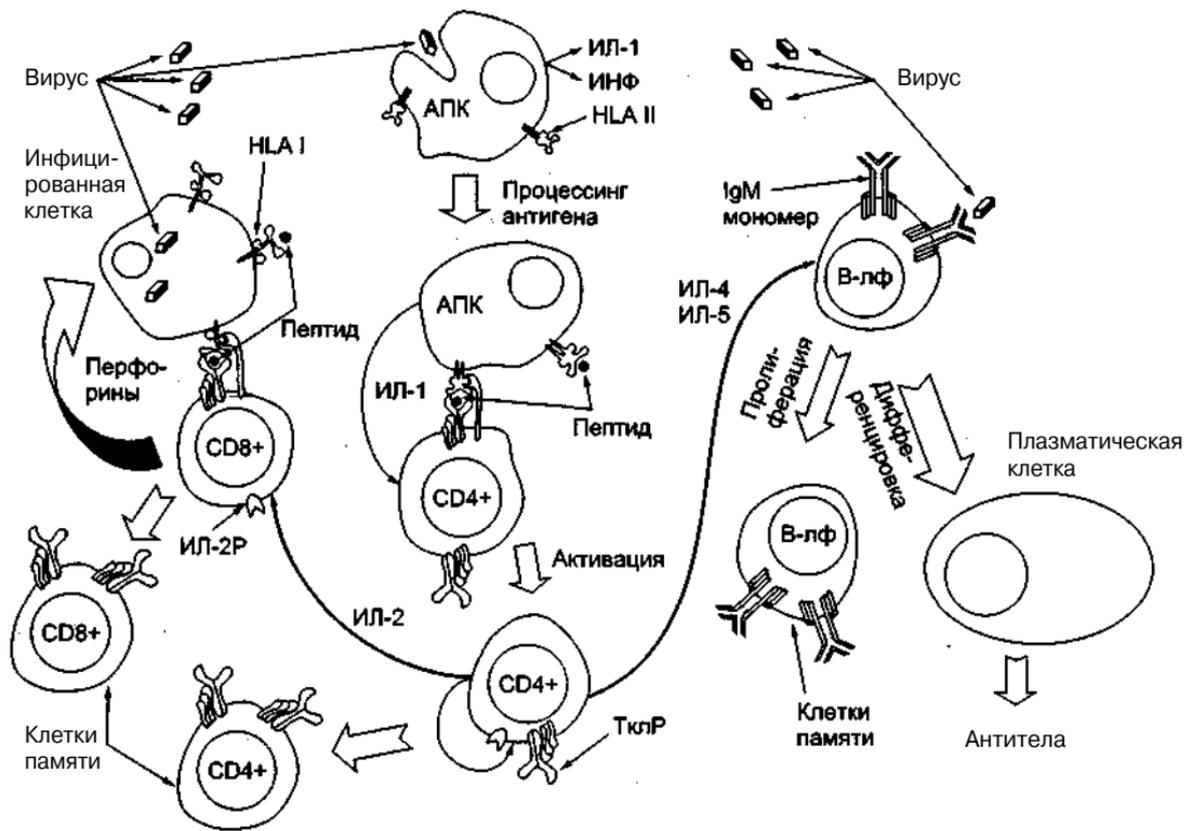


Рис. 18. Схема механизмов противовирусного иммунитета.

Заключительная стадия противоинфекционного иммунитета — формирование иммунологической памяти как клеточного, так и гуморального типа на данный антиген. Длительность и напряженность иммунитета зависят от антигенных и иммуногенных свойств микроорганизма, а также от состояния иммунологической реактивности пациента. В качестве примера на рис. 18 приведена схема механизмов противоинфекционного иммунитета. Ее восприятие не будет сложным при внимательном прочтении первой части учебника.

Наблюдения показали, что при гриппе, возвратном тифе, дизентерии иммунитет краткосрочный, а при полиомиелите, кори, коклюше, сибирской язве он достаточно продолжителен.

Развитие специфических гуморальных и клеточных иммунных реакций на различные возбудители инфекционных заболеваний (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты) имеет свои особенности.

20.3. ВИРУСЫ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Вирусы обладают уникальными свойствами:

1. Могут инфицировать ткани, не вызывая воспалительных реакций;
2. Могут реплицироваться (повторяться) в клетках на протяжении жизни, не повреждая их;
3. Иногда нарушают некоторые специализированные функции клетки, не вызывая явных нарушений функций целостного органа;
4. Иногда вызывают повреждение ткани, а затем полностью исчезают из организма.

Клинический спектр вирусных заболеваний чрезвычайно широк. Учитывая значительную распространенность герпетической инфекции, в качестве общего примера приведем ее клинические варианты (табл. 13).

Таблица 13. Клинические аспекты герпесвирусной инфекции

Вид вируса	Клинические проявления	Способы передачи	Место латентного пребывания
Вирус простого герпеса, тип 1 (ВПГ-1); Herpes simplex virus 1	Острый гингивостоматит, губной герпес, кератоконъюнктивит, энцефалит, диссеминированная инфекция	Воздушно-капельный (с выделением из рта и дыхательных путей), контактный (через кожу)	Ганглии тройничного нерва
Вирус простого герпеса, тип 2 (ВПГ-2); Herpes simplex virus 2	Генитальный герпес, менингит, диссеминированная инфекция, цервикальная карцинома	Половой, интранатальный	Сакральный ганглий

Вид вируса	Клинические проявления	Способы передачи	Место латентного пребывания
Вирус ветряной оспы (ВВО); Varicella zoster virus	Ветряная оспа, прогрессирующая ветряная оспа, врожденная ветряная оспа, опоясывающий герпес	Воздушно-капельный (с выделением из рта и дыхательных путей), контактный (через кожу), трансплацентарный	Ганглий дорсального корня
Цитомегаловирус (ЦМВ); Citomegalovirus	Цитомегаловирусный мононуклеоз, лимфома Беркитта, саркома носоглотки	Трансплацентарный, интранатальный, воздушно-капельный (со слюной), половой, ятрогенный, например, при переливании крови	Лейкоциты, эпителиальные клетки околоушной слюнной железы, шеи, почечных канальцев
Вирус Эпштейна—Барра (Э-БВ); Epstein—Barr virus	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, саркома носоглотки	Воздушно-капельный (с выделением из рта и дыхательных путей)	В-лимфоциты, эпителиальные клетки носоглотки
Вирус герпеса человека, тип 6; Human herpes virus 6	Корь детская, glandулярный лихорадочно-подобный синдром, лимфоидные опухоли	Неизвестный	Неизвестно

Группа вирусов герпеса состоит, по крайней мере, из 60 вирусов, шесть из которых, как видно из таблицы, поражают людей. Две особенности патогенеза являются общими для всех вирусов герпеса у человека. Во-первых, должен происходить близкий физический контакт между инфицированным и неинфицированным человеком для передачи вируса без вовлечения промежуточного хозяина (исключением из этого правила являются переливание крови и трансплантация органа, которые могут быть потенциальными путями передачи для цитомегаловируса). Во-вторых, после первичной инфекции герпес вирусы будут присутствовать в организме хозяина в течение всей жизни.

Чтобы ограничить диссеминацию любого вируса и предотвратить реинфекцию, иммунный ответ должен:

1. Быть способным остановить проникновение вирионов в клетки;
2. Уничтожить уже инфицированные клетки, чтобы снизить распространение вируса.

Таким образом, на вирус развиваются иммунологические реакции двух типов: 1) направленные против вириона; 2) действующие на клетку, инфицированную вирусом. Установлено, что реакции, направленные

ные против вириона являются преимущественно гуморальными, тогда как реакции, влияющие на клетки, инфицированные вирусом, опосредуются Т-лимфоцитами.

Основными механизмами воздействующих на вирус гуморальных реакций является нейтрализация вируса, комплементзависимое усиление фагоцитоза вируса и комплемент-опосредованный лизис.

Нейтрализация вируса препятствует его прикреплению к клетке-мишени; опосредуется антителами IgG во внеклеточной жидкости, IgM в крови и секреторными IgA-антителами на поверхности слизистых оболочек.

Антитела участвуют в нейтрализации арбо-, энтеро-, риновирусов после реализации этими вирусами цитотоксического действия в клетке хозяина и выхода их в циркуляцию. Гуморальный компонент является важным при кори, бешенстве, полиомиелите, на чем основана профилактика этих инфекций.

Иммунные комплексы, содержащие вирус, могут связывать комплемент, что способствует нейтрализации вируса. В настоящее время среди иммунных комплексов выделяют так называемые *инфекционные*, которые образованы с относительным недостатком антител и способствуют циркуляции активного вируса с последующим проявлением цитопатогенного эффекта.

Лизис вируса может быть также вызван и в отсутствие антитела, одним только комплементом. Некоторые вирусы, например вирус Эпштейна — Барра, обладают способностью связывать C1 с активацией всего классического пути и последующим лизисом вириона.

При распространении вируса от клетки к клетке или при их контакте, либо в тех случаях когда вирус интегрируется в геном чувствительной клетки, на первое место выходят клеточные иммунные реакции с участием цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров.

Специфические Т-клетки-киллеры появляются через 2—3 дня после заражения и предшествуют появлению вируснейтрализующих антител.

В противовирусном иммунитете разрушение содержащих вирусы клеток осуществляется как Т-лимфоцитами, так и, параллельно, активированными макрофагами. Вырабатываемый различными клетками в этот период интерферон тормозит транскрипцию вирусного генома в клетке-хозяине и препятствует трансляции вирусной мРНК, что снижает вирусемию и облегчает завершение процесса элиминации возбудителя различными факторами специфического иммунитета.

Таким образом, наличие у конкретного индивидуума нормально функционирующего клеточного звена иммунитета будет способство-

вать ограничению вирусного заболевания (в конечном итоге — выздоровлению) за счет лизиса инфицированных вирусом клеток и, как следствие, прекращения производства инфицированного потомства.

Выздоровление от острой вирусной инфекции обычно сопровождается выработкой длительного иммунитета и повторные атаки того же самого вируса не характерны.

Вместе с тем, следует помнить, что персистирующие вирусные инфекции вызывают устойчивые генерализованные симптомы. В этом плане показателен вирус Эпштейна — Барра, вызывающий инфекционный мононуклеоз.

Показано, что к 3-х-летнему возрасту 90% детей в развивающихся странах инфицируются вирусом Эпштейна — Барра (Э-БВ), что почти неизменно происходит на субклиническом уровне. В более развитых странах клиническая инфекция чаще всего имеет место в 15—25-летней возрастной группе и представляется в виде инфекционного мононуклеоза. Свыше 90% больных имеют Э-БВ-антитела во время острого вирусного мононуклеоза. При таком состоянии вирус выделяется с орофарингеальными секретами в течение нескольких месяцев и передается от человека к человеку.

Специфичность антител к различным антигенам вируса Эпштейна — Барра помогает отличить острую или субклиническую инфекцию от анамнестической. Так, например, IgM-антитела к антигену вирусного капсида (АВК) продуцируются на ранней стадии инфекции и исчезают в дальнейшем. Напротив, IgG-антитела к антигену вирусного капсида появляются вскоре после IgM-антител и остаются на всю жизнь на постоянном или слегка пониженном уровне. Ко времени развития симптомов инфекционного мононуклеоза титры IgG-антител к антигену вирусного капсида уже высокие, и становится бесполезным тестирование парных сывороток на повышение титра антител, что имеет большое значение при диагностике многих других вирусных инфекций. Антитела к ядерному антигену вируса Эпштейна — Барра появляются позже, в фазе выздоровления (через 4 месяца после инфекции) и остаются на всю жизнь. Антитела к раннему антигену возникают при первичной инфекции почти у 70% больных и традиционно считаются транзиторными индикатором активной инфекции.

Э-БВ является уникальным среди вирусов человека тем, что вызывает заболевание путем трансформации В-лимфоцитов, которые затем приобретают способность к бесконечному самоподдержанию. Они размножаются как опухолевые клетки, а небольшое количество инфицированных клеток может продуцировать свободный вирус, который, попадая в другие В-лимфоциты, способствует их трансформации. До поло-

вины лимфоидных клеток из миндалин инфицированных больных могут быть трансформированными вирусом Эпштейна — Барра. Первичная инфекция вирусом Эпштейна — Барра может быть "остановлена" двумя способами: 1) Т-клеточной иммунной реакцией, способной уничтожить почти все клетки, инфицированные вирусом; 2) вирус-нейтрализующими антителами, которые препятствуют распространению инфекции от одной клетки-мишени к другой. Принято считать, что основную защитную роль играют CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты, которые распознают и разрушают В-клетки, инфицированные Э-БВ. Однако, как известно, вирус Эпштейна — Барра полностью никогда не удаляется из организма, а персистирует в В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки. Это приводит к тому, что при снижении по тем или иным причинам функциональной активности клеточного звена иммунитета, наступает реактивация инфекции вируса Эпштейна — Барра.

Так, например, иммуносупрессивная терапия применяемая при пересадке органов, вызывая развитие вторичного клеточного иммунодефицита, способствует тому что у 1—10% реципиентов развиваются лимфопролиферативные заболевания, вызванные вирусом Эпштейна — Барра.

Описан также первичный X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дункана), при котором иммунная система у лиц мужского пола (в возрасте от 6 месяцев до > 20 лет) не в состоянии контролировать инфекцию вирусом Эпштейна — Барра. Большинство больных с этим синдромом умирает с иммунобластической лимфомой или неходжкинской лимфомой, другие — с апластической анемией, третьи — с иммунодефицитом.

Таким же образом (т. е. на фоне вторичного иммунодефицита) почти у 2% ВИЧ-инфицированных больных развивается неходжкинская лимфома, причиной которой в большинстве случаев является вирус Эпштейна — Барра.

Следует также отметить, что в последние годы синдром хронической усталости (см. соответствующую главу) связывают с персистенцией вируса Эпштейна — Барра и других герпесвирусов.

20.4. ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ

Клиническое значение вирусной инфекции зависит не только от количества разрушенных инфицированных клеток, но также от важности функции этих клеток. Разрушение относительно небольшого количества клеток с высокоспециализированной функцией, такой как нейротрансмиссия или иммунорегуляция, может вызвать нарушение дееспособности или угрозу жизни. Наоборот, деструкция большего

количества менее специализированных клеток, таких как эпителиальные клетки, имеет менее радикальные результаты. В последние годы стало понятно, что в основе вирусного тропизма к той или иной клетке лежит взаимодействие вируса с рецептором, имеющимся на данной клетке. Например, вирус Эпштейна-Барр использует рецептор к 3-му компоненту комплемента на мембране В-лимфоцитов, а ВИЧ — использует молекулу CD4 в качестве рецептора с тем, чтобы получить доступ в клетки иммунной системы.

Попав в клетку, вирус может убить клетку несколькими способами. Некоторые вирусы, такие как полиовирус, аденовирус или их продукты, могут блокировать ферменты, необходимые для репликации клетки или метаболизма, в то время как другие могут разрушить внутриклеточные структуры, такие как лизосомы, освобождающие летальные ферменты. Некоторые вирусные белки, попавшие в клеточную мембрану, могут изменить свою целостность: например, вирус кори обладает активностью слияния и побуждает клетки образовывать синтиций.

Некоторые вирусы могут менять специализированную функцию клетки, не убивая ее. Обычно такие клетки принадлежат центральной нервной или эндокринной системе. Примером является приобретенное слабоумие, вызванное ВИЧ-инфекцией.

20.5. МЕХАНИЗМЫ УКЛОНЕНИЯ ВИРУСОВ ОТ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

Вирусы выработали простые механизмы, позволяющие им избежать иммунных реакций, или препятствовать их развитию.

Один из таких механизмов — **антигенная изменчивость**. Изменчивость антигена лучше всего иллюстрирует вирус гриппа А-РНК-вирус, окруженный белковой оболочкой, на которой присутствуют два вирусных белка — гемагглютинин и нейраминидаза. Большинство нейтрализующих антител направлено против этих детерминант. Вирус может избежать воздействия антител, изменив структуру гемагглютинина и нейраминидазы двумя способами: антигенным дрейфом и антигенным шифтом.

Антигенный дрейф — это незначительное структурное изменение, вызванное точечными мутациями, меняющими место антигена на гемагглютинине. Такие мутации, возможно, отвечают за "незначительные" эпидемии гриппа, возникающие, в основном, зимой.

Антигенный шифт — это значительное изменение во всей структуре гемагглютинина или нейраминидазы. Четыре таких изменений задокументированы в связи с крупной эпидемией гриппа в Испании в

1918 г., в Азии в 1957 г., в Гонконге в 1968 г. и в Советском Союзе в 1977 г.

Персистенция вируса — это характерная черта определенных вирусных инфекций. Если скомпрометированная иммунная система не распознает вирус, в результате может развиться медленнотекущая инфекция и персистентное наличие вируса в организме. Например, гепатит В может персистировать в течение месяцев или лет, постоянно находясь в печени.

Латентное состояние вируса обусловлено тем, что, встраиваясь в геном клетки, вирус не экспрессирует на мембране клетки свои антигены. Например, все герпесвирусы у человека могут оставаться латентными, подвергаясь периодическим циклам активации и репликации. Когда нарушается равновесие между вирусом и иммунной защитой хозяина, (например под действием других инфекций, при развитии вторичного иммунодефицита) вирус может активироваться с последующим клиническим проявлением.

Часто вирус остается латентным в анатомически определяемых местах (см. табл. 13): например вирус простого герпеса в ганглии тройничного нерва (вызывая простой герпес), а *varicella zoster* — в ганглиях дорсального корня (вызывая опоясывающий лишай).

Определенные вирусы потенциально являются онкогенными и могут вызвать опухолевую трансформацию клеток хозяина. Преимущественно, это вирусы, обладающие латентными свойствами (табл. 14).

Таблица 14. Потенциально онкогенные вирусы и злокачественные заболевания, вызываемые ими

Заболевание	Вид вируса
Т-клеточная лейкемия	Вирус лейкемии Т-клеток человека
Карцинома шеи	Вирус простого герпеса (тип 2); Папилломавирусы человека
Лимфома Беркитта	Вирус Эпштейна-Барр
Карцинома носоглотки	То же
Рак кожи	Папилломавирус
Печеночноклеточный рак	Гепатит В; Гепатит С

Некоторые вирусы могут препятствовать развитию иммунного ответа либо путем его подавления, либо за счет инфицирования клетки иммунной системы (табл. 15).

Например, первичная (цитомегаловирусная) ЦМВ-инфекция, как правило, поражает тех молодых людей, у которых клеточный иммунитет понижен: специфический Т-клеточный ответ на ЦМВ может не появиться

Таблица 15. Примеры вирусов, инфицирующих клетки иммунной системы

Клетки	Вирус	Исход
В-лимфоциты	Эпштейна — Барра	Трасформация и поли-клональная активация В-лимфоцитов
Т-лимфоциты	Кори	Репликация в активированных Т-клетках
	Т-клеточной лейкемии человека	Т-клеточная лимфома/лейкемия
	ВИЧ	СПИД
Макрофаги	Денге	Вирусные геморрагические лихорадки
	Ласса	
	Марьэрг — Эбола	

в течение нескольких месяцев, хотя продукция антител у них не нарушена. Более того, лабораторные исследования свидетельствуют, что на фоне ЦМВ-инфекции у таких больных отмечается снижение реакции бластной трансформации лимфоцитов, уменьшение продукции гамма-интерферона и подавление клеточно-опосредованного иммунитета к так называемым ге-call антигенам, иногда на срок около года. Такое супрессивное воздействие ЦМВ-инфекции даже более заметно у "хозяев", которые уже являются иммунодефицитными, например у реципиентов почечных трансплантатов. У таких больных ЦМВ-инфекция может привести к тяжелым вторичным бактериальным инфекциям и микозам.

Вирус кори, инфицируя Т-лимфоциты, может размножаться при их активации иным стимулом, приводя к последующему подавлению клеточно-опосредованного иммунитета. До открытия способов лечения туберкулеза вспышки острой кори часто ассоциировались с реактивацией туберкулеза.

Наиболее ярким примером этого явления служит СПИД, вызванный ВИЧ, типов 1 и 2 (ВИЧ-1, ВИЧ-2). Последние селективно инфицируют и истощают CD4+ Т-лимфоциты и макрофаги. Развивающаяся при этом глубокая иммуносупрессия приводит к развитию тяжелых распространенных условно-патогенных инфекций и опухолей, которые характеризуют СПИД.

20.6. ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ НА ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Следует помнить, что иммунный ответ (гуморальный и клеточный), развивающийся на вирусную инфекцию как защитная реакция организма, может стать причиной повреждения тканей хозяина.

Известно, что во время выздоровления от вирусных инфекций, таких как инфекционный мононуклеоз или гепатит В, у некоторых больных появляются циркулирующие аутоантитела.

Это происходит в результате срыва толерантности к аутоантигенам под влиянием вирусной инфекции. Различают несколько механизмов срыва толерантности. Например, такие вирусы, как вирус Эпштейна — Барра являются поликлональными активаторами лимфоцитов, что часто приводит к продукции аутоантител. Кроме того, некоторые вирусы могут комбинироваться с антигенами хозяина, образуя новые антигены. Антитела к этим новым антигенам будут распознавать не только клетки инфицированные вирусом, но и здоровую ткань хозяина. Показано также, что персистенция вирусной инфекции может быть причиной развития аутоиммунного заболевания. Одним из примеров является развитие хронического аутоиммунного заболевания печени у некоторых людей после инфекции вирусом гепатита В (более подробно эти и другие механизмы развития аутоиммунных заболеваний описаны в соответствующей главе).

При некоторых вирусных инфекциях продуцирующиеся антивирусные антитела могут способствовать усилению проникновения вирусов в клетку хозяина. Так, обнаружено усиление антителами репродукции вируса Денге в фагоцитах крови человека. Это связано с поглощением фагоцитами иммунного комплекса, состоящего из антитела и активного вируса; последний внутри клетки освобождался от антител и начинал реплицироваться. Аналогичный эффект установлен для вируса иммунодефицита типа 1, вируса бешенства и др.

Прикрепление антитела к вирусинфицированным клеткам также может иметь для хозяина неблагоприятный эффект. Исследования показали, что антивирусные антитела или иммунные комплексы, состоящие из вируса и антитела, могут препятствовать сенсibilизированным лимфоцитам распознавать вирусные антигены или вступать в реакцию с ними, ингибируя таким образом клеточно-опосредованный иммунный ответ; примером может служить подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ).

Считают, что образующиеся в организме хозяина в период вирусной инфекции иммунные комплексы могут стать причиной развития различных хронических заболеваний (иммунокомплексная патология), например, гломерулонефрит, васкулиты и др.

Развитие специфических противовирусных клеточных реакций также может сопровождаться повреждением тканей хозяина. Так, доказано, что при коревой инфекции у детей развитие характерной сыпи обусловлено клеточными иммунными механизмами. Эти же механиз-

мы могут быть причиной развития миокардита при инфекции вирусом Коксаки (coxsackie) и менингоэнцефалита при инфекции вирусом.

20.7. БАКТЕРИИ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Существуют две основные категории бактериальных антигенов, которые индуцируют развитие иммунного ответа: растворимые продукты клетки (например, токсины) и структурные антигены, которые являются частью бактериальной клетки (например, липополисахарид). Многие бактериальные антигены содержат липид, ассоциированный с гликопротеидами клеточной стенки бактерий; наличие липида усиливает иммуногенность липополисахаридных антигенов. Большинство бактериальных антигенов являются Т-зависимыми. Это означает, что для инициации гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета на эти антигены требуется участие Т-лимфоцитов-хелперов. Но некоторые бактериальные антигены, такие как пневмококковый полисахарид, являются Т-независимыми; его отличает высокая молекулярная масса и многочисленные, повторяющиеся одинаковые антигенные детерминанты. У детей развитие адекватного гуморального иммунного ответа на эти антигены наступает к 4—6 годам. Это означает, что до этого возраста дети восприимчивы к заболеваниям, вызванным такими капсулированными бактериальными патогенами.

–Взаимодействие бактерий с иммунной системой может привести к развитию несколько исходных вариантов:

1. Стимулирование протективного иммунитета;
2. Иммуносупрессия;
3. Развитие неблагоприятных иммунных реакций, которые могут вызвать повреждение ткани хозяина.

Разберем это на примере стрептококковой инфекции.

Р-Гемолитические стрептококки (особенно группы А) чаще всего вызывают локализованную инфекцию верхних дыхательных путей или кожи, однако известно, что они могут инфицировать любой орган. Отмечены большие различия в клинической картине стрептококковой инфекции у больных разного возраста, что, по-видимому, связано с различной степенью зрелости иммунной системы. У детей раннего возраста заболевание характеризуется средней степенью тяжести, постепенным началом, невысокой температурой тела и выделениями из носа. Такая картина резко контрастирует с острым стрептококковым тонзиллитом, наблюдающимся у старших детей или у взрослых.

Повреждение тканей может быть вызвано различными продуктами стрептококка. Сюда входят специфические токсины (стрептолизин-

ны О и S и пирогенный экзотоксин), которые лизируют ткань и циркулирующие клетки (включая лейкоциты), специфические ферменты (такие как гиалуронидаза и стрептокиназа), которые способствуют распространению инфекции, и поверхностные компоненты стрептококковой клеточной стенки (М-протеин и гиалуроновая кислота). Все эти белки являются иммуногенными, а М-протеин является главным фактором вирулентности. Локальное воспаление приводит к лейкоцитолузу в периферической крови с последующей инфильтрацией глотки лейкоцитами и к локальному образованию гноя. Иногда стрептококковая инфекция может вызвать синдром токсического шока, гипотензию и полиорганную недостаточность, с процентом летального исхода от 20 до 30%. Многие штаммы стрептококка, вызывающие развитие "синдрома шока", продуцируют стрептококковый пирогенный экзотоксин А, который, как считают, отвечает за развитие указанного синдрома с его характерными клиническими симптомами.

Специфические антитела появляются не ранее 4-го дня и, как считают, не играют важной роли в ограничении острой первичной стрептококковой инфекции. Определение антистрептолизина О (АСО) и антител к стрептококковой дезоксирибонуклеазе В (анти-ДНКазы В) — это два ценных лабораторных теста для клинического использования при выявлении стрептококковой инфекции. Титр АСО обычно повышается после инфицирования горла, но не после кожных инфекций. Напротив, титр анти-ДНКазы В является надежным тестом как при инфицировании кожи, так и горла и поэтому имеет важное значение при диагностике пост-стрептококкового гломерулонефрита.

Некоторые бактериальные антигены могут непосредственно влиять на исход иммунного ответа на инфекцию, способствуя развитию иммуносупрессии. В таких случаях хозяин может стать более восприимчивым к вторичному патогену, например, сочетание туберкулеза и легочного аспергиллеза.

Некоторые бактериальные продукты, такие, например, как эндотоксин являются сильными стимуляторами иммунной реакции, ведущими к поликлональной активации В-лимфоцитов. Повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов при некоторых, длительно протекающих инфекциях, таких, например, как туберкулез, возможно, является следствием такого поликлонального стимулирования.

20.8. МЕХАНИЗМЫ УКЛОНЕНИЯ БАКТЕРИЙ ОТ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Известно, что бактерии будут продолжать существовать в организме хозяина при условии, если иммунные реакции убивают их с меньшей скоростью, чем та скорость, с которой они размножаются. Установлено, что полное подавление иммунной защиты (т. е. наличие полного иммунодефицита) не является необходимым условием для пролонгирования инфекции; достаточно уклонения бактерий от иммунных реакций, либо подавления последних под влиянием различных механизмов, которые выработаны бактериями в процессе эволюции.

Детерминантами вирулентности у бактерий являются структуры, обеспечивающие их успешное прилипание к слизистым поверхностям, пенетрацию, рост, подавление защиты хозяина, а также повреждение тканей. Детерминанты, ингибирующие защиту хозяина, так называемые "агрессины", важны для длительного выживания: например полисахаридные антигены пневмококков и менингококков могут ингибировать поглощение бактерий фагоцитами. Многие агрессины являются антигенами, следовательно нормальный иммунный ответ должен устранить их действие на защиту хозяина.

Об изменчивости антигенов мы уже писали в разделе о вирусах; известен этот механизм также при некоторых бактериальных инфекциях. Например, у инфицированных укусом клеща развивается эпидемический возвратный тиф вследствие размножения *Borrelia recurrentis*. Примерно через неделю выработавшиеся антитела разрушают бактерии и лихорадка исчезает. Однако при этом формируются антигенные варианты *Borrelia recurrentis*, отличающиеся от первичного возбудителя. Это приводит к тому, что через 5—7 дней развивается рецидив болезни. Антитела к этим новым вариантам устраняют бактерии и лихорадку, затем вновь возникают очередные варианты антигенов. Такой цикл повторяется 5—10 раз, пока болезнь будет подавлена окончательно.

Некоторые бактерии, инфицирующие поверхность слизистых оболочек, обладают протеазами, которые гидролизуют IgA антитело: к ним относятся *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Другие (например, некоторые стафилококки) продуцируют энзимы (например, каталаза), которые предохраняют их от гибели внутри фагоцитарных клеток.

Бактерии могут выживать, заселяя нефагоцитирующие клетки, где они не подвергаются воздействию иммунных факторов. Примером может служить пребывание *Salmonella typhi* в рубцовых, бессосудистых областях желчного и мочевого пузырей. Следует помнить, что

при нарушении киллерных механизмов макрофагов, поглощенные ими бактерии могут продолжать жить в них в течение длительного периода, будучи недоступными для других защитных механизмов хозяина. Это характерно для персистирующей хламидийной инфекции.

Внутриклеточное выживание в макрофагах наблюдается также при таких хронических заболеваниях, как туберкулез, лепра, бруцеллез, нокардиоз.

Образование L-форм бактерий имеет место при хроническом носительстве многих бактерий, включая стрептококки, бруцеллу, гонококки и микобактерии. L-формы остаются живыми после лечения антибиотиками и обеспечивают источник для вирулентных, нормальных форм бактерий после прекращения лечения препаратом.

20.9. ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Часто бывает тяжело отличить прямое токсическое действие бактериальной инфекции от повреждения, вызванного иммунными реакциями на бактериальные антигены. Эту проблему хорошо иллюстрирует ревматическая лихорадка как осложнение, вызванное стрептококковой инфекцией.

Ревматическая лихорадка — это системное заболевание, которое может возникнуть через 1—5 недель после Р-гемолитической группы А стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей (около 1% нелеченных инфекций приводит к ревматической лихорадке).

Ревматическая лихорадка имеет четкое семейное наследование: 40—60% больных при недавних вспышках в США имели семейную историю заболевания. Ревматическая лихорадка встречается в 3 раза чаще у монозиготных, чем у дизиготных близнецов. Иммуногенетические исследования показали, что антиген HLA-DR4 достоверно чаще выявляется у белых, а HLA-DR2 — у черных больных с ревматической лихорадкой.

Патогенез ревматической лихорадки интенсивно изучается. Полагают, что все начинается с того, что компоненты или продукты жизнедеятельности стрептококка начинают поражать ткани хозяина. Штаммы стрептококков, являющиеся "ревматогенными", проявляют определенные характерные черты: 1) они относятся только к определенным М-серотипам; 2) их М-протеины содержат эпитопы, общие с тканью сердца человека; 3) эпидемические ревматогенные штаммы сильно инкапсулированы и образуют своеобразные колонии при их культивировании; 4) М-богатые штаммы стрептококка способны по-

давления фагоцитоз, ингибируя альтернативный путь активации компонента.

Кроме описанных выше особенностей самих "ревматогенных" штаммов стрептококка, важную роль в патогенезе ревматической лихорадки играют иммунные механизмы.

Известно, что у детей с ревматической лихорадкой чаще выявляются антитела к антигенам сердца. На этом основании предполагается, что ревматический кардит развивается под влиянием антистрептококковых антител, которые перекрестно реагируют с антигенами сердца.

Однако ревматическая лихорадка не ограничивается миокардом; повреждения обнаруживают в клапанах сердца, суставах, кровеносных сосудах, коже и центральной нервной системе. Считается, что большинство повреждений опосредовано гуморальными антителами, поскольку доказано существование перекрестной реактивности между: 1) углеводами стрептококковой группы А и гликопротеином сердечных клапанов; 2) М-протеином, кардиосарколеммой и кардиомиозином; 3) иными компонентами клеточной стенки и мозгом человека; 4) гликопротеином клеточной стенки и клубочковой базальной мембраной почек; 5) стрептококковой гиалуронидазой и синовиальной оболочкой.

Следует отметить, что у некоторых больных, перенесших стрептококковую инфекцию, несмотря на наличие перекрестно реагирующих антител поражение сердца не развивается. Предполагают, что в таких случаях не гуморальные, а опосредованные клеткой иммунные реакции на перекрестно реагирующие антигены могут быть частично ответственны за развитие постстрептококковых осложнений. Это предположение основано на том, что у некоторых больных выявляется усиление клеточного иммунитета к стрептококковым антигенам, а также обнаружены неспецифические изменения в соотношении циркулирующих CD4+ и CD8+ клеток.

Механизм развития острого постстрептококкового гломерулонефрита отличается от механизма развития ревматической лихорадки, по крайней мере, по двум аспектам: 1) гломерулонефрит возникает только после инфицирования одним из нескольких "нефритогенных" штаммов, в то время как с ревматической лихорадкой связаны несколько, но не все серотипы стрептококков группы А; 2) постстрептококковый гломерулонефрит вызывается отложением циркулирующих иммунных комплексов, а не перекрестно реагирующими антителами.

В табл. 16 представлены другие бактериальные и микоплазменные инфекции, которые также могут "запустить" иммунную реакцию, способную вызвать органические повреждения.

Таблица 16. Примеры заболеваний, вызванных иммунными реакциями на бактериальные антигены

Иммунные реакции	Заболевание
<i>Перекрестнореагирующие антигены (гиперчувствительность, тип II)</i>	
Сердце человека и стрептококки группы А	Ревматический кардит
Мозг человека и стрептококки группы А	Хорея Сиденхема
<i>Взаимосвязь инфекционного антигена с аутоантителами (гиперчувствительность, тип II)</i>	
Антигены микоплазмы и эритроциты	Аутоиммунная гемолитическая анемия
<i>Образование иммунных комплексов (гиперчувствительность, тип III)</i>	
При подостром бактериальном эндокардите При инфицированных желудочково-предсердных шунтах При вторичном сифилисе	Васкулит, артрит, гломерулонефрит
При гонококковой септицемии При менингококковой септицемии	Васкулит, артрит
<i>Замедленные реакции гиперчувствительности (гиперчувствительность, тип IV)</i>	
При туберкулезе При лепре	Образование каверн и фиброз легких Периферическая нейропатия

В последнее время большое внимание уделяют белкам теплового шока (БТШ) в качестве причин, способных вызвать развитие аутоиммунного заболевания при развитии хронических инфекционных заболеваний. В соответствующей главе уже упоминалось, что БТШ относятся к так называемым стрессовым белкам и появляются на поверхности клеток при различных резких изменениях условий их существования: повышении температуры, изменении рН, осмолярности, при воздействии активных радикалов кислорода и т. д. Важно помнить, что БТШ экспрессируются как на инфекционных возбудителях, так и на клетках хозяина, выполняя при этом одинаковые защитные функции. Важным моментом является то, что БТШ различного происхождения (клетки-мишени и возбудителя) очень похожи между собой, т. е. обладают очень высокой степенью гомологии аминокислотных остатков. Это как раз и создает условия для развития аутоиммунного процесса за счет перекрестного реагирования.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоиммунные заболевания продолжают оставаться одной из самых сложных проблем клинической иммунологии.

Вот уже почти сто лет одной из главных догм иммунологии, сформулированной Паулем Эрлихом, является представление о том, что в норме иммунная система не должна развивать иммунный ответ против собственных тканей, поскольку это может привести к гибели организма. П. Эрлих назвал это "ужасом самоотравления" ("horror autotoxicus"). В настоящее время этот феномен известен под названием "иммунная толерантность", которая развивается в эмбриональном и раннем постнатальном периоде и заключается в том, что в организме создаются условия, при которых иммунная система не реагирует с аутоантигенами (self-антигенами) (об этом уже упоминалось в соответствующей главе).

Таким образом, аутоиммунитет характеризуется потерей (нарушением, исчезновением) толерантности, или естественной неотвечаемости по отношению к собственным антигенам. Как следствие, продуцирующиеся аутоантитела и/или цитотоксические клетки приводят к развитию заболевания.

Однако способность иммунной системы распознавать аутоантиген не всегда несет патологический потенциал. Так, например, распознавание собственных молекул главного комплекса гистосовместимости при реализации иммунного ответа, антиидиотипический ответ против self-идиотипов и др.; все это позволяет иммунной системе выполнить свою основную функцию иммунного надзора.

В настоящее время описано очень большое количество аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что иммунная Система при соответствующих условиях может развить иммунный ответ против любого аутоантигена.

Аутоиммунные заболевания делят на две группы:

- 1) органоспецифические — например тяжелая миастения, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом) и др.;
- 2) системные (неорганоспецифические) — например системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.

Аутоиммунные заболевания (неполный перечень, призванный показать встречаемость этой патологии практически во всех медицинских специальностях)

1. Системная красная волчанка
2. Ревматоидный артрит
3. Склеродермия

4. Дерматополимиозит
5. Смешанные болезни соединительной ткани
6. Синдром Шегрена (сухой синдром)
7. Псориаз
8. Витилиго
9. Дерматит герпетический
10. Пузырчатка обычная
11. Буллезный пемфигоид
12. Болезнь (синдром Рейтера)
13. Болезнь Бехтерева
14. Рассеянный множественный склероз
15. Острый (пост-)инфекционный полиневрит (синдром Гийена — Барре)
16. Тяжелая миастения
17. Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный)
18. Болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом)
19. Сахарный диабет инсулинзависимый (I типа)
20. Аутоиммунное поражение надпочечников (болезнь Аддисона)
21. Аутоиммунная полиэндокринопатия
22. Саркоидоз
23. Идиопатический легочный фиброз
24. Неспецифический язвенный колит
25. Болезнь Крона (региональный энтерит)
26. Аутоиммунный гастрит, тип А
27. Первичный билиарный цирроз
28. Хронический активный гепатит
29. Аутоиммунная энтеропатия
30. Целиакия (глютеночувствительная энтеропатия)
31. Гломерулонефрит
32. Синдром Гудпасчера
33. Аутоиммунный орхит
34. Аутоиммунное бесплодие
35. Первичный синдром антифосфолипидных антител
36. Аутоиммунный увеит
37. Симпатическая офтальмия
38. Аутоиммунный конъюнктивит
39. Узловатый полиартериит
40. Гигантоклеточный гранулематозный артериит (ревматическая полимиалгия)
41. Пернициозная анемия
42. Аутоиммунная гемолитическая анемия
43. Аутоиммунная тромбоцитопения
44. Аутоиммунная нейтропения и др.

В одних случаях развитие аутоиммунитета (срыв толерантности) может быть первичным и служить причиной развития заболевания, в других, особенно при длительных хронических заболеваниях (например хронический пиелонефрит, хронический простатит и др.), — вторичным и являться следствием заболевания, замыкая "порочный круг" патогенеза.

Нередко у одного и того же больного развивается несколько аутоиммунных заболеваний, особенно это относится к аутоиммунным эндокринопатиям.

Аутоиммунные заболевания часто ассоциируются с лимфоидной гиперплазией, злокачественной пролиферацией лимфоидных и плазматических клеток, иммунодефицитными состояниями — гипогаммаглобулинемией, селективным дефицитом IgA, недостаточностью компонентов комплемента и др. Системные аутоиммунные заболевания часто развиваются в зрелом возрасте.

В настоящее время предложено около двух десятков теорий, объясняющих причины срыва толерантности и, как следствие, развития аутоиммунитета. Приведем основные из них.

1. Теория "запретных" клонов. Известно, что при индукции толерантности на определенных этапах развития (созревания) иммунной системы происходит элиминация (разрушение) тех Т- и В-лимфоцитов, которые обладают аутореактивностью — способностью реагировать с ауто (self) — антигенами. Согласно теории "запретных" клонов, по тем или иным причинам в тимусе и костном мозге не происходит полная элиминация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, что в будущем, при стечении определенных обстоятельств, может привести к срыву толерантности.

2. Теория секвестрированных (забарьерных) антигенов. Известно, что определенные ткани ограждены гистогематическими барьерами (половые железы, ткани глаза, мозга, щитовидной железы и др.). В связи с этим при созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами и не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. При нарушении гистогематического барьера и попадании антигенов в кровоток собственные иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные и запускают весь механизм иммунного ответа.

3. Теория расстройств иммунологической регуляции.

3.1. Снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Считается, что Т-лимфоциты-супрессоры подавляют способность В-лимфоцитов продуцировать антитела против собственных тканей, поддерживая таким образом состояние толерантности. При снижении количества или функции Т-супрессоров потенциально аутореактивные В-клетки начинают реагировать на собственные тканевые антигены, а появляющиеся аутоантитела приводят к развитию аутоиммунного заболевания.

3.2. Нарушение функции Т-лимфоцитов-хелперов. В частности, при ее повышении могут создаваться условия, благоприятные для инициации ответа со стороны аутореактивных В-лимфоцитов на собствен-

ные антигены, даже при нормальной функции Т-супрессоров. Таким образом, потенциальные возможности развития аутоиммунитета, имеющиеся в организме, реализуются за счет нормально функционирующих иммунологических регуляторных механизмов, включающих, прежде всего, Т-лимфоциты — супрессоры и хелперы.

3.3. В последние годы все большую популярность приобретает гипотеза, согласно которой в основе аутоиммунной патологии лежат *расстройства иммунной регуляции, обусловленные нарушением продукции соответствующих цитокинов Т-лимфоцитами-хелперами I и II типов.*

4. Теория нарушения идиотип-антиидиотипических взаимодействий.

Современные модели иммунного ответа предполагают, что иммунная система обладает саморегулировкой и может реагировать на свои собственные продукты с последующей супрессией или стимуляцией этой реакции. Известно, что в сыворотке крови больных и здоровых лиц можно обнаружить антитела против собственных Ig (первым антителом такого типа, обнаруженным у человека, был ревматоидный фактор). Идиотипическая детерминанта (идиотип) тесно связана с индивидуальной структурой активного центра молекулы Ig. Вначале считалось, что продукция аутоантител против собственных Ig — результат нарушения процесса распознавания "своего", и это является либо причиной, либо симптомом заболевания. Однако впоследствии многие исследователи обнаружили антииммуноглобулины в сыворотке крови здоровых лиц, исходя из чего предположили, что продукция антииммуноглобулинов представляет собой физиологический, а не патологический процесс. На этой основе была разработана модель иммунной системы, в которой контрольно-регуляторные влияния зависят от множества взаимодействующих компонентов, а антииммуноглобулины, направленные против активного центра молекулы специфического антитела (антиидиотипические антитела) играют ведущую роль. Было сделано предположение (N. K. Erne, 1974), что распознавание идиотипических детерминант и развитие антиидиотипического иммунного ответа представляет собой центральный механизм контроля и регуляции биосинтеза антител. Эта теория получила название *сетевой теории регуляции иммунного ответа.*

В теории Эрне можно выделить два основных положения:

1. Иммуноглобулины, а также иммуноглобулиновые рецепторы на поверхности **антигенреактивных** Т- и В-лимфоцитов имеют детерминанты, обладающие (ауто-) антигенными свойствами, и получившие название "идиотип" (идиотипические детерминанты);

2. В организме предсуществуют лимфоциты, способные в норме распознать своими рецепторами идиотипические детерминанты и ре-

ализовать антиидиотипический ответ. Антиидиотипическое антитело также может быть распознано и на него вырабатываются анти-антиидиотипические антитела до тех пор, пока иммунный ответ не угаснет. Полагают, что идиотип и анти-антиидиотип являются идентичными структурами.

Исследования последних лет подтверждают важную роль идиотип-антиидиотипических взаимодействий в регуляции иммунного ответа. Необходимо выделить следующие основные положения:

1. Антиидиотипический ответ развивается одновременно с обычным иммунным ответом на чужеродные антитела;
2. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия обуславливают возможность как стимуляции, так и супрессии лимфоцитов под влиянием антиидиотипических антител. С учетом этих данных, становится ясно, что развивающийся одновременно с обычным иммунным ответом антиидиотипический ответ, стимулируя или угнетая первый в зависимости от тех или иных обстоятельств, обеспечивает его саморегуляцию по типу обратной связи.

Таким образом, при осуществлении иммунного ответа развиваются антитела, иммунные комплексы и/или клеточно-опосредованный иммунный ответ. Для того, чтобы сбалансировать эти медиаторы иммунопатологии и не дать им "работать" против собственных тканей, одновременно включается регуляторный механизм, представляющий собой сложную сеть Т-, В-клеток и антител, координированный как антиидиотипический иммунный ответ. Этот механизм обеспечивает контроль, необходимый для предотвращения повреждения органов-мишеней во время бесчисленных иммунных реакций, генерируемых "хозяином" в пределах собственного организма.

Из сказанного ясно, что нарушение идиотип-антиидиотипических взаимодействий будет способствовать развитию аутоиммунных заболеваний.

5. Теория поликлональной активации В-лимфоцитов. Обнаружено, что многие вещества химической или биологической природы обладают способностью индуцировать активацию В-лимфоцитов, которая приводит к их пролиферации и продукции антител. Как правило, такие антитела относятся к иммуноглобулинам класса М. В том случае, если поликлональной активации подверглись аутореактивные В-лимфоциты, продуцирующие аутоантитела, возможно развитие аутоиммунного заболевания.

Поликлональные активаторы В-лимфоцитов
Липополисахарид
Очищенный белок туберкулина

Протеин А *Staphylococcus aureus*

Белок, ассоциированный с липидом А

Т-клеточные и макрофагальные лимфокины

Fc-фрагмент Ig

Протеолитические ферменты (например трипсин)

Полианионы (например, декстрана сульфат)

Антибиотики, (например, нистатин, амфотерицин В)

Микоплазма

Некоторые вирусы и вирусные компоненты (вирус Эпштейна — Барра, вирус кори, белки теплового шока)

Паразиты (*Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium malariae*).

6. Теория развития аутоиммунитета под влиянием суперантигенов.

Бактериальные суперантигены получили свое название в связи со способностью активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов независимо от антигенной специфичности этих клеток. Выше упоминалось, что при классическом варианте антигенного распознавания Т-хелпер активируется под влиянием взаимодействия Т-клеточного антигенраспознающего рецептора (ТАГРР) и пептида, который презентруется антигенпредставляющей клеткой (АПК) в ассоциации с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II (рис. 19). При этом только один (или несколько) Т-лимфоцитов-хелперов могут быть активированы.

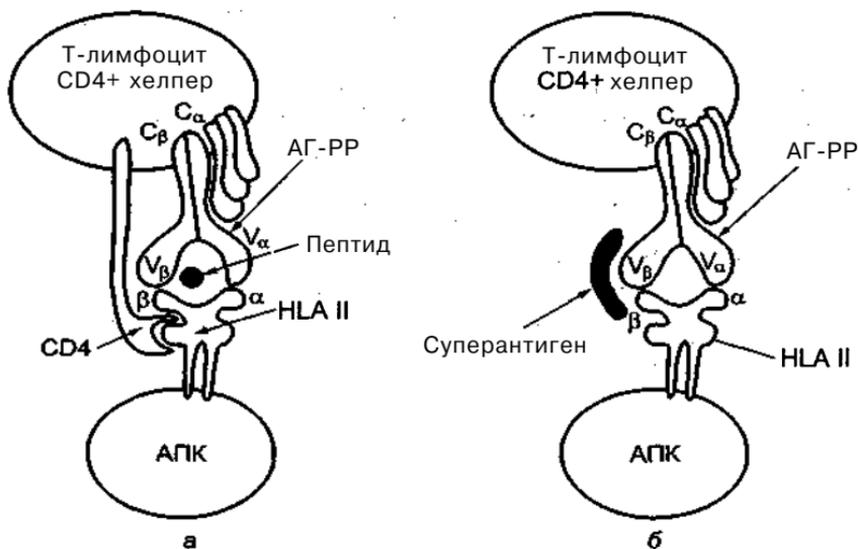


Рис. 19. Активация Т-лимфоцитов-хелперов под влиянием суперантигена:

а — классический путь активации; б — активация суперантигеном.

Активация Т-лимфоцитов-хелперов под влиянием суперантигенов происходит совсем по-другому. В этом случае суперантиген не поглощается антигенпредставляющей клеткой и не подвергается обычному перевариванию (процессингу) с образованием пептида. При этом суперантиген как бы обходит этот необходимый для специфического распознавания этап и неспецифически связывается с варибельной частью бета-цепи Т-клеточного распознающего рецептора вне его антигенспецифической зоны (сайта). Происходит своеобразное перекрестное связывание молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующей клетки с Т-клеточным распознающим рецептором. В случае такого механизма активации Т-лимфоцитов-хелперов возможна одновременная активация большого их количества.

Таким образом, отличительные особенности стимуляции Т-лимфоцитов под влиянием суперантигенов заключаются в следующем:

1. Для этого нет необходимости в переваривании (процессинге) антигена в антигенпредставляющей клетке;

2. Такая стимуляция не зависит от антигенной специфичности молекул комплекса HLA и Т-клеточного распознающего рецептора;

3. Суперантиген способен стимулировать в 10^3 — 10^4 раз больше лимфоцитов, чем процессированный антиген;

4. Аллогенный (чужеродный) суперантиген может стимулировать как хелперы (CD4+), так и киллеры (CD8+) Т-лимфоциты;

5. Аутологичный (self) суперантиген может стимулировать только Т-лимфоциты-хелперы (CD4);

6. Для полноценной стимуляции Т-лимфоцитов чужеродным суперантигеном необходим дополнительный, костимуляционный, сигнал.

Чужеродные суперантигены описаны для *Staphylococcus aureus* (энтеротоксины А, В, С и др., токсин, вызывающий синдром токсического шока, эксфолиативные токсины), *Streptococcus pyogenes* (эритрогенный токсин, токсины А, В, С, D); для *Mycoplasmae arthritis*.

Под влиянием этих суперантигенов могут развиваться следующие заболевания (состояния): пищевая токсикоинфекция, синдром токсического шока, синдром чешуйчатой кожи, ревматическая лихорадка, артрит и др.

Установлено также, что некоторые опухолевые вирусы, находящиеся в геноме клетки в форме провируса, могут кодировать продукцию белка, который вызывает стимуляцию Т-лимфоцитов, выступая в качестве суперантигена.

Рассматриваются три возможных механизма участия суперантигенов в развитии аутоиммунных нарушений.

А. Активация аутореактивных Т-лимфоцитов. Доказано, что супер-

антигены могут непосредственно активировать аутореактивные Т-лимфоциты, которые затем мигрируют в соответствующие ткани и вызывают аутоиммунные нарушения, продуцируя цитокины и/или реализуя свою киллинговую функцию.

Б. Активация аутореактивных В-лимфоцитов. Осуществляется за счет того, что суперантиген связывает молекулы комплекса HLA класса II, имеющиеся на В-лимфоцитах, с молекулой Т-клеточного антиген-распознающего рецептора. В этом случае активация Т-лимфоцитов происходит без специфического распознавания антигена, а неспецифически под влиянием суперантигена. Тем не менее, такой Т-лимфоцит продуцирует соответствующие цитокины, которые способствуют тому, что активированный аутореактивный В-лимфоцит начинает продуцировать аутоантитела. Последние образуют иммунные комплексы и, оседая в тканях, вызывают их повреждение. Не исключается, что В-лимфоциты могут активироваться и через собственный антиген-распознающий иммуноглобулиновый рецептор.

В. Активация антигенпредставляющих клеток. Суперантигены могут активировать антигенпредставляющие клетки, например макрофаги. Это приводит к высвобождению из них цитокинов, супероксидных анионов и других медиаторов воспаления. Активация макрофагов может также привести к нарушению переваривания (процессинга) антигенов с последующей презентацией аутоантигенов аутореактивным Т-лимфоцитам.

7. Теория генетической предрасположенности. Согласно современным данным, существует генетически детерминированная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний. Эта предрасположенность контролируется по меньшей мере шестью генами, расположенными на разных хромосомах. Часть из них расположена в главном комплексе гистосовместимости (HLA) человека, роль которого в реализации иммунного ответа является первостепенной. Установлено, что большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируются с наличием в HLA-фенотипе человека следующих антигенов: DR2, DR3, DR4 и DR5. Например, ревматоидный артрит ассоциируется с HLA-DR4, тиреоидит Хашимото — с HLA-DR5, рассеянный множественный склероз — с HLA-DR2, системная красная волчанка — с HLA-DR3.

Доказано также, что аутоиммунные заболевания развиваются намного чаще у женщин, чем у мужчин. Например, частота встречаемости системной красной волчанки у женщин в 6—9 раз выше, чем у мужчин. Считается, что в данном случае важную роль играют половые гормоны.

В рамках теории генетической предрасположенности выдвинуто несколько гипотез, объясняющих участие продуктов HLA-комплекса в патогенезе заболеваний вообще и аутоиммунных в частности.

А. Согласно рецепторной гипотезе, одной из наиболее ранних, определенные HLA-антигены являются рецепторами для вирусов, облегчающими их фиксацию и проникновение в клетку. Эта гипотеза имеет много аргументов как в свою пользу, так и против. Например при таком заболевании явно вирусной этиологии, как полиомиелит, а также при инфекционном мононуклеозе достоверной корреляции с HLA-антигенами не обнаруживается.

Б. Гипотеза о модификации (изменении) аутологичного, своего, антигена (altered self). Согласно этой гипотезе, модифицированный аутологичный антиген распознается иммунной системой как чужеродный (nonself), что приводит к срыву толерантности.

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

Г. Гипотеза о влиянии неклассических генов, картирующихся в пределах системы HLA. Например гены HSP-70, TNF, недостаточность С4А, С2 ассоциируются с системной красной волчанкой и пиогенной инфекцией.

8. Теория молекулярной мимикрии. Термин "мимикрия" в свое время был предложен для объяснения подобия, идентичности антигенных детерминант некоторых микроорганизмов антигенным детерминантам хозяина, в связи с чем их распознавание иммунной системой не происходит, что и обуславливает развитие инфекционного заболевания. В настоящее время теория молекулярной мимикрии видоизменилась и представлена двумя вариантами (рис. 20).

А. Согласно первому варианту теории, некоторые микроорганизмы действительно обладают перекрестной реактивностью с антигенными детерминантами хозяина возможно не за счет идентичности, а за счет достаточно выраженного подобия (гомологии). Это обстоятельство имеет свое объяснение. Действительно, главнейшая (и, видимо, первоначальная) роль иммунной системы состоит в том, чтобы защитить организм от инфекций. Для этой цели основные клетки иммунной системы — Т- и В-лимфоциты — снабжены антигенраспознающими рецепторами самой разной специфичности, что позволяет им распознать любой, внедрившийся в организм инфекционный агент.

Распознав чужеродный агент, иммунная система защищается двумя основными механизмами: 1) продукцией гуморальных антител;



Рис. 20. Роль мимикрии в развитии аутоиммунитета (*объяснение в тексте*).

2) генерацией цитотоксических Т-лимфоцитов. При первом механизме защиты антитела поражают внеклеточные инфекционные агенты и их токсины, образуя иммунные комплексы; при втором механизме — для спасения всего организма цитотоксическим Т-лимфоцитам приходится разрушать собственные клетки, в которых прячутся внутриклеточные возбудители.

Таким образом, иммунитет к инфекционным агентам довольно часто имеет иммунологический компонент либо в виде иммунных комплексов, либо в виде цитотоксических Т-лимфоцитов. Отсюда следует, что, развивая противоинфекционный ответ, иммунная система должна "выбирать" силу, с которой она защищается: ответ должен быть достаточным для элиминации возбудителя, но безвредным для организма. Этот баланс зависит от многих условий: а) степени выраженности и продолжительности инфекции; б) повреждающего действия патогена и степени иммунного ответа; в) количества и значимости тех клеток хозяина, которые были разрушены при попытке элиминации внутриклеточного возбудителя.

Микроорганизмы экспрессируют множество антигенов, которые подобны, если не идентичны, антигенам хозяина. Если бы все Т- и В-лимфоциты, способные реагировать с этими антигенами, были элиминированы в период создания толерантности, то в защитных способностях иммунной системы были бы большие пробелы, что позволило бы этим микроорганизмам беспрепятственно внедряться в организм. Однако это не так, следовательно, те Т- и В-лимфоциты, которые распознают инфекционные агенты, обладающие антигенами, подобными антигенам хозяина (перекрестно реагирующие антигены), могут реагировать с собственными клетками, т. е. обладают аутореактивностью.

Таким образом, при создании толерантности в эмбриональном и

раннем постнатальном периоде полного разрушения аутореактивных Т- и В-лимфоцитов не наступает. Сохранив аутореактивные Т- и В-лимфоциты, организм увеличивает возможности иммунной системы противостоять инфекционным агентам, обладающим подобными антигенными структурами. И как следствие, развитие протективного антиинфекционного иммунного ответа при определенных условиях может приводить к развитию аутоиммунного ответа (табл. 17).

Таблица 17. Примеры молекулярной мимикрии при аутоиммунной патологии у человека

Заболевание	Self антиген	Non-self антиген
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	Вирус гепатита В, полимераза, фосфолипидный белок <i>Saccharomyces cerevisial</i> , белок CRM1
Инсулинзависимый сахарный диабет	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты	Coxsackie virus, белок 32-C
Первичный билиарный цирроз	Пируватдегидрогеназный комплекс (PDC-E2)	<i>Escherichia coli</i> , белок PDC-E2
Ревматическая лихорадка с вовлечением сердца	Белки кардиального миозина	Бета-гемолитический стрептококк, М-белок
Болезнь Chagas	Тяжелые цепи кардиального миозина	<i>Trypanosoma cruzi</i> , белок B13

Однако следует учитывать, что далеко не всегда аутоиммунный ответ (особенно в виде продукции гуморальных аутоантител после инфекционных заболеваний) заканчивается развитием аутоиммунного заболевания.

Б. Согласно второму варианту теории молекулярной мимикрии, собственные (ауто-, self-) антигены хозяина могут модифицироваться под влиянием различных факторов: длительного воздействия инфекционных агентов, влияния свободных радикалов, N0, ксенобиотиков, лекарственных средств, воздействия факторов окружающей среды (ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, воздействие низких температур и т. п.). В результате таких воздействий аутоантигены изменяются и распознаются иммунной системой как чужеродные (non-self). Продуцирующиеся аутоантитела и цитотоксические лимфоциты связываются не только с модифицированными аутоантигенами, но и с истинными аутоантигенами за счет все той же перекрестной реактивности (мимикрии, подобия).

В иммунологических механизмах повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях принимают участие все те эффекторные меха-

низмы, которыми иммунная система защищает организм от экзогенной интервенции -гуморальные антитела, иммунные комплексы, цитотоксические Т-лимфоциты и цитокины. В развитии патологического процесса указанные факторы могут действовать как порознь, так и совместно.

При прямом действии аутоантител на клетки и ткани организма, как правило, активируется система комплемента, которая способствует их разрушению. Возможен вариант "включения" механизма антителозависимого клеточно-опосредованного лизиса, т. е. с участием К-клеток. В некоторых случаях аутоантитела, направленные против функционально значимых клеточных рецепторов, стимулируют или ингибируют специализированную функцию клеток без ее разрушения.

В том случае, когда формируются циркулирующие иммунные комплексы, состоящие из аутоантигена и аутоантител, разные причины могут вызвать их оседание в микроциркуляторном русле различных органов (почка, суставы, кожа и др.) или в местах гемодинамически напряженных, с выраженным турбулентным течением (бифуркации, отхождение крупных сосудов и т. п.). В местах отложения иммунных комплексов активируется комплемент, скапливаются гранулоциты и моноциты, выделяющие различные ферменты. Все это приводит к гибели клеток "шокового" органа.

Созревание цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к их накоплению в пораженной ткани (околососудистая инфильтрация) с последующим развитием киллингового эффекта, привлечением большого количества клеток воспаления.

В последние годы в развитии аутоиммунного повреждения клеток и тканей большое внимание уделяют провоспалительным цитокинам — ИЛ-1, альфа-ОНФ, гамма-ИНФ, ИЛ-2, а также включению механизмов апоптоза. Сегодня имеются доказательства того, что аутоиммунные повреждения тканей могут быть реализованы за счет механизма неспецифического связывания Fas + FasL и включения апоптоза. Обусловлено это тем, что на поверхности клеток, например, В-клеток поджелудочной железы и олигодендроцитах, под воздействием различных стимулов (прежде всего, цитокинов) появляется Fas-рецептор. Аутореактивные Т-лимфоциты, экспрессирующие FasL, могут связываться с Fas-рецептором и индуцировать апоптотическую смерть клеток-мишеней.

Интересны также следующие наблюдения. Считают, что конститутивная (изначальная) экспрессия FasL на поверхности клеток привилегированных органов (например, глаз, яичек) носит защитный характер, позволяя индуцировать апоптоз у Fas-положительных лимфоци-

тов при их попадании в соответствующие ткани. Но наличие на поверхности одной и той же клетки Fas-рецептора и Fas-лиганда может быть причиной аутокринного суицида такой клетки. Подобный механизм рассматривается как одна из причин развития тиреоидита Хашимото (на тироцитах есть FasL, а при определенных воздействиях на мембране тироцитов начинают сильно экспрессироваться Fas-рецепторы).

Наличие аутоантител само по себе еще не указывает на развитие заболевания. В невысоких титрах аутоантитела постоянно обнаруживаются в сыворотке крови здоровых лиц и участвуют в поддержании гомеостаза, обеспечивают выведение продуктов метаболизма, идиотипический контроль и другие физиологические процессы.

Исходя из приведенных данных, можно дать определение понятий "аутоиммунный процесс" и "аутоиммунное заболевание".

Аутоиммунный процесс (аутоиммунитет) — это форма иммунного ответа, индуцированная аутоантигенными детерминантами в условиях нормы и патологии; является одним из механизмов поддержания гомеостаза. Выраженность аутоиммунных процессов в условиях нормы незначительная.

Аутоиммунное заболевание — это патологический процесс, в патогенезе которого важную роль играют аутоантитела и/или клеточный аутоиммунный ответ.

Признаки, по которым то или иное заболевание может быть отнесено к разряду аутоиммунных, сформулированы еще Л. Витебски (1961).

1. Наличие аутоантител или цитотоксических Т-лимфоцитов, направленных против антигена, ассоциированного с данным заболеванием.

2. Идентификация аутоантигена, против которого направлен иммунный ответ.

3. Перенос аутоиммунного процесса с помощью сыворотки, содержащей антитела или цитотоксические Т-лимфоциты.

4. Возможность создания с помощью введения аутоантигена экспериментальной модели заболевания с развитием соответствующих морфологических нарушений, характерных для заболевания.

Общие принципы иммуно-лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний основываются на следующих признаках:

1. Наличие специфических аутоантител;
2. Наличие специфической клеточной сенсibilизации (выявляется с помощью реакции бласттрансформации — РБТ и теста ингибиции миграции лейкоцитов в присутствии соответствующего аутоантигена);
3. Повышение уровня гамма-глобулина и/или IgG;

4. Изменение количества Т-хелперов и Т-супрессоров, приводящее к повышению иммунорегуляторного индекса;
5. Снижение уровня С3 и С4 компонентов комплемента;
6. Отложения иммунных комплексов в пораженных тканях (IgG, IgM, С3, С4 и фибрин);
7. Лимфоидно-клеточная инфильтрация пораженных тканей;
8. Определение HLA-фенотипа.

В табл. 18 представлены некоторые аутоиммунные заболевания, антигены, на которые развивается иммунный ответ при данном заболевании и HLA-антигены, достоверно чаще встречающиеся при данном заболевании (звездочкой отмечены антигены, причинная роль которых в развитии аутоиммунитета доказана).

Таблица 18. HLA-зависимые болезни
(Lechler, 1994; Yao-Hua Song и соавторы. 1996; Menard, El-Amini, 1996)

Болезнь	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA-антигены
Целиакия	Альфа-глиадин	DR3, DR7
Синдром Гудпасчера	Коллаген базальной мембраны клубочков почки *	DR2
Болезнь Грейвса	Тиротропиновый рецептор *	DR3, DR5
Тиреоидит Хашимото	Тироглобулин *, микросомы	DR3, DR5
Инсулинзависимый сахарный диабет	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК-65 и ДГК-67), инсулиновый рецептор, тирозинфосфатаза 1А-2 и 1А-2β, Р-клетки поджелудочной железы *	DR3, DR4
Рассеянный склероз	Основной белок миелина *	DR2, DR4
Тяжелая миастения	Рецептор к ацетилхолину *	DR3
Болезнь Бехтерева	Неизвестен	B27
Синдром Рейтера	Неизвестен	B27
Пернициозная анемия	Н+/К+-АТФаза, внутренний фактор *, париетальные клетки желудка	DR5
Нарколепсия	Неизвестен	DR7
Прогрессирующий системный склероз	ДНК-топоизомераза, РНК-полимераза	DR5
Псориаз вульгарный	Неизвестен	DR7
Ревматоидный артрит	Fc фрагмент IgG *, коллаген, кальпастатин	DR7, DR21
Ювенильный ревматоидный артрит	Fc фрагмент IgG *, коллаген	DR5
СКВ	Двухспиральная ДНК *, кардиолипин, факторы свертывания, Sm, RD, RNP	DR3, DR2
Витилиго	Тирозиназа	DR4

Болезнь	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA-антигены
Герпетиформный дерматит	Глиадин, ретикулин *	DR 3
Пемфигус вульгарный	"Pc V антигенный комплекс", эпидермис, межклеточные соединения *	DR 4, DR w 6
Ревматическая лихорадка	Миокард (стрептококк)	—
Буллезный пемфигоид	Антиген базальной мембраны кожи *	—
Увеит	Антиген передней камеры глаза	—
Симпатическая офтальмия	Антиген сосудистой оболочки	—
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Эритроциты *	—
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Тромбоциты *	—
Первичный билиарный цирроз	Митохондрии *	—
Хронический активный гепатит	Smooth muscle *, ядерный антиген гепатоцита	—
Неспецифический язвенный колит	Антиген толстой кишки	—
Болезнь Крона	Антиген кишечника (E. Coli)	—
Синдром Шегрена	Ядерные антигены: SS-A, SS-B *	—
Дерматомиозит	Ядерный антиген Go-I *, антиген скелетных мышц	—
Системная склеродермия	Ядерный антиген Scl-70 *	—
Смешанные заболевания соединительной ткани	Ядерный антиген RNP *	—

21.1. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из наиболее распространенных хронических аутоиммунных системных (не-органоспецифических) заболеваний, которое характеризуется диффузным поражением соединительной ткани и сосудов; относится к группе так называемых больших коллагенозов.

Частота СКВ в разных странах варьирует; например в Северной Америке и Европе она в среднем составляет 40 случаев на 100 000 населения. Однако установлено, что черное население Америки и население Испании поражается чаще и заболевание у них протекает тяжелее.

Женщины болеют СКВ гораздо чаще (9:1); до 80% женщин страдают СКВ в детородном периоде. У детей и лиц пожилого возраста часто-

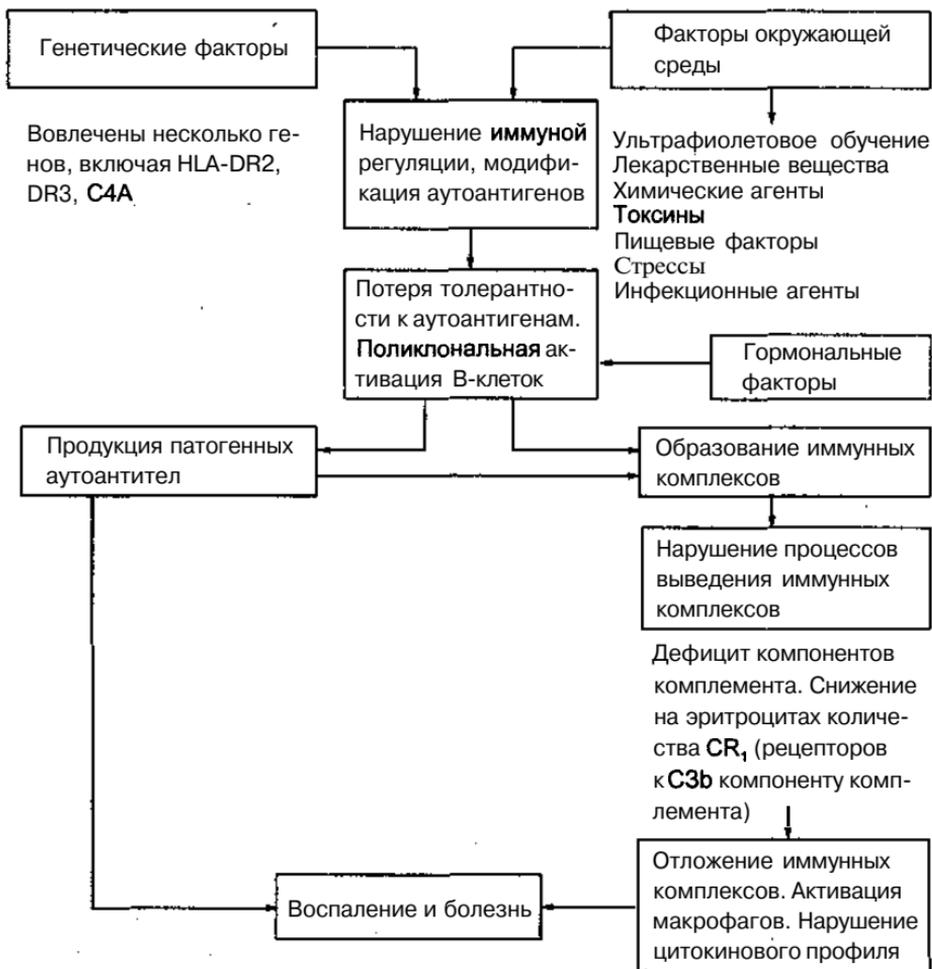
та возникновения СКВ составляет приблизительно 1 случай на 100000 населения с соотношением женщины:мужчины — 3:1.

Довольно часто у больных СКВ кроме признаков этого заболевания имеются также признаки другой патологии соединительной ткани — ревматоидного артрита и склеродермии.

Имунопатогенез. Развитие СКВ сопряжено с воздействием генетических факторов и факторов окружающей среды, которые приводят к развитию нарушений иммунной регуляции, модификации аутоантигенов, срыву толерантности и развитию аутоиммунного ответа (схема 10).

Схема 10

Имунопатогенез СКВ



Роль генетических факторов подтверждается следующими данными:

1. Доказано, что СКВ развивается у 30% монозиготных близнецов и только у 5% дизиготных;
2. Установлена ассоциация между предрасположенностью к СКВ и генами HLA DR2/DR3, Gm-аллотипом и особенностями строения альфа-цепи Т-клеточного антигенраспознающего рецептора;
3. Существуют специальные инбредные линии мышей, у которых СКВ-подобное заболевание развивается спонтанно;
4. Выявлено, что предрасположенность к заболеванию СКВ кодируется более, чем 6 генами, расположенными на различных хромосомах.

Роль факторов окружающей среды подтверждается следующими данными:

1. У 30% больных отмечается фоточувствительность кожи, которая проявляется развитием сыпи после пребывания на солнце;
2. Установлено, что под влиянием гидралазина, прокаинамида, фенитоина, гидантоина, изониазида, хлорпромазина, D-пеницилламина и др. развивается лекарственно-индуцированный СКВ-синдром;
3. Хорошо известны случаи индукции СКВ после перенесенных инфекций.

Роль гормональных факторов подтверждается более высокой частотой встречаемости СКВ у женщин по сравнению с мужчинами (соотношение 9:1).

Роль аутоантител, иммунных комплексов и дефицита комплемента подтверждается следующими данными:

1. Увеличением концентрации IgG в сыворотке крови больных;
2. Наличием аутоантител к аутологичным и чужеродным антигенам;
3. Выявлением циркулирующих иммунных комплексов у 80% больных;
4. Снижением концентрации C2, C4 и C3 в сыворотке крови больных;
5. Снижением количества рецепторов к комплементу (CR1) на эритроцитах;
6. Отложением IgG, M, C3 и C4 в капиллярах почечных клубочков и кожи.

Нарушения Т- и В-лимфоцитов у больных СКВ

Т-лимфоциты:

1. Лимфопения, развивающаяся под влиянием антилимфоцитарных антител, в том числе, анти-Т-антител;
2. Снижение количества и функции-супрессорных клеток;
3. Снижение количества "наивных" Т-лимфоцитов (CD4⁺CD45RA⁺);

4. Снижение количества Т-клеток памяти (CD4\8 CD29, CD45RO+);
5. Увеличение количества активированных Т-клеток (CD4+DR+).

В-лимфоциты:

1. Поликлональная активация В-лимфоцитов;
2. Увеличение чувствительности к стимулирующим цитокиновым сигналам;
3. Нарушение цитокинового профиля у больных СКВ включает снижение способности моноцитов продуцировать ИЛ-1, а также снижение способности Т-лимфоцитов отвечать на ИЛ-2.

При активации заболевания обнаружено также повышение уровня цитокинов, контролирующих дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию гуморальных антител: ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5. Одним из чувствительных показателей, свидетельствующих об активации СКВ, является повышение в сыворотке крови количества растворимых рецепторов к ИЛ-2.

Иммунные комплексы. У больных с активной стадией СКВ доказано повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, которые, откладываясь в сосудах, вызывают воспаление тканей.

В физиологических условиях антитела, которые продуцируются в ответ на микробную инфекцию, формируют циркулирующие иммунные комплексы. Последние после связывания с сывороточным компонентом фиксируются на эритроцитах за счет наличия на мембране эритроцитов рецептора к С3b. В дальнейшем иммунные комплексы попадают в печень и селезенку, где выводятся из крови.

При СКВ за счет различных нарушений создаются условия для персистенции циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в высоких титрах. Это приводит к тому, что иммунные комплексы откладываются в нелимфоидных тканях, например, в клубочках почки или в сосудах кожи. Их отложение в тканях приводит к активации комплемента, хемотаксису полиморфонуклеарных лейкоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления, что обуславливает повреждение сосудов и развитие васкулита.

Таким образом, основные клинические проявления СКВ объясняются следующими иммунными механизмами:

1. Наличие ЦИК, в состав которых входят антиядерные антитела; последние, откладываясь в микроциркуляторном русле, приводят к развитию васкулопатий и, как следствие, к повреждению тканей.
2. Наличие аутоантител к клеткам крови приводит к лейко-, лимфо-, тромбопении и анемии.
3. Наличие антифосфолипидных антител приводит к развитию так называемого антифосфолипидного синдрома.

Клиника. Наиболее частыми ранними проявлениями СКВ являются полиартрит и дерматит. Следует учитывать, что: 1) в принципе любой из симптомов СКВ может быть первым проявлением заболевания; 2) может пройти много месяцев или даже лет, прежде чем будет установлен окончательный диагноз СКВ. Кроме упомянутых полиартрита и дерматита, к ранним симптомам СКВ, на которые следует обращать внимание, относят хроническую усталость, различные расстройства сознания, аффекты, включая тревогу и депрессии, перикардит, тромбоцитопению, анемию, лейко- и лимфопению. В последующем появляются признаки поражения почек и центральной нервной системы.

Диагноз. Критерии диагностики СКВ и других болезней соединительной ткани, разработаны Американской ревматологической ассоциацией и включают 11 пунктов. Для их лучшего запоминания F. Graziano и R. Lemanske (1989) предлагают использовать мнемонический прием, выделив первые буквы каждого пункта таким образом, что образовалось новое словосочетание — SOAP BRAIN MD (SOAP — мыло; BRAIN — мозг; MD — medial doctor):

S — серозиты, плевральные или перикардиальные;

O — оральные (или назофарингеальные) изъязвления слизистой оболочки, которые можно выявить при обследовании;

A — артриты, незрозивные, с вовлечением двух и более суставов, с наличием болезненности, припухлости и выпотом;

P — фоточувствительность (photosensitivity), приводящая к появлению сыпи после пребывания на солнце;

B — кровь (blood): гемолитическая анемия, лейкопения (< 400 в 1 мл), лимфопения ($< 1500 \text{ мм}^3$); тромбоцитопения ($< 100\,000$ в 1 мл);

R — почки (renal): протеинурия ($> 0,5$ г/день) или цилиндрурия;

A — антитела антиядерные;

I — иммунные тесты: анти-dsДНК-антитела¹, анти-Sm-антитела², ложноположительная реакция на сифилис, LE-клетки;

N — неврологические нарушения: судорожные припадки или психозы, не связанные с приемом лекарственных средств или с такими метаболическими нарушениями как уремия, электролитный баланс или кетоацидоз;

M — сыпь (malar) с фиксированной эритемой в виде бабочки в носогубной области;

D — дискоидная сыпь с появлением эритематозных пятен.

¹ ds — двуспиральная

² Sm — Smith — фамилия больной, у которой впервые была выявлена эта разновидность антител.

Диагноз считается подтвержденным при наличии 4 из 11 критериев.
Лабораторная диагностика. Ниже приведены лабораторные признаки, которые могут помочь в диагностике СКВ, и указана в процентах частота их выявления у нелеченных больных.

Лабораторные признаки СКВ

- Антитела к dsДНК > 80% (ds — двуспиральная)
- Антиядерные антитела (высокие титры; IgG) — 95%
- Повышение уровня IgG в сыворотке крови — 65%
- Снижение уровня С3 и С4 компонентов комплемента — 60%
- Антитромбоцитарные антитела — 60%
- Криоглобулинемия — 60%
- Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам:
 - Sm — 30%
 - RNP — 35%
 - Ro — 30%
 - La — 15%
- Антитела к фосфолипидам — 30—40%
- Ревматоидный фактор (низкие титры) — 30%
- Биопсия кожи, выявляющая наличие отложений IgG, С3 и С4 — 75%
- Увеличение СОЭ — 60%
- Лейкопения — 45%
- Волчаночный антикоагулянт — 10-20%
- Ложноположительная реакция Вассермана — 10%
- Повышение уровня С-реактивного белка, нормального до присоединения инфекции (информативный тест для выявления присоединившейся инфекции)
- Протеинурия — 30%

По мнению Н. Chapel, М. Наеуе (1995), определение LE-клеток является неспецифическим, очень нечувствительным и устаревшим методом.

При лабораторном обследовании больного обнаруживаются различные гематологические, серологические и биохимические нарушения, которые являются непосредственным следствием заболевания, обусловлены его осложнениями или вторичны и связаны с лечением.

Многие тесты (например уровень иммуноглобулинов, уровень компонентов комплемента, наличие аутоантител) сами по себе не дают права устанавливать диагноз и должны интерпретироваться в контексте индивидуальной клинической картины.

Одним из характерных иммунологических лабораторных признаков СКВ является **наличие в циркулирующей крови аутоантител**, направленных к различным компонентам клетки: ядерным, мембранным структурам, сывороточным белкам. Доказано, что эти аутоантитела во многом определяют клинические особенности манифестирования СКВ. Их участие в патогенезе СКВ может быть связано либо с прямым повреж-

дающим действием на клетку, либо с индукцией иммунной дисрегуляции, которая уже, в свою очередь, приводит к развитию заболевания.

Антиядерные (или антинуклеарные) аутоантитела реагируют с ядерными антигенами и обнаруживаются более чем у 95% больных. Лучше всего они выявляются с помощью *метода непрямой иммунофлюоресценции*. В качестве субстратов используются различные клетки, например перевиваемой клеточной линии Нер2 и др. При определении антиядерных аутоантител этим методом самым ответственным моментом является установление характера флуоресцентного свечения. Различают три основных вида свечения: гомогенное, кольцевидное (в виде ободка) и гранулярное (крапчатое).

Гомогенное свечение вызывают аутоантитела к dsДНК, гистонам и дезоксирибонуклеопротеинам.

Гранулярное свечение вызывают аутоантитела, направленные к экстрагируемому ядерным антигенам — Sm, UI-RNP, Scl 70 (ДНК топоизомеразы 1), SS-A/Ro, SS-B/La и др.

Кольцевидное свечение обнаруживается у небольшого количества больных с СКВ, осложненной гепатитом, цитопенией, васкулитом.

Хотя метод непрямой иммунофлюоресценции является очень чувствительным, однако его специфичность невелика, поэтому он используется в основном как скрининговый.

Аутоантитела к ДНК встречаются чаще всего у больных с СКВ. Различают аутоантитела к нативной (двухспиральной — ds) ДНК и односпиральной (ss) ДНК. Для их выявления в настоящее время используются следующие методы: радиоиммунологический, ELISE и иммунофлюоресцентный. Аутоантитела к ss-ДНК обнаруживаются при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, поэтому их выявление имеет небольшую диагностическую ценность. Напротив, высокие титры аутоантител к ds-ДНК весьма специфичны (98%) для СКВ и часто отражают активность заболевания. Однако они обнаруживаются только у 60% больных с СКВ. Аутоантителам к ds-ДНК принадлежит патогенная роль в развитии СКВ, а их наличие часто ассоциируется с ранним вовлечением почек в патологический процесс. Их определение весьма целесообразно для мониторинга за активностью заболевания и эффективностью терапии.

Аутоантитела к негистоновым структурам. 1. Аутоантитела к Sm (Smith) антигену и рибонуклеопротеиновым антигенам. Термин "экстрагируемые ядерные антигены" (ENA) включает два антигена — Sm и ядерный рибонуклеопротеин (nRNP). Эти антигены состоят из пяти различных уридилат — обогащенных рибонуклеопротеинов, которые связаны с белками. Они формируют функциональную едини-

цу — сплайсосома, которая участвует в посттрансляционном изменении мДНК. У больных с СКВ к этим функциональным единицам развиваются специфические аутоантитела. Аутоантитела к UI-RNP получили название антиUIRNP аутоантитела; антитела к комплексу UI-U5RNP названы анти-Sm аутоантитела. Для выявления этой гетерогенной группы аутоантител используют метод иммунодиффузии (Оухтерлони), количественную иммунофлюоресценцию и иммунопреципитацию. Аутоантитела к UI-RNP и Sm обнаруживаются у 40—50% и 10—30% больных СКВ соответственно. Ауто-Sm-антитела очень специфичны для СКВ. Аутоантитела к UI-RNP обнаруживаются у больных с СКВ, у которых одновременно выявляется синдром Рейно и миозит либо склеродермия и полимиозит. Как правило, у больных с анти-UI-RNP аутоантителами не выявляют анти-ds-ДНК антитела, основное заболевание протекает нетяжело, поражение почек выявляется нечасто.

2. Аутоантитела к SS-A/Ro и SS-B/La антигенам. Другая часть малых ядерных рибонуклеопротеинов (SSA/Ro и SSB/La) связаны с РНК полимеразой III в период транскрипции мРНК. SSA/Ro антиген — белок (молекулярная масса $6,0—5,2 \cdot 10^4$ KD), ассоциирующийся с одним из пяти цитоплазматических нуклеопротеинов; SSB/La антиген (молекулярная масса $4,8 \cdot 10^4$ KD) первоначально был обнаружен в цитоплазме у больных СКВ с синдромом Шегрена. Экспрессия этих антигенов варьирует в зависимости от стадии клеточного цикла, а их локализация может быть обнаружена в цитоплазме или ядре. Продукция аутоантител к SSA/Ro и SSB/La антигенам ассоциируется с наличием у больного определенных антигенов в локусе HLA-DQ.

Анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La антитела обнаруживаются у 25—40% и 10% больных СКВ соответственно. Анти-SS-A/Ro антитела могут встречаться без анти-SS-B/La, в то время как анти-SS-B/La встречаются только вместе с анти-SS-A/Ro антителами. У больных с анти-SS-A/Ro антителами чаще всего имеются фоточувствительность, выраженные симптомы болезни Шегрена, ревматоидный фактор и гипергаммаглобулинемия. Анти-SS-A/Ro антитела выявляются также у здоровых (3%) и у родственников больных с аутоиммунными заболеваниями.

В табл. 19 приведено клиническое значение некоторых аутоантител, наиболее часто встречающихся при СКВ.

Вопрос о титрах, в которых выявляются антинуклеарные антитела, очень сложен с точки зрения диагностической ценности. Известно, что в разных лабораториях очень варьируют разведения нормальных сывороток (т. е., собственно титры), при которых антинуклеарные антитела продолжают определяться. Поэтому нужно придерживаться сле-

Таблица 19. Клиническое значение аутоантител при системной красной волчанке

Расположение антигена в клетке	Вид антигена, с которым связывается аутоантитело	Клиническое значение аутоантител
Ядро	ds-ДНК	Характерны для СКВ. Отмечается раннее поражение почек и центральной нервной системы
	ss-ДНК, UI-RNP	Неспецифический признак, обнаруживаются при различных заболеваниях соединительной ткани, включая СКВ, и таких синдромах как миозит, синдром Рейно; относительно доброкачественное течение заболевания
	Sm	Характерны для СКВ с поражением почек и центральной нервной системы
	Гистоны	Характерны для лекарственно-индуцированной волчанки
	SS-B/La	Наличие аутоантител ассоциируется с редким поражением почек; характерны для синдрома Шегрена
	SS-A/Ro	Обнаруживаются при различных заболеваниях, включая СКВ, синдром Шегрена, врожденную блокаду проводящих путей сердца, волчанке новорожденных; характерна высокая фоточувствительность
	PNCA (ядерный антиген пролиферирующих клеток)	Характерен для СКВ (выявляется — у 5% больных), ассоциируется с диффузным пролиферативным гломерулонефритом
Цитоплазма	Рибосомальный Р-протеин	Обнаруживается у больных с психозами, депрессией
Клеточная мембрана	Эритроциты	Ассоциируются с гемолитической анемией
	Лейкоциты	Ассоциируются с лейкопенией
	Лимфоциты (в частности, Т-клетки)	Ассоциируются с лимфопенией
	Тромбоциты	Ассоциируются с тромбоцитопенией
	Фосфолипид	Ассоциируются с развитием тромбозов, рецидивирующим выкидышем

дующего правила: если титры антител в сыворотке крови больных **менее, чем в 2 раза превышают** титры антител в сыворотке крови здоровых лиц (в контроле), такие результаты следует считать сомнительными. Например если в сыворотке здоровых лиц титр антител 1:16, то результаты исследования сыворотки больных с титрами антител 1:32 и даже 1:64 следует считать сомнительными. Чем выше титр антител, тем более высокая информативность их определения для постановки диагноза.

Следует учитывать, что приблизительно у 2% здорового населения эти антитела могут выявляться в низких титрах.

Диагноз СКВ легко устанавливается, если больной имеет 3 или 4 типичных симптома, таких как характерная сыпь, тромбоцитопения, серозит или нефрит, антинуклеарные антитела. Однако, к сожалению, на практике чаще всего приходится иметь дело с такими жалобами, как артралгия или неспецифические проявления артрита, нечетко выраженные симптомы со стороны центральной нервной системы, в анамнезе — кожная сыпь или феномен Рейно и слабopоложительный тест на антинуклеарные антитела. В таких случаях диагноз может быть предварительным и такой больной должен находиться под наблюдением врача.

Одним из дополнительных иммуногенетических признаков, в некоторых случаях позволяющих верифицировать диагноз, является определение HLA-фенотипа больного. Установлено, что продукция тех или иных антител у больных СКВ ассоциируется с определенными HLA-антигенами (табл. 20).

Таблица 20. Ассоциация между сывороточными аутоантителами и иммуногенетическими маркерами предрасположенности к СКВ

Антитела	HLA — антигены
К двуспиральной (нативной) ДНК	DR2, DQB1
К Sm антигенам (рибонуклеарный белок)	DR2, DQw6
К RNP-антигенам (рибонуклеарный белок малых ядрышек)	DR4, DQw8
К Ro и La антигенам	DR3, DQw2.1

Лекарственно-индуцированная СКВ. Описано достаточно большое количество случаев, когда в результате приема того или иного лекарственного средства у больных развивались расстройства, напоминающие СКВ. Одним из таких классических лекарственных средств является прокаинамид. Характерные клинические особенности такого СКВ-синдрома состоят в сравнительно умеренной выраженности симптомов, включающих артралгию, макуло-папулезную сыпь, серозит, лихорадку, анемию и лейкопению. Аутоантитела при этой форме СКВ имеют определенные особенности: 1) антинуклеарные антитела, если они выявляются, то дают гомогенное свечение при иммунофлюоресцентном исследовании; 2) как правило, выявляются антигистоновые антитела; 3) антитела к нативной ДНК при лекарственно-индуцированной СКВ никогда не выявляются.

После отмены подозрительного препарата симптоматика исчезает через 4—6 недель, однако аутоантитела продолжают выявляться еще 6—12 месяцев.

Следует упомянуть об **антифосфолипидных антителах**, которые обнаруживаются приблизительно у 30% больных с СКВ. Они являются причиной различного рода тромбоэмболических осложнений, таких как инсульт, тромбоз полой (портальной) вены, тромбофлебит, эмболия легочной артерии на разном уровне и др. Наличие у больных СКВ антифосфолипидных антител во многом определяет исход заболевания. Вместе с тем, риск тромбоэмболических осложнений не у всех больных с такими антителами одинаков. Риск выше в тех случаях, когда одновременно с антифосфолипидными антителами выявляются функциональные нарушения в системе свертывания крови. Наличие у больных СКВ антифосфолипидных антител может быть причиной положительной реакции Вассермана. Отсюда следует, что если без видимой причины выявляется положительная реакция Вассермана, то следует заподозрить наличие антифосфолипидных антител как ранний признак СКВ.

Наличие антифосфолипидных антител у женщин (в том числе и без СКВ) может быть причиной возникновения привычных выкидышей, поэтому в том случае, если в анамнезе у женщины повторяются выкидыши во втором триместре беременности, следует сделать анализ на антифосфолипидные антитела (несколько подробнее об этом см. раздел "Иммунология репродукции").

У больных СКВ очень высок риск развития инфекционных осложнений, которые довольно часто являются причиной смерти. Чаще всего это наблюдается у больных с поражением почек и центральной нервной системы, которым приходится назначать высокие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков; при этом инфекционные осложнения вызываются оппортунистической инфекцией. Однако и у более сохранных больных СКВ склонность к инфекциям (например, системные поражения, вызванные нейсерией, сальмонеллой, грамположительными кокками) повышена. Причина этого — антителоиндуцированная лейкопения и дисфункция гранулоцитов, снижение уровня комплемента, так называемая функциональная аспления и др.

Лечение. К сожалению, стандартного лечения, которое подошло бы любому больному СКВ, не существует. В каждом отдельном случае, с учетом индивидуальной клинической картины, степени тяжести заболевания и лабораторных показателей определяется та или иная тактика лечения. Из общих рекомендаций можно отметить следующие:

1. Включение в диету ненасыщенных жирных кислот;
2. Запрет курения;
3. Регулярная программа физических упражнений;
4. Поддержание идеальной массы тела;

5. Использование фотопротекторов, включая отказ от пребывания на солнце в середине дня.

При выявлении СКВ основное лечение должно быть направлено на решение двух задач:

1) предотвращение антигенных стимулов или влияния факторов окружающей среды, которые могли бы послужить пусковыми механизмами активации заболевания;

2) контроль за продукцией аутоантител с помощью иммуносупрессивных воздействий.

Следует учитывать, что некоторые лекарственные средства, а также вакцины могут быть причиной обострения заболевания. Часто обострение развивается после инфекций, инсоляций, стрессов и других воздействий факторов окружающей среды.

Лекарственные средства и методы, применяемые при лечении больных СКВ

Нестероидные противовоспалительные препараты

Антималярийные препараты

Гидроксихлорохин (плаквенил)

Хлорохин

Кортикостероиды

Преднизон или преднизолон

Метилпреднизолон (в\в)

Иммуносупрессивные препараты (иммуносупрессоры)

Азатиоприн

Циклоспорин А (сандимун-неорал)

Противоопухолевые средства с иммунодепрессивным действием

Метотрекат

Циклофосфамид

Антибиотики

Хлорамбуцил

Андрогены

19-Нортестостерон

Даназол

Эфферентные методы лечения

Плазмаферез, плазмасорбция

Лимфоцитоферез

Диета

Аналоги арахидоновой кислоты

Иммунотерапия

Иммуноадсорбция анти-ДНК-антител

Нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения

Моноклональные антитела против CD4+ или CD5+ клеток.

Для контроля за кожными проявлениями СКВ достаточно эффективным может быть применение наружных кортикостероидных пре-

паратов. В начальных стадиях заболевания лечение полиартралгий и полиартритов возможно с помощью нестероидных противовоспалительных средств. В случае их неэффективности следует перейти к назначению противомаларийных препаратов. Как правило, это гидроксихлорохин (плаквенил). Этот препарат менее эффективен в лечении кожных и суставных проявлений, но может задержать развитие системных поражений. Стартовая доза, обычно — 400 мг/день с постепенным снижением до 200 мг/день, длительно. Необходимо контролировать возможные осложнения со стороны глаз, поскольку препарат обладает токсичностью по отношению к сетчатой оболочке.

Для контроля за трудно поддающимися лечению кожными и суставными проявлениями могут быть использованы низкие дозы кортикостероидов (преднизолон по 5—10 мг/день).

Высокие дозы кортикостероидов и иммуносупрессивные препараты, как правило, назначают при прогрессировании заболевания и вовлечении в процесс почек и других органов.

Обычно при обострении СКВ (волчаночный криз) назначают преднизолон per os в дозе 50—100 мг/день или прерывистую внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном (500—1000 мг). При достижении эффекта (как правило, через несколько недель) дозу кортикостероидов постепенно снижают.

При резистентности к глюкокортикоидам и неэффективности другой терапии назначают циклофосфамид, внутривенное введение которого (курсами по 4—6 недель; до 6 курсов и более) более эффективно и менее токсично, чем длительный ежедневный прием per os. При длительном пероральном введении возможен риск развития инфекционных осложнений (herpes zoster), бесплодия (особенно у женщин), опухлей, менее выражена токсичность по отношению к мочевому пузырю.

Азатиоприн менее токсичен, чем циклофосфамид, однако монотерапия им при поражении почек менее эффективна. Он чаще используется как второй препарат в сочетании с преднизолоном, позволяя снизить дозу последнего. В этих случаях нельзя снижать дозу кортикостероидов ниже 12—15 мг/день. без риска повышения активности заболевания.

О механизме действия циклоспорина А более подробно будет сказано в разделе "Ревматоидный артрит". Здесь же следует отметить, что в последние годы выявлена эффективность при нефротическом синдроме новой лекарственной формы циклоспорина — сандиммуна-неорала.

21.2. ТЯЖЕЛАЯ МИАСТЕНИЯ

Тяжелая миастения (*Miastenia gravis*) — хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующей слабости и быстрой утомляемости скелетных мышц различной локализации.

Клиническая картина тяжелой миастении описана еще в 1672 г. Т. Willis, однако современное название это заболевание получило от F. Golly в 1895 г. Первая тимэктомия при тяжелой миастении в качестве терапевтической процедуры была выполнена в 1911 г. Однако лишь в 1960 г. впервые D. Simpson высказал предположение об аутоиммунной природе этого заболевания. Благодаря достижениям иммунологии в последние 20 лет доказано, что основные клинические проявления при тяжелой миастении связаны с дефицитом ацетилхолиновых рецепторов на мышечном волокне в пределах нейромышечного комплекса.

Тяжелая миастения сегодня представляет одно из самых доказанных аутоиммунных заболеваний и может служить моделью для понимания механизмов, лежащих в основе других аутоиммунных болезней.

Частота миастении *gravis*, по данным разных авторов, варьирует в довольно широких пределах: от 0,5 до 14,2 на 100 000 населения. Интересно, что в возрасте 20—30 лет тяжелая миастения поражает чаще женщин. После 60 лет, напротив, несколько чаще болеют мужчины.

У большинства больных тяжелой миастенией выявляются нарушения тимуса: в 10% случаев макроскопически выражена его гиперплазия, приблизительно у такого же числа больных обнаруживается тимом, а у 70% больных гиперпластические нарушения вилочковой железы выявляются микроскопически.

Морфологической основой заболевания является уменьшение количества ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном синапсе, развивающееся под влиянием аутоантител (рис. 21).

Степень уменьшения числа рецепторов к ацетилхолину коррелирует с тяжестью заболевания. Уплощается область постсинаптической мембраны и увеличивается просвет между нервным окончанием и постсинаптической мышечной мембраной.

Рецептор к ацетилхолину является гликопротеином с молекулярной массой $2,5 \cdot 10^5$ кД, состоит из 5 субъединиц, расположенных вокруг центрального канала: альфа (2), бета, гамма, дельта и эпсилон. Каждая из двух альфа-субъединиц имеет ацетилхолинсвязывающие сайты, расположенные экстрацеллюлярно в районе 192-й и 193-й аминокислотных последовательностей.

На альфа-субъединицах расположены главные (основные) иммуногенные области (эпитопы).

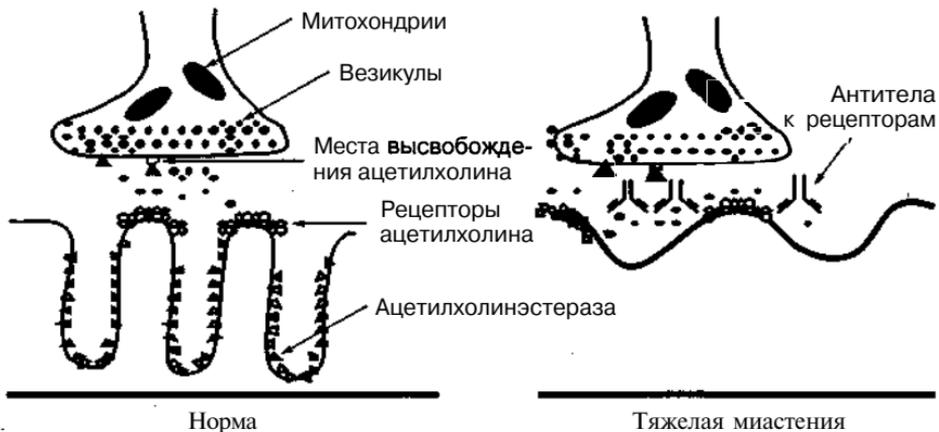


Рис. 21. Нервно-мышечный синапс в норме и при тяжелой миастении.

В настоящее время рецепторы к ацетилхолину выделены, очищены, выяснена их молекулярная структура, клонирован ген рецептора для всех его субъединиц и все они получены генноинженерным способом. Получена модель на животных и разработаны методы диагностики с использованием чистых антигенов.

Иммунопатогенез. В основе заболевания лежит антителозависимый механизм поражения рецепторов к ацетилхолину. Установлено, что повреждение рецепторов под влиянием аутоантител может быть опосредовано тремя путями.

1. Связывание аутоантител с ацетилхолиновыми рецепторами усиливает скорость деградации последних, облегчая их фагоцитоз клетками моноцитарно-макрофагального ряда.

2. Образование комплекса аутоантитела — ацетилхолиновые рецепторы приводит к активации системы комплемента и последующему повреждению рецепторов.

3. При связывании аутоантител с ацетилхолиновыми рецепторами происходит блокада последних и нарушение их функции. В этом случае аутоантитела, по-видимому, связываются не с самими специфическими сайтами на рецепторе, которые фиксируют ацетилхолин, а с иммунногенными областями, лежащими рядом. В последующем вследствие стерических изменений блокируется способность ацетилхолиновых рецепторов связываться с ацетилхолином. Блокирующий эффект отмечен у 50—80% больных. Следует учитывать, что концентрация в крови аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам не всегда коррелирует с тяжестью миастении *gravis* (возможно, за счет их "потребления").

Установлено, что антитела к ацетилхолину у разных больных об-

ладают различными свойствами: у одних более выражен эффект усиления деградации, у других — блокадный и т. д. Все это объясняется гетерогенностью антител, связанной с самими Ig, а также с их специфичностью. Около 10—20% больных не имеют в сыворотке крови антител к рецепторам ацетилхолина (рАХ). Однако сыворотка таких "антителоотрицательных" больных способна влиять на функцию рАХ в культуре клеток (т. е., в сыворотке таких больных видимо недостаточное количество антител, из-за того, что они все связаны).

Считают, что основная роль в аутоиммунном ответе при тяжелой миастении принадлежит Т-лимфоцитам. Из периферической крови и тимуса выделены Т-лимфоциты, аутореактивные к рАХ, т. е., в развитии антительного ответа Т-лимфоциты играют ключевую роль, а сами как эффекторные клетки не участвуют в разрушении рАХ, что обеспечивают воспалительные клетки — макрофаги, нейтрофилы.

Доказано, что Т-лимфоциты-хелперы (CD4+ клетки) больных с тяжелой миастенией способны распознать пептиды, происходящие из ацетилхолиновых рецепторов и расположенные в пептидсвязывающих бороздках молекул HLA класса II антигенпредставляющих клеток. Оказалось, что таких пептидов может быть около 30; отсюда такое разнообразие аутоантител по их свойствам изменять функцию ацетилхолиновых рецепторов.

Предполагают, что антигены, индуцирующие аутоиммунный ответ при тяжелой миастении, расположены в тимусе, поскольку у большинства больных отмечается патология вилочковой железы.

Известно, что в тимусе имеются мышечноподобные (миоидные) клетки, на поверхности которых есть рАХ. В тимических экстрактах, в связи с этим, обнаруживаются альфа-субъединицы рАХ. Находясь в тимусе, миоидные клетки могут вызывать аутоиммунный ответ либо за счет своего разрушения и представления рАХ, либо за счет иммунорегуляторных нарушений и срыва толерантности. Обсуждается роль вирусного поражения тимуса в качестве триггерного сигнала.

Еще один механизм развития заболевания — молекулярная мимикрия — иммунный ответ на инфекционный агент, имеющий сходные антигенные детерминанты с рАХ. Например у 40% больных антитела к рАХ связываются с Herpes virus simplex (ГВС), поскольку рАХ и ГВС имеют высокую гомологию, особенно альфа-субъединицы.

Важную роль играют иммуногенетические факторы. Тяжелая миастения ассоциируется с HLA-B8, DR3 и другими HLA-антигенами. С миастенией *gravis* ассоциируются другие аутоиммунные заболевания: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная патология.

Клиника. Основные симптомы заболевания — слабость, быстрая утомляемость скелетных мышц с характерной локализацией. Рано выявляются птоз и диплопия; больные жалуются на трудность жевания и глотания. У 85% больных имеются жалобы на общую слабость. Со временем поражаются мышцы диафрагмы и шеи. При указанной симптоматике рефлексы, чувствительность и координация не нарушены.

На основании клинико-лабораторной симптоматики заболевания больных с тяжелой миастенией, можно отнести к четырем группам, что подтверждает полиэтиологичность заболевания.

Первая группа. Самая многочисленная, составляет 40—50% общего числа больных. К ней относятся молодые женщины с гиперплазией тимуса и высоким титром антител к ацетилхолиновым рецепторам, предъявляющие жалобы на системную мышечную слабость. В фенотипе этих больных выявляются HLA-антигены A1B8DR3. У больных этой группы наиболее эффективным оказалось сочетание тимэктомии с последующей иммуносупрессивной терапией. Эффект от тимэктомии регистрировался не ранее, чем через 2 года после операции.

Вторая группа — 15—30% общего числа больных. Эту группу составляют пожилые мужчины с атрофией вилочковой железы, низкими титрами антител к ацетилхолиновым рецепторам, жалобами на общую слабость с симптоматикой поражений глаз (птоз, диплопия). В HLA-фенотипе — антигены B7DR2. У больных этой группы наиболее эффективным лечением оказалось сочетанное применение преднизолона и азатиоприна.

Третья группа — 15—20% общего числа больных. Характерной особенностью больных этой группы является наличие опухоли вилочковой железы (тимомы). Антитела к ацетилхолиновым рецепторам выявляются непостоянно; жалобы преимущественно на общую слабость. Взаимосвязь с HLA-антигенами не обнаружена. У больных этой группы наиболее эффективным терапевтическим подходом оказалась тимэктомия. Если после операции имеется положительная динамика, выражающаяся в улучшении мышечного тонуса — показана иммуносупрессивная терапия.

Четвертая группа — 15% общего числа больных. У этих больных не выявляются антитела к ацетилхолиновым рецепторам, нет точных сведений о состоянии тимуса, не обнаружено взаимосвязи с HLA-антигенами. Имеются жалобы на диплопию, птоз, общую мышечную слабость. Эффективным у данной группы больных оказалось сочетанное применение преднизолона и азатиоприна.

Лечение. **Антихолинэстеразные препараты**— неостигмин и пи-

ридостигмин (*mestipon*), особенно в начале развития заболевания. В большинстве случаев назначают 30—120 мг каждые 4—6 ч.

Тимэктомия. В настоящее время операция считается целесообразной у больных с прогрессирующей симптоматикой заболевания в возрасте, начиная от пубертатного периода и до 60 лет. Цель — индуцировать ремиссию. Эффект заметен через 1—12 месяцев: у 35% (ремиссия); у 50% улучшение. Количество антител к ацетилхолиновым рецепторам после операции уменьшается.

Иммуносупрессия. А. Кортикостероиды: 15—20 мг/день постепенно повышая до 60 мг/день (каждые 2—3 дня на 5 мг). Через 3 месяца ежедневного приема переходят на прием через день и постепенно (в течение месяцев — года) снижают дозу до нуля. Терапевтический эффект наступает через 2—3 недели после начала лечения. Б. Азатиоприн — терапевтический эффект наступает медленно, через месяцы. Назначают по 50 мг ежедневно в течение 1 недели. Если переносится хорошо, дозу увеличивают до 2—3 мг/кг массы тела в день. Нужно следить за кровью (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты), функцией печени. В. Циклоспорин А (сандимун-неорал) — 5мг/кг массы тела в день, разделив на 2 приема в день, в течение 2—12 недель. Более подробно об этом препарате см. раздел "Ревматоидный артрит".

Хорошие результаты получены при использовании **плазмафереза**, с помощью которого вместе с плазмой из организма удаляются аутоантитела, после чего, как правило, наступает ремиссия.

Согласно данным литературы, эффективным является внутривенное введение **нормального иммуноглобулина человека**; на курс лечения — 400 мг/кг массы тела в день в течение 5 дней.

21.3. РАССЕЯННЫЙ МНОЖЕСТВЕННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный множественный склероз — хроническое аутоиммунное интермиттирующее заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением неврологических функций, обусловленных демиелинизирующим процессом в центральной нервной системе. Впервые клиническая картина заболевания была описана Шарко (Charcot) в 1868 г. Спустя почти 100 лет после разработки модели экспериментального аллергического энцефаломиелита была выдвинута иммунная гипотеза патогенеза рассеянного множественного склероза.

Существуют определенные факторы риска развития заболевания. Чаще всего болеют молодые женщины (кавказоидной рассы), в отдаленных от экватора географических зонах, имеющие в своем HLA-фенотипе следующие антигены: DR2, B7, A2, DQB1 и DQA1.

Иммунопатогёнез. В настоящее время принято считать, что рассеянный множественный склероз относится к аутоиммунным заболеваниям. В иммунопатогенезе заболевания принимают участие клеточные и гуморальные факторы иммунитета, а одним из основных специфических антигенов, против которого направлен аутоиммунный ответ, является основной белок миелина (ОБМ). В пользу такой точки зрения на патогенез свидетельствуют следующие факты:

1. В организме больных выявляются аутоиммунные аутоантитела и сенсибилизированные Т-лимфоциты, направленные против основного белка миелина;

2. Введение животным основного белка миелина вызывает развитие у них экспериментального аллергического энцефаломиелита, близкого по клинико-морфологическим признакам к рассеянному множественному склерозу;

3. Выявлена достоверная взаимосвязь между иммуногенетическими особенностями организма по системе HLA и предрасположенностью к заболеванию рассеянным множественным склерозом;

4. Показан положительный эффект иммунотерапии больных с рассеянным множественным склерозом.

Долгое время центральная нервная система считалась привилегированным местом в организме, защищенном от иммунного надзора с помощью гематоэнцефалического барьера. Сегодня известно, что эндотелиальные клетки капилляров мозга, составляющие основу гематоэнцефалического барьера, отличаются от таковых системных капилляров. Они богаты митохондриями, иногда имеют пиноцитарные везикулы и обладают способностью тесно контактировать друг с другом, демонстрируя высокую электрическую резистентность. Кроме того, они часто контактируют с астроцитами, которые способны регулировать проницаемость эндотелиальных клеток.

В настоящее время принято считать, что гематоэнцефалический барьер скорее является двунаправленной регуляторной мембраной между кровью и мозгом, чем непроницаемым барьером, как это представлялось ранее. Эндотелиальные клетки селективно пропускают в мозговую ткань такие питательные вещества, как сахара и аминокислоты. Кроме того, они защищают мозговые клетки от сильных отклонений в концентрации нейротрансмиттеров и ростовых факторов. Способность к тесному контакту эндотелиальных клеток между собой препятствует проникновению на территорию центральной нервной системы лейкоцитов. Под влиянием различных факторов, в том числе и при развитии аутоиммунных заболеваний, такая способность эндотелиальных клеток нарушается. Например развитие воспаления (инфек-

ционного или асептического) характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией и усилением сосудистой проницаемости.

Важную роль в понимании иммунопатогенеза демиелинизирующих заболеваний нервной системы, в том числе и рассеянного множественного склероза, внесла разработка экспериментальных моделей, в частности, экспериментального аллергического энцефаломиелита.

В настоящее время принято считать, что первым этапом развития заболевания является прохождение через гематоэнцефалический барьер активированных Т-лимфоцитов. Такие активированные Т-лимфоциты относятся к клеткам памяти, поскольку на их поверхности присутствует соответствующий маркер, а также адгезивные молекулы семейства интегринов. За счет адгезивных молекул такие Т-лимфоциты прикрепляются к соответствующему рецептору на эндотелиальной клетке и проникают из капилляров в ткань мозга. Установлено, что этот процесс зависит от активации Т-клетки, но не от ее специфичности, т. е., гематоэнцефалический барьер может преодолеть любая активированная клетка и совсем не обязательно при этом, чтобы такая Т-клетка была специфична по отношению к основному белку миелина. Известно, что миелиновая оболочка имеет несколько так называемых *энцефалитогенных антигенов*, иммунный ответ к которым может быть причиной развития демиелинизации. Самым главным антигеном, причинная роль которого доказана в развитии рассеянного склероза, является *основной белок миелина* (ОБМ), на долю которого приходится от 10 до 30% белков миелина. Этот белок играет важную роль в организации, сборке и поддержании целостности миелина; от него зависит степень миелинизации, толщина миелина и его стабилизация. Известно, что этот белок обладает высокой энцефалитогенной активностью за счет наличия в молекуле белка нескольких антигенных детерминант, расположенных в разных регионах аминокислотных остатков (44—89, 90—116, 117—170, 85—99 и др.).

Если среди тех Т-лимфоцитов, которые проникли через гематоэнцефалический барьер, есть Т-хелперы (CD4+ клетки), специфические по отношению к антигенам центральной нервной системы, в частности, к ОБМ, они реактивируются *in situ* под влиянием антигенов миелина, которые в виде пептидов презентуются им молекулами НЛА класса II антигенпредставляющих клеток, имеющихся на территории центральной нервной системы (макрофаги, микроглия и, возможно, астроциты). Это приводит к второй волне воспалительных признаков заболевания. На этом этапе важную роль в развитии воспаления играют провоспалительные цитокины и хемокины (см. соответствующий раздел). Цитотоксические Т-лимфоциты, специфические по отноше-

нию к миелиновым антигенам, сами по себе, без участия лейкоцитов, неспособны вызвать развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита. Кроме того, важную роль в иммунопатогенезе демиелинизирующих заболеваний играют также аутоантитела, которые проникают в мозг за счет усиления проницаемости эндотелия.

В последние годы наиболее популярными теориями, объясняющими срыв толерантности, приводящей к развитию рассеянного множественного склероза, являются теории молекулярной мимикрии и активации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов под влиянием суперантигенов (см. соответствующий раздел). Как уже упоминалось, несмотря на индукцию иммунной толерантности, в организме в норме присутствуют аутореактивные Т- и В-лимфоциты. Они могут быть активированы под влиянием как неспецифического аутоантигена, так и неспецифических стимулов, сохраняя при этом свою специфическую аутореактивную направленность. Такие активированные Т-лимфоциты приобретают фенотип клеток памяти и подвергаются клональной экспансии, т. е. пролиферируют и увеличиваются в количестве, способном вызвать развитие аутоиммунного ответа. В эксперименте показано, что в начальной фазе развития демиелинизирующего процесса только такие активированные аутореактивные лимфоциты мигрируют через эндотелиальные клетки интактного гистогематического барьера.

Исследования последних лет показали, что пептиды различных инфекционных возбудителей обладают гомологией (подобием, молекулярной мимикрией) с иммунодоминантным эпитопом ОБМ, расположенным в регионе 85—99 аминокислотной последовательности. Такое сходство позволяет микробным пептидам активировать аутореактивные Т-лимфоциты. Достоверно чаще это встречается в том случае, когда в HLA-фенотипе присутствует антиген DR2. Установлено, что у HLA-DR2-положительных индивидуумов аутореактивные к ОБМ Т-лимфоциты могут активироваться следующими микробными пептидами: а) из ДНК-полимеразы вируса Эпштейна — Барра; б) из гемагглютинаина вируса гриппа типа А; в) из ДНК-полимеразы вируса герпеса простого.

Исходя из этого понятно, почему рассеянный множественный склероз часто развивается после заболеваний, которые вызываются перечисленными выше вирусами. У индивидов, несущих иные HLA-антигены, например HLA-DQ1, аутореактивные Т-лимфоциты активируются иными микробными пептидами. Все это подтверждает важную роль инфекции в срыве толерантности и укладывается в современные представления о важности молекул главного комплекса гистосовместимости в развитии иммунного ответа вообще и аутоиммунитета, в частности. Известно, что до 40% новых случаев рассеянного множественного склероза развивается после вирусных заболеваний.

Имеются также данные о том, что CD3-структура Т-клеточного антигенраспознающего рецептора имеет сходство с определенным участком молекулы ОБМ. При образовании антител к ОБМ последние, связываясь с CD3-структурой, активируют Т-лимфоциты, которые в свою очередь лизируют ОБМ-содержащие структуры и повреждают мозговую ткань.

Клиника. Развитие заболевания, как правило, связывают с перенесенными инфекциями, поствакцинальными аллергическими реакциями, травмами, психоэмоциональным напряжением; иногда оно возникает без видимой причины. Характерными симптомами заболевания являются: неврит зрительного нерва, ретробульбарный неврит, скандированная речь и нарушения моторики, тремор, нистагм, отсутствие или ослабление рефлексов передней брюшной стенки, парестезии, прежде всего в области дистальных отделов конечностей, нарушения мочеиспускания. Довольно часто указанные симптомы сочетаются с нарушениями психики.

Заболевание отличается ремиттирующим течением. Периоды обострения длятся от нескольких часов до нескольких недель и появляются с интервалами от нескольких недель до нескольких лет. С каждым новым обострением заболевания необратимые изменения в центральной нервной системе нарастают.

Морфологически для рассеянного множественного склероза характерно образование достаточно плотных очагов демиелинизации — бляшек, иногда размером до нескольких сантиметров. Как правило, очаги демиелинизации выявляются по периферии желудочков мозга, в субкортикальной зоне белого вещества, мозжечке, в шейных и поясничных сегментах спинного мозга. Обычно периферическая нервная система не страдает. В свежих случаях периваскулярно отмечается наличие характерной воспалительной инфильтрации лимфоцитами, плазматическими и микроглиальными клетками.

Иммуно-лабораторные признаки. У больных рассеянным склерозом обнаружены следующие нарушения иммунного статуса:

1. Повышение функции Т-хелперов (CD4+клетки);
2. Снижение функции Т-супрессоров (CD8+клетки);
3. Изменение иммунорегуляторного индекса;
4. Снижение функции ЕК-клеток;
5. Усиление продукции альфа-ФНО, ИЛ-2 и гамма-ИНФ;
6. Повышение титра антител к ОБМ, различным вирусам — кори, краснухи, простого герпеса и др.;
7. Увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов;
8. Появление лимфоцитов, sensibilizirovannykh к ОБМ.

Установлена роль иммуногенетических факторов в развитии рассеянного множественного склероза. Показана ассоциация между предрасположенностью к заболеванию и наличием в HLA-фенотипе антигенов DR2, DQA1 и DQB1. Ремиттирующее течение ассоциируется с наличием в HLA-фенотипе антигенов A3, B7 и DR2, а прогрессирующее — A1, B8 и DR3. Участие HLA-DR антигенов в патогенезе рассеянного множественного склероза объясняют их способностью связывать и презентировать для распознавания энцефалитогенные эпитопы основного белка миелина (в частности, лежащий между 95—116 аминокислотными последовательностями). Большой вклад в понимание иммунных механизмов развития рассеянного склероза вообще и роли HLA-фактора в частности, внесли работы Л. И. Соколовой.

Лечение. Ведущая роль в лечении рассеянного склероза в последние годы отводится иммунотропным препаратам. Из них наиболее широко применяются **кортикостероиды**. При обострении демиелинизирующего процесса рекомендуют назначать высокие дозы кортикостероидов: по 3—5 мг преднизолона на 1 кг массы тела в сутки внутривенно. Другие авторы отдают предпочтение терапии метилпреднизолоном. При такой терапии обычно через 3—7 дней наступает положительный эффект у 50—85% больных (Л. И. Соколова).

После этого рекомендуют переходить на прием преднизолона внутрь с учетом биологических ритмов. В отношении необходимых дозировок кортикостероидов единого мнения нет. Одни авторы отдают предпочтение альтернирующей схеме назначения преднизолона в лимитированных дозах (1—1,5 м/кг массы тела; 60—80 мг в сутки), другие — в высоких, третьи предлагают определять индивидуальную дозу в зависимости от клинических проявлений и результатов дополнительных исследований.

Несмотря на многолетнее и обоснованное использование кортикостероидных препаратов при рассеянном множественном склерозе, по разным причинам они остаются средствами выбора, уступая порой цитостатикам или эфферентным методам лечения. В связи с избыточным накоплением в крови больных рассеянным склерозом продуктов распада миелиновой оболочки, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител в последние годы достаточно широко используются **эфферентные методы лечения**. Они обеспечивают неспецифическую коррекцию иммунологических нарушений, способствуют улучшению показателей Т-системы иммунитета и элиминации ЦИК, уменьшению кортизолрезистентной популяции лимфоцитов. При рассеянном множественном склерозе применяются различные варианты, в частности, *гемосорбция, плазмаферез, гипербарическая оксигенация.*

Проведение гемосорбции на гранулированных сорбентах и энтеросорбции гранулированными углями у больных с демиелинизирующими заболеваниями приводило к улучшению в неврологическом статусе, урежению рецидивов заболевания, повышению количества функционально активных Т-лимфоцитов и уменьшению числа В-лимфоцитов, снижению уровня холестерина. Наибольшая эффективность была отмечена в стадии обострения заболевания.

Достаточно широкое применение получили иммуностимуляторы, влияющие на различные звенья иммунной системы. Из них обычно используют иммунотропные препараты центральной регуляции иммунитета — препараты тимуса, костного мозга: тактивин, тималин, миелопид. Однако в работах, посвященных изучению эффективности указанных препаратов при рассеянном склерозе, отсутствовали надлежащие контроли для достоверных выводов.

В последние годы большое внимание уделяется изучению применения в лечении больных рассеянным множественным склерозом **препаратов интерферона** с учетом их иммуномодулирующего и противовирусного действия. Первые сообщения свидетельствовали о неудачном применении гамма-интерферона, приведшем к обострению заболевания. Хотя интерферон плохо проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, его внутривенное введение больным рассеянным множественным склерозом активировало целый каскад иммунологических реакций и привело к активации аутоиммунного ответа на миелин в центральной нервной системе, т. е. спровоцировало обострение заболевания.

Наряду с отказом от применения гамма-интерферона, в последние годы появились работы об эффективности использования при этом заболевании альфа-интерферона и, особенно, бета-интерферона. Считают, что как иммуномодулятор, бета-интерферон снижает активность Т-клеток, уменьшает экспрессию HLA-молекул, частично восстанавливает супрессорную функцию у больных рассеянным склерозом и подавляет выработку токсичных для олигодендроцитов лимфотоксина, фактора некроза опухолей и гамма-интерферона. Вместе с тем, появились сообщения о том, что бета-интерферон не оказывает влияния на образование цитокинов после длительного его применения (возможно из-за его нейтрализации продуцируемыми против него антителами). Клинический эффект применения бета-интерферона заключается в уменьшении числа и выраженности обострений, а также в замедлении прогрессирования заболевания. Однако, этот препарат показан, в основном, больным с негрубыми нарушениями неврологических функций при ремиттирующем течении.

В последние годы понимание тонких механизмов передачи инфор-

мации об антигене с помощью специфических пептидов, локализуемых в пептидсвязывающихся бороздках молекул главного комплекса гистосовместимости (см. соответствующий раздел), привели к развитию нового направления в иммунофармакологии. Оно основано на получении с помощью высоких технологий искусственных пептидов, которые во многом повторяют по своему аминокислотному составу пептиды естественные, с последующим применением полученных искусственных пептидов в качестве препаратов для специфической иммунотерапии. В этом направлении в недалеком будущем ожидается большой прогресс, особенно в лечении аутоиммунных заболеваний. По мнению ученых с помощью таких препаратов появляется надежда на излечение многих заболеваний, в основе которых лежит органоспецифический аутоиммунный процесс.

Первым из числа таких препаратов был *кополимер 1* (копаксон, глатирамерцетат), который представляет собой стерильную лиофилизированную смесь синтетических полипептидов, состоящих из 4 аминокислот, представленных в разных пропорциях и случайной последовательности: L-глутаминовая кислота, L-аланин, L-тирозин и L-лизин. Этот синтетический полипептид был получен в начале 70-х годов как аналог основного белка миелина для создания экспериментального аллергического энцефалита. Однако вскоре было выявлено, что кополимер-1 не вызывал экспериментальный аллергический энцефалит ни при каких условиях, а наоборот ингибировал и даже предупреждал его развитие. Как выяснилось, кополимер-1 был синтезирован таким образом, что по своим иммунохимическим свойствам он был похож на доминантный пептид основного белка миелина — главный энцефалитогенный аутоантиген, включающий иммунный механизм развития рассеянного склероза.

По мнению исследователей, кополимер-1 осуществляет свое действие, функционируя как специфический иммуномодулятор непосредственно в очаге поражения. Этот препарат, будучи пептидом, сходным с нативным пептидом основного белка миелина, за счет конкуренции связывается с молекулами гистосовместимости класса II на антигенпрезентирующих клетках. Последующая презентация такого пептида Т-лимфоцитам приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов хелперов 1 типа и снижению продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, введение *кополимера-1* приводит к усилению функции Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа. Пройдя через гемато-энцефалический барьер и реактивируясь под влиянием основного белка миелина, Т-хелперы 2-го типа продуцируют противовоспалительные цитокины, что ведет к супрессии **цитотоксических** Т-лимфоцитов, sensibilized к основному белку миелина, а также к другим мие-

линовым энцефалитогенным антигенам. Все это в конечном итоге способствует прерыванию процесса демиелинизации. Таким образом, существенным отличием действия кополимера-1 является его миелинспецифическая направленность без выраженного влияния на общий иммунный ответ.

За последние годы изучено (в том числе с помощью двойных слепых плацебо-контролируемых исследований) влияние копаксона (кополимера-1) на динамику заболевания у больных с ремитирующим и прогрессирующим течением рассеянного множественного склероза, показано уменьшение выраженности обострений, замедление прогрессирования процесса и инвалидизации пациентов, Наиболее целесообразным рекомендовано применение этого препарата на ранних стадиях ремитирующего течения рассеянного множественного склероза.

Важно помнить, что первые существенные субъективные и объективные показатели эффективности лечения копаксоном чаще всего регистрируются к 5—6 месяцам лечения.

В последние годы предприняты попытки использования копаксона per os. Результаты первой фазы клинических испытаний показали эффективность такого способа введения препарата.

21.4. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — это системное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием воспаления синовиальной оболочки, что клинически проявляется в первую очередь эрозивным поражением суставов, а в дальнейшем — развитием висцеропатий. РА — одно из наиболее распространенных заболеваний, поражающих суставы, в среднем им страдает около 1% населения планеты. Пик заболеваемости РА приходится на возрастной период между 35 и 45 годами; в среднем в 3 раза чаще болеют женщины. Заболевание является причиной ранней инвалидизации и смертности, сопряжено с большими социальными и экономическими затратами как для больного, так и для общества. Это прямые затраты на медицинское обслуживание, не прямые затраты, связанные с потерей трудоспособности, а также такие труднооценимые затраты как боль, хроническая усталость, беспомощность, потеря способности к самообслуживанию и другие психологические Проблемы. Расчеты, проведенные американскими учеными, показали, что ежегодная сумма всех прямых затрат на медицинское обслуживание одного больного с классическим сероположительным артритом составляет от 5 до 7 тыс. американских долларов (Т. Pinkus, 1995).

Клиническая диагностика. Характерным клиническим признаком РА является симметричное поражение мелких суставов рук и ног, проявляющееся болью, припухлостью и скованностью по утрам.

Для установления диагноза используют следующие критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией:

1. Скованность в суставах по утрам, длящаяся не менее 1 ч до полного восстановления подвижности;
2. Артрит, характеризующийся отеком мягких тканей вокруг трех или более суставов, выявленной врачом при осмотре больного;
3. Артрит, характеризующийся отеком проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или запястных суставов;
4. Артрит, характеризующийся симметричностью пораженных суставов;
5. Ревматоидные узелки;
6. Наличие в сыворотке крови ревматоидного фактора;
7. Рентгенографические признаки эрозий и/или периартикулярной остеопении мелких суставов рук.

Для установления диагноза РА достаточно наличия четырех из указанных признаков.

РА характеризуется достаточно широкими внесуставными проявлениями, утяжеляющими течение заболевания. Наиболее часто наблюдаются следующие проявления:

1. Кровь: анемия, нейтропения, гипергаммаглобулинемия;
2. Кожа: ревматоидные узелки, васкулит (особенно в области ногтевого ложа), хронические язвы голени;
3. Глаза: эписклерит, сухой кератоконъюнктивит;
4. Нервная система: синдром carpal tunnel (синдром поражения ладонных оболочек запястья), ущемление спинномозговых корешков в шейном отделе;
5. Сердце, легкие: перикардит, плеврит, фиброзирующий альвеолит;
6. Увеличение внутренних органов: спленомегалия, гепатомегалия, лимфаденопатия.
7. Недомогание, потеря массы тела.

Основными патологическими признаками РА со стороны суставов и костей являются:

1. Синовит;
2. Формирование паннуса (грануляционной ткани);
3. Истончение хряща вплоть до его исчезновения;
4. Эрозивное поражение кости.

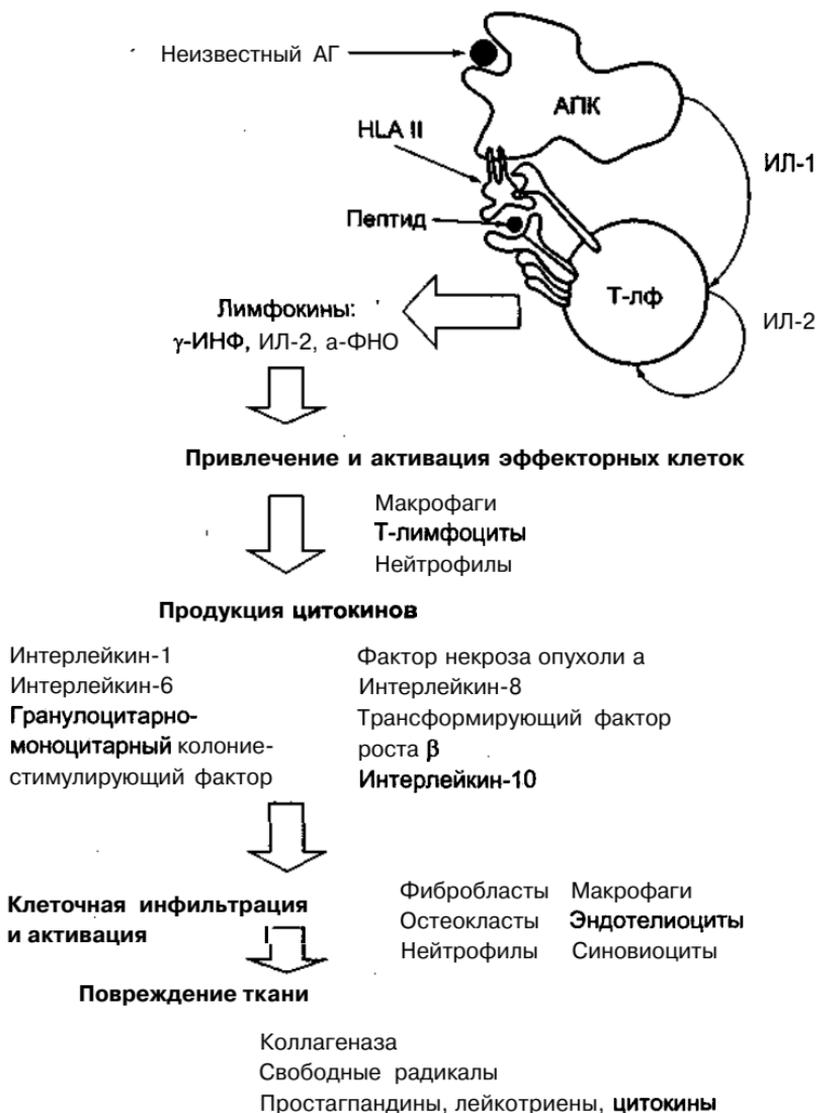
Этиология. Точная причина (причины), инициирующая развитие ревматоидного артрита, пока неизвестна. По имеющимся данным, та-

кой причиной могут быть вирусы, в частности, парвовирус, вирус Эпштейна — Барра, бактерии, микоплазмы, хламидии. Вирус Эпштейна — Барра может действовать как поликлональный активатор В-лимфоцитов, приводя к срыву толерантности. Не исключено, что в развитии РА могут быть "повинны" несколько инфекционных агентов. Возможно, при этом важную роль играют белки теплового шока, которые экспрессируются на эпителиальных клетках, пораженных инфекционным агентом, как это происходит в случае поражения хламидиями. Существуют вполне обоснованные предположения, согласно которым инфекционные агенты, наиболее часто встречающиеся у больных РА, имеют антигенные детерминанты, перекрестнореагирующие с антигенами синовиальной оболочки хозяина (молекулярная мимикрия). Ученым удалось обнаружить наличие комплексов антиген-антигенолокализующихся в синовиальной оболочке. Отложение иммунных комплексов приводит к продукции провоспалительных факторов, инициирующих и поддерживающих воспаление суставов (комплемента, кинины, свертывающая и фибринолитическая системы, лизосомальные ферменты, продукты метаболизма арахидоновой кислоты).

Иммуннопатогенез (схема 11). В настоящее время общепринята гипотеза, согласно которой начальные этапы развития РА связаны с иммунным ответом Т-лимфоцитов на антиген (антигены), природа которого пока неизвестна. Не исключено, что это может быть какой-то внешний, экзогенный антиген. Гипотетический антиген захватывается антигенпредставляющими клетками, переваривается (процессуруется) и затем в виде пептида, помещаясь в пептидсвязывающую бороздку молекул главного комплекса гистосовместимости, презентуется Т-лимфоцитам-хелперам (CD4+ клеткам) для распознавания. В качестве АПК могут быть задействованы макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты и даже хондроциты.

После распознавания пептида Т-лимфоциты активируются и продуцируют лимфокины (ИЛ-2, гамма-ИНФ, альфа-ФНО), под влиянием которых стимулируются другие лимфоидные и моноцитарно-макрофагальные клетки. Новые клетки в свою очередь выделяют большое количество цитокинов и ростовых факторов, что приводит к активации фибробластов, остеокластов, нейтрофилов, макрофагов, пролиферации эндотелиальных клеток. Все это обуславливает хроническое воспаление синовиальной оболочки, разрушение хряща и кости и последующую генерализацию синовита. Таким образом, ранние изменения, развивающиеся при РА под влиянием цитокинов, включают пролиферацию клеток синовиальной оболочки, формирование новых сосудов в подсиновиальном слое за счет пролиферации эндотели-

Иммунопатогенез ревматоидного артрита



альных клеток и привлечения в этот слой большого количества различных лимфоидных клеток.

Ведущая роль Т-лимфоцитов в патогенезе РА подтверждается следующими данными:

1. Изучение клеток, инфильтрирующих синовиальную оболочку при РА, выявило присутствие, в основном, Т-хелперов (CD4+ клеток); в нормальной (здоровой) синовиальной оболочке эти клетки отсутствуют;

2. При индукции экспериментального артрита именно с помощью Т-хелперов (CD4+ клеток) можно "перенести" болезнь от одного животного к другому;

3. При реактивных артритах у человека (например, при хламидийной инфекции) в суставе обнаружены Т-клетки, специфические по отношению к хламидийному антигену;

4. Различная терапия, приводящая к снижению количества Т-лимфоцитов (дренаж грудного лимфатического протока, лимфоцитозез, тотальное лимфоидное облучение) улучшало клиническое состояние больных с РА;

5. Существование достоверной ассоциации между предрасположенностью к заболеванию РА и определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-DR4).

Исследования показали, что CD4+ Т-лимфоциты, инфильтрующие синовиальную оболочку, несут активационные маркеры (HLA-DR антигены и рецепторы к ИЛ-2), принадлежат, в основном, к альфа, бета-Т-лимфоцитам (лишь небольшая их часть относится к гамма, дельта-Т-лимфоцитам) и продуцируют цитокины (ИЛ-2, гамма-ИНФ, альфа-ФНО), что позволяет отнести эти клетки к Т-хелперам 1-го типа. В синовиальной жидкости обнаружены как провоспалительные цитокины (ИЛ-1, 2, ФНО, ИЛ-6 и др.), так и противовоспалительные (TGFP и ИЛ-10). Наиболее сильным провоспалительным цитокином является альфа-ФНО, который может индуцировать продукцию других цитокинов и взаимодействовать с ними синергично, воздействуя на эндотелий, хондроциты, остеокласты и фагоцитирующие клетки. Введение нейтрализующих анти-ФНО, антител приводило к быстрому подавлению синовиального воспаления в эксперименте.

Наличие цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 способствует активации и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки с последующим синтезом в синовиальной оболочке большого количества ревматоидного фактора.

Ревматоидный фактор представляет собой антитела, относящиеся к иммуноглобулинам классов М, G и А, направленные против Fc-фрагмента IgG. В рутинных ревматических тестах выявляют ревматоидный фактор, относящийся к классу IgM. Ревматоидный фактор не является специфическим признаком РА, его присутствие зарегистрировано и при других хронических и аутоиммунных заболеваниях, например, при СКВ. Иногда ревматоидный фактор выявляется у здо-

ровых лиц. Однако персистенция ревматоидного фактора может быть начальным признаком развития РА. Кроме того, наличие ревматоидного фактора является одним из плохих прогностических признаков. У больных РА могут выявляться и другие антитела, например антиперинуклеарный фактор, антикератин, анти-РА 33, антитела.

В синовиальной жидкости пораженных суставов обнаруживается высокое содержание иммунных комплексов, в состав которых входит ревматоидный фактор. Эти иммунные комплексы активируют систему комплемента, что приводит к привлечению нейтрофилов, активации фагоцитоза, выделению протеолитических ферментов, простаноидов, свободных радикалов, кислорода, лейкотриенов. В конечном итоге все это приводит к повреждению хряща.

В последующем разрушение хряща поддерживает аутосенсibilизацию к коллагену, а продукция ревматоидного фактора (антиглобулина) — аутосенсibilизацию к собственному IgG. В итоге перманентная иммунная атака по отношению к суставным тканям приводит к деструкции сустава, его деформации и инвалидизации больного.

Синовиальная оболочка состоит из двух типов клеток: мукоидных (мукоцитов) и фагоцитарных. Оба типа клеток представляют собой барьер для сывороточных белков и служат для удаления нежелательного материала (разрушенных тканей и др.). Самым начальным проявлением РА является васкулит — воспаление мелких кровеносных сосудов внутрисуставных тканей, которое сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, развитием отека синовиальной оболочки, клеточной инфильтрацией — вначале полиморфонуклеарными лейкоцитами, а затем Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. Воспаленная синовиальная оболочка гипертрофируется (за счет пролиферации синовиоцитов под влиянием цитокинов) и формирует грануляционную ткань (паннус), которая покрывает поверхность суставного хряща. Ферменты, которые высвобождаются местно из инфильтрирующих макрофагов, нейтрофилов эрозируют хрящ и кость. Лимфоидные клетки, инфильтрирующие синовиальную оболочку, иногда образуют скопления — лимфоидные фолликулы. Паннус содержит макрофаги, Т-лимфоциты, плазматические клетки. Иммунные комплексы, находящиеся в синовиальной жидкости, содержат ревматоидный фактор, компоненты комплемента; кроме того, в синовиальной жидкости присутствуют нейтрофилы, ферменты, цитокины. На рис. 22 суммированы патологические изменения в суставе при ревматоидном артрите.

Некоторые ученые выделяют в иммунопатогенезе изменений в суставах пять фаз.

Первая фаза — неизвестный этиологический агент проникает в

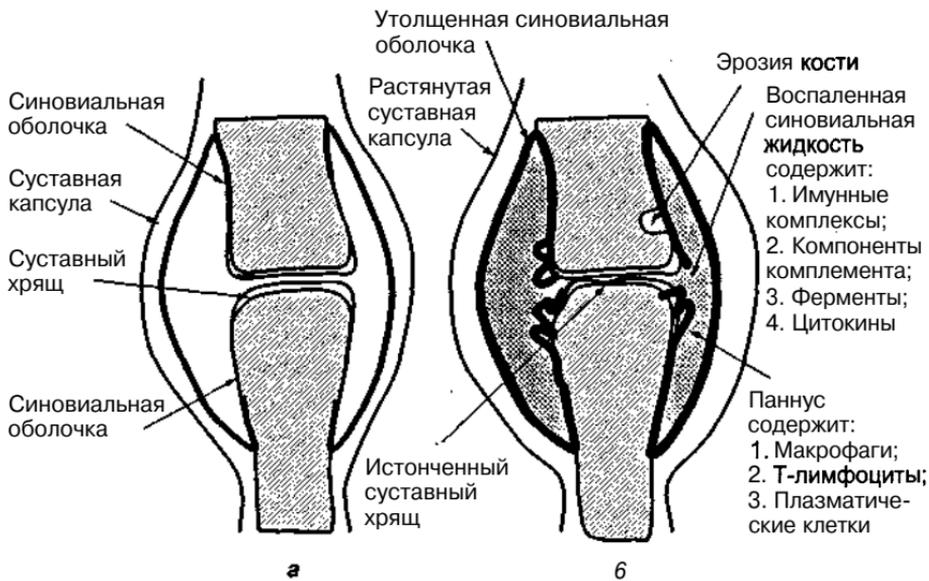


Рис. 22. Схематическое изображение нормального сустава (а) и измененного в результате ревматоидного артрита (б).

сустав, вероятнее всего через кровоток. Появляется гиперемия и отек субсиновиальной ткани. С кровью доставляются сенсibilизированные лимфоциты, начинается периваскулярная инфильтрация синовиальной ткани воспалительными клетками, синтез и секреция цитокинов.

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

- а) простагландины;
- б) коллагеназу;
- в) активатор плазминогена;
- г) синовиальный активатор, стимулирующий выброс активатора плазминогена из синовиальных фибробластов.

Происходит ангиогенез кровеносных и лимфатических сосудов.

Третья фаза — лимфоидная. Приток и пролиферация лимфоцитов приводят к образованию лимфоидных фолликулов. Плазматические клетки синтезируют и секретируют Ig, в том числе ревматоидный фактор. Си-

новальная жидкость содержит иммунные комплексы, ревматоидный фактор и протеолитические ферменты. Иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами.

Четвертая фаза — агрессивная. Фибробласты пролиферируют, суставной хрящ деградирует, клетки выстилки синовиальной оболочки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты выбрасывают протеолитические ферменты. Происходит врастание ревматоидного паннуса, который представляет собой пролиферирующую синовиальную ткань, приобретающую способность к инвазивному росту и разрушению суставного хряща за счет нейтральных протеиназ, коллагеназ и эластаз, ферментов, которые продуцируются клетками, инфильтрирующими синовиальную ткань.

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

Иммуно-лабораторная диагностика. Наиболее важным иммуно-лабораторным признаком, выявляющимся приблизительно у 70% больных является ревматоидный фактор (РФ), который представляет собой аутоантитела к Fc-фрагменту Ig G. Вместе с тем РФ не является специфическим для РА, он обнаруживается у больных многими хроническими инфекциями и у небольшого процента здоровых лиц. При РА в 3—60% случаев могут образовываться аутоантитела и к Fab-фрагментам иммуноглобулинов. Они представлены в основном Ig G и могут фиксироваться на аутологических эритроцитах, вызывая их повреждение. Антиядерный фактор и антитела к коллагену выявляются у 10—30 % больных, первый чаще в синовиальной жидкости. Полагают, что коллаген становится иммуногенным при переходе из нерастворимой формы в растворимую (аутоантиген). Иммунные комплексы при РА обнаруживаются в 48—87% случаев; в их составе определяется IgG, IgM, комплемент и альфа-2-макроглобулин. В сыворотке крови чаще обнаруживаются мелкие ИК, слабо активирующие комплемент, а в синовиальной жидкости — крупные, хорошо активирующие. Мелкие иммунные комплексы могут определять в организме развитие ситуаций, свойственных сывороточной болезни. При РА они обуславливают развитие артериита, реже — полисерозита и, вероятно, легочных осложнений. Отложения их удается обнаружить в стенках сосудов.

Иммунные комплексы, формируемые в синовиальной жидкости из

IgG и РФ, активируют комплемент и поглощаются фагоцитами синовиальной жидкости и синовиальной оболочки — А-клетками. Эти клетки после фагоцитоза содержат значительное количество включений округлой формы и напоминают тутовые ягоды — Ра-клетки —рагоциты.

В табл. 21 суммированы в сравнительном плане некоторые лабораторные признаки ревматоидного артрита и системной красной волчанки.

Таблица 21. Дифференциально-диагностические лабораторные признаки ревматоидного артрита и системной красной волчанки

Признаки	РА	СКВ
<i>Ревматоидный фактор</i> титры	Положительный у 70% Высокие	Положительный у 30% Низкие
<i>Антинуклеарные антитела:</i> класс титры частота выявления у больных	IgM низкие 40%	IgG Высокие 95%
<i>Анти-ДНК-антитела</i> частота выявления у больных	< 10%	70—85 %
<i>Уровень С3+С4 компонентов комплемента</i>	Нормальный или повышенный	Пониженный или нормальный
<i>С-реактивный белок</i>	Повышен	Нормальный
<i>Реакция Вассермана</i>	Отрицательная	Может быть положительной
<i>Уровень IgG в сыворотке крови</i>	Обычно нормальный	Часто повышенный

Лечение должно быть направлено на решение основных задач: 1) улучшение и поддержание функции суставов за счет снижения воспалительного процесса в синовиальной оболочке; 2) предотвращение или существенное уменьшение скорости прогрессирования структурного повреждения сустава.

Традиционные подходы к лечению при ревматоидном артрите

1. Уменьшение боли:

1. Анальгетики;
2. Постельный режим (только в острой фазе);
3. Иммобилизация сустава.

И. Подавление воспалительного процесса в синовиальной оболочке, предотвращение или уменьшение деструкции сустава:

1. Антиревматические препараты, модифицирующие симптомы заболевания (**symptom-modifying antireumatic drugs**): а) нестероидные противовоспалительные препараты; б) кортикостероиды (в том числе в сустав);

2. Медленнодействующие антиревматические препараты (**slower-acting drugs**) — препараты "второй" линии: а) антималярийные; б) препараты золота; в) D-пеницилламин; г) салазопирин; д) метотрексат; е) антимаболиты; ж) цитотоксические препараты; з) циклоспорин А (сандиммун-неорал);

3. Иммобилизация суставов, особенно коленного и лучезапястного.

III. *Предотвращение деформации сустава:*

1. Физические упражнения;

2. Физиотерапия.

IV. *Реабилитация:*

1. Физиотерапия;

2. Изменение профессии;

3. Адаптация к новым условиям жизни;

4. При необходимости — хирургическая терапия (синовэктомия или замена сустава).

Из лекарственных средств, применяющихся при ревматоидном артрите, следовало бы выделить, как наиболее важные препараты второй линии — медленнодействующие антиревматические препараты. Среди них особое место занимает циклоспорин А (сандимун-неорал), один из современных иммуносупрессивных препаратов, пришедший в клинику аутоиммунных заболеваний из трансплантологии, где он оказался высокоэффективным при острых кризах отторжения пересаженных органов.

В последние годы все большее внимание привлекает идея раннего назначения препаратов второй линии, или медленнодействующих антиревматических препаратов. Особенно это касается случаев наличия прогностически неблагоприятных признаков в течении РА у конкретного больного. Кроме того, все чаще появляются сообщения об эффективном применении комбинации таких препаратов как, например, антималярийных и метотрексата, циклоспорина А и метотрексата. Идея использования при РА комбинации указанных препаратов также пришла из трансплантологии, где впервые применили трехкомпонентную терапию отторжения: кортикостероиды, азатиоприн и циклоспорин А.

Ниже приведены рекомендации к назначению препаратов второй линии.

Современные рекомендации к назначению медленнодействующих антиревматических препаратов

1. Раннее назначение препаратов, особенно при наличии плохих прогностических признаков;

2. Непрерывное использование различных препаратов этой группы;

3. Регулярный мониторинг за состоянием больных с целью своевременного выявления прогрессирования заболевания;

4. Соответствующее изменение в терапии медленнодействующими препаратами при выявлении признаков прогрессирования заболевания ("потолок" эффективности препарата).

5. Использование комбинации медленнодействующих антиревматических препаратов.

6. Использование анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве дополнительной (адьювантной) терапии, а не в качестве терапии первой линии.

Последствия РА часто недооцениваются. К сожалению, очень часто побочные эффекты от предполагаемого лечения рассматриваются как более тяжелые, чем "побочные эффекты" нелеченного РА. В последние годы рекомендуются новые подходы к терапии больных РА, включающие раннее и более агрессивное лечение, применение новых препаратов, их комбинаций. Все это должно помочь адекватному контролю за воспалительным процессом, предотвращению ранней деструкции суставов, повышению качества и удлинению срока жизни больных. Возможные побочные эффекты и затраты от лечения, имеющиеся на одной чаше весов, всегда должны быть уравновешены побочными эффектами и недооцененными затратами, которые дает плохое, неэффективное лечение больных РА.

В настоящее время многие авторы считают, что раннее агрессивное лечение больных способно приостановить развитие заболевания и контролировать его дальнейшее прогрессирующее развитие. Еще несколько лет назад больные РА в течение первого года от начала заболевания не получали агрессивную терапию. К сожалению, за это время у многих больных процесс стремительно развивался и в дальнейшем течение заболевания невозможно было взять под контроль. Кроме того, в последние годы доказано, что традиционные медленнодействующие антиревматические препараты, используемые каждый в отдельности, у 50% больных не давали эффекта в течение года от начала применения и должны были быть отменены по этой причине, либо по причине развития побочных эффектов. Все это обуславливает необходимость решения следующих задач: 1) разработки показаний к раннему назначению препаратов второй линии; 2) поиска новых медленнодействующих антиревматических препаратов; 3) изучения эффективности комбинированного назначения препаратов второй линии.

Имеются данные о высокой терапевтической эффективности при РА комбинированного применения метотрексата и циклоспорина А.

Применение метотрексата. Механизм действия метотрексата характеризуется снижением активности фермента дегидрофолатредуктазы, подавлением продукции ИЛ-1 и метаболизма арахидоновой кислоты.

При назначении метотрексата были выявлены следующие эффекты: 1) снижение пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток; 2) подавление миграции лимфоцитов в воспаленную синовиальную оболочку; 3) подавление хемотаксиса нейтрофилов, их протеолитической активности, способности продуцировать лейкотриен В4 и генерировать супероксидные радикалы; 4) снижение спонтанной продукции ревматоидного фактора циркулирующими В-лимфоцитами.

Применение циклоспорина А (сандиммуна-неорала). Вследствие ши-

роких перспектив использования циклоспорина А (сандиммуна-неорала) в клинике аутоиммунных заболеваний ниже приводится опыт применения этого препарата в терапии больных РА, сформулированный в рекомендациях 2-го Международного консенсуса по применению циклоспорина А (1995).

Применение циклоспорина А в клинике аутоиммунных заболеваний

I. Эффективность препарата доказана при:

- 1) нефротическом синдроме;
- 2) псориазе;
- 3) атопическом дерматите;
- 4) ревматоидном артрите;
- 5) увеите;
- 6) апластической анемии.

II. Проводятся испытания при:

- 1) инсулинозависимом сахарном диабете;
- 2) воспалительных заболеваниях кишок;
- 3) первичном билиарном циррозе.

III. Получена эффективность, однако нет публикаций контролируемых исследований при:

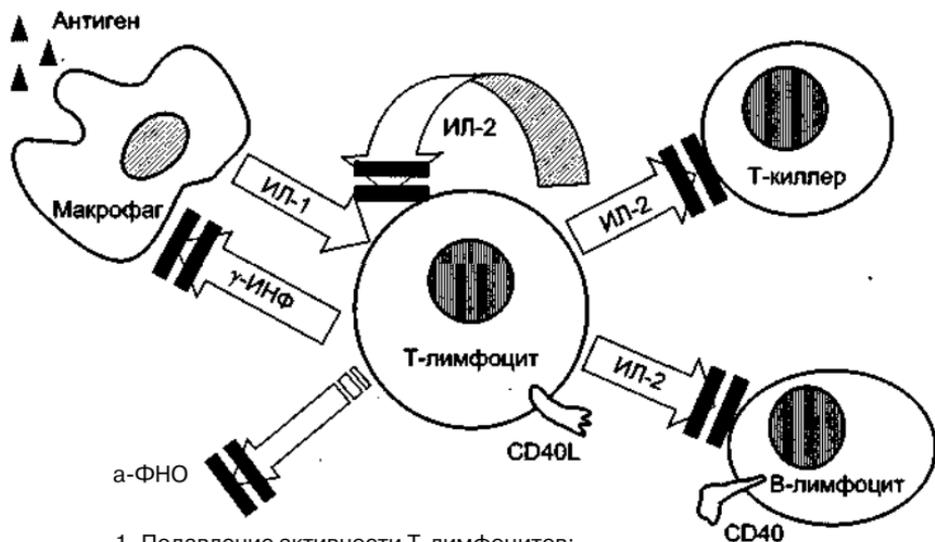
- 1) тяжелой миастении;
- 2) полимиозите;
- 3) псориатическом артрите;
- 4) гангренозной пиодермии;
- 5) системной красной волчанке;
- 6) ювенильном хроническом артрите;
- 7) эрозивном плоском лишае слизистой оболочки полости рта.

Механизм действия циклоспорина А. Циклоспорин А представляет собой полипептид, который состоит из аминокислотных остатков, выделенных из грибов *Tolypocladium inflatum* и *Cyldirocarpon lucidum*. Препарат обладает способностью специфически подавлять начальные этапы активации Т-клеток, что приводит к снижению продукции цитокинов. Циклоспорин А связывается со специфическим внутриклеточным белком — циклофиллином. Образовавшийся комплекс циклоспорин + циклофиллин присоединяется к кальций- и кальмодулин-зависимой серин-треонин-протеин фосфатазе, получившей название кальцинейрина и блокирует ее фосфатазную активность. Во время активации Т-клетки в нормальных условиях эта фосфатаза позволяет транслоцировать нуклеарный фактор активации Т-клетки (NF-A) в ядро. Этот фактор (NF-A) стимулирует транскрипцию и продукцию мРНК для ИЛ-2, который, как известно, является ростовым фактором для всех клеток, участвующих в иммунном ответе. Таким образом, самым главным эффектом циклоспорина оказалась его способность подавлять продукцию интерлейкина-2 Т-лимфоцитами.

Кроме того, в последние годы показано, что под влиянием циклоспорина А подавляется продукция ИЛ-3, ИЛ-4, ГМ-КСФ, альфа-ФНО и гамма-интерферона. По данным литературы, циклоспорин подавляет также экспрессию CD40-лиганда на Т-лимфоцитах. Это означает, что при стимуляции пролиферации и дифференцировки В-клетки под влиянием Т-лимфоцитов не произойдет передачи костимуляционного сигнала со стороны Т-лимфоцитов и таким образом будет нарушен гуморальный иммунный ответ. На схеме 12 приведен механизм действия циклоспорина.

Схема 12

Механизм действия циклоспорина



1. Подавление активности Т-лимфоцитов;
2. Снижение активности Т-киллеров;
3. Подавление продукции противовоспалительных цитокинов;
4. Снижение продукции антител

Показания к назначению циклоспорина А (сандиммуна-неорала):

1) высокая активность процесса, особенно в течение первого года развития РА; 2) раннее активное течение и тяжелая форма РА; 3) внесуставные проявления РА.

Выделяют демографические, клинические, лабораторные, иммунологические, иммуногенетические и рентгенографические критерии прогноза тяжелого течения РА.

Прогностические признаки тяжелого течения РА:

1. Пожилой возраст, женский пол;
2. Раннее вовлечение в процесс большого количества суставов;

3. Высокие показатели С-реактивного белка и СОЭ;
4. Высокие титры ревматоидного фактора;
5. Раннее развитие эрозивного поражения костной ткани;
6. Наличие у больного HLA — DR4 антигена.

Не все авторы разделяют мнение о высокой прогностической ценности определения HLA-фенотипа. Между тем, у HLA-DR4-положительных больных чаще развиваются внесуставные проявления РА, выявляются ревматоидные узелки, ревматоидный сывороточный фактор и они чаще подвергаются хирургическому лечению. Кроме того, у больных с синдромом Фелти (спленомегалия, нейтропения), который описан у больных с тяжелым течением РА, достоверно чаще (в 90% случаев) выявляется HLA-DR4 антиген (есть данные о высокой частоте HLA-DQ 7 у больных с РА).

Противопоказания к назначению циклоспорина А (сандиммуна-неорала): 1) наличие опухоли в настоящем или в прошлом (за исключением базальноклеточной карциномы); 2) не поддающаяся контролю артериальная гипертензия; 3) нарушения функции почек (перед началом лечения необходимо получить 2—3 нормальных значения уровня креатинина); 4) иммунодефицит и нейтропения (за исключением селективного дефицита IgA); 5) лейкопения или тромбоцитопения (если это не синдром Фелти); 6) нарушение функции печени.

Алгоритм лечения циклоспорином А (сандиммуном-неоралом)

1. Стартовая доза 2,5—3,5 мг/кг массы тела в день.

Доза распределяется на два приема (допускается прием всей дозы разово).
N.B.! не ждите {не обещайте} немедленного клинического эффекта!

2. Титрование индивидуальной адекватно-эффективной дозы:

Через 4—8 недель от начала лечения повышение дозы до 5 мг/кг/день.

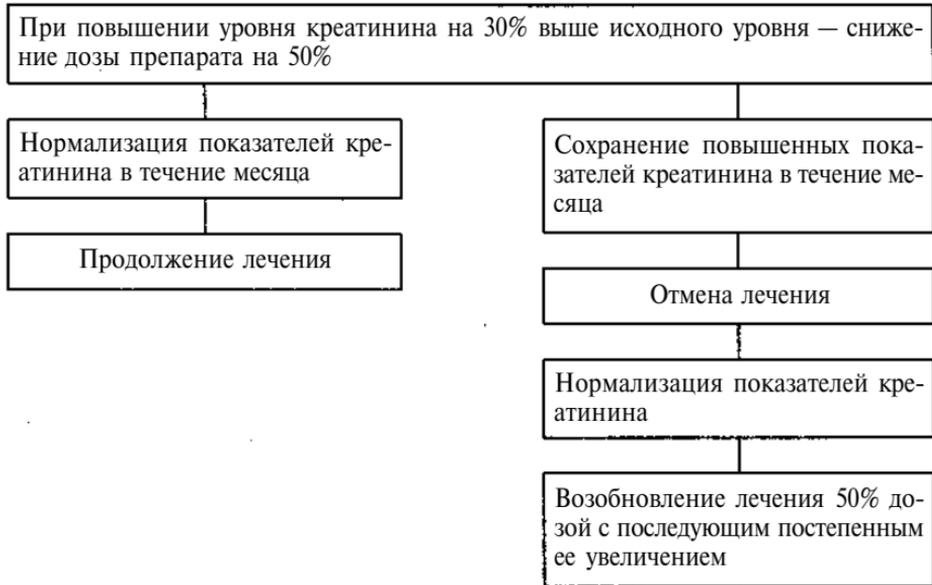
Повышать дозу следует постепенно из расчета 0,5—1,0 мг/кг/день с интервалом 1—2 месяца. При достижении эффективной, максимально переносимой дозы, но не превышающей 5 мг/кг/день, и стабильном состоянии больного в течение 3 месяцев дозу препарата снижают из расчета 0,5 мг/кг/день с интервалом 1—2 месяца.

3. Отмена препарата.

Если прием препарата в максимально переносимой дозе (5 мг/кг/день) в течение 3 месяцев не дает выраженного клинического эффекта (или дает частичный эффект), препарат должен быть отменен (либо обсуждается вопрос о совместимости его применения с другим препаратом второй линии).

4. Контроль за нефротоксичностью препарата.

Определение уровня креатинина каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев заболевания. Далее — ежемесячно.



Н.В.! При повышении уровня креатинина на 30% выше исходного уровня — снижение дозы препарата на 50%.

Факторы риска, способствующие проявлению побочных эффектов циклоспорина А (сандиммуна-неорала):

1. Возраст старше 60 лет;
2. Не поддающаяся контролю артериальная гипертензия;
3. Применение противоэпилептических препаратов;
4. Использование кетоконазола, флюконазола, триметоприма, эритромицина, верапамила, дилтиазема;
5. Использование **алкилирующих** препаратов, например, циклофосфамида;
6. Использование любых экспериментальных препаратов в течение 3 месяцев до начала лечения;
7. Предопухолевые состояния, например, лейкоплакия, моноклональная парапротеинемия, миелодиспластический синдром;
8. Острое инфекционное заболевание, которое может потребовать временного перерыва в лечении;
9. Беременность и лактация.

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

Идея пересадки органов была продиктована перспективой замены больного органа здоровым. Впервые в мире трансплантация органа (почки) была проведена профессором Ю. Вороным в 1935 г. в Харькове (вернее, им была осуществлена подсадка донорской почки на бедерные сосуды женщины, отравившейся сулемой).

Существуют следующие виды трансплантации:

- 1) *ауто*трансплантация — пересадка собственных тканей;
- 2) *алло*трансплантация — пересадка органов и тканей в пределах одного и того же биологического вида;
- 3) *ксено*трансплантация — пересадка органов и тканей в пределах разных биологических видов;
- 4) *изот*трансплантация — пересадка между идентичными близнецами или между генетически идентичными животными.

Субъект, которому пересаживают трансплантат, является реципиентом, а тот, от которого забирают орган или ткань — донором.

Впервые на Украине регулярные пересадки аллогенной почки начались в 1973 г. в Институте урологии и нефрологии АМН Украины под руководством проф. В. Г. Карпенко. В последующем эту работу возглавил проф. Е. Я. Баран.

22.1. СЕЛЕКЦИЯ ПАРЫ ДОНОР — РЕЦИПИЕНТ

В связи с тем, что клетки донора несут на своей поверхности антигены, которые отличаются от антигенов реципиента, иммунная система последнего развивает иммунный ответ на трансплантат. В результате формируется *реакция отторжения трансплантата*.

Способом, который в большей или меньшей мере уменьшает реакцию отторжения, является селекция (подбор) пары донор — реципиент по антигенам гистосовместимости, которые у человека объединены в систему HLA (Human leucocyte antigens). Они также получили название трансплантационных антигенов (см. соответствующий раздел).

В практике трансплантационной иммунологии в Украине типирование, т. е. определение фенотипа HLA донора и реципиента, проводится чаще всего по антигенам локусов A, B, C, DR. На практике необходимо узнать, насколько донор отличается от реципиента по системе HLA. Селекция и предполагает подбор наиболее совместимых донора и реципиента.

Для оценки степени гистосовместимости был предложен индекс

гистосовместимости. При одном идентичном у реципиента и донора антигене системы HLA индекс гистосовместимости составляет 25%, при двух 50%, при трех — 75%, при четырех — 100%. При этом оценивают степень гистосовместимости по антигенам так называемых классических локусов HLA.

Некоторые антигены системы HLA подобны по строению (последовательность аминокислотных остатков имеет определенную степень гомологии). Наличие таких подобных антигенов у донора может повысить степень гистосовместимости.

Существует несколько групп, подобных по строению HLA-антигенов, которые получили название перекрестно реагирующих:

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

по локусу В— В5, 35; В7, 22, 27; В8, 14; В13, 40; В15, 17; В38, 39; В12, 21.

Основываясь на этих особенностях HLA, можно улучшить результаты подбора донорского трансплантата по HLA. Установлено, что наличие у донора антигенов системы HLA с сильными перекрестными реакциями повышает индекс гистосовместимости на 20%, с менее сильными — на 10%.

Собственно селекция преследует подбор такой пары донор — реципиент, в которой донор наименьшим образом отличается от реципиента по антигенам системы HLA.

С целью выявления HLA-фенотипа проводится типирование лимфоцитов периферической крови донора и реципиента.

Для типирования лимфоцитов по антигенам I класса (HLA-A, В, С) используют *лимфоцитотоксический тест в микромодификации Пауля Терасаки*. Ингредиентами являются анти-HLA активные сыворотки, которые составляют типизирующую панель, лимфоциты периферической крови субъекта, нормальная кроличья сыворотка (в качестве источника комплемента).

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

Предсуществующие антитела. Согласно общеизвестному правилу, пересадка аллогенного органа категорически запрещена при наличии у реципиента пред существующих антител к антигенам системы HLA донора. Предсуществующие антитела продуцируются вследствие сенсибилизации реципиента антигенами лимфоцитов периферической

крови. Вообще предсуществующие антитела можно выявить приблизительно у трети человеческой популяции как результат переливания крови либо беременности. По своему действию они в основном являются лимфоцитотоксическими антителами.

Предсуществующие антитела, специфические к лимфоцитам конкретного донора, выявляют в обычном лимфоцитотоксическом тесте (лимфоциты донора и сыворотка реципиента). Реакция в таком исполнении получила название *перекрестной пробы*, или *cross-match* (кросс матч). Предсуществующие антитела являются фактором риска сверхострого (и в какой-то мере, острого) отторжения трансплантата и учитываются как негативный прогностический показатель.

Активность предсуществующих антител в перекрестной пробе обозначается цитотоксическим индексом, %. Традиционно учитывается цитотоксический индекс $> 5\%$, что означает 5 погибших лимфоцитов на 100 лимфоцитов в поле зрения.

Выявление неспецифической цитотоксичности (т. е. цитотоксичности не к лимфоцитам донора, а к набору лимфоцитов от разных лиц) не является прямым противопоказанием к пересадке, однако учитывается как негативный прогностический признак и требует тщательного наблюдения за реципиентом после трансплантации. Высокий процент положительных проб (более 25%) свидетельствует о массивной сенсибилизации потенциального реципиента. В данном случае следуют общеизвестному правилу: реципиенту с широким спектром предсуществующих антител необходимо подыскать такого донора, к лимфоцитам которого у данного реципиента не выявлялись бы специфические предсуществующие антитела. При этом степень гистосовместимости по **HLA** между донором и реципиентом можно не учитывать. Это следует понимать так, что несовместимость пары донор — реципиент в данном случае менее опасна, чем риск сверхострого криза отторжения, обусловленного высоким уровнем предсуществующих антител.

Таким образом, селекция пары донор-реципиент, кроме подбора по **HLA**-антигенам, предусматривает определение степени специфической и неспецифической пресенсибилизации реципиента к антигенам **системы HLA** донора.

Однако, возможны (и нередко) случаи отторжения трансплантата при отрицательной кросс матч, и, наоборот, при положительной кросс матч не всегда развивается острое отторжение трансплантата.

Первое исключение можно объяснить следующим обстоятельством:

1) **лимфоцитотоксический** тест, с помощью которого производится **перекрестная** проба, недостаточно чувствительный и дает ложноотрицательные результаты; 2) сенсибилизация реципиента сопровождается синтезом не активирующих систему комплемента антител, и поэтому

они не могут быть выявлены в комплементзависимой реакции (в лимфоцитотоксическом тесте), однако в организме реципиента способны оказать разрушительное действие на трансплантат; 3) сенсibilизация осуществляется с помощью иных антигенов (органных, а не HLA).

Второе исключение, т. е. положительные результаты пересадки аллогенного органа при положительной кросс-матч, можно объяснить существованием двух видов предсуществующих антител: против молекул I класса (антигенов HLA-A, B, C) и II класса (антигенов HLA-DR, DP, DQ). Как известно, молекулы I класса системы HLA экспрессированы на всех клетках организма, следовательно и в аллотрансплантате, в том числе на так называемых лейкоцитах-пассажирах¹ донорского происхождения. Высокие титры предсуществующих антител к HLA-A, B, C детерминантам всегда осуществляют цитотоксический эффект по механизму комплементзависимого лизиса, т. е. такие предсуществующие антитела агрессивны и разрушают трансплантат. Обычно они определяются при температуре 37 °С в лимфоцитотоксическом тесте с Т-лимфоцитами, на которых представлены молекулы I класса, и называются **тепловыми анти-Т-антителами**.

Антитела, направленные против молекул II класса главного комплекса гистосовместимости, не являются цитотоксическими. Их рассматривают как блокирующие антитела, которые экранируют (покрывают) DR-антигены на клетках трансплантата, предотвращая иммунологическое распознавание. Эти предсуществующие антитела определяются при температуре 8—10 °С в лимфоцитотоксическом тесте с В-лимфоцитами, на которых представлены молекулы II класса системы HLA и называются **Холодовыми анти-В-антителами**.

Таким образом, перекрестную пробу необходимо проводить параллельно со взвесями лимфоцитов, обогащенных Т- и В-клетками при разных температурах согласно двум видам предсуществующих антител: Холодовых и тепловых. Следует еще раз подчеркнуть, что именно холодовые анти-В-антитела, которые направлены к DR-антигенам, обеспечивают **феномен усиления выживания трансплантата**, характеризующийся большей продолжительностью выживания пересаженного органа. Тепловые же анти-Т-антитела направлены к HLA-A, B, C антигенам и оказывают на клетки трансплантата цитотоксический эффект, приводя к сверхострому отторжению.

Для более тщательной селекции пары донор — реципиент необходимо выявить пресенсibilизацию реципиента к антигенам донора, которые не относятся к HLA-системе, в особенности к антигенам клеток эн-

¹ Лейкоциты-пассажиры — клетки, оставшиеся в трансплантате после его изъятия из организма донора

дотелия сосудов. Наличие у реципиента антиэндотелиальных антител часто является причиной сверхострого либо ускоренного криза отторжения. Именно поэтому целесообразно выявление таких антител до пересадки. Для этой цели используется специальная панель типизирующих сывороток. Опасность, связанная с наличием антител против эндотелия сосудов аллогенной почки, обусловлена тем, что антигены сосудистого эндотелия, которые не относятся к HLA-системе, специфичны, высокоиммуногенны и способны индуцировать реакцию отторжения.

В рамках селекции пары донор — реципиент также исследуют исходный иммунный статус реципиента, который, как правило, влияет на течение посттрансплантационного периода. Для полной характеристики исходного иммунного статуса в обязательном порядке проводится иммунограмма.

Из показателей системного иммунитета существенное значение имеет абсолютное количество Т-хелперов и Т-супрессоров/киллеров, а также их количественное соотношение — *показатель ИРИ* (иммунорегуляторный индекс).

Итак, для селекции пары донор-реципиент необходимо определить:

1. Степень гистосовместимости, т. е. HLA-фенотип донора и реципиента;
2. Разнотемпературные предсуществующие антитела у реципиента к антигенам системы HLA донора (анти-Т и анти-В антитела);
3. Антиэндотелиальные антитела у реципиента к антигенам донора;
4. Исходный иммунный статус реципиента.

22.2. МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Как указывалось выше, аллотрансплантат, наделенный чужеродными антигенными структурами, инициирует у реципиента иммунный ответ. В результате этого развивается реакция **отторжения**, которая в клинике именуется **кризом отторжения**.

Согласно клинической картине криза отторжения была предложена его классификация, которой соответствуют определенные иммунологические особенности.

Различают отторжение:

- 1) *сверхстрое*, которое развивается немедленно после подключения трансплантата к кровотоку реципиента;
- 2) *острое*, развивающееся в течение первых трех недель после трансплантации;
- 3) *хроническое*, наблюдающееся через несколько месяцев либо лет.

Механизм сверхострого отторжения обусловлен пресенсибилизацией

реципиента к антигенам системы HLA донора, т. е. связан с наличием у реципиента предрасполагающих антител. Как уже отмечалось, материальным субстратом пресенсибилизации являются антигены системы HLA, которые индуцируют у реципиента гуморальный иммунный ответ еще до трансплантации вследствие гемотрансфузий, беременности либо лечения программным гемодиализом. Функция аллогенной почки (выделение мочи) при немедленном кризе отторжения прекращается в первые минуты или часы после пересадки. Доказательством того, что предрасполагающие антитела являются причиной сверхострого криза отторжения, есть факт их исчезновения из периферического кровообращения реципиента сразу же после подключения трансплантата к кровотоку. Эти антитела фиксируются в пересаженной почке, о чем свидетельствуют результаты иммунофлюоресценции и электронной микроскопии.

При сверхостром кризе отторжения предрасполагающие антитела повреждают трансплантат либо вследствие их непосредственного влияния, прежде всего на эндотелий капилляров почечного клубочка по механизму комплементзависимого лизиса, либо в связи с развитием иммунного воспаления при участии системы комплемента, сопровождающегося гемокоагуляционными нарушениями. При этом комплекс антиген — антитело, который образуется при фиксации антител на антигенных детерминантах клеток аллогенной почки, активирует комплемент, результатом чего является агрессивное действие по отношению к клеткам капилляров почечных клубочков. Развивается иммунное воспаление, которое включает механизмы гемокоагуляции, что приводит к отложению фибрина и образованию тромбов в сосудах трансплантата. Нарушение кровотока в трансплантате приводит к отторжению — конечному результату иммунного конфликта.

Механизм острого отторжения. В патогенезе острого криза отторжения, возникающего вследствие недостаточной иммуносупрессивной терапии, основная роль принадлежит клеточному звену иммунитета, хотя категорически отрицать участие гуморальных реакций нельзя; Патогенез острого криза отторжения основан на принципе иммунологического распознавания "чужого". Начальный этап этого механизма — стадия распознавания чужеродного антигена, а конечный — взаимодействие клетки-эффектора, в данном случае, CD8+ Т-клетки (сенсibilизированного цитотоксического лимфоцита), с клеткой-мишенью и осуществление киллингового эффекта.

Иммунологическое распознавание антигена системы HLA донора происходит двумя путями: прямым и непрямым.

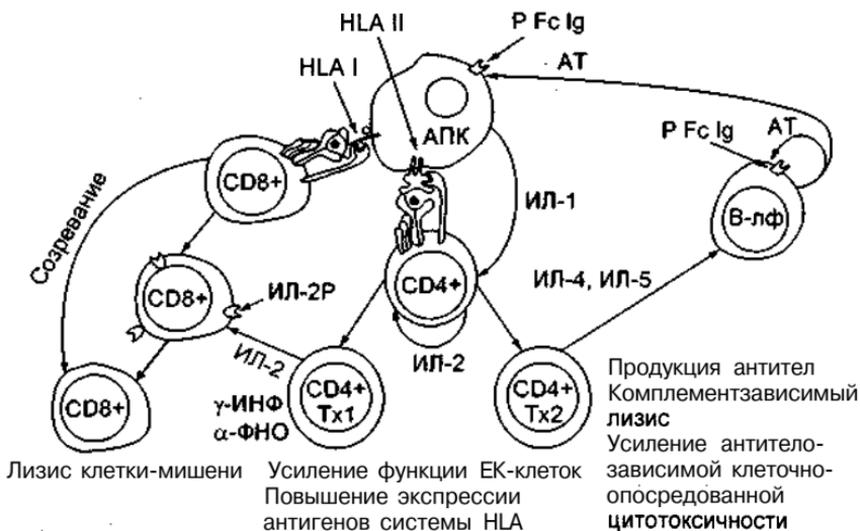
Прямое распознавание основано на том, что антигены донора в виде

пептидов представляются для распознавания Т-лимфоцитам реципиента антигенпредставляющими клетками самого донора. Как правило, ими являются так называемые "лейкоциты-пассажиры", имеющие фенотип дендритических клеток. Это лейкоциты, которые остались в донорской почке после ее изъятия из организма донора. Последние, как известно, несут молекулы HLA и I и II класса. Таким образом, создаются условия для стимуляции как Т-хелперов (CD4+ клеток), так и Т-киллеров (CD8+ клеток) лимфоцитов реципиента. Распознавание пептидов, представленных молекулами HLA II класса антигенпредставляющих клеток донора, осуществляется антигенраспознающим рецептором Т-хелпера реципиента. Распознавание донорских антигенов, представленных молекулами HLA I класса, экспрессированных на лимфоцитах-пассажирах, осуществляется антигенраспознающим рецептором Т-киллеров (CD8+ клеток) реципиента. Стимуляция этих лимфоцитов реципиента инициирует созревание специфических Т-клеток, т. е. клеточный иммунный ответ с реализацией острого криза отторжения на 1-й неделе после пересадки. Стимуляция Т-лимфоцитов-хелперов реципиента способствует развитию как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Таким образом, прямое распознавание донорских антигенов основано на том, что антигенраспознающим Т-лимфоцитам реципиента "предлагаются" уже готовые антигенные детерминанты донора донорскими же антигенпредставляющими клетками. На схеме 13 схематически изображены механизмы, участвующие в отторжении аллотрансплантата при его прямом распознавании.

Непрямое распознавание антигенов донора основано на общебиологическом принципе: процессинг донорских антигенов и презентация пептидов осуществляются антигенпредставляющими клетками реципиента. В данном случае также инициируется как клеточный, так и гуморальный ответ на антигены донора, однако иммунная реакция развивается более медленно и острый криз отторжения наблюдается на 2-й, либо на 3-й неделе после пересадки.

Чрезвычайно важным является тот факт, что в зависимости от типа стимулированных Т-хелперов инициируется либо клеточный, либо гуморальный иммунный ответ. Как уже упоминалось, существует два типа хелперов. Первые (Т-хелперы 1-го типа) помогают предшественникам Т-лимфоцитов-киллеров дифференцироваться в сенсibiliзирванные Т-лимфоциты, а вторые (Т-хелперы 2-го типа) помогают В-клеткам дифференцироваться в плазмочиты. Данные морфологических исследований свидетельствуют, о том, что острый криз отторжения является результатом стимуляции, в основном, Т-хелперов 1-го типа, поскольку отторжение сопровождается клеточной иммунной реакцией.

Механизмы отторжения трансплантата



Примечание: АПК — донорская антигенпредставляющая клетка, имеющая фенотип дендритической клетки (лейкоцит-"пассажир"); P Fc Ig — рецептор к Fc фрагменту Ig; АТ — антитела; ИЛ-2Р — рецептор к ИЛ-2.

Так, в отторгнутых в результате острого криза отторжения почках имеются клеточные инфильтраты, которые сначала носят очаговый характер и представлены мононуклеарами (лимфоциты, клетки плазмочитарного ряда). Затем наступает тотальная инфильтрация в основном зрелыми лимфоцитами. Дальнейшая инфильтрация макрофагами, сегментоядерными клетками, свидетельствует о завершении процесса отторжения, о финале иммунного конфликта.

Механизм хронического отторжения. Развитие хронического отторжения трансплантата возможно через несколько месяцев или даже лет после пересадки аллогенного органа, чаще всего вследствие недостаточной иммунодепрессивной терапии. В патогенезе хронического отторжения трансплантата в основном принимают участие гуморальные антитела к антигенам системы HLA донора. Наблюдается корреляция между уровнем гуморальных антител и развитием изменений сосудов с их облитерацией. В отличие от острого криза отторжения, для которого характерна интенсивная клеточная инфильтрация трансплантата, при хроническом отторжении она выражена слабо, а в инфильтрате преобладают плазмочиты и наблюдается фиброз интерстициальной тка-

ни. От сверхострого хроническое отторжение трансплантата отличается отсутствием фибриновых тромбов в сосудах, несмотря на наличие антител. Объясняется это тем, что концентрация антител недостаточна для развития острой иммунной воспалительной реакции с образованием массивных фибриновых тромбов, как при сверхостром отторжении. Однако увеличение экскреции с мочой продуктов распада фибрина/фибриногена свидетельствует о том, что фибрин все же образуется, но сразу лизируется. Поэтому для хронического отторжения трансплантата характерно постепенное повреждение и облитерация просвета сосудов — артерий и артериол, а также клубочковых и канальцевых капилляров. Вялое течение хронического отторжения трансплантата и постепенное поражение сосудов сопровождается ухудшением функции трансплантата и замещением фиброзной тканью паренхимы почки.

22.3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ РЕЦИПИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Иммунологический мониторинг после пересадки аллогенного органа заключается в наблюдении за иммунной реактивностью реципиента с целью прогнозирования криза отторжения. Одним из наиболее эффективных методов решения этой задачи является *тонкоигольная аспирационная биопсия*, позволяющая достоверно судить о процессах *in situ*, т. е. в самом аллотрансплантате. Этот метод, по сравнению с обычной пункционной биопсией, малотравматичный и высокоинформативный. Метод тонкоигольной аспирационной биопсии с дальнейшим исследованием клеточного аспирата с помощью гистохимических либо иммунофлюоресцентных методов позволяет проследить в динамике за изменением клеточного инфильтрата согласно механизму развития криза отторжения. При этом представительство клеток может меняться от CD4, CD8 (Т-лимфоциты) и CD 19, CD 21 (В-лимфоциты) до инфильтрации аллотрансплантата макрофагами (CD 80) и сегментоядерными лейкоцитами, что свидетельствует о развитии необратимого острого криза отторжения.

Что касается показателей системного иммунитета, то на практике в процессе мониторинга прежде всего учитывается количественное соотношение CD4+ и CD8+ клеток, так называемый иммунорегуляторный индекс. Известно, что у здорового человека Т-хелперов в 2—3 раза больше, чем Т-супрессоров. Нормальная функция пересаженного органа наблюдается при приблизительно равном числе этих клеток, т. е. когда иммунорегуляторный индекс равен 1,0—1,3. Повышение иммунорегуляторного индекса является фактором риска криза

отторжения, а критическое снижение — фактором риска инфекционного осложнения. В обоих случаях изменение иммунорегуляторного индекса считают негативным прогностическим признаком.

При диагностике и прогнозировании криза отторжения важно исследование уровня ИЛ-2 в сыворотке крови. В процессе иммунологического распознавания и активации Т-лимфоцитов, приводящей к индукции цитотоксических (специфических) Т-киллеров, ведущая роль, как уже указывалось, отводится именно этому цитокину. Процесс активации Т-киллеров начинается с воздействия ИЛ-2 на специфические ИЛ-2-чувствительные рецепторы на поверхности покоящихся Т-клеток. Важное значение имеет также ИЛ-1 — цитокин, который продуцируется активированными макрофагами. Методы исследования продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, а также экспрессии рецепторов к ним перед пересадкой и в раннем посттрансплантационном периоде, являются высокоинформативными и позволяют прогнозировать в динамике активность иммунного ответа реципиента на HLA-антигены донора. Плохим прогностическим признаком является высокий уровень ИЛ-2 в сыворотке крови реципиента до пересадки органа.

При кризе отторжения аллогенной почки уровень ИЛ-2 повышается как в плазме, так и в моче реципиента. Существует мнение, что повышение уровня ИЛ-2 в моче коррелирует с активностью эффекторных цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров) в паренхиме трансплантата.

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

22.4. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

В современную схему предупреждения и лечения криза отторжения чаще всего входят: 1) азатиоприн (имуран) — антиметаболит белкового синтеза; 2) кортикостероиды — преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.; 3) циклоспорин А (сандиммун).

Азатиоприн (имуран) в основном угнетает клеточный ответ, подавляя индукцию иммунных Т-лимфоцитов-киллеров. Назначается в дозе 2—3 мг/кг массы тела в день.

Кортикостероиды оказывают влияние на иммунную систему реципиента, угнетая макрофаги, Т-лимфоциты, синтез комплемента и цитокинов. Это позволяет купировать острый криз отторжения в начале его развития. Наиболее широко используется *преднизолон*. Для профилактики острого криза отторжения сразу же после пересадки назначают 3—4 мг/кг массы тела в день до стабилизации клинического состояния реципиента; поддерживающая доза — 0,5 мг/кг. С целью

лечения острого криза отторжения стероиды назначают в очень высоких дозах: метилпреднизолон — до 1000 мг в сутки в течение 1—4 дней. Одним из механизмов иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов может быть торможение продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, а также снижение экспрессии продуктов главного комплекса гистосовместимости на мембране лимфоцитов (более подробно о механизмах действия глюкокортикоидов см. соответствующую главу).

Циклоспорин А открыл новую эру в трансплантации, которую так и назвали — "эра циклоспорина". Началась она с 1982 г. По данным Института трансплантологии и искусственных органов МЗ России, двухлетнее выживание аллогенной почки с применением циклоспорина наблюдалось в 71% случаев по сравнению с 49% — без него. Такой результат объясняется тем, что циклоспорин влияет непосредственно на Т-хелперы, ингибируя продукцию ими ИЛ-2 и, таким образом, препятствует созреванию специфических Т-киллеров (CD8+ клеток). Данный механизм действия препарата обуславливает успехи трансплантологии в период "эры циклоспорина" (более подробно о механизме действия циклоспорина изложено в главе "Ревматоидный артрит").

Средняя суточная доза циклоспорина — 5 мг/кг массы тела. Учитывая высокую нефро- и гепатотоксичность препарата, необходимо следить за его содержанием в периферической крови реципиента, что обеспечивает радиоиммунный метод с использованием наборов Cyclosporin RIA-kit. Доза циклоспорина в сосудистом русле должна быть в пределах 200—400 нг/мл, учитывая индивидуальное состояние больного в динамике. Применение циклоспорина должно сочетаться с применением других иммуносупрессивных препаратов (кортикостероиды, цитостатики и др.).

Для иммуносупрессивной терапии широко использовалась **антилимфоцитарная сыворотка** (АЛС), особенно ее глобулины — АЛГ, в связи с выраженным иммунодепрессивным влиянием. В настоящее время в центрах пересадки на Западе используют АТГ — **антиtimoцитарный глобулин**. Положительные результаты при лечении острого криза отторжения обусловлены тем, что антиtimoцитарные антитела оказывают комплементзависимое цитолитическое действие на Т-лимфоциты реципиента. В большинстве известных центров трансплантации применение АЛС и АТС было ограничено в связи с тем, что вследствие содержания белкового материала препараты вызывали тяжелые аллергические реакции. Кроме того, в эксперименте было установлено, что антилимфоцитарные сыворотки действуют на тимус — центральный орган иммунитета, вызывая его деструкцию. Это обязывает проявлять большую осторожность при использовании АЛС и АТС в трансплантологии.

В последнее время получен препарат **ОКТ-3**, представляющий собой моноклональные антитела против CD3-компонента антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов. Благодаря блокированию рецептора, Т-лимфоциты реципиента не распознают антигены донора и иммунный ответ не развивается. Возможен и другой механизм иммуносупрессивного влияния ОКТ-3, который реализуется благодаря комплексзависимому цитопатогенному влиянию специфических антител на Т-лимфоциты (более подробно об иммуносупрессорах см. главу "Иммунотропные препараты).

Все препараты, которые используются для иммуносупрессивной терапии, имеют свои недостатки. О токсичности циклоспорина уже было сказано выше. Необходимо помнить, что иммуносупрессивная терапия угнетает защитные иммунные реакции, углубляя состояние вторичного иммунодефицита, который чаще всего имеет место у больного еще до пересадки, что в результате приводит к инфекционным осложнениям (см. ниже).

Оценить достаточность (адекватность) иммуносупрессивной терапии можно с помощью использования в динамике некоторых иммунологических методик, обязательно опираясь на фон — исходный уровень иммунных показателей. Наиболее информативными методами являются: 1) определение количества Т-хелперов и Т-киллеров/супрессоров; 2) количественное соотношение этих клеток (иммунорегуляторный индекс), которое должно быть в пределах 1,0—1,3.

22.4.1. НЕАДЕКВАТНАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Что касается потенциальных реципиентов аллогенной почки, то уремия, которая постепенно развивается на фоне ХПН, оказывает на организм существенное иммуносупрессивное действие. Это сопровождается снижением количественных и функциональных показателей иммунитета. Возникшие изменения исчезают приблизительно через 6 месяцев после удачной трансплантации аллогенной почки, если нет никаких осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Однако состояние уремии до операции вследствие иммунодепрессивного действия пагубно влияет на противоинфекционный иммунитет, что приводит к развитию у реципиента различных инфекционных осложнений. Кроме того, сама иммуносупрессивная терапия снижает защитные реакции организма реципиента. Неадекватно интенсивная иммуносупрессивная терапия, как правило, приводит к манифестации инфекции. Поскольку симптоматика криза отторжения и инфекцион-

ных осложнений имеет сходство, возникает чрезвычайно важная задача дифференциальной диагностики этих состояний. Во всех случаях при диагностике криза отторжения и дифференциальной диагностике с инфекционными осложнениями необходимо проводить комплексное клинико-иммунологическое обследование.

Глава 23

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что иммунные механизмы играют в организме важную роль задолго до появления клинически определяемой опухоли и продолжают играть не менее важную роль после избавления от нее.

Этот постулат привел к тому, что до настоящего времени в медицинских и немедицинских кругах бытует мнение, согласно которому: 1) в организме опухолевого больного развивается тотальная иммуносупрессия; 2) опухолевому больному необходимо проводить иммунотерапию.

Однако в действительности все не так просто. Сейчас установлено, что: 1) тотальной иммуносупрессии у больных с опухолью нет; 2) иммунотерапия подчас дает обратный эффект, способствуя росту опухоли.

Как же разобраться в том громадном фактическом материале, который сегодня накоплен по иммуноонкологии?

Важный вклад в развитие иммуноонкологии в Украине внесли акад. Р. Е. Кавецкий, проф. Н. М. Бережная, Ю. А. Гриневич.

Выяснено, что опухоль формируется и растет под влиянием противоположно направленных, но не взаимоисключающих иммунных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного надзора с одной стороны, и пробластомными факторами, способствующими росту опухоли, — с другой.

Впервые на феномен сложного механизма взаимодействия опухоли и организма-хозяина обратил внимание американский ученый Прен в 1971 г.

В настоящее время различают четыре группы факторов, участвующих в развитии опухоли: 1) антибластомные; 2) имунорезистентности опухоли; 3) пробластомные, подавляющие иммунитет; 4) пробластомные, усиливающие рост опухоли.

Прежде всего следует сказать, что иммунная система реагирует на появление опухолевой ткани и развивает нормальный иммунный ответ, формируя антибластомные иммунные факторы.

I. *Клеточные:*

- 1) Т-лимфоциты киллеры;
- 2) ЕК- и К-клетки;
- 3) активированные макрофаги.

II. *Гуморальные:*

- 1) специфические антитела;
- 2) интерлейкин 1;
- 3) интерлейкин 2;
- 4) фактор некроза опухолей (ФНО);
- 5) интерфероны.

Однако развивающаяся опухоль постоянно ускользает от иммунного надзора, чему способствуют факторы иммунорезистентности опухоли.

Факторы иммунорезистентности опухоли

1. Слабая иммуногенность опухолевых антигенов.
2. Постоянная модификация антигенов.
3. Селекция иммунологически устойчивых клеток.
4. Потеря экспрессии антигенов системы HLA класса I.
5. Выделение растворимых опухолевых антигенов.
6. Экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к различным ростовым факторам.
7. Приобретение резистентности к апоптозу: потеря рецептора к ФНО, появление на мембране FasL.
8. Продукция опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО.

Более того, на определенном этапе развития опухоли иммунная система хозяина начинает выделять пробластомные факторы, которые: а) подавляют иммунитет; б) способствуют усилению роста опухоли.

Пробластомные факторы, подавляющие иммунитет

1. Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами.
2. Блокирующие антитела.
3. Циркулирующие иммунные комплексы.
4. Простагландины ПГЕ2.
5. Интерлейкин 10.
6. Трансформирующий фактор роста бета (TGFbeta), подавляющий: а) продукцию цитокинов (ИЛ-12); б) созревание Т-киллеров; в) экспрессию рецепторов к цитокинам.

Пробластомные факторы, усиливающие рост опухоли

1. Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами.
2. Интерлейкин 2.
3. Интерлейкин 6.
4. Гамма-интерферон.
5. Фактор роста сосудистого эндотелия.
6. Иммунодефицитное состояние: а) нарушение созревания Т-киллеров; б) нарушение функции антигенпредставляющих клеток.

23.1. ОПУХОЛЬАССОЦИИРОВАННЫЕАНТИГЕНЫ

Известно, что переход от нормальной клетки к опухолевой (туморогенезис) ассоциируется с множеством физиологических изменений: 1) потерей контактной ингибиции; 2) увеличением скорости пролиферации клеток; 3) изменением антигенного профиля клетки. В последнем случае внутри клетки (в ядре, цитоплазме) и на ее поверхности появляются новые антигены. Часть из них экспрессируется и попадает в циркуляторное русло. Такие антигены, как правило, очень специфичны для данной опухоли и обнаруживаются у всех больных этим видом опухоли. Примером таких антигенов может быть простатический специфический антиген, который появляется в клетках предстательной железы при развитии рака и может быть обнаружен в сыворотке крови на ранних этапах развития процесса. В настоящее время учеными ведется интенсивный поиск таких опухолеспецифических антигенов с целью их использования для ранней иммунодиагностики опухолевой болезни. В табл. 22 перечислены некоторые из таких антигенов.

Таблица 22. Специфические антигены, выявляемые у всех больных определенным видом опухоли

Антиген	Патология
Простатический специфический (PSA)	Рак предстательной железы
Белок с молекулярной массой $5,3 \cdot 10^3$ D (т. н. P-53)	Опухоль мочевого пузыря
Плоскоклеточного рака (SCC)	Плоскоклеточный рак легкого, пищевода, прямой кишки
CA-19-9	Рак поджелудочной железы
CA-125	Рак яичников
CA-15-3	Рак молочной железы

Имеются другие опухолеассоциированные антигены, которые могут экспрессироваться на нормальных клетках, но, в других стадиях онтогенеза (например в эмбриональном периоде) — это так называемые онкофетальные (опухолеэмбриональные) антигены (табл. 23).

Таблица 23. Опухалеэмбриональные антигены

Антиген	Патология
Альфа-фетопротеин	Первичный рак печени, герминативные опухоли яичка, рак предстательной железы, цирроз печени
Раковоэмбриональный	Рак толстой кишки, поджелудочной железы, реже — рак желудка, молочной железы, легких, матки, яичника
Бета-хорионический гонадотропин	Трофобластические опухоли матки, яичников, яичек

Такие антигены присутствуют в период нормального развития плода на поверхности клетки, но в процессе дифференцировки теряются, вероятно, под влиянием гена-репрессора. В период развития опухоли ген дерепрессируется и такие антигены вновь появляются на поверхности клетки. В настоящее время обнаружение опухолеэмбриональных антигенов также используется для ранней диагностики опухолей.

23.2. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

В иммунотерапии больных с онкопатологией можно выделить два принципиально разных подхода: 1) воздействие на иммунную систему больного с целью иммунореабилитации; 2) воздействие на опухоль.

Как уже упоминалось, развитие опухоли, как правило, ассоциируется с возникновением тех или иных нарушений в иммунной системе. Следует помнить о влиянии на конкретного онкологического больного, подлежащего лечению, дополнительных факторов, неблагоприятно воздействующих на иммунитет. К ним относятся: 1) стресс; 2) операционная травма; 3) наркоз; 4) возраст; 5) степень радикального удаления опухоли; 6) химиотерапия; 7) лучевая терапия; 8) степень нарушения питания.

Эти факторы могут иметь место у конкретного больного как все вместе, так и в различных сочетаниях. Все это нужно учитывать при разработке плана иммунореабилитации.

Рекомендации относительно реализации плана иммунореабилитации могут выглядеть следующим образом.

1. *До операции:* иммуномониторинг — определение иммунного статуса и наличие специфического опухолевого антигена, при необходимости — назначение иммуномодуляторов широкого спектра действия.

2. *После операции и химиорадиотерапии:* иммуномониторинг (идеально: определение ИЛ-10, ИЛ-6), детоксикация (энтеросорбция, плазмаферез), назначение иммуномодуляторов длительными курсами с учетом иммунограмм.

23.2.1. СОБСТВЕННО ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Это направление в иммуноонкологии по праву связывается с именем американского ученого Розенберга, который впервые использовал введение интерлейкина 2 больным для лечения опухолевой болезни. В настоящее время в этом направлении достигнуты определенные успехи; используются следующие варианты подхода к иммунотерапии опухолей.

1. *Использование цитокинов:* а) интерлейкина 2; б) интерферонов; в) комбинации цитокинов (ИЛ-2 + гамма-ИНФ; ИЛ-2 + ИЛ-4 + ИЛ-12; ФНО + ИЛ-2 и др.). Основной недостаток — выраженные побочные эффекты.

2. *Использование иммуноцитов:* а) лимфокинактивированных клеток (ЛАК); б) ЛАК + цитокинов; в) лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО); г) аутолимфоцитотерапии.

3. *Использование цитокинов в комбинации с цитостатиками.*

4. *Аппликационное применение:* ЛАК с малыми дозами цитокинов. К опухолям, в отношении которых доказана эффективность иммунотерапии, относятся: 1) меланома; 2) рак почки; 3) неходжкинская лимфома; 4) волосатоклеточный лейкоз; 5) рак прямой кишки; 6) рак яичника; 7) глиома; 8) саркома мягких тканей.

Из новых подходов к иммунотерапии опухолей, которые интенсивно разрабатываются во всем мире, можно назвать следующие:

1. Введение иммунодоминантного опухолевого пептида в антигенпредставляющие клетки.

2. Превращение опухолевой клетки в антигенпредставляющую с помощью трансфекции генов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, гамма-ИНФ и В7.1.

Сегодня в лечении опухолевого больного обязательно должен принимать участие клинический иммунолог.

Глава 24

ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

24.1. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНЫХ И МЕСТНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Основная особенность беременности заключается в том, что плод по отношению к матери является генетически наполовину чужеродным организмом, который до положенного срока не отторгается. Аллогенность (чужеродность) плода заключается в том, что все клетки содержат помимо гаплоидного набора HLA-антигенов матери, гаплоидный набор HLA-антигенов отца. Созревание оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) до зрелого плода в наполовину чужеродном организме матери осуществляется за счет супрессорного механизма, который развивается с первых часов после зачатия и действует до развития родовой деятельности. Этот механизм не позволяет иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод с целью отторжения

на всех этапах его развития (зигота, морула, бластоциста, трофобласт, созревающий плод).

Развивающаяся после зачатия супрессия многофакторна и формируется как за счет продуктов эндокринной системы (чего не происходит у реципиента аллогенного трансплантата), так и за счет определенных изменений системных и местных иммунных реакций. Для лучшего понимания механизмов, защищающих зиготу, а затем плод от влияния со стороны иммунной системы матери, рассмотрим их эволюцию в процессе беременности.

Самое оплодотворение имеет под собой иммунную природу. Впервые мысль о том, что феномен оплодотворения есть реакция антиген — антитело, высказал F. R. Lillie в 1912 г. В настоящее время известно, что сперматозоид, наряду с другими многочисленными антигенами, наделен антигеном MA-1, который открывается при капацитации на внутренней поверхности супрануклеарной мембраны акросомы сперматозоида. На блестящей оболочке яйцеклетки для этого антигена имеется специфический рецептор. Пенетрация сперматозоида в яйцеклетку происходит в области прозрачной зоны (см. ниже). На яйцеклетке есть молекулы адгезии, которые "удерживают" сперматозоид во время контакта и способствуют фертилизации, т. е. оплодотворению. Выраженность экспрессии специфического рецептора к антигену MA-1 непостоянна и зависит от многих факторов: эндогенные белки могут блокировать этот рецептор, различные ферменты — удалять ("снимать") его, стрессовые факторы — подавлять его экспрессию.

Какие же иммунные механизмы создают условия для выживания и нормального развития оплодотворенной яйцеклетки, а затем и плода, являющегося наполовину несовместимым с организмом матери (полуаллогенный трансплантат)?

Естественная толерантность женщины к сперматозоидам и бластоцисте обеспечивается отсутствием (возможно, блокировкой) трансплантационных антигенов на гаметях (половых клетках), иммуносупрессивным влиянием семенной плазмы, а также местными супрессорными факторами в женских половых путях (присутствие на слизистой оболочке Т-лимфоцитов-супрессоров, а также макрофагов с генетически детерминированной сниженной функциональной активностью).

Зигота (оплодотворенная яйцеклетка) защищена от клеточного иммунного ответа матери прозрачной зоной (zona pellucida), которая, как и гаметы, лишена молекул HLA. Не выявлены они и в последующие стадии деления оплодотворенной яйцеклетки (морула, бластоциста) вплоть до имплантации последней на 5—6-й день после оплодотворения в гормонально подготовленную матку.

Однако доказано, что в норме женщина в процессе интимной жизни всегда сенсибилизируется молекулами HLA-гаплотипа партнера вследствие наличия в эякуляте некоторого количества лейкоцитов и лимфоцитов, на которых экспрессированы эти антигены, а также благодаря молекулам HLA, сорбированным на сперматозоиде.

Решающее значение в изосенсибилизации партнерши антигенным материалом мужчины придается растворенному в эякуляте трофобласт-лимфоцитперекрестному антигену — TLX. До настоящего времени известны всего 4 группы этого антигена. Одни его эпитопы сходны с HLA, другие — соответствуют таковым специфического антигена трофобласта (Трф) человека.

Оплодотворение, а затем имплантация бластоцисты и дальнейшее развитие плода происходят на определенном гормональном фоне. Сама овуляция сопровождается пиком в крови и биологических субстратах половых гормонов — эстрогенов и гестагенов. Сразу же после зачатия начинается гормональная подготовка матки к имплантации плодного яйца. Это осуществляется за счет прогестерона, фактора, способствующего имплантации, бластокинина, белка ранней фазы беременности. Реагируя на эти белки благодаря наличию рецепторов к некоторым из них, например, к белку ранней фазы беременности, Т-лимфоциты (CD8+) активируются и проявляют супрессорную активность. Таким образом, гормональные факторы способствуют развитию иммуносупрессии, поддерживая толерантность матери к формирующемуся трофобласту.

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

Как видно, в организме здоровой женщины существует генетически запрограммированный иммунный механизм, обеспечивающий снижение иммунных реакций к сперматозоидам, зиготе, имплантированной бластоцисте и эмбриону.

Иммунологическое равновесие между матерью и плодом обеспечивает плацента. Она выполняет несколько функций.

Основные из них:

1. *Обменная, или транспортная.* Заключается в транспорте к плоду IgG (всех 4 подклассов), доставке в кровяное русло матери продуцируемого плодом альфафетопротеина — белка с мощной иммуносупрессивной активностью, эстрогенов и глюкокортикоидов, синтезируемых надпочечниками плода, клеток трофобласта, а также лейкоцитов и эритроцитов плода.

2. *Барьерная функция.* Заключается в предохранении эмбриона от вредных воздействий со стороны организма матери. Прежде всего это сорбция анти-HLA-антител, направленных к отцовскому HLA-гаплотипу, которые не проявляют цитотоксической активности по отношению к трофобласту благодаря инактивации C3-конвертазы системы комплемента.

3. *Иммунорегуляторная функция.* Осуществляется путем синтеза *in situ* гормонов с иммуносупрессивной активностью, необходимых для поддержания иммунологического равновесия в системе мать — плод. Помимо отмеченных выше интерлейкинов и цитокинов, следует отметить простагландин E2 (ПГЕ2), хорионический гонадотропин (ХГ) и трофобластический бета1-гликопротеин. ПГЕ2 начинает продуцироваться с первых дней беременности и оказывает огромное влияние на становление супрессорного механизма, ингибируя активность рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах. ХГ осуществляет локальную иммуносупрессию, способствуя формированию толерантности к зиготе сразу же после оплодотворения. Это осуществляется ингибированием хорионическим гонадотропином функции макрофагов путем подавления кислородзависимого метаболизма, процессинга и презентации антигенов.

При беременности определенные изменения претерпевает также и системный иммунитет. Происходит перестройка иммунорегуляторного звена клеток в сторону увеличения числа Т-супрессоров и уменьшения иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Это проявляется уже к концу I триместра беременности и наблюдается до последних ее недель. Супрессорный механизм имеет специфический характер, т. е. направлен преимущественно против продуктов отцовского HLA-гаплотипа, а не против инфекционных агентов. Угнетающее влияние на системный иммунитет оказывает хорионический гонадотропин, так как лимфоциты периферической крови несут рецептор к этому гормону. Этим во многом можно объяснить уменьшение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров в процессе беременности. Характерно, что максимальному снижению числа Т-хелперов предшествует пик концентрации хорионического гонадотропина в крови. Неполноценность этого механизма супрессии наблюдается при спонтанных абортах у женщин с

привычным невынашиванием. У них ИРИ соответствует уровню у здоровых небеременных женщин, и это рассматривается как один из факторов риска патологии беременности.

Фетоплацентарный комплекс также продуцирует стероиды и плацентарный лактоген, которые содействуют максимальному повышению числа Т-супрессоров в 3-м триместре беременности.

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

Вышеизложенное свидетельствует о важнейшей роли гормональных механизмов в становлении толерантности матери к плоду. Существует несколько механизмов иммунного характера, участвующих в этом процессе.

Первый механизм — отсутствие повреждающего влияния на плод HLA-антител, синтезируемых матерью в результате иммунизации отцовским HLA-гаплотипом. Окончательно природа этой изосенсибилизации не выяснена.

В настоящее время принято считать, что на клетках трофобласта не представлены классические молекулы HLA ни I, ни II класса. Это обеспечивает его "недосягаемость" для иммунной системы матери. Между тем анти-HbA-антитела обнаруживаются у 20% первично и у 80% повторно беременных женщин. В определенной мере они формируются в результате стимулов, указанных выше. Однако в норме, вне зависимости от уровня в крови матери анти-HbA-антител, они не оказывают на плацентарную ткань цитотоксического эффекта. Это, как указано выше, обусловлено присутствием на поверхности трофобласта факторов, инактивирующих С3-конвертазу. Благодаря этому система комплемента не активируется и цитотоксическое действие анти-HbA-антител не реализуется.

Второй механизм защиты обусловлен характерной особенностью трофобласта, которая заключается в экспрессии на его клетках молекул "неклассического" HLA-G локуса. Эти молекулы не представлены на других клетках организма. Антигенам, кодируемым HLA-G локусом, отводится важная роль во взаимодействии между плодом и матерью в связи с тем, что молекулы HLA-G ингибируют рецепторы естественных киллеров (ЕК-клеток). Эти клетки в большом количестве представлены в плацентарной ткани. Если бы не существовало такого механизма, ЕК оказали бы киллинговый эффект по отношению к трофобласту. Вероятно, ЕК играют ведущую роль при отторжении плаценты в родах.

Третий механизм защиты иммунного характера обусловлен синтезом у беременной **IgG-антител** против специфического антигена трофобласта. Эти антитела продуцируются в процессе распознавания антигена **TLX** (см. выше) и накапливаются по мере формирования и роста плаценты. Они относятся к блокирующим антителам класса **IgG1** и реагируют с антигенными детерминантами клеток трофобласта, не повреждая его, а предохраняя от иммунных реакций со стороны матери. Этот механизм является важнейшим элементом во взаимоотношениях в системе мать — плод и основан на различиях партнеров по лимфоцитарным антигенам. Другими словами, в случае недостаточного различия по **HLA**, сенсбилизация беременной к **TLX** не будет достаточной и блокирующий механизм за счет **IgG1** не будет эффективным. Ниже перечислены факторы, способствующие развитию иммуносупрессии при нормальной беременности.

Факторы иммуносупрессии при нормальной беременности

1. Белок ранней фазы беременности, "включающий" функцию Т-лимфоцитов-супрессоров.

2. Антиген **TLX**, сенсбилизация к которому создает необходимый фон для развития механизмов супрессии.

3. Отсутствие на трофобласте классических антигенов системы **HLA** класса I, препятствующее созреванию трофобластспецифических Т-киллеров.

4. Наличие на трофобласте антигенов **HLA** локуса G, способствующее:

а) созреванию Т-супрессоров;

б) подавлению функции ЕК-клеток.

5. Регуляторная роль ЕК-клеток, способствующая реализации процессов плацентации.

6. Супрессия функции макрофагов.

7. Барьерная функция плаценты.

8. Роль плаценты как сорбента **анти-HLA-антител**.

9. Иммунорегуляторная роль плаценты, приводящая к созданию локальной иммуносупрессии за счет:

а) хорионического гонадотропина;

б) плацентарного лактогена;

в) трофобластического **бета-1-гликопротеина**;

г) прогестерониндуцированного фактора, который:

— подавляет функцию ЕК-клеток;

— подавляет продукцию альфа-опухольнекротизирующего фактора (**ОНФ**);

— усиливает функцию Т-хелперов 2-го типа;

— повышает продукцию: глюкокортикоидов; трансформирующего фактора роста бета (**TGFbeta**); **ПГЕ2**.

10. Онкофетальный альфа-фетопротеин, обладающий мощным иммуносупрессивным потенциалом.

11. Усиление функции Т-хелперов 2-го типа, приводящее к повышенной продукции:

а) интерлейкина 4;

б) интерлейкина 10.

в) нецитотоксического Ig G1.

12. Снижение функции Т-хелперов 1-го типа, характеризующееся уменьшением продукции:

- а) интерлейкина 2;
- б) гамма-интерферона;
- в) альфа-ОНФ;
- г) цитотоксических Ig G2a.

Из числа перечисленных факторов, способствующих развитию иммуносупрессии при нормальной беременности, можно вычленить следующие основные, выработавшиеся в процессе эволюции для защиты полуаллогенного плода от иммунной системы матери:

1. Отсутствие на клетках трофобласта классических антигенов системы HLA класса I и II;

2. Сдвиг функционального баланса Т-хелперов в сторону клеток 2-го типа;

3. Иммунорегуляторная роль плаценты, обеспечивающая своеобразный иммуносупрессивный фон в организме матери.

Срыв толерантности к сперматозоидам, бластоцисте и плоду возникает либо на основе гормональных нарушений, проявляющихся прежде всего дисбалансом соотношения эстрогены/гестагены, либо вследствие вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний, активирующих реакции местного и системного иммунитета с участием Т-лимфоцитов-хелперов I-го типа. Чаще всего эти процессы протекают параллельно.

Активация Т-хелперов I-го типа приводит к продукции провоспалительных цитокинов и нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей *in situ* в системе мать — плод. Известно, что Т-хелперы I-го типа, активируя В-лимфоциты, способствуют синтезу цитотоксических IgG2, оказывающих цитопатогенный эффект на клетки трофобласта; Т-хелперы 2-го типа, наоборот, способствуют синтезу блокирующих IgG1. Таким образом, развитие иммунной реакции при воспалительных процессах с активацией Т-хелперов I-го типа препятствует становлению одного из основных, рассмотренных выше, механизмов, защищающих плод от иммунной системы матери.

24.2. ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ

Бесплодие в браке — важная медико-социальная проблема.

В настоящее время каждая десятая супружеская пара является бездетной. Брак считается бесплодным, если супруги живут половой жизнью без применения контрацептивов в течение двух лет и не наступает беременность.

До недавнего времени для всех культур прошлого было характерно убеждение, что в бесплодии в браке виновна женщина. Сейчас установлено, что фертильность (плодовитость) семьи зависит в равной мере от репродуктивного потенциала как женщины, так и мужчины. Чаще всего причиной бездетности семейной пары являются перенесенные супругами воспалительные заболевания половых органов. Известно, что 75% бесплодия в браке обусловлено хроническими воспалительными процессами в органах репродукции, вызванными простейшими (трихомонадами), бактериальной микрофлорой (стрептококки, стафилококки, кишечная палочка), хламидиями, гарднереллами, а также недостаточно эффективным лечением при венерических заболеваниях (гонорея и другие специфические инфекции).

В самое последнее время было установлено, что при наличии у супругов хронических воспалительных заболеваний репродуктивных органов в патогенезе бесплодия существенную роль играют иммунные реакции системного и местного характера. Их нарушение обусловлено поломкой эндокринно-иммунных механизмов, что в результате приводит к развитию вторичного иммунодефицита (ВИД), усугубляющего бесплодие. Возникает порочный круг: воспаление — нарушение эндокринно-иммунных взаимодействий — вторичный иммунодефицит.

Однако в некоторых семьях бесплодие не связано с воспалительными заболеваниями половых органов супругов. В таких случаях инфертильность в браке обычно рассматривается как бесплодие неясного генеза. В последние годы выяснено, что в этих случаях причиной бездетности может быть ВИД у жены как следствие (либо причина) какой-либо патологии, не связанной с репродуктивной системой.

Ранее считалось, что бесплодие, обусловленное иммунологическими причинами, составляет всего 5% от всех случаев бездетности в семье. Как правило, его связывали с антиспермальным иммунитетом — местным конфликтом, обусловленным антителами к сперматозоидам. При этом антителам к яйцеклетке, в частности, к ее прозрачной зоне, внимания практически не уделяли. В последние десятилетия также было установлено, что в редких случаях инфертильность связана с повышенной степенью гистосовместимости супругов по антигенам системы HLA. Такая форма бездетности в семье рассматривается как относительное бесплодие.

Таким образом, на данном этапе развития иммунологии считают, что бесплодие в браке может быть обусловлено следующими иммунологическими факторами: 1) вторичным иммунодефицитом у жены; 2) антиспермальным (и, вообще, антигаметным) иммунным конфликтом; 3) повышенной степенью гистосовместимости между супругами.

24.2.1. ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ У ЖЕНЩИНЫ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА БЕЗДЕТНОСТИ В СЕМЬЕ

Вторичный иммунодефицит может быть причиной бесплодия II, которое проявляется привычным невынашиванием плода (выкидыши в I-м триместре беременности) либо бесплодия I — отсутствия зачатия.

Для выявления ВИД у женщины как единственной причины бесплодия в браке необходимо провести обследование обоих супругов, чтобы исключить воспалительные процессы в органах репродуктивной системы. Обычно клинический иммунолог ориентируется на предоставленное супругами заключение от андролога (уролога, сексопатолога) и акушера — гинеколога.

В случае отсутствия воспалительных заболеваний половой сферы проводится иммунологическое обследование супругов, которое включает:

1. Определение иммунограммы у женщины. Если женщина детородного возраста, определять иммунограмму рекомендуется либо в середине первой фазы менструального цикла, либо не менее чем за 4—5 дней до начала очередной менструации;
2. Определение группы крови и резус-фактора;
3. Определение антиспермальных антител;
4. Типирование по антигенам системы HLA.

В процессе сбора анамнеза и анализа результатов исследований клинический иммунолог еще до результатов иммунограммы может составить довольно четкое представление о том, есть ли у бесплодной женщины вторичный иммунодефицит в результате воспалительного процесса, не связанного с детородными органами.

Результаты иммунограммы наряду с данными анамнеза (наличие клинических признаков иммунодефицита, жалобы, обусловленные синдромом повышенной утомляемости, хроническая стрессовая ситуация) позволяют окончательно решить, можно ли данной женщине, страдающей привычным невынашиванием плода (в равной мере — отсутствием зачатия), поставить диагноз вторичного иммунодефицита.

Основные изменения в иммунограмме в таких случаях характерны для хронической рецидивирующей инфекции и сводятся к следующему: 1) существенному снижению числа Т-хелперов (до 400 в 1 мл); 2) значительному уменьшению иммунорегуляторного индекса (1,5 и менее); 3) достоверному повышению (иногда — снижению) количества В-лимфоцитов.

В таких случаях изменениям в иммунограмме, как правило, сопутствует дисфункция яичников с изменением соотношения эстрогены/гестагены вследствие нарушения эндокринно-иммунных взаимосвязей.

Вторичный иммунодефицит как причина женского бесплодия может сопровождать воспалительные заболевания целого ряда органов и систем (бронхов и легких, желудка и кишок, нервной системы, опорно-двигательного аппарата), а также протекать на фоне различных синдромов, например, вегетосудистой дистонии, синдрома повышенной утомляемости, эндокринопатии и т. д. Выраженная иммунная недостаточность, как правило, сопровождается также хроническую интоксикацию, невротические состояния, нарушения обмена веществ. При ВИД на фоне обострения воспалительных процессов, в частности вирусной этиологии, в связи с дисбалансом в звене иммунорегуляторных клеток возможна активация провоспалительных цитокинов, в том числе интерферонов, что способствует активации клеточного иммунитета с индукцией Т-киллеров и цитотоксических антител, способных повредить плод на ранних этапах развития. Указанные механизмы могут иметь место при бесплодии II — привычных спонтанных аборт.

Бесплодие в связи с ВИД может быть также результатом недостаточной изосенсибилизации женщины к антигену TLX из-за неполноценности механизма иммунологического распознавания вследствие снижения экспрессии молекул HLA II класса и других рецепторов. Причиной может быть снижение экспрессии рецептора на яйцеклетке к антигену MA-1, представленному на сперматозоиде. Известно, что рецептор к MA-1 очень чувствителен к разного рода воздействиям (стрессу, токсическим веществам, и, вероятно, к медиаторам с супрессорной активностью при ВИД). Вышеприведенные механизмы могут быть характерны для бесплодия I — отсутствия зачатия.

Коррекция ВИД приводит к восстановлению взаиморегулирующих механизмов между эндокринной и иммунной системой, вследствие чего уменьшается число так называемых "яичниковых" выкидышей в ранние сроки беременности (в первые 12 недель).

С целью иммунокоррекции проводится энтеросорбция.

Применяются также иммуномодуляторы растительного происхождения (адаптогены), особенно препараты корня солодки, неспецифические иммуностимуляторы и синтетические иммуномодуляторы. При хронических вирусных инфекциях показаны препараты группы интерферонов. Для восстановления регуляторных механизмов между эндокринной и иммунной системой как основы нормального функционирования всех звеньев иммунитета, назначают эпиталамин (группа цитомединов), который эффективно регулирует показатели иммунограммы. В некоторых случаях рекомендуется проводить заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов — сандоглобулином, КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат) и др.

Специфические иммуностимуляторы — препараты тимуса, а так-

же миелопид (В-активин) назначаются лишь при наличии у больной выраженных клинических и лабораторных признаков ВИД.

Существует несколько рекомендаций для клинического иммунолога при обследовании и лечении бесплодной женщины с ВИД:

1. Иммунограмму женщине детородного возраста желательно не определять в период овуляции и менструации;

2. Контрольное определение иммунограммы следует проводить не ранее, чем через 2 месяца после лечения, так как клиническое улучшение опережает коррекцию иммунитета;

3. Повторное иммунологическое обследование женщины нужно осуществлять каждые полгода.

Беременной женщине с отягощенным анамнезом необходимо определять иммунограмму несколько раз в течение триместра. При этом следует учитывать, что у нее показатели иммунорегуляторных клеток Т-хелперов и Т-супрессоров отличаются от показателей у здоровой небеременной женщины. Так, если в норме у человека Т-хелперов в 2—3 раза больше, чем Т-супрессоров, а иммунорегуляторный индекс составляет 2,0—3,0, то при нормальном течении беременности количество Т-хелперов уменьшается уже в конце I-го триместра, и иммунорегуляторный индекс не должен превышать 1,5. Повышение иммунорегуляторного индекса является фактором риска спонтанного выкидыша.

24.2.2. МЕСТНЫЙ ИММУННЫЙ КОНФЛИКТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АНТИГАМЕТНЫМ ИММУНИТЕТОМ

Традиционно иммунозависимым считается бесплодие, в основе которого лежит антиспермальный конфликт. Предполагается, что он должен иметь место у тех 10—15% бесплодных пар, у которых причину бесплодия установить не удастся, т. е. у пар с бесплодием неясного генеза. Действительно, у 5% этих супружеских пар выявляются антиспермальные антитела (АСАТ) в секрете канала шейки матки, эякуляте и в сыворотке крови.

Сперматозоид — аллогенная для организма женщины клетка, поэтому миллионы поступающих во влагалище сперматозоидов могли бы сразу же "иммунизировать" женщину с развитием как гуморальных реакций (продукция антиспермальных антител), так и клеточных (накопление клона специфических Т-киллеров). Кроме того, сперматозоид мог бы быть распознан как чужеродная клетка и в организме мужчины, так как к нему не сформировалась толерантность в связи с созреванием в яичках, огражденных от иммунной системы индивида гематотестикулярным барьером. В норме эти явления не развиваются из-за выраженного иммуносупрессивного свойства семенной плазмы,

которым она обладает благодаря присутствию в ней в высокой концентрации простагландинов (ПГЕ₂), полиаминов (спермин и спермидин), ингибитора пролиферации лимфоцитов и др.

Важно, что иммуносупрессирующим эффектом обладают сами эякулированные сперматозоиды, сорбирующие на себя ингибитор пролиферации лимфоцитов, а, возможно, и другие ингибиторы из семенной плазмы. Имеет значение наличие на поверхности сперматозоида *SCA-антигена* (скафферина), который его покрывает и по структуре подобен антигену вагинальной и цервикальной слизи женщины. SCA сорбируется сперматозоидами из семенных пузырьков, обволакивает и защищает их от факторов местного иммунитета в женских половых путях, что обеспечивает беспрепятственную миграцию сперматозоидов в них и оплодотворение яйцеклетки.

Индукировать антиспермальный аутоиммунитет и, в результате — бесплодие, могут антигены сперматозоидов и семенной плазмы. Их обнаружено более 30 (только семенной плазме присущи 10), они изменяются под влиянием микробных антигенов при воспалительных заболеваниях органов репродукции мужчины.

Специфическими для сперматозоида являются антиген акросомы — акрозин и антигены шейки — *гликопротеины* и *цитохромы*. Эти антигены могут "запускать" местный антиспермальный конфликт при травме яичка, на что следует обращать внимание при сборе анамнеза.

На поверхности сперматозоида обнаружены антигены групп крови АВО, хотя есть мнение, что это также результат сорбции. Это же касается и эритроцитарных антигенов систем Rh, MNS и P. Кроме того, на сперматозоидах человека выявлены *антигены системы HLA I и II классов*, которые с помощью моноклональных антител выявляются более чем на 50% клеток. По некоторым данным, они тоже сорбируются из семенной плазмы.

У женщин антиспермальные антитела могут индуцироваться в процессе продолжительной семейной жизни в ответ на экспрессированные и/или сорбированные антигены сперматозоида. Из-за наличия микроtraвм в половых путях сперматозоиды проникают вглубь тканей. При определенных обстоятельствах женщина подвергается иммунизации сперматозоидами. К таким обстоятельствам относятся: а) активация местного иммунитета при воспалительных процессах; б) наличие перекрестных детерминант между сперматозоидами и возбудителями ранее перенесенных инфекций; в) снижение иммуносупрессивных свойств семенной плазмы партнера; г) генетическая предрасположенность иммунной системы к усиленному антителосинтезу.

Антитела к сперматозоидам могут циркулировать в крови, а также

находиться в секрете шейки матки и в секрете слизистой оболочки половых путей.

24.2.2.1: АНТИСПЕРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

У мужчин местные аутоантиспермальные антитела определяются в семенной плазме. Они представлены классами IgG и IgA. IgM встречаются только в сыворотке крови. Иммуноглобулины приводят к мужской стерильности либо вследствие прямого действия на сперматозоиды, либо в кооперации с клеточными факторами (например АЗКОЦ и усиление фагоцитарной активности макрофагов в репродуктивных путях).

IgG проявляют свои агглютинационные свойства в семенной плазме, если их титр превышает 1:32. При титре 1:64 сперматозоиды склеиваются в эякуляте хвост к хвосту. У некоторых субъектов спермагглютинины прочно фиксируются на сперматозоидах и поэтому их трудно определить в обычном серологическом тесте. В этом случае они выявляются в тесте непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител.

У женщины антиспермальные антитела, кроме цервикальной слизи, могут быть в отделяемом маточных труб и эндометрия. Антиспермальные антитела цервикальной слизи агглютинируют сперматозоиды головка к головке. Эти антитела относятся к классу IgM и IgG и оказывают влияние в присутствии комплемента. Если они синтезированы локально, то являются IgG и IgA. Секреторный IgA "работает" без комплемента. Иммуобилизуя сперматозоиды с помощью комплемента или без него (в зависимости от класса Ig), эти антитела препятствуют их продвижению через канал шейки матки, а также угнетают капацитацию.

Спермагглютинины по своему действию малоспецифичны, более специфичными являются спермиимобилизины и спермцитотоксины.

Иммунодиагностика. Разработка методов исследования антиспермальных антител дала возможность диагностировать нарушения фертильности и прогнозировать результаты лечения. При отсутствии какой-либо иной видимой причины бесплодия наличие местного антиспермального конфликта является свидетельством иммунозависимого бесплодия.

Существуют качественные и количественные тесты определения иммунозависимого бесплодия. Главное условие их информативности — проведение в день овуляции.

К качественным **тестам** относится *тест контакта спермы и цервикальной слизи* (ТКСЦС), который объединил в себе изучение способ-

ности к пенетрации сперматозоидов и "сродство" к ним цервикальной слизи. В норме сперматозоиды проникают в каплю цервикальной слизи и активно в ней мигрируют.

Количественные иммунологические тесты определения антиспермальных антител требуют специальной подготовки, поэтому в данном пособии лишь кратко изложена их методика.

Сейчас для иммунодиагностики бесплодия применяют тесты спермагглютинации и спермиммобилизации (в последнем, фактически, работают и спермцитотоксины).

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

На практике чрезвычайно важно проводить перекрестные пробы между биологическими средами бесплодных и фертильных субъектов, так как наличие в цервикальной слизи антиспермальных антител к сперме донора-контроля свидетельствует о сенсибилизации женщины к сперматозоидам и других мужчин, а не только партнера.

Тест считается положительным с сывороткой крови в титре 1:32, с секретом шейки матки — 1:16, с семенной плазмой в титре 1:64. В семенной плазме склеивание сперматозоидов происходит хвост к хвосту, а в цервикальной слизи — чаще головка к головке. Спермагглютинины действуют без комплемента.

2. *Спермиммобилизирующий тест Изоджима (СИТ)*. Ставится в день овуляции.

Для постановки СИТ используются свежеполученные цервикальная слизь, эякулят, сыворотка крови обследуемых (для определения сывороточных спермиммобилизинов). В качестве контролей используется иммунная к сперматозоидам человеческая сыворотка, с которой в присутствии комплемента в течение 1 ч инкубации при 37 °С происходит иммобилизация 90% сперматозоидов, а также нормальная человеческая сыворотка, инактивированная 30 мин при температуре 56 °С. Исследуемые сыворотки крови мужа и жены также инактивируются. Источником комплемента служит сыворотка крови морской свинки. Условием постановки опыта является нормальная сперма, т. е. когда в 1 мл содержится не менее 40 млн сперматозоидов, а их подвижность превышает 70%.

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

24.2.2.2. АУТОИММУНИТЕТ К ЖЕНСКИМ ПОЛОВЫМ КЛЕТКАМ

Антитела, направленные к антигенам прозрачной зоны зиготы, как и антиспермальные, являются причиной бесплодия, которая, по всей вероятности, встречается с такой же частотой.

На яйцеклетке экспрессированы различные неспецифические антигены, которые также определяются в фолликулярной жидкости, и специфические антигены, а также поверхностный антиген яйцеклетки. Выделены 2 перекрестно-реагирующих и 1 видоспецифический антиген *Zona pellucida*.

Существует мнение, что аутоантитела к прозрачной зоне даже в невысоких титрах являются причиной привычного невынашивания плода. Таким образом, женский антигааметный аутоиммунитет может приводить как к отсутствию зачатия, так и к бесплодию в браке в результате привычных выкидышей.

На практике такой патогенез бесплодия можно заподозрить тогда, когда невозможно выяснить его причину известными методами, а иммунная система женщины "склонна" по своему профилю к формированию аутоиммунных реакций (HLA-DR3, B8 — как один из факторов риска; наличие ВИД, трудно поддающегося коррективке). Имеют значение наличие травм яичников в анамнезе, перенесенные вирусные инфекции, случаи бесплодия у близких родственников по женской линии.

Иммунотерапия. План лечения зависит от наличия антигааметных антител, однако в любом случае арсенал терапевтических средств немногочислен.

В случае наличия у женщины антиспермальных антител мероприятия сводятся к следующему:

1. Предотвращение поступления спермы во влагалище, т. е. кондомотерапия (coitus с презервативом) в течении 3—4 месяцев;
2. Осуществление детоксикации с помощью энтеросорбентов, а также капельного вливания растворов (реополиглюкин, полиглюкин и т. п.).

Только повторные курсы лечения могут привести к положительному результату. Аутоиммунный процесс к гаметам (аутоантитела к сперматозоидам у мужчин и к прозрачной зоне у женщин) трудно поддаются лечению. В данном случае необходимо прибегнуть к иммуносупрессивной терапии.

Прием глюкокортикостероидов в качестве иммунодепрессантов необходимо контролировать гормоно- и иммунограммой.

Иммунореабилитация. Для врача важно добиться исчезновения антиспермальных антител и антител к прозрачной зоне при обследовании в динамике. Однако достоверным признаком иммунореабилитации является беременность.

Иммунопрофилактика. Самый действенный способ — повсеместное активное половое воспитание подростков с объяснением угрозы бесплодия вследствие беспорядочных половых связей.

24.2.3. РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ СПОНТАННЫХ АБОРТОВ

В некоторых случаях причиной привычного невынашивания является так называемый антифосфолипидный синдром, в основе которого лежит продукция аутоантител к антигенам фосфолипидов.

Фосфолипиды — это структуры, обладающие антигенными свойствами, ранее известны как "кардиолипины". Кардиолипиновый антиген — это фосфолипид, который был выделен из бычьего сердца.

В связи со сродством между липидами кардиолипина и липидными гаптенами трепонем, кардиолипин обычно используется в качестве антигена при постановке серологической реакции Вассермана для диагностики сифилиса. Необходимо помнить, что в связи с наличием в сыворотке обследуемого антифосфолипидных антител возможна ложноположительная реакция Вассермана. Это объясняется вышеприведенным фактом "перекреста" антигенов.

В настоящее время, кроме кардиолипина, идентифицированы и другие антигенные специфичности фосфолипидов — фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол, к которым выявлены соответствующие аутоантитела. При изучении патологии беременности, обусловленной вышеуказанным конфликтом, эта группа антигенов условно обозначается как "фосфолипидный комплекс".

В основе антифосфолипидного синдрома лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным детерминантам, имеющимся на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия сосудов и нервной ткани. Впервые этот синдром был описан у больных системной красной волчанкой и был назван "антикардиолипиновый синдром". Позже было показано, что разные признаки синдрома на фоне гиперпродукции антител к фосфолипидам могут развиваться не только при системной красной волчанке, но и при отсутствии достоверных клинических и лабораторных признаков этого заболевания. В случае системной красной волчанки наличие синдрома утяжеляет течение болезни.

В акушерской патологии развитие антифосфолипидного синдрома связывают с тромбозом сосудов плаценты (иногда патологический процесс ограничивается только воспалительной реакцией в плаценте). Механизм тромбоза можно представить следующим образом:

— антифосфолипидный конфликт возникает вследствие того, что под влиянием какого-то иницирующего фактора (возможно, вируса) изменяются детерминанты фосфолипидов на тромбоцитах, эндотелии сосудов и пр.;

— иницируется гуморальный иммунный ответ: продуцируются антифосфолипидные антитела, которые связываются с антигенными детерминантами фосфолипидов. Формируются иммунные комплексы. Поверхностная структура тромбоцитов или клеток сосудистого эндотелия изменяется, образно говоря, становится "шероховатой";

— "шероховатость" является необходимым условием для разрушения ингибитора фактора XII (Хагемана), постоянно присутствующего в плазме. Этот ингибитор разрушается только при контакте с поврежденной стенкой сосуда или измененной клеткой.

— по мере того, как ингибитор разрушается, фактор Хагемана активируется, и, совместно с факторами VIII, IX, X и XI, а также с 3-им фактором тромбоцитов, в присутствии ионов кальция образует кровяной конвертин. Начинается процесс свертывания — образование тромба.

Другой возможный механизм патогенного действия антифосфолипидных антител — угнетение синтеза простаглицлинов, которые являются мощными вазодилататорами и активными эндогенными ингибиторами агрегации тромбоцитов.

Для беременных женщин с антифосфолипидными антителами характерны привычные спонтанные аборт, причем риск гибели плода значительно повышается с увеличением числа беременностей. В связи с этим важное значение имеет семейный анамнез и особенности каждой предыдущей беременности.

Параллельно при привычном невынашивании, обусловленном антифосфолипидными антителами, могут выявляться антиядерные аутоантитела, а также т. н. "волчаночный антикоагулянт", который включает аутоантитела к протромбину, фактору X свертывающей системы крови и β_2 -гликопротеину I.

Показано, что чаще всего при спонтанных абортах, связанных с антифосфолипидным конфликтом, выявляются аутоантитела к кардиолипину. В этих случаях антифосфолипидный синдром предлагают считать отдельным клиническим проявлением.

Отмечено, что у женщин с наличием антиядерных антител привычный аборт происходит в первом или втором триместре, а у женщин с

антифосфолипидными антителами во втором и третьем триместре; при одновременном наличии антиядерных антител и антител к кардиолипинам спонтанные аборты чаще наблюдаются в первом триместре.

Что касается лечения таких больных, то незначительные успехи наблюдали при лечении женщин с антифосфолипидными антителами преднизолоном и аспирином в невысоких дозах. В последнее время предлагается лечение данного синдрома внутривенным введением нормального иммуноглобулина (например, сандоглобулин фирмы "Сандоз") из расчета 400 мг/кг массы тела в сутки.

24.3. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ. РОЛЬ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СУПРУГОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ В БРАКЕ

В некоторых случаях бесплодие в браке наблюдается при отсутствии всех вышеуказанных причин и в связи с этим классифицируется как бесплодие неясного генеза. Однако при детальном изучении выясняется, что его патогенез обусловлен иммуногенетическими факторами, а именно: особенностями HLA-фенотипов супругов. Следовательно, ЕГО также следует рассматривать как иммунозависимое.

На практике врач-иммунолог обязан заподозрить иммуногенетическую природу как бесплодия I (отсутствие зачатия), так и бесплодия II (наличие не менее трех спонтанных выкидышей) при отсутствии всех вышеуказанных причин: ВИД и гормональных расстройств у жены, антиспермальных антител у супругов. В этих случаях может наблюдаться значительное отклонение в степени гистосовместимости по системе HLA между бездетными супругами по сравнению с фертильными, т. е. имеющими детей.

Для фертильных супругов обычно характерна низкая или средняя степень гистосовместимости — 1—2 идентичных антигена системы HLA I класса (не более), в то время как для рассматриваемого иммунозависимого бесплодия характерно ее повышение (3 идентичных антигена системы HLA или 2 идентичных плюс наличие подобных, т. е. перекрестно реагирующих). По своей сути такое бесплодие в браке носит относительный характер, так как при перемене полового партнера оба супруга могут стать фертильными (способными к деторождению). Поэтому часто данное бесплодие называют относительным.

Степень гистосовместимости между супругами выявляют посредством сравнения HLA-фенотипов. HLA-фенотип определяют методом типирования лимфоцитов периферической крови с помощью *микрولимфоцитотоксического теста на панели типизирующих HLA-сывороток*. Каж-

дая сыворотка содержит антитела к определенному антигену системы HLA. Продуцентами HLA-активных сывороток являются неоднократно беременевшие и многорожавшие женщины, которые иммунизируются антигенами системы HLA плода в процессе беременности и родов.

На практике в Украине чаще всего определяют HLA-фенотип мужа и жены по антигенам I класса — классическим антигенам локусов A и B. Степень гистосовместимости характеризуют *индексом гистосовместимости* (ИГ), который выражается в %: при одном идентичном антигене системы HLA у супругов ИГ равен 25%, при двух — 50%, при трех — 75% (более высокую степень гистосовместимости установить не удалось из-за большого полиморфизма HLA-системы).

Пример 1: фенотип жены — A1,25; B8,17; CW1;
фенотип мужа — A2,25; B5,17; CW2.

Как видно, у данной супружеской пары 2 идентичных антигена: A25 и B17, таким образом, индекс гистосовместимости равен 50%.

У фертильных супругов достоверно чаще, чем у бесплодных, наблюдается полная гистосовместимость, т. е. отсутствие идентичных антигенов (ИГ = 0%) либо совместимость только по одному антигену системы HLA. Совместимость по двум антигенам системы HLA у них наблюдается несколько реже (45%) по сравнению с бесплодными парами (55%). При этом отсутствуют подобные, перекрестно реагирующие антигены. У бесплодных же, наоборот, в этих случаях, как правило, определяются и "перекресты".

Пример 2: фенотип жены — A1,2; B5,15; CW2,3;
фенотип мужа — A1,3; B15,35; CW2,4.

У данной бесплодной пары по результатам типирования выявлено два идентичных антигена (A1 и B15), следовательно, индекс гистосовместимости составляет 50%, и, кроме того, по одному перекрестно реагирующему антигену (B5 и B35), что, безусловно, повышает индекс гистосовместимости.

Подобие антигенов системы HLA заключено в аналогичной последовательности аминокислотных остатков в участках тяжелых цепей. Чем длиннее эти участки, тем большее подобие антигенов. По этому принципу такие антигены объединены в группы, которые называются кроссреактивными группами (крег). Ниже приведены основные кроссреагирующие группы антигенов.

По локусу HLA-A: A3—A11; A2—A28; A23—A24; A30—A31; A10—A34; A25—A26.

По локусу HLA-B: B5—B35; B7—B27—B22; B40—B41; B8—B14; B13—B40; B38—B39; B12—B21.

Установлено, что антигены с сильными перекрестными реакциями повышают индекс гистосовместимости на 20%, а со средними — на 10%. В вышеприведенном примере антигены В5 и В35 как раз отличаются сильным перекрестным реагированием, аналогичная последовательность аминокислотных остатков прослеживается на довольно длинном участке тяжелых цепей. Следовательно, индекс гистосовместимости этих супругов, вследствие наличия одного "перекреста", повышается на 20% и в совокупности равен 70%.

Таким образом, в противоположность аллотрансплантации органов, успешное воспроизведение вида возможно при достаточных генетических различиях между супругами по антигенам гистосовместимости системы HLA. При схожести HLA-фенотипов отца и матери не формируется обязательная и достаточная изосенсибилизация беременной к HLA-гаплотипу мужа, поэтому отсутствует база для индукции гуморальных и клеточных супрессорных факторов, необходимых для благополучного вынашивания плода.

Анти-HLA-активные сыворотки, содержащие антитела к антигенам HLA, о которых упоминалось выше, как раз и являются результатом изосенсибилизации женщин HLA-антигенами плода (мужа) в процессе нормальной беременности и родов.

24.3.1. МЕХАНИЗМЫ ИЗОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С HLA И TLX

Иммунный супрессорный механизм при беременности развивается за счет инициации иммунного ответа Т-хелперами 2-го типа, которые направляют иммунную реакцию по гуморальному пути и синтезируют ИЛ-10. Последний, являясь противовоспалительным иммуносупрессивным цитокином, ингибирует провоспалительные цитокины — ИЛ-1 и ИЛ-2, гамма-ИНФ и альфа-ОНФ. Это обеспечивает защиту оплодотворенной яйцеклетки, а затем плодного яйца от разрушающего влияния иммунной системы матери.

Для того, чтобы иммуносупрессорные механизмы включались после оплодотворения яйцеклетки и развивались далее, необходимо первоначальное распознавание чужеродных антигенов полового партнера женщины, т. е. развитие изосенсибилизации к ним. Установлено, что изосенсибилизация возможна при достаточных различиях половых партнеров по антигенам системы HLA. Последние, как уже указывалось, привносятся в организм женщины двумя путями: а) вследствие их сорбции на 50% сперматозоидов; б) с лимфоцитами и лейкоцитами, всегда присутствующими в сперме.

Благодаря этому происходит интравагинальная иммунизация женщины антигенами системы HLA мужа.

Индукцированные иммунизацией анти-**HLA**-антитела являются цитотоксинами. Однако они не повреждают систему мать — плод, так как *in situ* в плаценте имеются факторы, инактивирующие СЗ конвертазу (см. выше). Этот механизм соблюдается даже при высоком титре антител у женщин-продуцентов анти-**HLA**-антител.

Установленная на практике целесообразность гистонесовместимости супругов по **HLA** была бы непонятна, если бы не было доказано, что изосенсибилизация женщины осуществляется также благодаря наличию в сперме TLX — трофобласт-лимфоциткроссреагирующего антигена.

Для этого антигена характерно наличие перекрестных антигенных детерминант на лимфоцитах мужа и на трофобласте беременной, что имеет большое значение для развития нормальных взаимоотношений в системе мать — плод. Как уже упоминалось, изосенсибилизация к TLX приводит к синтезу в процессе беременности блокирующих IgG, против специфических антигенов трофобласта. Их фиксация происходит за счет экспрессии на клетках трофобласта рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Замечено, что данный защитный механизм несовершенен при недостаточной гистонесовместимости супругов по **HLA**. Другими словами, чем больше гистонесовместимость по **HLA**, тем эффективнее изосенсибилизация женщины к TLX и тем надежнее защищающий трофобласт механизм, реализуемый блокирующими IgG,. Считается, что антигены TLX, которых пока известно 4 группы, являются родственными **HLA**.

Предполагают, что сходство супругов по **HLA** не способствует синтезу блокирующих антител, и это приводит к плохой имплантации бластоцисты.

Существует также гипотеза, согласно которой причиной самопроизвольного аборта гомозиготных по **HLA** плодов могут быть рецессивные полулетальные гены, сцепленные с **HLA**.

Таким образом, повышенная гистосовместимость по системе **HLA** препятствует изосенсибилизации женщины продуктами **HLA**-гаплотипа полового партнера, что приводит к несовершенству супрессорных механизмов местного характера при зачатии. В результате возможно поражение оплодотворенной яйцеклетки либо нарушение имплантации бластоцисты в матку и ее отторжение при последующей менструации.

Недостаточная изосенсибилизация к TLX-антигену не способствует полноценному блокирующему эффекту IgG, направленному на клетки трофобласта. В этом случае иммунная система матери распознает специфические антигены трофобласта, в связи с чем может произойти спонтанный аборт.

Ниже приведены основные факторы, принимающие участие в развитии иммунозависимых форм бесплодия.

Основные факторы, принимающие участие в развитии иммунозависимых форм бесплодия

1. Повышение продукции гамма-интерферона приводит к:
 - а) усилению функции ЕК-клеток, ЛАК-клеток;
 - б) подавлению секреции ГМ-КСФ клетками эпителия матки;
 - в) прямому повреждению клеток трофобласта.
2. Повышение продукции фактора некроза опухолей альфа, которое сопровождается:
 - а) подавлением пролиферации и дифференцировки клеток трофобласта;
 - б) индукцией гибели клеток трофобласта по механизмам апоптоза.
3. Одновременное повышение продукции гамма-ИНФ, альфа-ФНО и ИЛ-2, вызывающее прерывание беременности.
4. Снижение продукции ИЛ-4 и ИЛ-10.
5. Повышенная совместимость супругов по антигенам системы HLA.
6. Вторичный иммунодефицит.
7. Антигааметный аутоиммунный конфликт.

24.4. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ СУПРУГОВ ПО HLA

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

Пересадка жене кожного лоскута мужа. Производится с целью усиления супрессорного эффекта при спонтанных выкидышах. Подсадка осуществляется как перед планируемой беременностью, так и в сроки до 6—8 недель беременности и повторно — до 14—15 недель. Техника выполнения: на плече беременной рассекается кожа до подкожной клетчатки, формируется карман величиной 1 x 1,5 см; в карман подшивается лоскут кожи мужа диаметром 1,5—2 см. Приживание кожного лоскута наблюдается в течение 2—3 недель, затем он отторгается.

В данном случае положительный эффект достигается благодаря дополнительной изосенсибилизации жены HLA- антигенами мужа как

I, так и II класса, которые экспрессированы на клетках эпителия кожного лоскута.

В последние годы появились сообщения о применении для лечения иммунозависимого бесплодия **внутривенного введения нормального иммуноглобулина человека**.

24.5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ СУПРУГОВ ПО СИСТЕМЕ RH-АНТИГЕНОВ

В некоторых случаях нарушение нормального развития плода происходит из-за резус (Rh)-конфликта между матерью и эмбрионом. Резус-конфликт обусловлен несовместимостью беременной и зародыша по резус-антигену (фактору) и наблюдается в том случае, когда плод резус-положительный, а мать — резус-отрицательная. Это означает, что на эритроцитах плода представлен резус — антиген, наследованный от отца, а на эритроцитах матери его нет. В результате такого конфликта возникает гемолитическая болезнь новорожденного — ГБН. ГБН называют "болезнью, искорененной иммунологией" (Р. В. Петров).

Природа Rh-антигена. У 85% людей на эритроцитах экспрессирован антиген, присутствующий также на эритроцитах обезьян *Macacus Rhesus*. Он был назван резус-антигеном (Rh-антиген). Существует целая система Rh-антигенов, кодируемых определенными генами. Всего их известно более 30. Согласно номенклатуре Фишер — Ройс, Rh-фактор представлен антигенами Cc, Dd, Ee. Наиболее иммуногенным является антиген D. Именно он был назван резус-антигеном (Rh (D)антиген) и используется для обозначения Rh-положительных лиц.

Антиген d у этих людей серологически не выявляется, однако содержится на всех Rh-отрицательных эритроцитах. Фактически антиген d означает отсутствие D, т. е. Rh-отрицательных лиц. Среди жителей стран Европы они составляют 15%.

Rh-антиген обнаруживается на поверхности эритроцитов с 3-го месяца эмбрионального периода. На мембране Rh + эритроцита экспрессировано 15000 молекул D-антигена.

Природа и характер анти-Rh-антител. Естественных антител к резус-фактору, т. е. к D-антигену, в природе нет. Их синтез Rh-отрицательным субъектом возможен при переливании крови от Rh+ донора и иммунизации во время беременности Rh+ плодом.

Первичная изосенсибилизация Rh-отрицательной женщины (d-жен-

щины) обусловлена эритроцитами D-плода, когда они вследствие родовой травмы в большом количестве попадают в кровотока матери. Мать сенсибилизируется чуждым ей Rh-антигеном. При последующей беременности Rh+ ребенком анти-Rh-антитела матери транспортируются через плаценту в кровотока плода и атакуют его эритроциты.

Анти-D-антитела относятся к IgG, действуют при температуре 37 °C и являются цитотоксическими. Вследствие лизиса зрелых эритроцитов в кровь плода поступают незрелые эритроциты — эритробласты. Поэтому ГБН сопровождается эритробластозом. В зависимости от количества D-антител возможен выкидыш, рождение мертвого плода или живого с врожденной гемолитической болезнью.

Диагностика Rh-конфликта. Осуществляется посредством сбора анамнеза и выявления анти-D-антител после родов и во время последующей беременности. Титр анти-D-антител определяется при взаимодействии сыворотки крови обследуемой d-женщины с D-эритроцитами плода. Титр 1:16 считается диагностически значимым.

Анти-D-антитела в процессе постановки серологической методики проявляют себя как полные, либо как неполные. Полные антитела осуществляют цитолитический эффект в отношении D-эритроцитов. Содержащиеся в тестируемой сыворотке крови неполные антитела являются блокирующими, они только прикрепляются к D-эритроцитам, но их не разрушают. Если не учитывать этого факта, то можно не зарегистрировать наличия анти-Rh-антител у беременной. Неполные антитела можно выявить по методу Кумбса при помощи сыворотки, содержащей антитела к глобулинам. Эти антитела будут агглютинировать эритроциты, покрытые неполными анти-D-антителами.

Частота встречаемости ГБН вследствие резус-конфликта. Поскольку из 100% Rh-положительных мужчин 50% являются гетерозиготными (Dd), только 75% новорожденных в супружеской паре d-жена и D-муж рискуют пострадать от конфликта: 50% — от DD-гомозиготных отцов и 25% — от Dd-гетерозиготных. Однако новорожденных с ГБН значительно меньше, чем следовало бы ожидать в результате генетических расчетов. Их не 75%, а всего 10%. Причины этого следующие:

1. Первая беременность очень редко приводит к болезни плода, а только 2-я или даже 3-я;
2. Некоторые женщины не продуцируют значительного количества антител, и в низких титрах они не оказывают существенного влияния;
3. Женщины с группой крови 0(1), в связи с наличием альфа-, бета-изогемагглатининов, иногда атакуют А или В групповые антигены эритроцитов плода, если они у него имеются, и вследствие конкуренции антигенов не продуцируют антител к D-антигену. Этот механизм

лежит в основе межгруппового конфликта между матерью и плодом, о чем будет сказано ниже.

Профилактика резус-конфликта. Специфическая профилактика резус — конфликта осуществляется человеческим антирезусным IgG. Этот метод применяется в клинике с 1963 г. Он заключается в том, что не более чем через 72 ч (лучше в первые 2-е суток) после родов d-матери вводится человеческий анти-D-IgG. Механизм профилактики заключается в присоединении этих антител к эритроцитам D-плода, попавшим в кровотоки d-матери, вследствие чего она не иммунизируется D антигеном. Анти-D-антитела уничтожают эритроциты новорожденного, которые затем элиминируются. Таким образом предотвращается иммунологическое распознавание D-антигена плода и синтез анти-D-антител, которые могли бы стать причиной ГБН при следующей беременности.

Метод введения анти-Rh-IgG применяется также при угрозе прерывания беременности либо преждевременных родов в случае опасности возникновения Rh-конфликта. Обычно вводится внутривенно 200—300 мкг препарата (по другим данным — 150—200 мкг). При повторной беременности и родах эти антитела препятствуют синтезу новых анти-Rh-антител.

Профилактика окажется неэффективной, если Rh-сенсibilизация уже произошла, причиной чего, как уже указывалось, может быть гемотрансфузия от Rh+ донора либо беременность Rh+ плодом, в равной мере закончившаяся родами или абортom.

Эффективность данного метода профилактики — 93—97%, т. е. из 100 новорожденных с угрозой ГБН она развивается лишь у 3—7 младенцев.

24.5.1. КОНФЛИКТ ПО АНТИГЕНАМ СИСТЕМЫ АВО МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ

Групповые антигены системы АВО были выявлены Ландштейнером в 1900—1901 гг. Чешский ученый Янский создал классификацию групп крови людей согласно групповым антигенам А и В — О(1), А(II), В(III) и АВ(IV). В дальнейшем было выявлено, что эти антигены содержатся не только на эритроцитах, но и на лейкоцитах и тромбоцитах, на всех клетках организма и в секретах. Также было установлено, что в плазме крови содержатся естественные, а не возникшие в результате иммунной стимуляции, антитела против групповых антигенов крови. Эти антитела осуществляют лизис либо агглютинацию эритроцитов и соответственно антигенам А и В, против которых они направлены, классифицируются как альфа- либо бета-изогемагглютинины, гемолизины.

Характерно, что изогемантитела в данном случае индуцируются к

несуществующим в организме человека антигенам. Так, у человека с группой крови O(1) нет ни А, ни В антигенов, но есть альфа и бета — изогемагглютинины, с группой А(II) — бета-гемагглютинин, с В(III) — альфа-гемагглютинины.

Феномен возникновения изоантител к отсутствующим групповым антигенам крови долго не поддавался объяснению. Затем было выяснено, что они индуцируются у 2—3-месячного плода в связи с заселением кишечника микрофлорой. Таким образом, этот феномен является результатом бактериальной иммунизации. Известно, что *Escherichia coli* содержит антиген, подобный В-антигену, а *Shigella* и *Salmonella* — антигены, подобные как А, так и В-антигену эритроцитов. Естественно, что эмбрион с групповым антигеном крови А будет иммунизироваться и продуцировать антитела против антигенов кишечной микрофлоры, подобных В-антигену эритроцитов и наоборот, но не будут образовываться антитела против собственного антигена крови. Отсюда становится понятным, почему у людей, содержащих А и В антигены (группа АВ) не содержится в крови ни альфа, ни бета-гемолизин и, наоборот, при отсутствии групповых антигенов (группа О) в плазме содержатся как те, так и другие.

Естественные антитела к А- и В-антигенам относятся к **IgM**, они не проходят через плаценту и не могут повредить эритроциты плода, на которых могут быть антигены, отличные от антигенов матери.

Начиная с 9-й недели внутриутробного развития эритроциты плода могут попадать в кровоток матери в связи с возможным смешиванием крови в лакунах формирующегося трофобласта. Эритроциты, иммунизируя мать в случае несовместимости по АВО, инициируют продукцию антигрупповых антител. Эти антитела относятся к **IgG**, они транспортируются через плаценту и, будучи цитотоксическими, повреждают клетки крови зародыша, приводя к гемолитической болезни (**morbus haemoliticus**) плода и новорожденного.

Чаще всего межгрупповой конфликт наблюдается в том случае, когда у матери группа крови 0(1), а у плода — А(II). Эти группы крови в человеческой популяции встречаются практически с одинаковой частотой — 45% и 42% соответственно. Однако межгрупповой конфликт наблюдается довольно редко — менее, чем в 10% случаев от общего числа родов. Это обусловлено тем, что из нескольких известных аллотипов А — А1, А2, А3, А4, А5, А6 и т. д. иммуногенным является только аллотип А1. Наиболее подвержены влиянию цитотоксических **IgG** альфа-гемолизин гомозиготные А1А1 эмбрионы.

Другие виды несовместимости по системе АВО практического значения не имеют, так как антиген В не отличается иммуногенностью и,

кроме того, группы крови В(Ш) и АВ(IV) встречаются гораздо реже — в 10% и в 3% случаев соответственно.

Межгрупповой конфликт наблюдается после 8—10 недель беременности, когда на эритроцитах плода начинают экспрессироваться групповые антигены системы АВО, и клинически проявляется угрозой прерывания беременности или выкидышем. Прибегают к вливанию матери различных растворов (неогеMODEZ, полиглюкин, реополиглюкин) с целью снижения титра альфа — изоантител к антигену А1. Учитываются титры выше 1:10.

Практика показала, что только 1-я беременность при такого рода несовместимости угрожает эмбриону. При повторной беременности цитотоксические IgG редко проявляют свое отрицательное воздействие на плод. Предполагается, что развивается защитный механизм при повторной иммунизации матери по принципу продукции антиидиотипических антител либо блокирующих IgGI, не повреждающих плод.

24.5.2. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

В редких случаях происходит формирование антител к тромбоцитам. Как правило, это IgG. В результате трансплацентарного переноса наблюдается иммунная тромбоцитопения плода. В механизме заболевания в 50—70% случаев играют роль антитела к антигенам тромбоцитов PLAI отцовского генотипа.

Летальность детей при этой патологии довольно высокая (13%) из-за кровотечений. Если ранее у родильницы дети погибали от тромбоцитопенической пурпуры, ей до родов назначают кортикостероиды, проводят вливание различных растворов для разбавления титра антител. Новорожденному осуществляют обменные переливания крови с той же целью, а также вливают тромбомассу PLAI. Спустя неделю после родов отмечается повышение уровня тромбоцитов, а через 1—3 месяца — нормализация.

Глава 25

ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии привело к пониманию того, что функции иммунной системы могут существенно меняться (в сторону усиления или угнетения) под влиянием самых различных эндогенных и экзогенных факторов. Как следствие появился новый класс фармакологических средств — иммулотропные препара-

ты, которые представляют собой синтетические, биотехнологические или природные вещества, способные влиять на различные звенья иммунной системы и, вследствие этого, изменять силу, характер и направленность иммунных реакций.

Иммунотропная терапия как способ воздействия на иммунную систему, в зависимости от оказываемого эффекта принципиально подразделяется на: 1) иммуностимулирующую; 2) иммуносупрессивную; 3) иммуномодулирующую.

Иммуностимуляцию определяют как способ активации иммунитета. Различают специфические и неспецифические виды иммуностимуляции, которые соответствуют либо активации определенного клона иммунокомпетентных клеток, либо общему усилению иммунной защиты. Использование иммуностимулирующих средств в практической медицине признается целесообразным при первичных и вторичных иммунодефицитах, сопровождающихся рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями, поражающими дыхательные пути, пищевой канал, урогенитальный тракт, кожу и др., в комплексном лечении больных с онкопатологией.

Иммуносупрессия — это воздействие на иммунную систему, направленное на подавление или удаление антител и/или лимфоцитов, специфически реагирующих на алло- или аутоантигены. Применяется в клинике при лечении аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, при трансплантации органов и тканей.

Иммуномодуляция — это система мер по возвращению иммунного статуса к исходному, сбалансированному состоянию. Такая терапия показана здоровым лицам, перенесшим психоэмоциональное напряжение либо максимальные физические нагрузки. В иммуномодуляции нуждаются лица с синдромом повышенной утомляемости, которые находятся в зоне риска развития иммунодефицитного или аутоиммунного состояния. Сюда же можно отнести комплекс мероприятий по оптимизации иммунных реакций организма при перемене гео-климатических, экологических, световых условий проживания человека.

В последние годы активно развивается новое направление в клинической иммунологии — иммунореабилитация, что по праву связывают с именем акад. Р. И. Сепиашвили.

Иммунореабилитация — комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций иммунной системы. Эффект иммунореабилитации может быть получен без непосредственного воздействия на иммунную систему, за счет лечения патологических состояний, которые непосредственно способствуют развитию иммунного дисбаланса.

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

I. Продукты физиологического (биологического) происхождения: тактивин, тимостимулин, тималин, тим-увокал, тимомодулин, тимактид, тимоптин, вилозен, миелопид, спленин, лаферон, реаферон, роферон-А, интрон-А, фрон, бериофор, имукин, лейкоинтерферон, лейкомакс, граноцит, пролейкин, иммуноглобулины, алкимер, полибиолин и др.

II. Продукты микробного происхождения:

1. Живые бактерии — БЦЖ;
2. Экстракты — биостим, пицибанил, уроваксом;
3. Лизаты — бронхомунал, **IRS-19**, поспат, имудон, бронховаксом, дирибиотин, риновак, респивакс, уростим;
4. Липополисахариды — пирогенал, продигиозан;
5. Дрожжевые полисахариды — зимозан, нуклеинат натрия;
6. Грибковые полисахариды — кестин, бестатин, лентинан, глюкан;
7. Рибосомы + протеогликан — рибомунил;
8. Пробиотики — бластен, биоспорин, линекс.

III. Синтетические препараты: тимоген, ликолипид, диуцифон, левamisол (декарис), кемантан, леакадин, полиоксидоний, гроприносин, изопринозин, неовир, циклоферон, кополимер1 (копаксон).

IV. Витамины и антиоксидантные комплексы.

V. Растительные препараты: иммунофлам, дифур, бластофаг, маннакс, иммунал.

VI. Энтеросорбенты: белосорб, энсорал, микотон, силлард, антрален.

VII. Иммуносупрессоры: гликокортикоиды, азатиоприн (имуран), сандимун, програф, селсепт, рапамицин, мизорибин, бреквинар, дексиспергуалин лефлюномид, тимоглобин, лимфоглобин, ОКТЗ, тимоглобулин, симулект.

VIII. Комплексные ферментные препараты: вобензим, флогензим, вобемугос.

Приведем краткую характеристику некоторых препаратов.

25.1. ПРОДУКТЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО (БИОЛОГИЧЕСКОГО) ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Препараты, полученные из вилочковой железы (тимуса). К иммуностропным препаратам центральной регуляции иммуногенеза относятся препараты тимуса. В настоящее время из тимуса выделено несколько фракций, содержащих различные биологически активные продукты. Интегральная биологическая роль этих факторов в организме

состоит в усилении лимфопоэза, индукции дифференцировки Т-клеток, увеличении их ответа на митогены и усилении реакции смешанной культуры лимфоцитов, генерации Т-клеток с супрессорными и киллерными функциями, продукции различных цитокинов.

Тимоптин — содержит нативные полипептиды тимуса. Препарат способствует восстановлению исходно сниженных показателей клеточного иммунитета, увеличению активности нейтрофилов и фагоцитоза, устранению очагов хронической инфекции.

Показания: Тимоптин может применяться при вторичных иммунодефицитных состояниях (при тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях, ХОЗЛ), недостаточности или аплазии вилочковой железы (акцидентальной инволюции тимуса), иммунодефицитах, обусловленных лекарственными препаратами. Применение в хирургической практике способствует снижению степени воспалительного процесса и уменьшению количества осложнений.

В онкологической практике применяют на фоне специфической противоопухолевой терапии после радикального лечения, так как препарат способствует повышению устойчивости систем лейкопоэза и клеточного иммунитета, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов крови.

Выпускается во флаконах по 100 мкг. Содержимое флакона растворяют в 0,5 мл раствора натрия хлорида и вводят подкожно. Инъекции проводят 1 раз в 5 дней. Курсовая доза 400—500 мкг.

Противопоказания: 1) аллергические заболевания; 2) беременность; 3) индивидуальная непереносимость.

Вилозен — низкомолекулярный экстракт тимуса, обладающий митогенным действием на Т-лимфоциты и способностью влиять на некоторые иммунорегуляторные функции, активируя Т-супрессоры. Препарат подавляет продукцию иммуноглобулина Е и стимулирует продукцию иммуноглобулинов М и G. Есть данные, что вилозен оказывает мембраностабилизирующее действие на базофилы обоих типов.

Показания. Применяют для профилактики поллиноза за 15—20 дней до предполагаемого обострения.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 10 мкг. Применяется 1% раствор интраназально 4—5 раз в день, курс лечения 14—20 дней.

Тактивин — комплекс пептидов из тимуса различных видов млекопитающих. Стимулирует созревание, дифференцировку, функциональную активность и выход в циркуляцию Т-лимфоцитов, а также на синтез альфа- и гамма-интерферонов. Повышает активность тимического сывороточного фактора.

Показания. При хирургических вмешательствах препарат способствует быстрому заживлению послеоперационных ран, уменьшению количества осложнений.

У онкологических больных с помощью тактивина удается снять резистентность к противоопухолевой терапии и повысить ее **эффективность**.

Препарат выпускается в виде 0,01% раствора во флаконах по 1 мл (100 мкг) или в ампулах. Применяется подкожно по 1 мл (1—2 мкг на 1 кг массы тела) на ночь ежедневно в течение 5—14 дней. При стойких нарушениях иммунитета тактивин назначают с заместительной целью ежедневно в течение 5—6 дней с последующим введением препарата 1 раз в 7—10 дней. При необходимости курс повторяют.

Хирургическим больным тактивин вводят в течение 2 дней перед операцией и 3 дней после нее.

Тималин — комплекс полипептидов, по аминокислотному составу подобный тимозину. Повышает реакции клеточного иммунитета, в том числе Т-зависимого иммунного ответа, восстанавливает ряд физиологических функций организма: гемопоэз, нейроэндокринную регуляцию и др.

Показания. Применяется у больных с угнетенным клеточным иммунитетом при гнойно-воспалительных заболеваниях: перитоните, травмах, обморожениях, ожогах. Способствует восстановлению показателей иммунитета и гомеостаза, улучшению клинического состояния больных. При язвенной болезни желудка препарат ускоряет репаративную регенерацию и заживление язвы.

Выпускается во флаконах по 10 мг. Перед инъекцией порошок растворяют в 1—2 мл раствора натрия хлорида и вводят внутримышечно ежедневно в течение 3—10 дней взрослым по 5—20 мг, детям по 1—0,5 мг. На курс лечения, мг взрослым — 30—100, детям до 1 года — 1, 1—3 лет — 1—2, 4—6 лет — 2—3, 7—14 лет — 3—5. Повторный курс при необходимости назначается через 1—6 месяцев.

Тимостимулин (ТР-1; Италия) — полипептидный гормональный комплекс тимуса, обладающий иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действием.

Показания. Применяется при вторичных иммунодефицитных состояниях вследствие вирусных инфекций, обострений хронических бактериальных процессов, синдроме повышенной утомляемости, в послеоперационном периоде, а также при иммунодефицитах у пожилых людей, в том числе при онкологических процессах во время химиотерапии и после радикального лечения. Стимулирует синтез ИЛ-2 и интерферона.

Выпускается в ампулах по 10, 25 и 50 мг. Применяется по 0,5—1,5 мг/кг массы тела внутримышечно, ежедневно в течение недели, потом трижды в неделю (1 курс). Курсы повторяются 2—3 раза в течение 5—6 месяцев.

Кроме указанных, для стимуляции системного иммунитета в процессе иммунореабилитации больного используют такие препараты, как *тим-увокал*, *тимомодулин*, *тимактид*.

Иммуномодуляторы костномозгового происхождения (миелопептиды). Представляют собой — выделенные из костного мозга иммунорегуляторные пептиды, обладающие широким спектром биологической активности: стимулируют различные иммунные реакции, восстанавливают нарушения в процессах гемопоэза, пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы, участвуют в реализации функций различных субпопуляций лимфоцитов.

Препараты этой группы способствуют ускорению созревания В-лимфоцитов в костном мозге; в продуктивную фазу иммунного ответа — увеличивают количество клеток, вырабатывающих антитела; повышают общую резистентность организма. Важным свойством миелопептидов является способность купировать боль, воздействуя на процессы передачи сенсорных сигналов в нервной системе. Они оказывают антистрессорное действие, стимулируют В-систему иммунитета на уровне вторичного иммунного ответа и действуют на красный росток кроветворения, что позволяет использовать их при анемиях. Для клинического применения из этой группы препаратов разрешен миелопид.

Миелопид — препарат, выделенный из культуры клеток костного мозга свиньи. Он действует преимущественно на плазматические клетки, стимулируя синтез антител (особенно противовирусных), регулирует избыточную активность Т-киллеров, К- и НК-клеток, усиливает функцию Т-хелперов.

Показания. Как профилактическое средство применяется для предупреждения развития общих и местных инфекционных осложнений после хирургических операций, переломов, термических и химических ожогов и других видов травм. Как лечебное средство используется в комплексной терапии при хронических неспецифических заболеваниях легких, гнойно-септических состояниях и сепсисе, а также при иммунодефицитных состояниях, развивающихся после травм, обширных и тяжелых хирургических операций.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 0,003 г. Назначается по 1—2 ампулы, содержимое которых растворяют в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида так, что получают

0,3 или 0,6% раствор. Вводится подкожно, ежедневно или через день, 3—5 инъекций на курс до получения положительной динамики в клинических и иммунологических показателях.

Побочное действие. Возможна болезненность и уплотнение ткани в месте введения препарата. У очень ослабленных пациентов в первые двое суток может повышаться температура тела.

Противопоказания: беременность с наличием резус-конфликта.

Препараты селезенки. *Спленин* — безбелковый биологический препарат, выделяемый из селезенки крупного рогатого скота. Первоначально применялся для улучшения состояния у неоперабельных онкологических больных. Впоследствии было установлено, что он обладает способностью улучшать функцию печени, азотистый обмен, синтез белка, повышает секрецию желчи. Кроме рассасывающего действия, стимулирует функцию железистых тканей.

Выявлены иммуномодулирующие свойства спленина. Он способен нормализовать клеточную систему иммунитета, повышая содержание Т-лимфоцитов, усиливая их способность к ответу на митогены и глюкокортикоиды. Препарат снижает содержание циркулирующих иммунных комплексов, индуцирует продукцию тимического сывороточного фактора.

Показания. Применяется при иммунодефицитных состояниях, в онкологической практике.

Выпускается в ампулах по 1 мл. Курс лечения: 2 мл препарата внутримышечно 1 раз в сутки в течение 20 дней.

Лейкомакс (Novartis) — активное вещество — молграмостим, который является рекомбинантным человеческим гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Состоит из 124 аминокислот с молекулярной массой 14477 D. Вырабатывается штаммом *E. coli*, несущей плазмиду с геном ГМ-КСФ.

Препарат усиливает экспрессию HLA II на моноцитах человека и увеличивает синтез антител. Повышает фагоцитарную активность зрелых нейтрофилов. Приводит к значительному увеличению числа нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови. Эффект зависит от величины дозы. При подкожном введении максимальная концентрация в сыворотке достигалась через 3—4 ч.

Выпускается во флаконах для инъекций, содержащих 150 мкг молграмостима в виде лиофилизированного вещества. Максимальная суточная доза — 10 мкг/кг массы тела.

Показания. Применяется при противоопухолевой химиотерапии для уменьшения тяжести нейтропении, что снижает риск развития инфекции; при миелодиспластических синдромах и апластической анемии для уменьшения риска развития инфекции вследствие нейтропе-

нии; при пересадке костного мозга для ускорения восстановления миелопоэза; с той же целью — при лейкопениях инфекционного генеза (включая ВИЧ-инфекцию); при лечении цитомегаловирусной инфекции ганцикловиром для уменьшения тяжести нейтропении, вызванной ганцикловиром.

Применение: на фоне противоопухолевой химиотерапии — подкожно по 5—10 мкг/кг массы тела в сутки. Лечение начинают через 24 ч после последнего курса химиотерапии и продолжают в течение 7—10 дней.

При миелодиспластических синдромах и апластической анемии вводят 1 раз в сутки 3 мкг/кг массы тела подкожно. Обычно для появления первых признаков увеличения числа лейкоцитов в результате терапии требуется 2—4 дня.

При лейкопении, обусловленной инфекциями (включая ВИЧ), — по 1—5 мкг/кг, подкожно 1 раз в сутки. После появления первых признаков увеличения числа лейкоцитов суточную дозу корректируют каждые 3—5 дней с целью поддержания числа лейкоцитов на желаемом уровне (обычно < 10 000 в 1 мм³).

Побочные явления: лихорадка, тошнота, одышка, диарея, сыпь, озноб, рвота, боль в мышцах и костях, головная боль, астения, анорексия, тромбоцитопения, анемия.

Противопоказания: миелолейкоз, повышенная чувствительность к молграмостиму.

Первую дозу лейкомакса следует вводить под тщательным медицинским наблюдением.

Граноцит (Rhône-Poulenc Rorer). Активное вещество — ленограстим, представляет собой рекомбинантный гликопротеид, соответствующий человеческому гранулоцитарному колониестимулирующему фактору.

Является цитокином и стимулирует клетки-предшественники лейкопоэза. Увеличивает количество гранулоцитов в периферической крови. Стимулирующая доза препарата — в диапазоне от 1 до 10 мкг/кг массы тела в сутки.

Показания: нейтропения у больных, развивающаяся под влиянием химиотерапии, а также у реципиентов аллогенного костного мозга. Препарат применяют на следующий день после окончания курса химиотерапии, растворив в воде для инъекций. Курс — до 28 дней.

При трансплантации костного мозга — на следующий день после пересадки вводят внутривенно, ежедневно; продолжительность инфузии — 30 мин. Курс — до достижения нормального количества гранулоцитов в периферической крови.

Побочные явления: лейкоцитоз, тромбоцитопения, болезненность в мышцах и костях, а также в месте инъекции. Следует помнить, что лечение граноцитом должно проводиться только в условиях специализированного стационара.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ленограстиму, острый и хронический миелолейкоз, одновременное проведение химиотерапии.

Безопасность у беременных не установлена. Не рекомендуется кормящим матерям. Следует соблюдать осторожность при миелодисплазии и при всех предопухолевых состояниях миелоидного кроветворения.

Из иммуностропных препаратов физиологического (биологического) происхождения в последнее десятилетие получили распространение так называемые цитомедины.

Цитомедины — низкомолекулярные пептиды, обладающие функцией тканеспецифических внутриклеточных и межклеточных мессенджеров. Считают, что они восстанавливают измененные вследствие заболевания или старения функции тех органов, из которых были получены.

Наиболее известным из них является *простатилен* (Россия, Санкт-Петербург), используемый в урологии (андрологии) при воспалительных заболеваниях предстательной железы, в том числе осложненных бесплодием. Кроме органоспецифического, обладает лимфоцитактивирующим действием, вследствие чего у больных наблюдаются положительные изменения как в клинической картине, так и в показателях иммунограммы. Способствует повышению количества Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, количества В-лимфоцитов при исходном их уменьшении, что расценивается как компенсаторный механизм для усиления продукции специфических антибактериальных антител. Важным свойством препарата является способность существенно повышать содержание секреторного IgA в секрете предстательной железе.

Выпускается во флаконах по 10 мг активного вещества, которое растворяют в 2 мл 0,5% раствора новокаина. Вводят внутримышечно с 15—16-го дня общего курса лечения ежедневно в течение 6 дней, а затем еще 4 инъекции через день.

При нарушении эндокринно-иммунных взаимосвязей хорошо себя зарекомендовал препарат *эпиталамин* (Россия, Санкт-Петербург) — препарат, получаемый из эпиталамуса крупного рогатого скота. Препарат способствует восстановлению регуляторных механизмов, связывающих эндокринную и иммунную системы.

Препарат является иммуномодулятором, поскольку регулирует синтез стероидов, благодаря стимулирующему влиянию на кору надпочечников. Не являясь гормональным препаратом, активизирует функциональную активность железистых тканей.

Показания. Применяется при заболеваниях, которые сопровождаются эндокринно-иммунными синдромами, в том числе в акушерской и гинекологической практике. Активизируя надпочечники и яичники, устраняет дисбаланс эстрогены/гестагены, повышает уровень эндогенных стероидов, в связи с чем нормализует показатели иммунограммы. Эффективен при лечении хронического простатита, дисфункции яичников, при состояниях, сопровождающихся нарушением нейро-иммуно-эндокринных связей, например, климактерический синдром, вегето-сосудистая дистония и др.

Выпускается во флаконах по 1 мл. Вводят ежедневно внутримышечно в течение 5 дней; через неделю курс повторяют.

При сравнительной оценке эффективности эпиталамина, простастина и тимогена именно эпиталамин оказался самым активным иммуномодулятором у больных хроническим простатитом.

В последние годы в клинической практике ряда стран, в том числе в Украине, активно развивается новое направление, получившее название — **системная энзимотерапия**.

Системная энзимотерапия представляет собой современный лечебный метод, основанный на комплексном действии целенаправленно составленных смесей гидролитических энзимов природного происхождения. В Украине в настоящее время зарегистрированы следующие энзимопрепараты:

- *вобензим*, который включает панкреатин, папаин, бромелаин, трипсин, химотрипсин, липазу, амилазу и рутин;
- *флогензим*, включающий бромелаин, трипсин, рутин;
- *вобэ-Мугос*, который включает химотрипсин, трипсин и папаин.

Системная энзимотерапия хорошо себя зарекомендовала при некоторых аутоиммунных заболеваниях — ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, гломерулонефрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др. При заболеваниях, сопровождающихся снижением функции иммунитета — синуситы, острые и хронические заболевания бронхо-легочного тракта, пиелонефрит, аднексит, простатит и др. Показана высокая эффективность системной энзимотерапии как составной части радикальной и консервативной терапии в хирургии, травматологии и спортивной медицине. Есть данные об эффективности системной энзимотерапии в лечении онкопатологии.

Механизмы иммунотропного действия системной энзимотерапии включают:

- 1) стимуляцию фагоцитоза;
- 2) усиление цитотоксической активности макрофагов;
- 3) разрушение циркулирующих иммунных комплексов, а также тех иммунных комплексов, которые отложились в тканях за счет: а) усиления фагоцитоза; б) повышения способности Fc-рецепторов к межклеточным контактам; в) стимуляции клеток системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов;
- 4) уменьшение повреждений, индуцированных комплементом за счет снижения активности последнего;
- 5) нормализацию продукции цитокинов, в частности, цитокинов, обладающих провоспалительным эффектом;
- 6) регуляцию экспрессии адгезивных молекул, что отражается в снижении интенсивности воспалительной реакции;
- 7) снижение уровня белков острой фазы.

Кроме того, в условиях применения системной энзимотерапии:

- 1) улучшается фибринолиз и рассасывание гематом;
- 2) улучшается микроциркуляция;
- 3) улучшается снабжение тканей кислородом и питательными веществами;
- 4) ускоряется рассасывание отеков;
- 5) ускоряется элиминация токсических продуктов метаболизма;
- 6) ускоряется заживление послеоперационных ран;
- 7) ускоряется восстановление двигательной способности;
- 8) повышается локальная концентрация антибиотиков в тканях.

Назначаются энзимопрепараты в зависимости от патологического процесса и активности заболевания либо коротким курсом в средних дозах, либо длительно и в высоких дозах (например, при ревматоидном артрите — по 10 драже 3 раза в день, до 1 года и более).

Противопоказанием являются склонность к кровотечениям, снижение скорости свертывания крови, склонность к диарее.

↓ **Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ).**

В последние годы в клинической иммунологии большое распространение получили препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, так называемые внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

Применение их показано либо в качестве заместительной терапии при первичных и вторичных иммунодефицитах, либо для иммуномодулирующего лечения при аутоиммунных заболеваниях.

Заместительная терапия. Эффективность заместительной терапии с помощью ВВИГ установлена при следующих заболеваниях:

1. Врожденной агамма- и гипогаммаглобулинемии;

2. Неклассифицируемом переменном иммунодефиците;
3. Тяжелых комбинированных иммунодефицитов;
4. Синдроме Вискота-Олдрича;
5. Вторичной гипогаммаглобулинемии у больных с хроническим лимфолейкозом и миеломной болезнью, сопровождающейся повторными инфекциями;
6. Вторичных иммунодефицитов при бактериальных инфекциях, сопровождающихся сепсисом.

С целью заместительной терапии ВВИГ вводят детям — до 10 г препарата, взрослым — по 20—30 г с интервалом в 3—4 недели.

ВИЧ-инфекция у взрослых, как и другие дефициты Т-клеточного иммунитета, не являются показанием к заместительной терапии ВВИГ, однако в литературе имеются многочисленные сведения об эффективном их применении.

Иммуномодулирующая терапия. Доказана в контролируемых исследованиях эффективность ВВИГ при следующих заболеваниях (табл. 24).

Таблица 24. Эффективность иммуномодулирующей терапии по результатам контролируемых исследований

Заболевание	Дозировка
Аутоиммунная тромбоцитопения	400 мг/кг в день в течение 5 дней подряд или 1 г/кг за 2 дня
Синдром Кавасаки	2 г/кг однократно
Тяжелая миастения (gravis)	400 мг/кг в день в течение 5 дней подряд

Таблица 25. Эффективность иммуномодулирующей терапии по данным литературы

Заболевание	Дозировка
Синдром Гийена—Барре (острый идиопатический полиневрит)	400 мг/кг в день в течение 5 дней подряд
Множественный (рассеянный) склероз	То же
Мультиочаговая моторная невропатия	"
Аутоиммунная нейтропения	"
Гемофилия (аутоантитела к F VIII)	"
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	2 г/кг массы тела в день в течение 2 дней, затем 500 мг/кг
Кортикостероидзависимая астма	2 г/кг массы тела каждые 4 недели в течение 6 месяцев

Кроме того, имеются данные об эффективности применения ВВИГ при следующей патологии:

- 1) системной красной волчанке;

- 2) ревматоидном артрите;
- 3) болезни Крона;
- 4) язвенном колите;
- 5) аутоиммунном тиреоидите;
- 6) васкулите;
- 7) миозите;
- 8) ювенильном диабете;
- 9) гемолитически-уремическом синдроме.

Механизм действия ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях окончательно не выяснен. Согласно одной из гипотез, эффективность их обусловлена подавлением продукции аутоантител по механизмам обратной связи. Согласно другой — антиидиотипические антитела, имеющиеся в составе ВВИГ, связываются с антигенраспознающим рецептором и рецептором к Fc-фрагменту Ig на поверхности В-лимфоцитов, приводя к подавлению функции последних.

Противопоказанием для назначения ВВИГ является наличие повышенной чувствительности к гомологичным Ig, особенно у сенсibilизированных пациентов с избирательным дефицитом IgA и антителами к IgA.

Тяжелые анафилактические реакции на ВВИГ наблюдались при врожденном селективном дефиците IgA в случае сенсibilизации к этому иммуноглобулину и были обусловлены синтезом антител против IgA, содержащихся в препаратах в следовых количествах. В связи с этим в современных препаратах ВВИГ уровень IgA и IgM должен составлять менее 100 мг/мл. В ВВИГ предыдущих поколений их уровень был высоким.

К наиболее частым осложнениям при применении ВВИГ относятся:

- 1) боль в мышцах;
- 2) повышение температуры тела и/или озноб;
- 3) слабость, кожные реакции;
- 4) тошнота/головокружение или рвота.

Доказано, что частота осложнений может быть минимальной при соблюдении рекомендованной скорости введения и температуры раствора: 2,5—3 мл/мин при температуре тела.

Описан феномен индивидуальной непереносимости препарата. В этом случае следует применять другие ВВИГ, пока не будет найден максимально переносимый. Особенно актуально это для больных с первичным иммунодефицитом гуморального звена иммунитета, для которых заместительная терапия ВВИГ становится пожизненной.

Сейчас ВВИГ потребляются в больших количествах. Например в Германии в течение года вводится внутривенно более 3000 кг Ig.

Производство ВВИГ пока не стандартизовано. Однако существу-

ют критерии качества производства, цель которых — обеспечить переносимость, безопасность и эффективность препаратов.

Важное значение для эффективности ВВИГ имеет сохранение Fc-функции молекулы Ig.

Кроме того, весьма актуальными являются также вопросы, связанные с очисткой ВВИГ и их безопасностью в плане возможного переноса вирусов.

В настоящее время для этой цели применяется сольвентно-детергентный метод очистки, который гарантирует безопасность ВВИГ в отношении вирусов гепатита В, С и ВИЧ.

Препараты, относящиеся к так называемым "гипериммуноглобулинам", могут быть получены против вируса цитомегалии, гепатита В, Varicella Zoster, Pseudomonas aeruginosa и др. путем отбора доноров с особенно высокими титрами антител против этих антигенов, а не за счет искусственного обогащения препаратов соответствующими антителами.

Общим условием для ВВИГ, обеспечивающим содержание высоких титров антител к указанным возбудителям, является пулирование плазмы от многих доноров, как минимум — 1000 человек.

В настоящее время существует несколько препаратов ВВИГ используемых в Европе и Америке.

Сандоглобулин (Sandoglobulin, Novartis, Швейцария). Содержит IgG (до 95%). Широко используется в комплексе с антибиотиками в клиниках неонатологии Западной Европы и Америки. Получен из пула плазмы 16 000 доноров, содержит антитела к цитомегаловирусу в титре 1:2560.

Показания. При тяжелых инфекциях, сепсисе новорожденных, достоверно (в 3 раза) снижалась смертность при внутривенном введении 1 г препарата. В группе недоношенных детей смертность снижалась в 4—5 раз. Отклонений в развитии детей, получавших сандоглобулин, не обнаружено.

Эффективен также при септическом шоке у взрослых и при хронических инфекциях.

Так, на 30% повышалась выживаемость взрослых больных с септическими состояниями, наблюдался широкий спектр активности против грам- и грам+ патогенов.

При лечении аутоиммунных заболеваний сандоглобулин оказался наиболее эффективным у больных с идиопатической тромбоцитной пурпурой. Наиболее выраженное увеличение количества тромбоцитов отмечено при введении препарата в дозе 400 мг/кг массы тела в течение 5 дней подряд.

При других аутоиммунных заболеваниях схема применения сандоглобулина следующая: 1 г/кг 3 дня подряд с последующим введением 500 мг/кг 1 раз в 3—4 недели постоянно.

Высокая эффективность сандоглобулина обусловлена тем, что препарат содержит интактную молекулу иммуноглобулина, не активирующую систему комплемента и прекалликреина.

В последние годы получены данные об эффективности применения сандоглобулина в комплексном лечении женщин с высоким риском развития спонтанных абортов.

Выпускается в ампулах по 10 и 20 мл, а также во флаконах по 50 и 100 мл. Из числа других эффективных препаратов ВВИГ можно назвать *цитотек*, *интраглобин F*, *октагам*, *пентаглобин N*.

Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (Россия). Очищен и концентрирован методом фракционирования этиловым спиртом. Активным компонентом являются Ig с активностью антител разной специфичности. Неспецифическая активность препарата проявляется в повышении резистентности организма.

Показания: тяжелые бактериальные и вирусные инфекции, послеоперационные осложнения, сопровождающиеся септициемией. Выпускается во флаконах по 10, 25 и 50 мл. Для детей разовая доза 3—4 мл/кг массы тела (в целом не более 25 мл) в течение 3—5 суток. Разводят изотоническим раствором натрия хлорида либо 5% раствором глюкозы из расчета 1:4. Скорость введения — 8—10 капель/мин.

Для взрослых разовая доза 25—50 мл, вводится без дополнительного разведения внутривенно со скоростью 30—40 капель/мин, не более. Курс — 3—10 трансфузий, через 1—3 суток. Применяют только в условиях стационара. Перед введением следует выдержать при 20 °C не менее, чем 2 ч.

Побочное действие. У отдельных лиц могут наблюдаться аллергические реакции различного типа, в исключительных случаях — анафилактический шок.

Противопоказания: аллергические реакции на препараты крови (в случае тяжелого сепсиса единственным противопоказанием является анафилактический шок на препараты крови).

Данных об использовании препарата для лечения аутоиммунных заболеваний нет.

С целью пассивной специфической иммунотерапии традиционно используется специфический иммуноглобулин или его фракция — гамма-глобулин для внутримышечного введения: антистафилококковый, антистрептококковый, антидифтерийный, против *Pseudomonas aeruginosa*.

Иммуноглобулин антистафилококковый человеческий содержит антитоксические Ig в концентрации не менее 20 МЕ/мл, что в 3—10 раз превышает их содержание в сыворотке крови в норме.

Показания: гнойно-септические процессы, заболевания опорно-двигательного аппарата (остеомиелит) и других органов и систем.

Выпускается в ампулах по 5 мл. Вводится внутримышечно детям до 1 г по 3—5 мл ежедневно или через день (всего 7—10 инъекций). При необходимости курс следует повторить, но не ранее, чем через 2 месяца. По рекомендации ВОЗ, минимальная эффективная доза иммуноглобулина — 25 мг/кг массы 1 раз в неделю. Однако при стойких симптомах необходимо увеличить дозу, чтобы превысить нормальный уровень IgG в сыворотке крови, который в среднем составляет 10 г/л.

Нормальный гамма-глобулин используется для предупреждения у детей рецидивирующих респираторных вирусных инфекций, гепатита А, эпидемического паротита, краснухи, кори, ветряной оспы.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат {КИП} для перорального введения (Россия). Препарат содержит иммунологически активные фракции белков сыворотки крови человека (IgG, М, А) с повышенной концентрацией антител к энтеробактериям (шигеллам, сальмонеллам, эшерихиям и др.); 1 доза КИП — 300 мг белка.

Показания. Лечение острых кишечных инфекций, дисбактериозов после приема антибиотиков, химиотерапии, лучевой терапии и т. д.; профилактика инфекционных процессов у лиц с вторичным иммунодефицитом, иммунокоррекция в неонатологии и геронтологии/педиатрии.

Выпускается во флаконах, содержащих 1 дозу. Принимается per os после разведения кипяченой водой комнатной температуры (полфлакона воды), выпивают за 30 мин до еды.

Противопоказания: наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты иммуноглобулинов.

25.2. ПРОДУКТЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Большую группу иммуностропных препаратов составляют препараты микробного происхождения. При различной технологии изготовления общим для них является эффект стимуляции различных неспецифических защитных факторов. Чрезвычайно важно, что активация макрофагов приводит в свою очередь к стимуляции Т-клеточного, а затем и В-клеточного звена иммунитета в связи с индукцией синтеза ИЛ-1 и последующего запуска интерлейкинового каскада.

Широкое распространение в клинической практике получили лизаты бактерий.

Бронхомунал ("Lek", Словения) — лиофилизированный лизат бактерий, чаще всего вызывающих воспаление дыхательных путей (всего 8 возбудителей). Препарат повышает природные защитные силы орга-

низма и тем самым стимулирует специфический антимикробный иммунитет, уменьшая частоту инфицирования и, вместе с тем, необходимость приема антибиотиков.

Показания. Применяется как активный способ борьбы с инфекциями, вызывающими воспалительные процессы в носоглотке, бронхах и лёгких. Рекомендуются при любых инфекциях дыхательных путей, как средство профилактики или дополнительной терапии.

Иммуностимулирующий эффект бронхомунала обусловлен его влиянием на макрофаги, (CD4+) Т-лимфоциты, естественные киллеры, в связи с чем повышается синтез цитокинов (ИЛ-2, гамма-интерферон, альфа-TNF).

Особенностью препарата, обуславливающей активацию местных иммунных реакций, является его способность существенно повышать на слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей, бронхов и легких концентрацию секреторного IgA. Это приводит к уменьшению частоты рецидивов инфекций верхних дыхательных путей и позволяет сократить применение антибиотиков и остальных лекарственных средств. При лечении хронического бронхита бронхомунал сокращает длительность его течения в целом и продолжительность каждого эпизода обострения.

Выпускается в капсулах по 3,5 мг и 7 мг.

Принимается натошак утром в острой фазе по 1 капсуле в течение 10—30 дней, а с целью профилактики — по 10 дней в месяц в той же дозе.

Побочное действие препарата наблюдается очень редко и в виде расстройства пищеварения.

IRS-19 (Solvay Pharma) — гидролизат патогенных микроорганизмов (всего 8 возбудителей) с сохранением антигенных детерминант, которые в процессе лизиса бактерий утрачивают свою патогенность. Вместе с тем эти антигенные структуры иницируют на слизистой оболочке защитные иммунные реакции.

Показания. Применяется для профилактики лечения как острых, так и хронических бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, ринита, синусита, отита, ларингита, трахеита, фарингита, ангины, тонзиллита, отита, бронхита, бронхиальной астмы и вазомоторного ринита.

Применяется в виде интраназального аэрозоля, что способствует равномерному распределению на слизистых оболочках и обеспечивает оптимальные условия для всасывания.

Повышает естественную резистентность путем увеличения содержания лизоцима, стимулирует фагоцитоз. Специфическое профи-

лактическое действие препарата объясняется увеличением секреторного IgA.

Выпускается во флаконах, содержащих 20 мл (60 доз) аэрозоля.

Дозировка. С целью профилактики показано 2 впрыскивания в день в каждый носовой ход до исчезновения симптомов инфекции.

Противопоказаний нет. В начале лечения возможны риноррея и чихание.

Имудон (Solvay Pharma) — смесь лизатов 14 микроорганизмов, в том числе молочнокислых бактерий. Применяется с целью иммунотерапии в стоматологии.

Механизм действия обусловлен стимуляцией защитных реакций слизистой оболочки ротовой полости и включает: 1) усиление фагоцитарной активности макрофагов; 2) увеличение содержания в слюне лизоцима; 3) стимуляцию и увеличение количества антителосинтезирующих лимфоцитов; 4) повышение концентрации на слизистой оболочке секреторного IgA; 5) замедление окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов.

Показания: 1) воспалительные и инфекционные процессы в ротовой полости, в том числе эритематозный и язвенный гингивит, поверхностный и глубокий парадонтит, стоматит, глоссит; 2) изъязвления, вызванные зубными протезами.

Выпускается в таблетках по 0,05 г.

Применяется перорально с условием, что таблетки должны быть растворены в ротовой полости. Промывание ротовой полости следует производить не ранее 1 ч после приема препарата.

При острых процессах назначают 8 таблеток в день в течение 10 дней, при хронических — 6 таблеток в день в течение 20 дней и более. Лечение рекомендуется проводить 2—3 раза в год.

Противопоказаний не установлено.

Инфлувак (Solvay Pharma) — противогриппозная субъединичная вакцина. Ежегодно гриппом болеют миллионы человек, что выливается в огромные суммы экономических затрат. Кроме того, эпидемии гриппа сопровождаются повышением общей смертности вследствие поражения людей пожилого возраста, а также детей и лиц с различными хроническими заболеваниями, т. е., как правило, среди тех контингентов, у которых есть нарушения в системе иммунитета. Поэтому с целью профилактики гриппа используется вакцинные препараты. Инфлувак — инактивированная субъединичная противогриппозная вакцина, изготовленная из эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа, которые рекомендуются ВОЗ для каждого сезонного подъема заболеваемости гриппом; имеет незначительную реактогенность и выраженную

иммуногенную активность. Продукция антител наблюдается у 95—98% привитых и сохраняется в защитных титрах на протяжении года.

Состав: очищенные, растворенные, поверхностные антигены штаммов вируса гриппа (два — типа А и один — типа В).

Показания. Рекомендуются детям и взрослым, у которых повышен риск заболеваемости гриппом:

1. Страдающим хроническим бронхитом, эмфиземой, астмой, бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом, туберкулезом легких, хронической недостаточностью сердца, пороком клапанов сердца, гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями почек, нефритом, нарушениями обмена веществ, сахарным диабетом;

2. Людям, находящимся в учреждениях, где наблюдается быстрое распространение инфекции (детские сады, школы, дома престарелых и т. д.);

3. Больным с иммунодефицитом, включая ВИЧ-инфицированных или принимающих иммуносупрессоры. У этой группы больных грипп может давать серьезные осложнения, поэтому вакцинация является благоразумной мерой предосторожности. После вакцинации появляются защитные титры антител у многих больных.

Дозировка. Взрослым и детям старше 3 лет — 1 доза (0,5 мл), детям от 6 месяцев до 3 лет — половина дозы (0,25 мл). Дети, которые никогда не были привиты, должны получить вторую дозу в том же объеме через 4—6 недель. Вакцина вводится внутримышечно или глубоко подкожно. Перед введением ее необходимо нагреть до комнатной температуры и встряхнуть (это уменьшает количество побочных реакций).

Предупреждение. Вакцина может содержать в себе минимальное количество гентамицина, поэтому нужно использовать с осторожностью у пациентов с повышенной чувствительностью к этому антибиотику.

Побочные реакции: возможны местные побочные реакции — временное покраснение, отечность или болезненность в месте инъекции.

Редко наблюдаются системные реакции: а) гипертермия, слабость, головная боль, которые начинаются через 6—12 ч после вакцинации и длятся от 1 до 2 дней; б) ранние аллергические реакции, возникающие редко после введения и, вероятно, являющиеся результатом повышенной чувствительности к некоторым компонентам вакцины.

Противопоказания: инфлувак противопоказан лицам с аллергией к яйцам. Вакцинацию следует отложить у лихорадящих больных до нормализации температуры.

Ликопид (Россия) — высокоэффективный природный иммуномодулятор нового поколения.

Является синтетическим препаратом; действующее начало — лекарственная форма гликозаминилмурамилдипептида (ГМДП), основного повторяющегося фрагмента клеточной стенки практически всех известных бактерий.

Липоид обладает иммунокорригирующим, противомикробным и противовоспалительным действием.

Главное фармакологическое свойство — стимуляция естественной резистентности посредством активации макрофагов. В результате стимулируется синтез цитокинов, антител, повышается цитотоксическая активность макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров.

Применяется для комплексного лечения гнойно-воспалительных и хронических рецидивирующих процессов, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. Назначается в комплексе с антибиотиками. Выпускается в виде таблеток по 1 мг и 10 мг.

Показания и дозировка. 1. Заболевания органов дыхания и верхних дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония и др). При обострении — 2 таблетки по 1 мг под язык 1 раз в день, курс 10 дней; при хронических процессах — 1 таблетка по 10 мг в день, курс 10 дней.

2. Гнойно-воспалительные процессы. В острой фазе — 1 таблетка по 10 мг в день, курс 10 дней; при процессах средней тяжести — 2 таблетки по 1 мг 2—3 раза в день, курс 10 дней. С целью профилактики — 1 таблетка по 1 мг под язык в день, курс 10 дней.

3. Папиллома шейки матки. Без хирургического лечения — 1 таблетка по 10 мг утром натощак 7 дней, 3 курса с перерывом между ними по 2 недели; в случае хирургического лечения — начиная с 8-го дня после операции по 1 таблетке (10 мг) утром натощак, курс 10 дней.

4. Туберкулез легких. Утром натощак 1 таблетка по 10 мг в течение 6—7 дней, 3 курса с перерывом между ними по 7 дней.

5. Вагиноз. Одна—две таблетки по 10 мг 1 раз в день в течение 10—20 дней.

6. Острые и хронические вирусные инфекции: офтальмогерпес, герпетические инфекции, опоясывающий лишай и др. Две таблетки по 1 мг 3 раза в день либо 1 таблетка по 10 мг 2 раза в день в течение 3-х дней, 2 курса с перерывом между ними по 3 дня.

7. Псориаз. Одна таблетка по 10 мг 2 раза в день, 10 дней ежедневно, затем еще 10 дней через день по 1 таблетке 2 раза в день. В тяжелых и запущенных случаях — по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день 20 дней.

8. Трофические язвы. Две таблетки (1 мг) под язык 3 раза в день 10 дней либо 1 таблетка по 10 мг 2 раза в день 10 дней.

Липоид значительно повышает эффективность любого противо-

инфекционного лечения — антибактериального, противовирусного и противогрибкового; кроме того, позволяет снизить дозу антибиотиков и противовирусных препаратов.

Противопоказания и побочное действие не выявлены.

Кроме препаратов, технология которых основана на лизисе бактерий, имеется целый ряд других иммунокорректоров микробного происхождения.

Респивакс (Болгария) — препарат, состоящий из лиофилизата и убитых микробных тел 6 возбудителей, наиболее часто вызывающих воспалительные заболевания дыхательных путей.

Механизм действия препарата заключается в стимуляции естественной резистентности и специфического противомикробного иммунитета посредством влияния на гуморальные и клеточные иммунные реакции.

Активирует местные факторы защиты слизистых оболочек.

Показания: 1) острый бронхит и трахеобронхит; 2) хронический бронхит и трахеобронхит; 3) острый и хронический тонзиллит, фарингит и ларингит; 4) острый и хронический синусит и отит; 5) часто повторяющиеся бронхопневмонии.

Препарат особенно показан больным с инфекциями дыхательных путей, резистентным к антибиотикам либо в случае сверхчувствительности к ним (аллергия) и к иной химиотерапии.

Респивакс эффективен при инфекциях, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями, злокачественных заболеваниях различной локализации и стадии развития, а также при сифилисе.

Применяется в комплексе с антибиотиками и другими средствами.

Противопоказания и побочное действие не выявлены.

Выпускается в виде таблеток по 25 мг и 50 мг.

С лечебной целью (иммунотерапия) респивакс применяется 30 дней по 1 таблетке (25 мг — детям, 50 мг — взрослым) утром натощак, растворить таблетку можно в воде, молоке либо другой жидкости. Для закрепления эффекта продолжить прием препарата по 1 таблетке в день в течение 20 дней каждого из последующих 3 месяцев. Курс лечения можно повторить через 6 месяцев.

Профилактический курс (иммунопрофилактика): 1 таблетка респивакса утром натощак ежедневно в течение 20 дней каждого из последующих 3 месяцев.

При значительных иммунодефицитах, в том числе сопровождающих злокачественные новообразования, респивакс можно принимать по 1 таблетке ежедневно утром натощак в течение 3—6 месяцев.

Урваксом (Швейцария). Представляет собой экстракт из *Escheri-*

chia coli. Обладает иммуностимулирующими свойствами: у животных активирует В-лимфоциты, ЕК-клетки, макрофаги; способствует секреции иммуноглобулинов, особенно sIgA; у людей — стимулирует Т-лимфоциты и способствует индукции эндогенного интерферона.

Показания. Применяется для лечения воспалительных процессов мочевых путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, асимптоматической бактериурии, наряду с антибиотиками, усиливая действие последних.

Выпускается в капсулах по 30 и 90 штук в упаковке.

В активной фазе воспалительного процесса применяется по 1 капсуле ежедневно до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При устойчивых процессах лечение может быть продолжено до 3 месяцев.

Противопоказания не выявлены.

Биостим — гликопротеин, экстракт из *Klebsiella pneumoniae*.

Показания. Применяется при осложненных (суперинфекцией) хронических бронхитах; в детской практике для профилактики хронических рецидивирующих респираторных вирусных инфекций (2 или более эпизодов в год либо после тонзиллэктомии).

Основным в механизме действия является стимуляция неспецифических факторов резистентности.

Выпускается в таблетках, содержащих по 1 мг активного вещества (по 8 таблеток в упаковке).

Схема лечения рассчитана на 3 курса:

1-й курс — 8 дней по 2 таблетке в день, перерыв 3 недели;

2-й курс — 8 дней по 1 таблетке в день, перерыв 3 недели;

3-й курс — 8 дней по 1 таблетке в день.

Таблетку следует проглатывать не разжевывая, предпочтительно утром на пустой желудок.

Противопоказания. Препарат противопоказан детям до 1 года и, согласно наблюдениям, пациентам с аутоиммунными заболеваниями.

Пирогенал — препарат, полученный из культуры *Pseudomonas aeruginosa*. В его состав входит липополисахарид данной культуры микроорганизмов.

Показания. Широко используется в урологической практике, а также при лечении воспалительных процессов органов репродукции как в гинекологии, так и в андрологии.

Выпускается в ампулах с содержанием в 1 мл раствора натрия хлорида 100, 200, 500 и 1000 МПД (минимальных пирогеналовых доз).

Лечение начинают с внутримышечных инъекций 25—50 МПД.

В связи с большим количеством осложнений пирогенал теперь используется все реже.

Продигиозан — препарат бактериального происхождения, активной

субстанцией которого является липополисахарид из *V. prodigiosum*. Назначается для усиления синтеза антител, фагоцитарной активности.

Выпускается в ампулах. На курс лечения рекомендуется 3—4 внутримышечные инъекции по 50—100 мкг, а также интраназально по 0,5 мл в обе ноздри 3 раза с интервалом 4—6 суток; в виде аэрозолей препарат назначают по 2—5 мл 2 раза в неделю.

Иммуноферон (Испания) — полисахаридно-протеиновый комплекс, в который входит полисахарид глюкоман, полученный из стенки *Candida utilis*, и резервный протеин, выделенный из непроросших спелых семян *Ricinus communis*. В состав препарата входит также фосфат и сульфат кальция.

Выпускается в виде капсул. Назначается по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2—3 недель.

В настоящее время активно применяются *дрожжевые полисахариды*. Большой опыт накоплен при использовании следующих из них.

Натрия нуклеинат — продукт гидролиза дрожжей. Является стимулятором лейкопоэза и антиинфекционной резистентности организма за счет стимуляции энергетического обмена в клетках макрофагальной системы. Он служит хемоаттрактантом для лейкоцитов и лимфоцитов, усиливая их миграцию с одновременным повышением содержания АТФ, АДФ, АМФ и МАО. Действие на Т- и В-лимфоциты опосредовано через активацию макрофагов и выражается в повышении титра антител, улучшении кооперации клеток в иммунном ответе.

Показания: хронический паротит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнения бронхиальной астмы, хронический вирусный гепатит.

Препарат предохраняет от иммунодепрессивного действия антибиотиков, которые назначаются при воспалительных процессах.

Важной особенностью натрия нуклеината является его свойство повышать уровень эндогенного интерферона в связи с содержанием обрывков плазмид дрожжевых клеток.

Выпускается в виде порошка. Внутрь назначается по 0,1—0,25—0,5 г 3—4 раза в день 10—20 дней. Для внутримышечного или подкожного введения доза составляет 5—10 мл 2% или 5% раствора.

Может использоваться для иммунореабилитации у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты.

Противопоказания: гемобластоз, нарушения проводимости миокарда.

Побочное действие: брадикардия, одышка, аллергическая реакция, психогенная депрессия.

Зимозан — биополимер оболочки дрожжевых клеток *Saccharomyces*

cerevisii, в основном состоящих из липополисахаридов. Биологическая активность препарата обусловлена гликанами.

Механизм действия зимозана связан с активацией фагоцитирующих и антигенпредставляющих клеток. В реакциях комплементзависимого цитолиза усиливает цитотоксическую активность Т-лимфоцитов. Активирует систему комплемента, повышает синтез иммуноглобулинов, оказывает радиопротективное воздействие.

Показания. Применяется при тяжелых злокачественных процессах с распадом опухолевой ткани в связи с антитоксическим эффектом (способствует выведению продуктов распада опухолей).

Выпускается в ампулах по 1 и 2 мл в виде суспензии в изотоническом растворе натрия хлорида.

В педиатрической практике применяется 0,1% водный раствор в дозе от 0,5 до 2,0 мл для внутримышечных инъекций, 1 раз через 2—4 дня; курс 5—10 инъекций. Для взрослых разовая доза составляет 2 мл, курсовая — 15—25 мл с интервалом между инъекциями — 2—4 дня.

Бестатин — препарат бактериального происхождения, изготовленный из фильтрата культуры *Streptomyces olivoreticuli*.

Механизм действия связан с повышением фагоцитарной активности гранулоцитов, естественных киллеров, усилением синтеза антител. Отмечено также увеличение числа Т-клеток. Хорошо зарекомендовал себя при лечении рака желудка и молочной железы: на фоне длительного приема бестатина наблюдалась регрессия метастазов.

Иммуностимулирующий эффект оказывает в дозе 30—100 мг/10 кг массы тела в сутки; курс лечения — до 30 дней.

Характерно, что доза свыше 200 мг/10 кг массы тела приводила к снижению показателей Т-системы иммунитета.

Рибомунил (Франция) — препарат микробного происхождения нового поколения, отлично зарекомендовавший себя во многих странах как у взрослых, так и у детей.

Рибомунил был одним из первых препаратов, открывших эру вакцинных препаратов с иммуностимулирующим эффектом. Особенности препарата, делающие его уникальным, состоят в следующем.

1. В его состав входят рибосомы четырех штаммов микробов, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus Pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Рибосомы, сохраняя антигенную специфичность указанных возбудителей, дают меньше побочных эффектов при их введении в организм, по сравнению с лизатами или экстрактами бактерий.

2. В состав рибомунилы входит протеогликан, выделенный из клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*. Роль этого компонента рибо-

мунила весьма важна и сводится к стимуляции иммунитета благодаря активации макрофагов и синтезу ИЛ-1, ИЛ-6, интерферонов с последующей стимуляцией Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров. Активированная таким образом система иммунитета более эффективно отвечает на присутствующие в рибомуниле рибосомы, синтезируя специфические антитела. Одной из важнейших особенностей действия рибомунила является его способность достоверно увеличивать концентрацию специфического секреторного IgA (рис. 23).



Рис. 23. Влияние рибомунила на уровень секреторного IgA в бронхиальном секрете: *а* — до и после лечения рибомунилом; *б* — до и после лечения плацебо (по данным Института иммунологии, Россия).

Рибомунил способствует формированию стойкого иммунитета к инфекционным агентам и обеспечивает длительную ремиссию в случаях хронического бронхита, ринита, ангины, отита. Клинический эффект препарата заключается в улучшении клинической картины основного заболевания, уменьшению числа и длительности обострений хронического процесса, в снижении потребности в антибактериальной терапии, ослаблении клинических проявлений сопутствующей хронической инфекции. Препарат хорошо сочетается с приемом антибиотиков. Рекомендуется принимать препарат не только с лечебной, но и с профилактической целью.

Выпускается в таблетках. Назначается по 3 таблетки натошак в первые 4 дня в течение 3 недель 1-го месяца лечения, а затем в первые 4 дня каждого из последующих 5 месяцев.

В 1997—98 гг. на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета апробирован препарат *властен* — новое средство из мембран *Lactobacillus delbrückii*, которое успешно применяется как для стимуляции естественной резистентности, так и для активации Т- и В-систем иммунитета при острых и хронических воспалительных процессах. Доказано, что механизм дей-

ствия бластена обусловлен повышением активности Т-системы иммунитета и фагоцитоза путем усиления синтеза ИЛ-1.

Препарат содействует быстрому выздоровлению, уменьшая продолжительность заболевания, способствует стойкой иммунореабилитации больного. Хорошие результаты наблюдались при лечении острых и хронических воспалительных процессов бронхов и легких.

Примечательно, что бластен усиливал эффект антибиотикотерапии и способствовал сокращению курса антибактериального лечения у больных хроническим обструктивным бронхитом.

Назначается подкожно по 2 мг с интервалом в 5 дней, курс — 3 инъекции.

Последнее десятилетие стало свидетелем массового явления дисбактериоза у взрослых и детей, способствующего формированию вторичного иммунодефицита и усложняющего иммунорекоррекцию. В этой связи следует отметить ряд препаратов, восстанавливающих спектр нормальной кишечной микрофлоры, относящихся к так называемым "пробиотикам".

Из отечественных пробиотиков широко известен *биоспорин*, проявивший эффективность при лечении как острого, так и хронического дисбактериоза. Представляет собой сухой препарат живых микроорганизмов.

Является антагонистом патогенных и условно патогенных микроорганизмов и не влияет на нормальную микрофлору кишок. Содержащиеся в препарате бактерии синтезируют комплекс ферментов, стимулирующих и регулирующих пищеварение.

Показания: острые кишечные инфекции и дисбактериоз.

Выпускается в ампулах (10 штук в упаковке). Одна доза сухого вещества для приготовления перорального раствора содержит $1-10 \cdot 10^9$ живых микробных тел, из них *B. subtilis* — $1-8 \cdot 10^9$ и *B. licheniform* — $0,1-2 \cdot 10^9$.

Содержимое ампулы растворить в кипяченой охлажденной воде и выпить. При острых кишечных инфекциях применять по 1 дозе (1 ампула) 2 раза в сутки в течение 3—7 дней. В период реконвалесценции — по 1 дозе 2 раза в сутки до 2 недель.

При дисбактериозе различной этиологии назначают по 2 дозы 2 раза в сутки 10—14 дней.

Противопоказания и побочное действие не установлены.

Линекс — один из наиболее известных и хорошо зарекомендовавших себя импортных пробиотиков. Одна капсула линекса содержит как минимум $1,2 \cdot 10^7$ живых молочнокислых лиофилизированных бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus*

faecium, которые обладают устойчивостью к антибиотикам групп пенициллина, линкомицина, аминогликозидов, тетрациклина, а также к сульфаниламидным препаратам.

Механизм действия. Установлено, что линекс нормализует, сохраняет и поддерживает физиологическое равновесие кишечной флоры.

Показания: дисбактериоз, возникающий во время лечения антибиотиками и химиотерапевтическими средствами; можно применять у детей и взрослых.

Противопоказания не известны.

Дуфалак (Solvay Pharma). В последнее время в Украине зарегистрирован препарат "Дуфалак", представляющий собой дисахарид лактулозу, получаемую из молочнокислых продуктов. Лактулоза не расщепляется в желудке и тонкой Кишке вследствие отсутствия соответствующих ферментов и в неизменном виде попадает в толстый кишечник. Там под действием кишечной микрофлоры лактулоза распадается на низкомолекулярные органические кислоты (молочная, уксусная), вследствие чего повышается кислотность в просвете толстой кишки, что стимулирует рост кисломолочной микрофлоры (Бифидо-фактор) и угнетает рост протеолитической микрофлоры, многочисленных условно патогенных бактерий, дрожжей. Это приводит к нормализации деятельности кишечника.

Снижение pH также стимулирует перистальтику толстой кишки и нормализует консистенцию каловых масс. Вторично происходят осмотические изменения, вследствие которых каловые массы задерживают воду, увеличивается их объем, и процесс дефекации облегчается.

Дуфалак, благодаря повышению кислотности в просвете толстой кишки, подавляет рост и размножение сальмонелл (снижение pH ниже 6,0 является абсолютно неблагоприятным для их развития). Интенсивно размножающаяся кисломолочная микрофлора конкурирует с сальмонеллами за питательные вещества и также создает неблагоприятные условия для обитания сальмонелл.

Показания: дисбактериозы, хронический запор, хронические гепатиты, циррозы, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, хронический сальмонеллез и носительство, профилактика рака толстой кишки, профилактика образования холестериновых желчных камней, снижение уровня холестерина, лечение эндотоксемии, лечение кожных заболеваний (псориаз, аллергические дерматиты), почечная недостаточность.

Противопоказания: галактоземия.

Побочные эффекты: возможный метеоризм в первые сутки приема.

Дозировка и способ употребления: 1. При хроническом за-

поре: взрослым и детям старше 12 лет — 15—30 мл; детям от 1 до 6 лет — 15 мл; грудным детям — максимально 5 мл в день. Дозы подбираются индивидуально до достижения эффекта. Препарат принимается утром во время завтрака. Средний курс лечения 2 недели;

2. При дисбактериозе: 5—10 мл в день в течение 1—2 месяцев;

3. При хронических гепатитах: по 20 мл 3 раза в день за 30 мин до приема пищи (первый прием — утром натощак) первые 5 дней с дальнейшим переходом на индивидуально подобранную дозу препарата. Индивидуальный подбор дозы осуществляется так, чтобы достичь двухразовой дефекации в день. Средний курс лечения — 2 недели;

4. При циррозе: по 30 мл 4 раза в день на протяжении недели с последующим переходом на индивидуально подобранную дозу. Средняя длительность лечения — 24 дня;

5. Для профилактики хронических заболеваний печени в период ремиссии: рекомендуется прием дуфалака на протяжении 2 недель в месяц в дозе от 15 мл 2 раза в день до 20 мл 3 раза в день в зависимости от индивидуальной чувствительности к препарату. Частота дефекации не должна быть больше, чем 2 раза в сутки.

25.3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Значительные успехи в клинике, наблюдаемые при использовании тимомиметиков в комплексном лечении целого ряда заболеваний с наличием вторичного иммунодефицита, были толчком для создания синтетических препаратов с аналогичной активностью. Как и препараты тимусного происхождения, эти препараты специфически влияют на Т-лимфоциты, активируют их пролиферацию, синтез цитокинов, а именно ИЛ-2 и гамма-интерферон Т-хелперами 1-го типа, экспрессию рецепторов на Т-клетках, в связи с чем благоприятствуют межклеточной кооперации.

Широко известными синтетическими тимомиметиками являются следующие.

Тимоген (Украина). Выпускается в ампулах по 1 мл 0,01% раствора для внутримышечного введения; 10—14 инъекций на курс.

Тимоген во флаконах для интраназального введения (по 1 мл 0,01% раствора) назначается по 1—2 капли в каждый носовой ход 4—6 раз в сутки как лечебное средство при ОРВИ, а также как профилактическое средство перед эпидемией гриппа. Кроме того, такой метод применения тимогена очень удобен и довольно эффективен при иммунодефицитных состояниях.

Иммунофан (Россия). Выпускается в виде 0,005% раствора в ампулах по 1 мл для подкожного или внутримышечного введения. Препарат проявляет иммунорегуляторное, детоксикационное, гепатопротективное действие и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Усиливает реакции фагоцитоза, нормализует реакции клеточного и гуморального иммунитета, усиливает продукцию специфических антител подобно действию некоторых лечебных вакцин.

Антиоксидантная активность препарата положительно сказывается при лечении онкологических больных в период химиолучевой терапии и после операции.

Схемы назначения варьируют в зависимости от заболевания. В среднем курс лечения составляет 7—10 инъекций.

Левамизол (декарис) — синтетический препарат, производное имидазотиазола. Обладает нормализующим действием на функциональное состояние Т-лимфоцитов и фагоцитов, усиливает бласттрансформацию лимфоцитов в ответ на митогены, повышает продукцию антител за счет стимуляции макрофагов и Т-хелперов, активирует ЕК-клетки, систему комплемента. Стимулирует продукцию интерферона, снижает интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа. Имеются данные об активирующем влиянии препарата на Т-супрессоры.

Показания: хронические или рецидивирующие инфекции, особенно в случае угнетения клеточного звена иммунитета.

Выпускается по 0,05 или 0,15 г в таблетках. Препарат применяют по одной из схем.

1. По 150 мг в день, в течение 3 дней с последующим 4-х дневным перерывом на протяжении 3—4 недель.

2. Продолжительная — по 50 мг 2 раза в день в рабочие дни первой недели с перерывом в выходные дни, со второй недели — та же доза только в выходные дни, с перерывом в рабочие. Курс лечения — 3 месяца.

Побочное действие. Возможно развитие нейтропении и агранулоцитоза.

Широко используются также синтетические препараты со свойствами иммуностимуляторов, применяемые в различных областях клинической медицины.

Диуцифон (Россия) — противолепрозный препарат. По первой схеме применяется в порошках по 0,1—0,3 г 3 раза в день в 1-й, 3-й, 5-й, 8-й, 10-й, 12-й, 15-й, 17-й день месяца в течение 3 месяцев. Другая схема лечения — непрерывная: по 0,1 г 3 раза в день в течение 2—2,5 ме-

сяцев. Также используется 5% раствор по 2 мл 1 раз в сутки, внутримышечно, 8 инъекций на курс.

Важным свойством препарата является его способность усиливать активность Т-хелперов, активируя синтез ИЛ-2. Стимулирует синтез РНК и белка, кортикостероидов, активируя надпочечники.

Метилурацил (Украина). Препарат препятствует снижению уровня иммуноглобулинов на фоне антибиотиков благодаря стимуляции лейкоцитов и макрофагов, активизирует все гуморальные факторы иммунной защиты (фагоцитоз, антителосинтез, синтез лизоцима), способствует индукции эндогенного интерферона. Применяется в таблетках по 0,5 г 3 раза в день в течение 3—4 недель.

Метилурацил в свечах назначается ослабленным больным с жалобами, обусловленными геморроем, проктитом, ректитом и др.; на курс — 5 свечей, рекомендуется 2—3 курса лечения.

Полиоксидоний (Россия). Новый синтетический препарат с иммуностимулирующим и детоксикационным действием. Антитоксический эффект связан с полимерной природой препарата. Иммуностимулирующий механизм обусловлен прямым активирующим влиянием на фагоцитоз и синтез антител, отмечено увеличение числа Т-лимфоцитов.

Показания. Применяется при хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях любой этиологии, не поддающихся традиционной терапии.

Рекомендуется применение препарата в процессе и после химио- и лучевой терапии при опухолях, а также для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных средств.

Выпускается по 3 мг и 6 мг во флаконах в виде лиофилизированной смеси; перед инъекцией растворяют в 1—1,5 мл физиологического раствора, дистиллированной воды или 0,25% раствора новокаина. Используют сразу.

Назначается внутримышечно либо подкожно.

При острых воспалительных процессах: по 6 мг в день, ежедневно, курс — 3—5 инъекций; при хронических по 6мг через день, 5 инъекций, затем 2 раза в неделю курсом 10—15 инъекций.

Гропринозин (Польша) — иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью.

Иммуностимулирующее действие обусловлено влиянием на функцию Т-лимфоцитов (активация синтеза цитокинов), повышением фагоцитарной активности макрофагов. Противовирусное влияние связано с повреждением репликации как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов. Одновременно с этим препарат обладает интерфероногенной активностью.

Показания. 1. Инфекции, вызванные вирусами герпетической группы (опоясывающий лишай, генитальный герпес, герпетический энцефалит, панэнцефалит); 2. Другие вирусные инфекции, особенно в сочетании с иммуносупрессивными состояниями (корь, ветряная оспа, грипп, парагрипп).

Выпускается в таблетках по 500 мг. Применяется в дозе 50 мг/кг массы тела, при тяжелых процессах — 100 мг/кг. Курс лечения — 5 дней.

Дозу разделяют на 3—4 приема и принимают после еды, не разжевывая. Через 8 дней курс повторяется.

Побочное действие. Препарат способен повышать уровень мочевины за счет свойства инозина — основного действующего начала. В связи с этим противопоказанием является почечная недостаточность, нефролитиаз, нарушение проводимости миокарда, эпилепсия, аутоиммунные заболевания, период беременности и кормления грудью.

Изопринозин ("Biogal"). Препарат аналогичен вышеописанному. Выпускается в таблетках по 500 мг инозиплекса.

Кополимер 1 (Израиль, Teva) — синтетический препарат для лечения рассеянного склероза; успешно апробирован в клинике. Механизм действия заключается в антагонизме между пептидом основного белка миелина и синтетическим пептидом, которым является кополимер 1, в процессе иммунологического распознавания. Пептид кополимера 1 состоит из 4 аминокислот и напоминает пептид основного белка миелина, но не идентичен ему (подробнее см. главу "Рассеянный склероз").

Широко используются в практике клинической иммунологии препараты, способствующие индукции эндогенного интерферона. Кроме гропринозина (изопринозина), описанного выше, наиболее известными индукторами интерферона являются следующие.

Циклоферон (камедон) (Россия) — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона. Выпускается в виде 12,5% раствора в ампулах по 2 мл, в которых содержится 250 мг препарата. Обладает мощным эффектом синтеза альфа- и бета-интерферона.

Показания. Назначается при широком спектре заболеваний, таких как грипп и ОРВИ, герпетическая инфекция, офтальмогерпес, тяжелые формы гепатита В, С (ни А, ни В). Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, нейровирусные и урогенитальные инфекции, в том числе вызванные хламидиями.

Циклоферон успешно применяется в комплексном лечении при хламидиозе наряду с иммуномодуляторами (тимомиметики) и антибиотиками (препараты тетрациклиновой группы либо макролиды).

Схема введения циклоферона отличается тем, что ежедневно вводятся только 2 первые инъекции, последующие 4—5 инъекций препарата назначаются с интервалом в 48 ч на фоне антибиотиков.

Неовир (Германия) — мощный индуктор интерферона, обладает противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим эффектом.

Применяется для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, коррекции иммунодефицитных состояний и в качестве иммуностимулятора.

Показания: 1. Тяжелые формы гриппа и другие ОРВИ; 2. Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и *Varicella zoster*, в том числе герпетический энцефалит и генитальный герпес; 3. Острые гепатиты А, В, С, а также гепатиты В и С с затяжным и хроническим течением; 4. Цитомегаловирусная инфекция у лиц с иммунодефицитами; 5. Урогенитальные хламидийные инфекции; 6. Кандидоз кожи и слизистых оболочек; 7. Вторичный иммунодефицит на основе угнетения системы интерферона.

Выпускается в ампулах по 250 мг (2 мл).

25.4. ВИТАМИНЫ, ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ

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

В последние годы важное значение придают антиоксидантным свойствам витаминов, особенно в сочетании с некоторыми микроэлементами, при лечении и профилактике нарушений в иммунной системе, связанных с воздействием свободных радикалов (оксидантов).

Свободные радикалы (оксиданты) — это молекулы или их части, имеющие неспаренный электрон на молекулярной (атомной) орбите (т. е. со свободной валентностью). Чаще всего они образуются в процессе многоступенчатых окислительных реакций (промежуточные продукты), а также в ходе реакций с изменением валентности элементов (НАДФ, Fe в гемоглобине и др.).

К свободным радикалам относятся гидропероксид (HO_2), перекисные радикалы (RO_2), супероксидный радикал (O_2), гидроксильный радикал (OH), синглетный кислород (^1O_2). Перекись водорода не являет-

ся свободным радикалом, но активно участвует в образовании гидроксильного радикала.

Свободнорадикальное окисление (СРО) — это универсальный физиологический процесс. Свободные радикалы играют важную роль в физиологических процессах организма.

Физиологическая роль свободных радикалов в норме

1. Участие: а) в окислении и восстановлении коферментов; б) в транспорте кислорода; в) в процессах тканевого дыхания; г) в процессах энергетического обмена; д) в биосинтезе прогестерона, простагландина Е1, кортикостероидов; е) в построении и самообновлении липидных мембранных структур.

2. Ускорение трансмембранного транспорта глюкозы.
3. Детоксикация ксенобиотиков (чужеродных веществ).
4. Уничтожение (фагоцитоз) бактерий и вирусов.

Чрезмерное же образование свободных радикалов может привести к различного рода патологическим последствиям.

Патологические эффекты избыточного накопления (или чрезмерной активности) свободных радикалов

1. Повреждение жизненно важных ферментных структур клетки: сукцинатдегидрогеназы, ксантиноксидазы (поврежденная ксантиноксигеназа сама становится активным поставщиком супероксиданиона), глутатиона, цитохромоксидазы, липоевой кислоты, коэнзима А с потерей их биологической активности.

2. Инициация перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот.

3. Повреждения липидного компонента биологических мембран.

4. Прямое воздействие на внутриклеточные структуры (угнетение клеточного иммунитета, мутации, опухоли).

5. Угнетение гуморального иммунитета.

6. Повреждение структур соединительной ткани.

7. Инициация самоускоряющегося образования более сильных свободных радикалов.

Подсчитано, что 1—3% вдыхаемого кислорода используется на образование супероксиданиона.

При этом каждая клетка организма человека ежедневно продуцирует 10 млрд частиц супероксиданиона (O_2^*), а в течение года в организме человека образуется свыше 2 кг супероксида.

Подсчитано также, что ДНК каждой клетки подвергается 100 000 оксидативных ударов в день и получает более 20 повреждений.

Восстановительные же системы в норме исправляют только 99% повреждений, в то время как 1% повреждений сохраняется и такие ДНК вступают в свободнорадикальные разветвленные цепные реакции.

Причины избытка свободных радикалов в организме весьма разнообразны и могут быть разделены на внутренние и внешние.

Внутренние причины избытка свободных радикалов в организме (переход биологического окисления на неферментативный путь)

1. Гиповитаминоз.
2. Гипоксия.
3. Эндогенная интоксикация.
4. Воздействие бактерий и вирусов.
5. Психоэмоциональные стрессы.
6. Частые физические перегрузки.
7. Нарушение озонового слоя атмосферы.
8. Воздействие проникающего ионизирующего и солнечного излучения.

Внешние причины избытка свободных радикалов в организме (поступление свободных радикалов из внешней среды)

1. Радионуклиды.
2. Промышленные отходы.
3. Токсины непромышленного происхождения.
4. Некачественные пищевые продукты.
5. Табачный дым.
6. Злоупотребление алкоголем.
7. Длительное лечение химиопрепаратами, антибиотиками, кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными, болеутоляющими, контрацептивными и другими лекарственными средствами.

В организме человека существуют специальные вещества — антиоксиданты (антиокислители), способные тормозить или устранять свободнорадикальное окисление органических веществ. Большинство антиоксидантов имеют подвижный атом водорода (АО-С---Н). Это позволяет заменить кислород в активном свободном радикале и образовать малоактивный радикал (радикальную форму антиоксиданта).

Главными компонентами системы антиоксидантной защиты организма являются:

1) биологические антиоксиданты (витамины и другие вещества, обладающие антиоксидантными свойствами);

2) антиоксидантные ферментные системы, активность которых во многом зависит от содержания в активной группе фермента цинка, меди, селена и других микроэлементов.

Витамины-антиоксиданты. Среди биологических антиоксидантов наиболее выраженными антиоксидантными свойствами обладают токоферлы (витамин Е); каротиноиды (включая витамин А) и аскорбиновая кислота (витамин С). Эти же витамины обладают выраженным иммуностимулирующим эффектом.

Из *токоферолов* наиболее биологически активным является альфа-токоферол (витамин Е). Он стабилизирует мембранные структуры, в которых происходят процессы СРО, угнетает образование липоперекисей, разрывает цепочку свободнорадикального окисления пу-

тем нейтрализации свободных радикалов в момент их возникновения. Молекулы витамина локализируются во внутренних мембранах митохондрий. Витамин Е защищает митохондрии, лизосомы от повреждающего действия перекисей, поддерживает функциональную целостность внешней цитоплазматической мембраны клетки и является основным фактором резистентности эритроцитов к гемолитическим ядам, самым важным защитным веществом при действии различных факторов, патологических состояниях, для которых характерны нарушения свободнорадикального окисления. Активирует синтез белка, в том числе, иммуноглобулинов. Повышает уровень эндогенного интерферона.

Ретинол (витамин А) и каротиноиды. Витамин А необходим для образования серосодержащих биомолекул, связывания и обезвреживания эндогенных веществ и ксенобиотиков. Как антиоксидант, он тормозит превращение сульфгидрильных групп в дисульфидные. Участвует в синтезе гликопротеинов, влияет на метаболизм мембранных фосфолипидов. Антиоксидантное действие витамина А при этом объясняется участием в обмене тиоловых соединений, нормализацией функционально-структурных свойств мембран. Витамин А препятствует канцерогенному действию бензпирена и других веществ, что связано со способностью тормозить микросомальное окисление этих соединений. С антиоксидантным торможением превращения ксенобиотиков связаны противомутагенные свойства витамина А. В то же время избыток окисленных промежуточных продуктов бета-каротина и витамина А может оказывать прооксидантный эффект.

Витамин А нормализует дифференцировку клеток, изменяя экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости, тормозит пролиферацию клеток и повышает синтез ДНК. Используется для профилактики возникновения опухолей, подавления их роста и метастазирования (этот эффект наиболее выражен у искусственных аналогов — витаминеров А). Он является антиинфекционным препаратом, повышает устойчивость к заболеваниям слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудка и кишок, к инфицированию кожи. Витамин А поддерживает деление иммунокомпетентных клеток, нормальный синтез иммуноглобулинов, в том числе секреторного иммуноглобулина А и других факторов специфической и неспецифической защиты организма от инфекций (ИНФ, лизоцим), активирует ферменты лизосом, в том числе и в фагоцитах, что необходимо для переваривания захваченных микроорганизмов.

Аскорбиновая кислота (витамин С). Одним из основных свойств витамина С является способность к обратным окислительно-восстановительным превращениям. Как важный компонент биологической

антиоксидантной системы витамин С взаимосвязан с глутатионом и токоферолом. Он активно участвует в микросомальном окислении эндогенных и чужеродных веществ, стимулирует активность цитохромного цикла, процессы гидроксирования. От снабжения аскорбиновой кислотой зависит активность цитохрома Р-450, фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов, их антимикробные свойства. Значительную защитную роль как антиоксидант витамин С играет при токсическом действии различных соединений. Он активизирует синтез антител (особенно иммуноглобулинов А и М), С3-компонента комплекса, интерферона, способствует фагоцитозу, усиливает процесс миграции и хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов, восстанавливает их функцию, подавленную во время вирусных заболеваний. Модулирует образование простагландинов, ингибирует свободнорадикальные реакции. Способствует синтезу кортикостероидов, инактивации гистамина и снижает уровень IgE. В итоге, аскорбиновая кислота способна активизировать неспецифическую защиту организма от инфекций и ингибировать воспалительные и аллергические процессы. В норме концентрация аскорбиновой кислоты в нейтрофилах в 150 раз выше, чем в плазме крови.

Ферменты-антиоксиданты к ним относятся:

1. Супероксиддисмутаза (СОД): а) Cu-зависимая внутриклеточная; б) Zn-зависимая внеклеточная; в) Mn-зависимая митохондриальная;
2. Каталаза и пероксидазы — Fe-зависимые;
3. Церулоплазмин — Си-зависимый;
4. Глутатионпероксидаза (Г-SH) — Se-зависимая.

Таким образом в состав ферментных систем, обладающих антиоксидантными свойствами, входят микроэлементы — медь, цинк, магний, железо, селен, которые в большой мере обеспечивают антиоксидантный потенциал организма, способствуя синтезу указанных ферментов.

Особенно большое внимание в последние годы уделяют селену и цинку.

Селен. Самое большое количество селена содержится в белках с высоким содержанием цистина: образуются трисульфиты, которые, подобно сульфгидрильным группам мембранных белков, регулируют стабильность и проницаемость мембран. Антиоксидантный эффект селена обусловлен его действием, как составной части глутатионпероксидазы. При дефиците селена и снижении активности глутатионпероксидазы повышается гемолиз эритроцитов вследствие действия перекиси водорода и липоперекисей. На активность глутатионпероксидазы влияет уровень содержания витаминов С и А, которые способствуют усвоению селена, его транспорту и утилизации. Селен также

участвует в фотохимических реакциях, связанных с функцией зрения, имеет антибластомное действие. Витамин Е предохраняет селен от окисления и способствует его сохранению. Добавление селена при Е-дефицитном рационе тормозит накопление липоперекисей, ликвидирует или предупреждает симптомы Е-витаминной недостаточности. Обновленный глутатион и глутатионпероксидаза превращают липоперекиси в менее токсичные оксикислоты и этим препятствуют повреждению биоструктур. Пополнение фонда глутатиона совершается за счет аминокислот, которые содержат серу.

Что касается *цинка*, то кроме антиоксидантных свойств в последние годы получены доказательства его важной роли в поддержании нормальной функции иммунной системы. Установлено, что дефицит цинка в организме способствует следующим процессам:

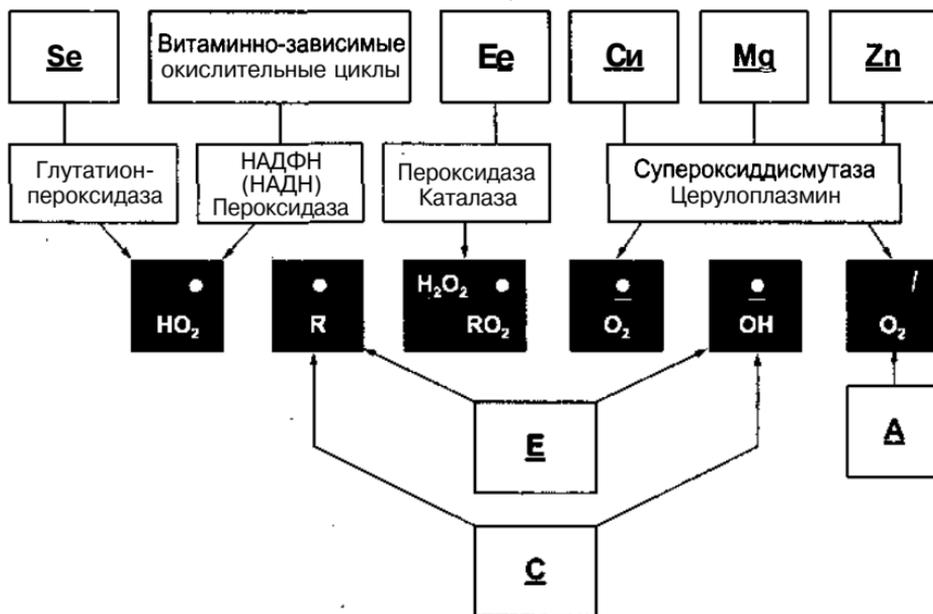
1. Уменьшению количества тимоцитов в тимусе;
2. Снижению уровня тимулина (одного из гормонов тимуса, активирующегося в присутствии цинка) в сыворотке крови;
3. Уменьшению гиперчувствительности замедленного типа;
4. Уменьшению количества периферических Т-лимфоцитов;
5. Уменьшению пролиферации Т-лимфоцитов под влиянием ФГА;
6. Снижению цитотоксической активности Т-лимфоцитов;
7. Снижению функции Т-лимфоцитов-хелперов;
8. Снижению активности ЕК-клеток;
9. Снижению функции макрофагов (фагоцитоз, внутриклеточный киллинг);
10. Снижению функции нейтрофилов (кислородный взрыв, хемотаксис);
11. Уменьшению продукции антител.

При нормализации содержания цинка в организме наблюдаются следующие эффекты:

1. Увеличение количества тимулина;
2. Восстановление нарушенных иммунных функций;
3. Увеличение количества CD4+ лимфоцитов у больных СПИДом;
4. Уменьшение частоты оппортунистических инфекций у больных СПИДом;
5. Улучшение состояния больных ревматоидным артритом;
6. Клиническая эффективность при ОРВИ;
7. Усиление продукции ИНФ-альфа, ИНФ-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа;
8. Усиление экспрессии рецептора к ИЛ-2.

У различных антиоксидантных систем имеется определенная специфика воздействия на тот или иной свободный радикал (схема 14).

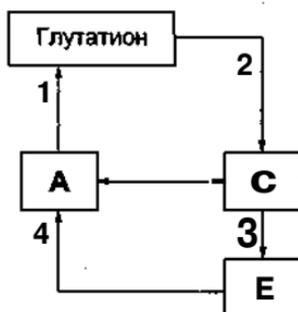
Специфика воздействия антиоксидантных систем на различные свободные радикалы



Установлено, что витамины А, С, Е и глутатион обладают взаимной защитой, усиливая (или восстанавливая) свои антиоксидантные свойства (схема 15).

Схема 15

Взаимная защита радикальных форм антиоксидантов



1. Витамин А защищает SH-группы глутатиона.
2. Глутатион восстанавливает радикальную форму витамина С.

3. Витамин С восстанавливает радикальные формы витаминов А и Е.
4. Витамин Е восстанавливает радикальную форму витамина А.

Существует взаимосвязь между обменом цинка и витамина А. Так, всасывание цинка нарушается при гиповитаминозе А, при дефиците одного антиоксиданта возникает дефицит другого. Одновременный дефицит обоих факторов приводит к срыву гомеостатической регуляции организма. Поэтому включение в антиоксидантный комплекс одновременно цинка и витамина А является чрезвычайно целесообразным.

Соединение в антиоксидантном комплексе меди и цинка также необходимо, так как одновременное присутствие в препарате ионов меди и цинка сопровождается синергизмом их действия.

Совмещение в одном препарате меди и витамина С в физиологических дозах также является необходимым, потому что употребление аскорбиновой кислоты в высоких дозах понижает содержание церулоплазмينا в сыворотке крови.

Необходимость в антиоксидантах резко возрастает при состояниях и заболеваниях, обуславливающих истощение определенных звеньев антиоксидантной системы или их нарушение (срыв):

1. Болезнях органов кровообращения: атеросклерозе, гиперлипидемии с ожирением и без него, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, миокардиодистрофии, кардиомиопатиях;

2. Ревматических заболеваниях: ревматизме, диффузных болезнях соединительной ткани, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, подагре, остеоартрозе, болезни Бехтерева;

3. Заболеваниях органов дыхания: пневмонии, бронхите, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни, силикозе, пневмосклерозе;

4. Заболеваниях органов пищеварения: гастрите, язвенной болезни, хроническом панкреатите, заболеваниях печени (гепатит, цирроз), желчных путей, хроническом энтерите, колите, дисбактериозе, лямблиозе, гельминтозах;

5. Преобладании углеводов и дефиците белков в пищевом рационе, наличии в продуктах нитритов, нитратов, ядохимикатов, пестицидов, соединений свинца, ртути и кадмия;

6. Чрезмерном энергетически ценном (калорийном) питании, употреблении насыщенных жиров, продуктов, богатых холестерином;

7. Инфекционно-токсических процессах;

8. Гипоксии; /

9. Длительном приеме лекарственных средств;

10. Физиотерапевтических процедурах, лазеротерапии;

11. Хроническом стрессе (психоэмоциональных перегрузках, работе в экстремальных, неблагоприятных климатических условиях);

12. Гиподинамии и, наоборот, интенсивной физической нагрузке;
13. Преждевременном старении;
14. Ионизирующем облучении, лучевой болезни, инкорпорации радионуклидов;
15. Чрезмерном инфракрасном, ультрафиолетовом облучении;
16. Неблагоприятной промышленной экологической ситуации: влиянии различных химических токсических веществ, тяжелых металлов, оксидов азота, озона, углеводородов, кварцевой пыли и др.;
17. Курении, хроническом алкоголизме.

Хорошо известно, что состояние организма зависит от поступления в него различных веществ из окружающей среды. Это понимали уже в Древней Греции, говоря, что "мы представляем собой то, что мы едим".

В организм с пищей поступают жирорастворимые антиоксиданты-витамины А, Е, К и водорастворимые — аскорбиновая кислота, флавоноиды, серосодержащие аминокислоты. Поэтому сбалансированное рациональное питание является залогом нормального функционирования физиологической антиоксидантной системы и профилактики болезней, в развитии которых большое значение имеет антиоксидантная недостаточность и связанный с ней иммунный дисбаланс. Питание может быть неполноценным по разным причинам: из-за определенных пищевых предпочтений, недоедания, недостаточного употребления овощей, фруктов, зелени зимой и весной, неправильной кулинарной обработки пищевых продуктов. Поэтому возникает необходимость назначения антиоксидантов-витаминов и микроэлементов в виде добавок.

Реальная суточная потребность в витаминах, микроэлементах может колебаться в зависимости от массы тела пациентов, условий окружающей среды, способа жизни, характера питания, возраста, пола, соматического состояния (здоровье, преморбидное состояние, болезнь, реконвалесценция и т. п.). Удовлетворить суточную потребность организма человека в микроэлементах значительно тяжелее, чем в витаминах (особенно это касается селена). Поэтому дополнительная поддержка антиоксидантной системы с помощью антиоксидантных веществ чрезвычайно актуальна. Традиционным является использование витаминов (бета-каротина, А, Е, С, В₆, РР, К), микроэлементов и минералов (селена, меди, цинка, железа, магния, серы, марганца), препаратов — унитиола, метионина, кортикостероидов, эстрогенов, липоевой кислоты, оксипутирата натрия, эссенциале. Однако оптимальным является назначение витаминов и микроэлементов в составе антиоксидантных комплексов. По данным отчета Foods and Drugs Administration (FDA, 1996) — специального органа в Америке, контролирующего качество пищевых продуктов и лекарственных средств, — антиокси-

дантные препараты принимают 72,4% жителей США возрастом выше 30 лет. 40% из них принимают антиоксидантные препараты как добавку к еде в течение нескольких лет.

Выше уже упоминалось, что наиболее сильными природными антиоксидантами и иммуностимуляторами являются витамины — С, А, Е, микроэлементы цинк, медь, селен.

Между витаминами, а также между ними и микроэлементами существует тесная физиологическая взаимозависимость. Эффективность каждого из этих антиоксидантов возрастает при их совместном употреблении благодаря взаимному синергизму. Соединение в одном препарате значительно усиливает не только антиоксидантный, но и иммуномодулирующий эффект каждого из ингредиентов. Перечисленные антиоксиданты-витамины и микроэлементы составляют основу антиоксидантных препаратов.

Одним из показателей сбалансированности антиоксидантного препарата является соответствие состава его ингредиентов физиологической суточной потребности взрослого человека. При этом чем больше наблюдается случаев совпадения с физиологической суточной потребностью составных препарата, тем безопаснее и эффективнее его длительный (более 3—4 месяцев) профилактический прием.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имеется большое количество препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Из их числа прежде всего следует назвать антиоксидантные комплексы *Три-Ви* и *Три-Ви плюс* (США), которые по содержанию и взаимному соотношению ингредиентов относительно физиологической суточной потребности взрослого человека являются оптимальными. Оба этих комплекса содержат в одной таблетке 60 мг витамина С, 30 МЕ витамина Е, 5000 МЕ бета-каротина. Комплекс Три-Ви плюс дополнительно содержит 40 мг цинка в виде оксида цинка, 40 мкг селена (селената натрия) и 2 мг меди (оксида меди). Синергическое действие компонентов обуславливает высокую эффективность препаратов как с профилактической, так и с лечебной целью (табл. 25).

Антиоксидантные комплексы Три-Ви, Три-Ви плюс ориентированы на RDA (Recommended Dietary Allowances), т. е. содержание в них витаминов С, Е и бета-каротина отвечает американским нормативам суточной потребности. Комплексы сбалансированы по своему составу, а одновременное использование нескольких антиоксидантов значительно превышает защитный эффект этих веществ, взятых отдельно. Это связано с взаимной защитой антиоксидантов от быстрого использования и является характерным для веществ с различным механизмом действия.

Таким образом, качественный и количественный состав антиоксидантных комплексов Три-Ви и Три-Ви плюс хорошо обоснован. Токсичность их составных элементов очень низкая. Так, при многолетнем приеме витамина Е в дозе 200—300 мг почти не наблюдается побочных эффектов. Низкая токсичность характерна и для витамина А: хронические токсические реакции отмечаются при дозах свыше 100 000 МЕ в сутки. Употребление меди до 10 мг в сутки безопасно для взрослых, поэтому прием 3 таблеток Три-Ви плюс в день без учета содержания меди в пищевых продуктах не приводит к токсическим проявлениям. Доза селена (40 мкг) также физиологическая: мужчинам нужно ежедневно до 70 мкг, женщинам — 55 мкг этого микроэлемента.

Что касается цинка, то Три-Ви плюс содержит 40 мг этого микроэлемента — больше, чем какой-либо другой препарат антиоксидантной группы. Это делает обоснованным его применение в комплексном лечении целого ряда заболеваний, сопровождающихся нарушением клеточного и гуморального иммунитета.

Таблица 25. Показания и способ назначения антиоксидантных витаминов и микроэлементов

Препарат	Показания	Способ назначения
Три-Ви плюс	С профилактической целью	По 1 таблетке в сутки во время еды
Три-Ви	То же	По 1 таблетке (разжевать) в сутки во время еды
Три-Ви плюс Три-Ви	При заболеваниях	По 2—3 таблетке в сутки в течение 1—2 месяцев
Три-Ви плюс	При неблагоприятной экологической и радиационной ситуации	По 1 таблетке в сутки перед едой или во время еды, 3 месяца с последующим месячным перерывом перед повторным курсом
Три-Ви	Для профилактики осложнений, лечения опухолей, в период реконвалесценции после тяжелых заболеваний, операций и т. п.	Чередовать: месяц Три-Ви, месяц Три-Ви плюс

Не следует назначать Три-Ви и Три-Ви плюс больным с повышенным внутричерепным давлением, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, в острый период инфаркта миокарда, первом триместре беременности. Необходимо соблюдать осторожность при декомпенсации функции сердечно-сосудистой системы (вследствие пороков сердца, кардиосклероза). При повышенной склонности к свертыванию крови, тромбозам, при тромбофлебитах не следует назначать более 1 таблетки в сутки.

Из числа других антиоксидантных витаминно-минеральных комп-

лексов можно рекомендовать цитогард-антиоксидант (США), милтриум (США) и др.

В заключение перечислим **общие показания к назначению антиоксидантной терапии:**

1. Проживание в районах с неблагоприятной экологической (радиационной) обстановкой;
2. Нарушения иммунитета;
3. Профилактика гриппа, простудных и инфекционных заболеваний;
4. Профилактика атеросклероза, ишемической болезни сердца, коллагенозов, паркинсонизма;
5. Профилактика онкологических заболеваний у пациентов из групп повышенного риска;
6. Профилактика рецидивов после онкологических операций;
7. Массивная и длительная медикаментозная или лучевая терапия (препараты сопровождения);
8. Замедление процессов старения;
9. Дефицит витаминов в пище;
10. Заболевания нервной системы;
11. Нарушения зрения и заболевания глаз (катаракта и др.);
12. Ускорение репаративных процессов.

25.5. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Являясь в значительной степени адаптогенами, препараты из растений также влияют на систему иммунитета и активность иммунных реакций.

С точки зрения иммунореабилитации наибольшее признание получили препараты эхинацеи, элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой, аралии маньчжурской.

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

С целью иммунокоррекции широко используется эхинацея (особенно *rigurea* и *pallida*) и ее препараты.

Благодаря содержанию важнейших микроэлементов (селен, цинк и др.) и биологически активных веществ (бетаин, рутин, флавоноидные гликозиды, энзимы и др.), а также витаминов А и С препараты эхинацеи способны стимулировать клеточные и гуморальные реакции не-

специфического иммунитета путем активации фагоцитоза, повышения бактерицидной и цитотоксической функции макрофагов, усиления синтеза антител.

Под влиянием эхинацеи макрофаги усиливают секрецию интерферона, ФНО и ИЛ-1. Таким образом, препараты эхинацеи оказывают иммуномодулирующий эффект. Противовоспалительное их действие связано с подавлением циклооксигеназы либо 5-липооксигеназы.

Большое значение имеет технология производства лекарственного средства — сохранение сбалансированного природой соотношения различных веществ.

Фармакологическая промышленность на Западе предлагает большое количество препаратов эхинацеи (более 300).

Приведем наиболее известные из них.

Настой эхинацеи (Украина) и *препарат эхинацеи* (Германия).

Манакс ("Омниагро", Украина — Перу). Получен из перуанской лианы *Uncaria Tomentosa* (Кошачий коготь). Выпускается в таблетках (30 в упаковке), 1 таблетка препарата содержит 90 мг лиофилизированного экстракта.

Обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антипролиферативным, адаптогенным, антиоксидантным, гипотензивным и анальгезирующим свойствами. Таким широким спектром действия препарат обязан алкалоидам перуанской лианы, основными из них являются:

1. Оксииндольные алкалоиды (в частности митрафиллин, сходный по строению с колхицином и винбластином/винкристином) — оказывает антипролиферативный эффект;

2. Фенолы и полифенолы (в частности кверцетин) — обладают антиоксидантной и антимуtagenной активностью;

3. Хинная кислота, тритерпены, стероиды — обладают противовоспалительной и противовирусной активностью.

Показания: применяется в составе комплексной терапии при радикулите, ревматизме, ревматоидном артрите и других системных заболеваниях, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, холецистите, колите, нарушении обмена веществ и менструального цикла, системном кандидозе, нарушениях иммунного статуса, герпетических инфекциях, злокачественных процессах.

Наибольшим в Украине опытом применения манакса в клинической иммунологии в качестве естественного иммуномодулятора располагает группа авторов из Научного центра радиационной медицины АМН Украины (Д. А. Базыка и соавт. 1999). Под их наблюдением находились две группы больных.

1. Больные, пострадавшие вследствие аварии на ЧАЭС, с хроническими бак-

териальными инфекциями (затяжная пневмония, трахеобронхит, хронический obstructивный бронхит, хронический фаринготрахеит).

Клинические и лабораторные показания:

1. Астенический синдром;
2. Субфебрильная температура;
3. Лейкоцитоз;
4. Лимфопения;
5. Нарушение субпопуляций лимфоцитов;
6. Дисиммуноглобулинемия;
7. Снижение пролиферативной активности в РБТЛ.

Авторы особо отметили, что у всех обследованных больных традиционная антибактериальная терапия давала нестойкую ремиссию без существенных изменений в иммунограмме.

Курс лечения: по 90 мг 3 раза в день в течение 30 дней.

Длительность наблюдения — 3—12 месяцев.

Результаты:

1. Отсутствие осложнений и побочных эффектов;
2. Нормализация температуры;
3. Повышение качества жизни по индексу Карновского;
4. Повышение работоспособности;
5. Нормализация содержания Т-лимфоцитов и их пролиферативной активности;
6. Исчезновение дисиммуноглобулинемии;
7. Повышение количества естественных киллеров;
8. Желание всех больных продолжить прием препарата.

II. Больные с рецидивирующими вирусными инфекциями различной этиологии (цитомегаловирусной, вызванной гипервирусами).

Клинические и лабораторные показания:

1. Снижение индекса клинико-функционального состояния организма по шкале Карновского;
2. Немотивированный субфебрилитет;
3. Самопроизвольные аборт в ранние сроки беременности;
4. Патологические изменения нервной системы;
5. Астенический синдром;
6. Персистирование процесса;
7. Неэффективность предшествующего лечения (ацикловир, противогерпетическая вакцина);
8. Признаки вторичного иммунодефицита.

Курс лечения: по 90 мг 3 раза в день, от 1 до 3 месяцев.

Результаты:

1. Нормализация температуры тела;
2. Улучшение общего состояния;
3. Повышение работоспособности;
4. Снижение частоты рецидивов, особенно у больных с инфекцией, вызванный Herpes simplex;
5. У двух пациенток с цитомегаловирусной инфекцией и спонтанными абортами — рождение детей;
6. Улучшение показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Манакс назначается взрослым и детям по 1 таблетке в сутки за пол-

часа до еды в течение 2—3 месяцев с недельным перерывом после каждого месяца. В тяжелых случаях доза увеличивается до 3 и даже до 6 таблеток в день.

Противопоказания: беременность, трансплантация органов, возраст до 1 года. Прием препарата прекращается за 1 месяц до планируемой беременности.

Побочное действие не выявлено.

Препараты корня солодки являются эффективными иммуномодуляторами. Иммунорегулирующий эффект солодки обусловлен присутствием глицеризиновой кислоты.

Выпускаются такие препараты корня солодки, как сироп, таблетки "Глицирам", капли в виде спиртовой официальной настойки. Назначаются с целью активации надпочечников для нормализации эндокринно-иммунной регуляции. Этот механизм действия солодки реализуется усилением антивирусного и антимикробного иммунитета в результате активации неспецифических гуморальных и клеточных иммунных реакций.

25.6. ИММУНОСУПРЕССОРЫ

Сегодня все большее внимание уделяется препаратам, оказывающим иммуносупрессивное воздействие; все большее количество иммуносупрессивных препаратов предлагаются для рассмотрения и для использования в клинической практике не только при пересадке органов и тканей, но и с целью лечения различных аутоиммунных заболеваний.

В 50-е годы иммуносупрессивные препараты были ограничены, прежде всего, азатиоприном и кортикостероидами. В 60-е годы к ним добавились антилимфоцитарная сыворотка и антитимоцитарный иммуноглобулин. Далее, в 70-е годы произошел настоящий прорыв, когда были предложены первые препараты второго поколения иммуносупрессоров: циклоспорин и др.

Азатиоприн (имуран). После введения в организм азатиоприн превращается в 6-меркаптопурин и в дальнейшем в 6-тиоинозинмонофосфат. Препараты азатиоприна способны ингибировать различные ферментные системы, включая превращение центрального инозинмонофосфата в аденозинмонофосфат. 6-Меркаптопурин подавляет пролиферацию лимфоидных клеток преимущественно за счет снижения аденозина.

Азатиоприн представляет собой сравнительно неспецифический ингибитор клеточной пролиферации и его эффект распространяется не только на лимфоциты, но и на другие пролиферирующие клетки. Это определяет побочное действие препарата, в частности на костный

мозг и печень. Следует учитывать, что потенциально азатиоприн обладает мутагенным эффектом и может индуцировать хромосомные повреждения.

Применяется в трансплантологии в суточной дозе 2—3 мг/кг массы тела.

Кортикостероиды. Основной эффект кортикостероидов, в том числе синтетических, — противовоспалительный. Более подробно о механизмах противовоспалительного эффекта кортикостероидов см. специальную главу.

Циклоспорин (сандиммун, сандиммун-неорал). Был предложен как иммуносупрессивный препарат в 1982 г. Является циклическим эндекапептидом. Механизм действия циклоспорина чрезвычайно интересен. Оказалось, что в клетках имеется белок — циклофиллин, с которым специфически связывается попавший в организм циклоспорин. Образовавшийся комплекс — циклоспорин с циклофиллином — действует на кальцинейрин-кальмодулиновый комплекс, блокируя фосфорилирование транскрипции гена ИЛ-2. Таким образом, можно утверждать, что в механизме действия циклоспорина основным является подавление продукции ИЛ-2 Т-лимфоцитами-хелперами. Этот эффект циклоспорина объясняет тот факт, что препарат не разрушает иммунные клетки, а лишь подавляет продукцию ИЛ-2. Подобный механизм действия позволил использовать циклоспорин не только при пересадке органов, но и при лечении аутоиммунной патологии (подробней о механизмах действия циклоспорина см. главу "Ревматоидный артрит").

Новая форма циклоспорина А — *сандиммун неорал* — получена по новой микроэмульсионной технологии, обладает улучшенными характеристиками всасывания и лучшей фармакокинетикой. При назначении данного препарата больным надо учитывать, что циклоспорин А обладает нейро-, нефро- и гепатотоксическими свойствами.

В 90-е годы был предложен широкий репертуар иммуносупрессантов третьего поколения. Перечислим некоторые из них.

В 1985 г. были описаны иммуносупрессивные свойства циклического макролида, который был выделен из микроорганизмов (*Streptomyces tsukubaensis*) в Японии и получил название такролимус, или FK-506. Выпускаемый в Японии препарат, действующим началом которого является FK-506, называется *програф*. По механизму действия FK-506 подобен циклоспорину.

Было установлено, что в лимфоидных клетках, в частности в Т-лимфоцитах-хелперах, внутриклеточно имеется еще один вариант белка иммунофиллина — ФКБП-12. Этот белок специфически внутриклеточно связывается с FK-506. Образовавшийся комплекс FK-506 +

ФКБП-12 блокирует фосфорилирование цитоплазматического компонента, необходимого для транскрипции гена ИЛ-2. Но при этом комплекс **FK-506 + ФКБП-12** влияет на комплекс кальцинейрин-кальмодулин. Такой механизм, как указывалось, характерен и для циклоспорина А. В механизме действия как циклоспорина, так и **FK-506** предполагается также, что они влияют не только на продукцию ИЛ-2, но и подавляют другие "ранние" гены активации Т-клеток, которые контролируют продукцию таких цитокинов, как, например, ИЛ-3, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, TNF-альфа, гамма-интерферон и др. **FK-506** был предложен для использования при пересадке органов.

Токсичность **FK-506** приблизительно такая же, как и циклоспорина А, т. е. описаны его нефро- и нейротоксичность, влияние на печень, а также на метаболизм глюкозы.

Рапамицин— циклический макролид с иммуносупрессивными свойствами, выделенный из микроорганизма *Streptomyces hydropiscus*. В 1989 г. был предложен для лечения при реакции отторжения пересаженного органа. По механизму действия близок к **FK-506**, т. е. специфически прикрепляется к белку с общим названием иммунофиллин, имеющемуся в лимфоцитах. Однако, в противоположность **FK-506**, который соединяется с **ФКБП-12**, рапамицин соединяется с **ФКБП-25**. Это имеет принципиальное значение, поскольку **FK-506**, соединяясь с **ФКБП-12**, влияет на кальцинейрин-кальмодулиновый комплекс, а рапамицин, соединяясь с **ФКБП-25**, влияет скорее на следующий этап активации Т-клеток — соединение ИЛ-2 с одноименным рецептором. Это, в свою очередь, приводит к подавлению сигнала трансдукции, который индуцируется при соединении цитокина с его рецепторами и, таким образом, происходит подавление клеточного цикла развития на этапе G1 фазы. Экспериментальные и клинические данные выявили очень широкий спектр воздействия рапамицина на иммунный ответ, опосредованный Т- и В-лимфоцитами. Было доказано, что рапамицин способен подавлять *in vivo* реакцию отторжения. Отмечено также, что рапамицин не обладает нефротоксическими свойствами.

Микофенолата мофетил (Cellcept). По структуре относится к эфирам микофеноловой кислоты. При введении в организм превращается в микофеноловую кислоту, которая является специфическим ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы — ключевого фермента в *de novo* пути образования пуринов. Микофеноловая кислота представляет собой один из древнейших плесневых антиметаболитов, выделенных из пенициллинов. Было установлено, что лимфоциты чрезвычайно зависимы от этого пути синтеза пуринов и то обстоятельство, что

микофенолата мофетил обрывает этот путь, проявляется в специфическом его действии на лимфоциты в виде антипролиферативного эффекта. Существует две изоформы инозинмонофосфатдегидрогеназы: изоформа 2 преимущественно экспрессируется в лимфоцитах и моноцитах и более чувствительна к действию микофенолата мофетила, поэтому его эффект более выражен по отношению к этим клеткам. Изоформа 1 является главной изоформой в нейтрофилах, но действие препарата на них менее выражено.

Кроме того, имеет значение тот факт, что образующаяся из микофенолата мофетила микофеноловая кислота подавляет переход фукозы и манозы в гликопротеины, которые являются основой селективов. Последние как молекулы адгезии ответственны за прикрепление лимфоцитов к эндотелию и способствуют последующей трансмиграции лимфоцитов в экстравазальное пространство. В экспериментальных исследованиях были обнаружены очень широкие спектры действия микофенолата мофетила на реакции, опосредованные Т- и В-лимфоцитами. Исследования, проведенные в клинике, показали, что препарат обладает эффективным профилактическим воздействием, подавляющим острую реакцию отторжения. Кроме того, использование этого препарата в комплексе с другими иммуносупрессивными средствами способствует тому, что трудно поддающиеся купированию острые кризы отторжения протекают более гладко.

Мизорибин (брединин) — выделен из культуральной жидкости *Eurepicillum brefeldianum*. По структуре представляет собой нуклеозид имидазол. В 1984 г. был зарегистрирован в Японии в качестве препарата для лечения кризов отторжения пересаженной почки.

По механизму действия мизорибин относится к ингибиторам инозинмонофосфатдегидрогеназы, т. е. его действие подобно действию микофенолата мофетила, однако селективное влияние на лимфоциты выражено гораздо слабее. Как и азатиоприн, мизорибин является потенциальным мутагеном и может вызывать хромосомные нарушения. По всей вероятности, это связано с подавлением системы репарации ДНК.

Бреквинар натрия — синтетический антиметаболит. По структуре — это флюороизооквинолин, а по механизму действия — ингибитор дегидрооротатдегидрогеназы, являющейся ключевым ферментом *de novo* пути синтеза пиримидинов. Блокируя синтез уридинмонофосфата, препарат препятствует образованию уридина и цитидина, необходимых для синтеза РНК и ДНК. С этим связан антипролиферативный эффект бреквинара на лимфоциты. Однако действие это неселективно. Бреквинар способен воздействовать и на другие пролиферирующие ткани

(костный мозг, кишечный эпителий и др.), с чем связан его побочный эффект. В частности, он может вызывать тромбоцитопению. Проведенные экспериментальные клинические исследования выявили его способность ингибировать реакцию, опосредованную Т- и В-лимфоцитами. Отмечено также его влияние на отторжение трансплантата *in vivo*. Препарат обладает выраженной противоопухолевой активностью.

Дезоксиспергуалин — естественный продукт *Bacillus lactosporus*. По структуре он является гуанидиновым аналогом полиамида под названием спермидин. Механизм действия этого препарата пока не ясен. Предполагается, что он связывается с внутриклеточным белком, в качестве которых могут выступать белки теплового шока HSP70 и HSP90. Под влиянием дезоксиспергуалина подавляется созревание Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нарушается презентация антигенов антигенпредставляющими клетками. В экспериментальных исследованиях показано влияние дезоксиспергуалина на Т- и В-лимфоциты, на отторжение трансплантата, гуморальный и клеточный ответ *in vivo*. При исследовании препарата в клинике было установлено, что с его помощью можно подавить стероидрезистентную реакцию отторжения. В Европе проведены исследования по применению дезоксиспергуалина при лечении таких аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит. Препарат хорошо переносится.

Лефлюномид — синтетический иммуносупрессивный препарат, являющийся дериватом изоксазола. Механизм действия предположительно состоит в способности подавлять фосфорилирование тирозина за счет ингибирования двух лимфоцитспецифических киназ 156. Однако подчеркивается, что истинный механизм действия этого препарата окончательно еще не установлен. Биологический механизм действия может быть подобен к рапамицину. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лефлюномид обладает широким спектром действия на Т- и В-лимфоциты и способностью предотвращать развитие аутоиммунных заболеваний и отторжение трансплантата. Проведены определенные клинические испытания действия препарата на развитие ревматоидного артрита.

При приеме данного препарата не наблюдается выраженного побочного действия. Подавление лефлюномидом фосфорилирования тирозина приводит к подавлению передачи сигнала, воспринятого рецепторами к ИЛ-2, внутрь клетки.

В заключение следует отметить возможность комбинирования описанных препаратов с учетом их механизма действия. Так, например, циклоспорин и FK-506 по механизму действия практически идентичны, поэтому их комбинации нецелесообразны; можно ограничиться

применением какого-либо одного из них. Рапамицин обладает своеобразным механизмом действия на лимфокиновый ответ. С учетом нюансов его механизмов действия можно предположить, что он будет усиливать иммуносупрессивный эффект циклоспорина или FK-506.

Следующие четыре препарата — азатиоприн, микофенолата мофетил, мизорибин и бреквинар — можно отнести к ингибиторам синтеза ДНК, пуриновых или пиримидиновых оснований. Азатиоприн из всех упомянутых препаратов является наименее селективным и наиболее токсичным, поэтому можно предположить, что в будущем его применение будет заменено другими препаратами из этого ряда. Мизорибин, как обладающий мутагенным эффектом, будет наименее вероятным кандидатом на замену азатиоприна. Скорее всего, выбор будет сделан между микофенолатом мофетила и бреквинаром. Вследствие того, что действие бреквинара является не столь лимфоцитспецифическим и сопровождается более выраженными побочным эффектом, чем микофенолата мофетил, то последний, по всей вероятности, найдет в будущем в клинике большее применение, особенно, учитывая его способность подавлять экспрессию молекул адгезии.

Биологические иммуносупрессивные препараты. В середине 70-х годов на рынке иммуносупрессивных препаратов появилось большое количество поликлональных антител, направленных против Т-клеток, тимоцитов и Т-клеточных линий либо против пула лимфоцитов, содержащих Т- и В-клетки. Эти препараты были получены путем иммунизации либо кроликов, либо лошадей с помощью лимфоидных клеток. Для иммуносупрессивной терапии широко использовали АЛС (антилимфоцитарную сыворотку), особенно ее глобулины — АЛГ. В центрах трансплантации на Западе используют АТГ — антитимоцитарный глобулин. Положительные результаты при лечении острых кризов отторжения обусловлены комплементзависимым цитолитическим действием антитимоцитарных антител на Т-лимфоциты реципиента.

В настоящее время предложен целый ряд биологических супрессивных препаратов. К ним относятся *тимоглобин* и *лимфоглобин* (Pasteur-Merilux), *АЛГ-Миннесота* (полученный в Миннесотском университете), *А ТГ-Стенфорд* (полученный в Стенфордском университете), *прециммун* (Behring-Hoechst), *А ТГ-фрезениус* (Fresenius).

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что эти препараты обладают выраженным иммуносупрессивным эффектом как *in vitro*, так и *in vivo*. После введения этих препаратов в периферической крови регистрировалось резкое уменьшение количества клеток, прежде всего Т-лимфоцитов. Предположительно механизм действия поликлональных антител связывали: 1) с разруше-

нием клеток-мишеней под влиянием антител; 2) с нейтрализацией клеточных функций, "ослеплением лимфоцитов" под влиянием антител.

Дозировка. Дозы биологических препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, отличаются широким диапазоном. На основании многочисленных исследований, для кроличьих поликлональных биологических препаратов принята фиксированная доза 1—10 мг/кг массы тела, а для лошадиных поликлональных антител — 10—20 мг/кг. Вместе с тем, иммуносупрессивный эффект препаратов чрезвычайно индивидуален, поэтому считается, что после их введения необходимо проводить мониторинг количества лимфоцитов. По мнению большинства авторов, снижение количества CD3+ лимфоцитов до 10% фонового уровня клеток перед введением препарата считается идеальным.

С 80-х годов в клиническую практику начали внедряться биологические препараты, полученные на основе моноклональных антител. Одним из первых был ОКТ-3, представляющий собой моноклональные антитела к CD3 структуре Т-клеточного антигенраспознающего рецептора.

В механизме действия препарата различают два момента: 1) цитотоксический эффект, приводящий к резкому снижению количества CD3+ Т-лимфоцитов; 2) блокирующий эффект, связанный с блокадой CD3-структуры антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов и нарушением вследствие этого трансдукции сигнала при распознавании донорских антигенов. ОКТ-3 — один из наиболее распространенных биологических препаратов на основе моноклональных антител, нашедший широкое применение в клинической практике. После первой инъекции препарата в периферической крови резкое уменьшение количества Т-лимфоцитов отмечается буквально в течение первых 30—60 мин, связано не только с изменением числа Т-лимфоцитов, но и с другими эффектами, в частности перераспределением Т-клеток. Более того, уменьшение количества CD3+ клеток не является комплементзависимым, а вовлекаются и другие возможные механизмы, например усиление фагоцитоза после опсонизации Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Описано также усиление апоптоза Т-лимфоцитов после введения ОКТ-3 антител. Препарат широко используется не только при пересадке органов, но и в клинике аутоиммунных заболеваний.

К числу препаратов на основе моноклональных антител, которые в настоящее время активно изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях, можно отнести *антитела к Т-клеточному распознающему рецептору, антитела к рецептору ИЛ-2 и антитела к адгезивным молекулам.*

Побочное действие. 1. Сенсибилизация вследствие чужеродно-

сти моноклональных антител, которая может снижать эффект подобного рода препаратов.

2. В некоторых случаях развитие неконтролируемой иммунной супрессии, которая может привести к развитию инфекционных осложнений. Особенно это возможно в случаях комбинирования биологических иммуносупрессивных препаратов с химическими.

3. При введении ОКТ-3, т. е. препаратов против CD3 структуры антигенраспознающего рецептора, может наблюдаться активация Т-лимфоцитов.

Симулект (Novartis) — стерильный лиофилизированный порошок для внутривенных введений и инъекций. Специфический иммунодепрессант, представляющий собой моноклональные антитела, направленные против альфа-цепи рецептора к ИЛ-2 (CD25), который экспрессируется на Т-лимфоцитах в ответ на антигенную стимуляцию. Таким образом, ИЛ-2 не может связаться с рецептором из-за его блокады и пролиферация Т-клеток предотвращается. Блокада рецептора к ИЛ-2 гарантирована при концентрации активного вещества препарата в сыворотке крови более 0,2 мкг/мл.

Показания. Эффективен в клинике трансплантации как средство профилактики реакции отторжения. Апробирован при пересадке почки в комплексной иммуносупрессивной терапии, совместно с циклоспирином и глюкокортикоидами.

Дозировка: стандартная общая доза — 40 мг, вводится в два приема по 20 мг. Первые 20 мг — за 2 ч до трансплантации, вторые — через 4 дня после нее. В случае развития реакции отторжения вторую дозу не вводят.

Суммарная доза симулекта, по наблюдениям, колеблется от 15 до 150 мг. Согласно экспериментальным данным, препарат связывается только с лимфоцитами и макрофагами/моноцитами. *In vitro* мутагенного эффекта не обнаружено.

Нет данных о применении детям в возрасте до 2 лет.

Препарат безопасен, нетоксичен.

Побочное действие. Могут наблюдаться инфекции мочевых путей, запор, тошнота, отеки, анемия, головная боль, гиперкалиемия.

Симулект редко применяется с азатиоприном, в комбинации с иммунодепрессантами, возможна чрезмерная иммуносупрессия.

В заключение раздела по иммуносупрессорам следует кратко выделить основные механизмы, являющиеся мишенями при воздействии используемых сегодня в клинике препаратов.

1. Подавление кальциевого обмена, ведущее к нарушению продукции ИЛ-2 Т-клетками, — циклоспорин, FK-506 (такролимус).

2. Подавление синтеза нуклеотидов, снижение митоза и клональной экспансии, которое развивается селективно в лимфоцитах под влиянием микофенолата мофетила, либо неселективно под влиянием азатиоприна.

3. Подавление функции Т-клеточного распознающего рецептора — моноклональные анти-CD3-антитела.

4. Нарушение передачи сигнала от ИЛ-2 в ядро клетки за счет подавления рапамицином его связывания с рецепторами к ИЛ-2.

5. Множественный механизм воздействия, характерный для гликокортикоидов и поликлональных антилимфоцитарных глобулинов.

6. Адгезивные молекулы — интегрины и селектины, гликолизация которых может быть подавлена под влиянием микофенолата мофетила.

7. Тирозинкиназы, ассоциирующиеся, например, с Т-клеточным распознающим рецептором или с цитокинами, или с другими рецепторами, могут быть подавлены, в частности лефлюномидом.

Следует помнить, что для любого иммуносупрессивного агента характерны три типа эффектов, которые необходимо учитывать клиницисту, использующему в своей работе иммуносупрессивные препараты:

1. Иммуносупрессивное действие, т. е. тот терапевтический эффект, который мы пытаемся получить, назначая больному тот или иной препарат;

2. Неиммунная токсичность препарата, обусловленная его химической структурой (например, нефротоксичность циклоспорина или FK-506). Этот тип воздействия препаратов необходимо учитывать при длительном назначении поддерживающей иммуносупрессивной терапии как после трансплантации, так и при аутоиммунной патологии.

3. Неадекватное подавление иммунного ответа, способствующее развитию вторичного иммунодефицита, и, как следствие, приводящее к возникновению инфекционных осложнений либо опухолей.

В качестве резюме приведем табл. 26, содержащую краткую информацию о современных иммуносупрессивных препаратах.

Таблица 26. Характеристика иммуносупрессивных препаратов

Препарат	Механизм действия	Примечания (использование кроме трансплантологии)
Кортикостероиды	Подавляет: а) продукцию провоспалительных цитокинов; б) индуцибельную фосфолипазу А2; в) индуцибельную циклооксигеназу, индуцибельную синтазу NO; д) адгезивные молекулы Усиливает: а) продукцию ИЛ-10; б) экспрессию антагониста рецептора ИЛ-1	Более подробно см. соответствующую главу

Препарат	Механизм действия	Примечания (использование кроме трансплантологии)
Азатиоприн (имуран)	Алкилирующий агент, подавляет пролиферацию клеток, в том числе лимфоцитов, за счет снижения аденозина	Обладает мутагенным эффектом
Циклоспорин А (сандимун, сандимун-неорал)	Подавляет продукцию ИЛ-2. Циклофиллин + циклоспорин → кальцинейрин — кальмодулиновый комплекс → подавление фосфорилирования транскрипции гена ИЛ-2	Нефро-гепато- и нейротоксичен. Используется для лечения больных с аутоиммунной патологией, бронхиальной астмой
FK-506 (програф)	Подавляет продукцию ИЛ-2. Иммунофиллин (белок ФКБП-12) + FK-506, подавление фосфорилирования транскрипции гена ИЛ-2	То же
Рапамицин (циклический макролид)	Блокирует этап связывания ИЛ-2 с рецептором к ИЛ-2	То же
Микофенолат мофетил (cellcept)	Подавляет: а) образование пуринов за счет ингибции инозин-монофосфатдегидрогеназы; б) экспрессию адгезивных молекул Обладает сравнительно специфическим антипролиферативным воздействием на Т- и В-лимфоциты	Испытывается при аутоиммунных заболеваниях
Мизорибин (брединин)	Ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, но в отличие от микофеналата мофетила, обладает менее выраженной селективностью	Обладает мутагенным эффектом
Бреквинар Na	Синтетический антимераболит, подавляет синтез пиримидинов за счет ингибции дегидрооротатдегидрогеназы. Действие неселективно	Испытывался при аутоиммунных увеитах. Выражена противоопухолевая активность
Дезоксиспергуалин (спермидин)	Гуанидиновый аналог общего полиамида-спермидина. Подавляет: а) созревание Т- и В-лимфоцитов; б) подавляет функцию антиген-представляющих клеток	Испытывался у больных ревматоидным артритом. Хорошо переносится
Лефлюномид	Подавляет фосфорилирование тирозина. Блокирует этап связывания ИЛ-2 с рецептором к ИЛ-2	Испытывался у больных ревматоидным артритом

25.7. ИНТЕРФЕРОНЫ

Подробно механизм действия интерферона представлен в соответствующем разделе. Наиболее распространены следующие лекарственные формы **альфа-интерферонов**:

Лейкоцитарный человеческий интерферон — природный препарат, используемый для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в виде капель. Выпускается в виде сухого порошка в ампулах по 2 мл. Доза — по 5 капель в носовой ход 2 раза в день.

Эгиферон (Венгрия) — смесь подтипов альфа-интерферонов, получаемых после обработки лейкоцитов человека вирусом Сендай. Выпускается в ампулах по 3 млн МЕ или в виде мази в тубах по 2 г. Предназначен для инъекций или местного использования.

Показания: острая и хроническая форма гепатита В, герпетические поражения роговицы, губ, гениталиев; опоясывающий лишай.

Побочное действие. При длительных курсах с применением больших доз возможно развитие транзиторной тромбоцитопении.

Велферон (Англия) — человеческий лимфобластный интерферон — смесь подтипов альфа-интерферонов, продуцируемых лимфобластными клетками, зараженными вирусом Сендай.

Выпускается во флаконах в виде стерильного лиофилизированного препарата с активностью 3 млн МЕ.

Показания: вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, папилломатозные вирусные заболевания.

Побочное действие: возможен гриппоподобный синдром, выраженность которого зависит от дозы.

Лаферон (Украина) — генно-инженерный человеческий рекомбинантный **альфа-2b-интерферон**. Получен с помощью фагозависимой генно-инженерной биотехнологии.

Выпускается в ампулах в виде сухого лиофилизированного порошка по 1 и 3 млн МЕ. Растворяется в дистиллированной воде для инъекций.

Показания. Используется в комплексной терапии взрослых и детей при заболеваниях: 1) остром и хроническом вирусном гепатите В; 2) острых вирусных, бактериальных и смешанных инфекциях; 3) острых и хронических септических заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии, включая септические состояния; 4) герпетических инфекциях различной локализации: опоясывающем лишае, кожных герпетических высыпаниях, генитальном герпесе, герпетическом кератоконъюнктивите и кератouveите; 5) папилломатозе гортани; 6) рассеянном склерозе; 7) злокачественных опухолях; 8) меланоме кожи и глаза, раке почки, мочевого пузыря, яичника, молочной железы, саркоме Капоши, миеломной болезни.

Дозировка. Острый вирусный гепатит В: внутримышечно по 1 млн МЕ (в тяжелых случаях — по 2 млн МЕ) 2 раза в сутки 10 дней. Курс можно продлить до 2—3 недель (по показаниям) либо вводить по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение нескольких недель.

Хронический вирусный гепатит В: внутримышечно по 3—4 млн МЕ 3 раза в неделю 2 месяца.

ОРВИ детей и новорожденных: интраназально по 4—6 капель в носовые ходы 3—6 раз в день 3—5 дней, для новорожденных — 20—50 тыс. МЕ/мл, для детей — 100 тыс. МЕ/мл. Можно ввести в носовые ходы (поочередно) ватные турунды, смоченные лафероном, на 10—15 мин.

ОРВИ у взрослых: интраназально по 0,25 мл (100 тыс. МЕ/мл) в носовых ходы 6—8 раз в день, подогреть до температуры тела.

Острый диарейный синдром у новорожденных: параректально ежедневные микроклизмы по 100 тыс. МЕ 3—7 дней.

Острые кишечные инфекции у детей: парентерально в дозе 10 тыс. МЕ/кг массы тела 3 раза через 48 ч.

Гнойно-септические состояния, перитонит: внутривенно по 2—4 млн МЕ/сутки, одноразово. Курс — 12—16 млн МЕ. Возможно эндолимфатическое введение.

Герпетические инфекции: А. Опоясывающий лишай — ежедневно 1 млн МЕ внутримышечно + 2 млн МЕ в 5 мл физиологического раствора подкожно в несколько точек вокруг зоны воспаления в течение 5—7 дней; Б. Кожные герпетические высыпания — ежедневное внутримышечное или подкожное вокруг очага введение в дозе 2 млн МЕ, можно применять аппликации на герпетические формы; В. генитальный герпес — ежедневно внутримышечно 2 млн МЕ в сочетании с аппликациями на область высыпаний; Г. герпетический кератоконъюнктивит — раствор 1 млн МЕ в 5 мл физиологического раствора закапывать в конъюнктиву глаза по 2—3 капли через каждые 2 ч в течение 7—10 дней, при улучшении капать реже.

Папилломатоз гортани: внутримышечное или перифокальное в область гортани введение 100—150 тыс МЕ/кг массы тела в день в течение 20—25 дней. Курсы повторять с интервалом 1—1,5 месяца в течение полугодия, затем через 2—3 месяца еще полгодика. Сочетать с ретиноидами (А-витаминотерапия).

Рассеянный склероз: внутримышечно 1 млн МЕ 2—3 раза в сутки 10—15 дней, затем 1 млн МЕ в неделю в течение полугодия.

Злокачественные опухоли: А. Меланома кожи — внутримышечное введение по 3 млн МЕ в сутки, 10 дней, курсы повторять каждые 1,5 месяца в течение полугодия, эндолимфатическое введение по 3 млн МЕ 4 раза через 48 ч с последующим введением по 1 млн МЕ в течение 4 дней каждый месяц; Б. Рак почки — внутримышечно по 3 млн МЕ в

день, 10 дней, повторные курсы каждые 3—5 недель в течение полугода, затем каждые 1,5—2 месяца в течение года; В. Рак мочевого пузыря: 5—10 млн МЕ внутрипузырно, 3—6 инстилляций, на курс — 30 млн МЕ. Повторять каждые 2—3 месяца в течение 1—2 лет; Г. Рак яичника — 5 млн МЕ внутривнутрибрюшинно во время операции и затем 5 дней — в дренаж. Далее внутримышечно по 3 млн МЕ 10 дней между курсами химиотерапии (всего 2 курса лаферона). Общая доза — 90 млн МЕ в день в течении 10 дней, повторяют каждые 2—3 месяца в течение 1—1,5 лет; Д. Рак молочной железы — внутримышечно 3 млн МЕ в день, 10 дней. Повторные курсы каждые 1,5—2 месяца в течении года, затем 2—3 месяца. Чередовать с курсами химио- или лучевой терапии; Е. Саркома Капоши — по 3 млн МЕ в день, 10 дней, повторные курсы 1 раз в месяц в течение полугода. Лечение сочетают с монокимиотерапией проспидином; Ж. Миеломная болезнь — 3 млн МЕ в день, 10 дней курсами через 1,5—3 месяца 4—6 раз в год. Таким образом, можно заключить, что при злокачественных новообразованиях лаферон в основном вводится курсами по 3 млн МЕ в день в течение 10 дней, а курсы повторяются в течение 1—2 лет.

В самое последнее время появились данные об эффективности лаферона у больных хроническим урогенитальным хламидиозом.

Противопоказания: длительное применение лаферона в высоких дозах (3 млн МЕ и более), при аллергических заболеваниях и беременности.

Побочное действие. Вначале возможен кратковременный озноб, чаще при повышенных дозах препарата. При длительных курсах иногда отмечается лейко- и тромбоцитопения. Может развиваться симптомокомплекс, укладывающийся в синдром повышенной утомляемости.

Интрон А (США) — рекомбинантный альфа-2b-интерферон. Создан на основе гена интерферон-альфа-2b, доминирующего в человеческой популяции. В связи с этим к нему не синтезируются нейтрализующие антитела, что обеспечивает его стойкий терапевтический эффект.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 1, 3, 5, 10 или 30 млн МЕ; используется для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутритканевого и внутрипузырного введения.

Показания. Хронический гепатит В, С, D (дельта), ларингопапилломатоз, волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома, неходжкинская лимфома, саркома Капоши, почечноклеточная карцинома, рак яичников, злокачественная меланома, поверхностный рак мочевого пузыря, остроконечная кондилома, грибовидный микоз, базальноклеточная карцинома, старческий кератоз.

Дозировка. *Хронический гепатит С:* по 3 млн МЕ 3 раза в неде-

лю подкожно или внутримышечно в течение 3—6 месяцев, критерием является полная нормализация печеночной АЛТ.

Хронический гепатит В: по 5 млн МЕ подкожно или внутримышечно ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю не менее 16 недель. Всего на курс 30—35 млн МЕ. Критерием является снижение маркеров HBsAg. При отсутствии улучшения после 3—4 месяцев лечения вопрос о назначении препарата следует пересмотреть.

Хронический гепатит D: по 5 млн МЕ/м² поверхности тела подкожно 3 раза в неделю или ежедневно не менее 3—4 месяцев.

Ларингопапилломатоз: по 3 млн МЕ/м² поверхности тела подкожно 3 раза в неделю после хирургической лазеротерапии в течение 6 месяцев и более.

Волосатоклеточный лейкоз: по 2 млн МЕ/м² поверхности тела подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю 1—2 месяца.

Хронический миелолейкоз: 4—5 млн МЕ/м² поверхности тела подкожно ежедневно или 3 раза в неделю.

Множественная миелома: 2 млн МЕ/м² поверхности тела подкожно 3 раза в неделю, увеличивая еженедельно до максимально переносимой (5—10 млн МЕ/м² 3 раза в неделю).

Саркома Капоши: 50 млн МЕ/м² поверхности тела еженедельно 5 дней подряд путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. После 9-дневного перерыва курс повторяют. Схема лечения неограничена во времени.

Злокачественная меланома: после хирургического лечения по 20 млн МЕ/м² поверхности тела внутривенно 5 раз в неделю в течение 4 недель со снижением дозы до 10 млн МЕ/м², которая вводится подкожно 3 раза в неделю в течение 48 недель. Также в виде мегадоз (15 млн МЕ/м²) применяется с химиотерапией 5 раз в неделю в течение 3 недель.

Остроконечная кондилома: вводится в виде изотонического раствора (10 млн МЕ в 1 мл стерильной воды для инъекций) — обкалываются кондиломы в основании 3 раза в неделю в течении 3 недель с предварительной обработкой места введения спиртовым раствором. Одновременно обкалывают не более 5 элементов. Максимальная доза в неделю не должна превышать 15 млн МЕ.

Базальноклеточная карцинома: применяется изотонический раствор препарата (разведение до концентрации 10 млн МЕ в 1 мл стерильной воды для инъекций). Участки поражения перед введением препарата обрабатывают спиртом. В мелкие очаги вводят 1,5 млн МЕ (0,15 мл раствора) 3 раза в неделю в течение 3 недель; в крупные (более 2 см в диаметре) — по 0,5 млн МЕ/см² поверхности тела 3 раза в неделю в течение 3 недель.

Поверхностная форма рака мочевого пузыря: вводится 100 млн МЕ интрона А внутривезикулярно 1 раз в неделю в течение 12 месяцев, а затем 1 раз в месяц в течение 1 года.

Следует еще раз подчеркнуть, что в отличие от альфа-2а-интерферонов, о которых речь пойдет ниже, препарат интрон А наиболее показан для лечения солидных опухолей в связи с его низкой способностью вызывать образование нейтрализующих антител.

Побочные явления: лихорадка, быстрая утомляемость и головная боль, обратимые и быстро проходящие при прекращении терапии, и, как правило, связаны с дозой.

Опыт применения интрона А у детей пока ограничен.

Как и все препараты интерферона, интрон А следует использовать в первые сутки после разведения. Хранить при температуре +2 — +8 °С.

При применении интрона А в гематологии отмечены положительные результаты при лечении рефрактерных к общепринятой терапии больных с множественной миеломой, неходжкинской лимфомой, лимфомой кожи. При волосатоклеточном лейкозе наблюдалась продолжительная ремиссия у 89—100% больных. Получены обнадеживающие результаты по лечению больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Некоторые генноинженерные виды лейкоцитарного интерферона получены в результате встраивания в плазмиду бактерий гена "а". Эти препараты, соответственно, обозначаются как альфа-2а-интерферон. К ним относятся следующие.

Реаферон (Россия) — рекомбинантный альфа-2а-интерферон. Получен при культивировании бактериального штамма *Pseudomonas* sp.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 1 млн МЕ. Предназначен для внутримышечного, субконъюнктивального и местного применения.

Дозировка. Назначается при вирусных герпетических поражениях — по 1 млн МЕ 10 раз на курс, при хроническом гепатите В — 3 млн МЕ по 10-15 инъекций курсами через 1 месяц, при злокачественных опухолях (рак мочевого пузыря, лейкоз и др.) доза увеличивается до 10 млн МЕ. Препарат вводится внутримышечно.

Виферон (Россия) — рекомбинантный альфа-2а-интерферон. Выпускается в виде суппозиториев по 250 000 и 500 000 МЕ. Назначается при тяжелых бактериальных процессах по 1 млн МЕ в сутки в течение 5 дней (2—3 курса), при герпетической, хламидийной и цитомегаловирусной инфекции — по 1 млн МЕ в день в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю в течение 3—12 месяцев.

Реальдирон (реферген) (Литва) — лиофильно высушенный препа-

рат человеческого рекомбинантного альфа-интерферона, стабилизированного полиглюкином (реальдирон) или альбумином (реферген). Выпускается в ампулах, содержащих 1, 3, 6, 10, 18 млн МЕ.

Показания те же, что и для реаферона.

Роферон А (Швейцария) — рекомбинантный альфа-2а-интерферон. При хроническом активном гепатите В назначается по 4,5 млн МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6 месяцев, при злокачественных процессах (рак почки, Т-клеточная лимфома кожи) минимальная доза составляет 3 млн МЕ и постепенно увеличивается до мегадоз (18—36 млн МЕ в сутки). Курс лечения продолжается минимум 10—12 недель.

Виаферон (Украина) — относится к альфа-интерферонам.

Выпускается в ампулах по 1 млн МЕ и во флаконах по 1, 2 и 3 млн МЕ. Растворяют в изотоническом растворе NaCl из расчета 1 млн МЕ в 1 мл. Применяется в виде инъекций — внутримышечных, субконъюнктивальных и интраназально.

Показания: ОРВИ, герпетические поражения кожи, слизистых оболочек гениталий и внутренних органов, вирусные и хламидийные поражениях кожи, слизистых оболочек полости рта, наружных половых органов, острые и персистирующие гепатиты, цитомегаловирусная-инфекция, онкологические заболевания: ювенильные папилломы гортани, генитальные бородавки, солидные опухоли (рак легких, почки), хронический миелолейкоз и волосатоклеточный лейкоз, острый лейкоз.

Бета-интерфероны. Синтезируются фибробластами, характеризуются следующими эффектами:

1. Активацией Т-лимфоцитов с усилением синтеза ими гамма-интерферона;

2. Стимуляцией синтеза клетками микроглии и макрофагами ОНФ-альфа и IL-1.

Известны следующие виды бета-интерферона:

Ферон (Япония) — природный бета-интерферон человека. Выпускается во флаконах по 1 и 3 млн. МЕ. Применяется при вирусных пневмониях, гепатите В и герпетической инфекции, апробирован на ВИЧ-инфицированных с хорошими результатами.

Фрон (Италия) — природный человеческий бета-интерферон. Получен посредством супернидукции человеческих фибробластов стимуляцией Poly IC в присутствии ингибиторов обменных процессов. Затем препарат подвергают очистке и концентрируют.

Выпускается во флаконах по 1 и 3 млн МЕ, а также в виде мази по 5 г.

Показания: назначается при поражении вирусами герпеса (в част-

ности генитальные кондиломы), хроническом гепатите В, С (ни А ни В), опухоли шейки матки, лейкозы.

Дозировка. При герпетических процессах по 2 млн МЕ в течении 10 дней; при гепатитах — по 8—10 млн МЕ трижды в день, продолжительность курса до 6 месяцев.

Противопоказания: хронический гепатит с прогрессирующим некомпенсированным циррозом печени.

Проведены клинические исследования по сравнительному эффекту препаратов бета-интерферона в клинике рассеяного склероза, где они считаются эффективным средством лечения в связи с их способностью усиливать пролиферацию клеток микроглии. Было доказано существенное положительное влияние препаратов Betaseron и Rebif, эффективность препарата Anovex оказалось ограниченной.

Особое внимание привлекают *гамма-интерфероны* — иммунные, продуцируемые Т-лимфоцитами (в частности Т-лимфоцитами-хелперами I-типа). Эти препараты повышают экспрессию молекул HLA класса II на клетках микроглии и макрофагах, вследствие чего усиливается их способность к презентации антигенов. С этим связывается положительный эффект гамма-интерферонов при воспалительных процессах.

Известны единичные препараты **рекомбинантного гамма-интерферона**.

Имукин (Германия) отличается большой активностью по сравнению с альфа- и бета-интерферонами. Назначается практически при всех заболеваниях вирусной этиологии, при злокачественных процессах, аллергии (снижает синтез IgE), тяжелых бактериальных инфекциях. Выпускается в ампулах по 3 млн МЕ.

Интерферонлаген (Литва) — человеческий рекомбинантный гамма-интерферон. Выпускается в ампулах по 1 и 3 млн МЕ.

Показания: ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Противопоказания: аллергические реакции. Не рекомендуется беременным и кормящим матерям.

Побочное действие — гриппоподобный **синдром**, для уменьшения которого целесообразен прием парацетамола.

В клинической практике очень хорошо себя зарекомендовал **лейкинферон** (Россия) — наиболее эффективный препарат из группы интерферонов в случаях гнойно-септических осложнений. Это цитокин, включающий интерлейкины, **α-интерферон** и фактор некроза опухолей.

Назначается по 10 000 МЕ внутримышечно 2 раза в день минимум 10 дней. Проявляя противоинфекционное и иммуномодулирующее действие вследствие активации синтеза цитокинов (в том числе интерферо-

нов) Т-лимфоцитами, лейкоинтерферон способствует быстрой нормализации клинико-лабораторных показателей, ускоряет выздоровление, способствует нормализации иммунограммы. Отмечена высокая эффективность препарата при целом ряде злокачественных новообразований.

25.8. ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

В последние годы все более острой и актуальной становится проблема эндогенной интоксикации (эндотоксикоз).

Согласно современным представлениям, эндотоксикоз является сложным, многофакторным патологическим процессом, в основе которого лежит системная гипоксия тканей со всеми ее сложными метаболическими последствиями.

Эндогенная интоксикация сопровождается повышенной альтерацией тканей, усиленными процессами катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, расстройствами в системе макро- и микроциркуляции, нарушениями водно-солевого, белкового и других видов обмена.

Среди конечных продуктов метаболизма, потенциально опасных развитием эндотоксикоза, выделяют аммиак, билирубин, желчные кислоты, остаточный азот, мочевины, креатинин. Воздействие на клетку повреждающего агента, независимо от его природы, приводит к изменению свойств ее мембраны, что вызывает нарушение внутриклеточного гомеостаза и выделение токсичных продуктов нарушенного метаболизма в интерстициальное пространство и общий кровоток.

Исследования последних лет показали, что ответной реакцией организма на повреждение и действие токсинов является освобождение биологически активных веществ, медиаторов неспецифического воспаления — гистамина, серотонина, плазменных и тканевых кининов, простагландинов, лейкотриенов, лизосомальных ферментов, анафилотоксинов и др. Это повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, вызывая грубые микроциркуляторные нарушения, что, в свою очередь, приводит к гипоксии тканей и извращению тканевого обмена. Развивающаяся таким образом циркуляторно-метаболическая гипоксия приводит к локальной интенсификации перекисного окисления липидов. Таким образом, тканевая гипоксия лежит в основе эндотоксикоза, который является ведущим фактором клиники и патогенеза целого ряда заболеваний — аутоиммунных, инфекционных, острых и хронических заболеваний печени и почек, сепсиса и многих других.

Поэтому весьма актуальными становятся поиски оптимальных средств и методов детоксикации. С этой целью была создана и в

настоящий момент развивается своеобразная отрасль детоксикационных мероприятий — экстракорпоральное очищение крови. Однако данные методы (в частности гемосорбция) имеют ряд серьезных противопоказаний, технически сложны, нередко сопровождаются побочными эффектами и осложнениями, а на более позднем этапе процесса неэффективны, вызывают негативные сдвиги со стороны митохондрий и лизосомальной системы печени.

Одним из наиболее простых и в то же время достаточно результативных методов детоксикации является энтеросорбция.

Энтеросорбция — это метод, основанный на связывании и выведении из пищевого канала с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток.

Энтеросорбенты — лечебные препараты различной структуры, осуществляющие связывание экзо- и эндогенных веществ в пищевом канале путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования.

В основу классификации современных энтеросорбентов положено несколько принципов: лекарственная форма, структура, природа материала, вид взаимодействия между сорбирующими материалами (сорбентами) и связанным веществом (сорбитом).

Классификация энтеросорбентов

1. По лекарственной форме и физическим свойствам:

- а) гранулы (СКНП, АДБ, СКТ-6АВЧ и др.);
- б) порошок (энтеросорб, хитин, холестирамин, каолин, карболен и др.);
- в) таблетки (карболен, АУВ, "Днестр", гастросорб, лечебный лигнин);
- г) пасты, гели, взвеси, коллоиды (энтеродез, полифепан-паста, альмагель);
- д) волокна (вален — экспериментальные образцы);
- е) инкапсулированные материалы;
- ж) пищевые добавки (пектины, микрокристаллическая целлюлоза, хитин, хитозан и др.).

2. По химической структуре:

- а) активированные угли;
- б) силикагели;
- в) цеолиты;
- г) алюмогель;
- д) алюмосиликаты;
- е) окисные и другие неорганические сорбенты;
- ж) пищевые волокна;
- з) органоминеральные и композиционные сорбенты.

3. По механизмам сорбции:

- а) адсорбенты;
- б) абсорбенты;
- в) ионообменные материалы;
- г) сорбенты с сочетанными механизмами взаимодействия;
- д) сорбенты, обладающие каталитическими свойствами.

4. По селективности:

- а) селективные монофункциональные;
- б) селективные би-, полифункциональные;
- в) неселективные.

Основные медицинские требования к энтеросорбентам. Современные энтеросорбенты должны соответствовать следующим критериям:

1. Не обладать токсичностью. Препараты в процессе прохождения по пищевому каналу не должны разрушаться до компонентов, которые при всасывании способны оказывать прямое или опосредованное действие на органы и системы;

2. Не вызывать травматизацию слизистых оболочек. Должны быть устранены механические, химические и другие виды неблагоприятного взаимодействия энтеросорбентов со слизистой оболочкой полости рта, пищевода, желудка и кишок, приводящие к повреждению органов;

3. Подвергаться хорошей эвакуации из кишок и не вызывать развитие процессов, обуславливающих диспептические нарушения;

4. Обладать высокой сорбционной емкостью по отношению к удаляемым компонентам химуса; для неселективных сорбентов должна быть сведена к минимуму возможность потери полезных компонентов;

5. Отсутствие десорбции веществ в процессе эвакуации и изменения рН среды, способного привести к неблагоприятным проявлениям;

6. Иметь удобную фармацевтическую форму препарата, позволяющую применять его в течение длительного времени, не обладать отрицательными органолептическими свойствами сорбента;

7. Обладать благоприятным влиянием или отсутствием воздействия на процессы секреции и биоценоз микрофлоры пищевого канала.

Пероральное использование сорбента предусматривает, что, находясь в полости кишки, он ведет себя как относительно инертный материал. Его присутствие не должно вызывать каких-либо реактивных изменений в ткани кишки или эти изменения должны быть минимальными и сопоставимыми с теми, которые прослеживаются при смене рациона.

Механизмы лечебного действия энтеросорбентов зависят от вида сорбентов и структуры сорбатов (токсинов и ксенобиотиков), путей поступления ядов в организм, стадии токсикоза, состояния обмена между кровью и энтеральной средой.

Существует несколько определений токсических веществ, оказывающих повреждающее действие в организме. К токсинам (ядам) относятся вещества, которые независимо от пути проникновения вызывают нарушения функционирования биологических систем (гомеостаза) на различных уровнях организации организма. Токсины представляют собой неоднородные по структуре и природе неорганические и органические вещества, продукты жизнедеятельности бактерий, растений и животных. В каждом случае имеется различная тропность этих веществ к отдельным видам адсорбентов, что необходимо учитывать при введении энтеросорбентов. При всех путях проникновения в организм (через пищевой канал, кожу, слизистые оболочки, органы дыхания, нарушенные покровы) токсины попадают в кровь и распределяются по органам и тканям с возможной альтерацией в зоне проникновения, а также избирательным действием на какой-либо орган или систему. В процессе распределения токсические компоненты в нативном или трансформированном виде через секрет слизистой оболочки, печени и поджелудочной железы поступают в просвет желудка и кишечника, откуда вновь могут всасываться в кровь.

Для многих токсических веществ характерна соматогенная стадия отравления, когда первичное повреждение усугубляется накоплением в организме эндогенных токсинов. К ним относятся: 1) бактериальные экзо- и эндотоксины, поступающие в кровь из энтеральной среды и гнойных очагов; 2) конечные метаболиты и промежуточные продукты обмена веществ в высоких концентрациях; 3) биологически активные вещества различных классов в концентрациях, превышающих физиологические; 4) перекисные продукты; 5) протеолитические, липолитические и другие виды ферментов. Эндогенные продукты также способны распределяться между кровью, тканями и энтеральной средой по известным путям массообмена.

Механизмы лечебного действия энтеросорбции связаны с прямым и опосредованным эффектами.

В последние годы в клинической практике широко применяются энтеросорбенты различного происхождения. В качестве сорбентов чаще всего используют пищевые волокна (целлюлоза, пектин, лигнин), угли, силикагели, органоминеральные и композиционные вещества.

В настоящее время ведется активная работа по созданию и практическому применению комплексных препаратов природного происхождения.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины представлено значительное количество энтеросорбентов. В качестве примеров приведем следующие.

Энтеросгель. При внутреннем применении оказывает детоксицирующее действие.

Механизм действия: препарат адсорбирует из кишечного содержимого и крови (чрезембранно из капилляров ворсинок слизистой оболочки кишок) токсические вещества, продукты незавершенного метаболизма, инкорпорированные радионуклиды. Препарат прекращает проявления токсикозов, улучшает функцию кишок, печени, почек, нормализует показатели крови и мочи, обволакивает слизистую оболочку желудка и КИШОК, предупреждает и защищает от эрозивных процессов. Энтеросгель из КИШОК не всасывается.

Показания. Применяется для дезинтоксикации организма при урологических заболеваниях (пиелонефрит, поликистоз почек, нефролитиаз и др.), которые сопровождаются хронической почечной недостаточностью; токсико-инфекционных поражениях печени (токсический гепатит А и В) и холестазах различной этиологии, сопровождающихся почечной недостаточностью и аллергическими реакциями; токсикозе беременных; гастрите с пониженной кислотностью и энтероколите; кожных заболеваниях (диатезы, дерматиты и др.); в фазе интоксикации; гнойно-септических процессах, которые сопровождаются интоксикацией; при диарее; пищевых токсикоинфекциях, алкогольном синдроме.

Применение. Перед приемом столовую ложку энтеросгеля (15 г) растирают в 30 мл воды. Принимают внутрь 3 раза в день за 1,5—2 ч до еды или через 2 ч после приема пищи или лекарственных средств. Суточная доза препарата для взрослого — 45 г. Продолжительность курса лечения — 7—14 суток.

При тяжелых формах заболевания на протяжении первых 3 дней применяется двойная доза, а при необходимости (механическая желтуха, цирроз печени и др.) возможно долгосрочное (больше, чем полгода) применение препарата.

Особые указания. При гастрите с повышенной кислотностью во время первых приемов препарата рекомендуется за 15—20 мин принимать 1/2 чайной ложки питьевой соды.

Смекта. Активное вещество — диоктаэдрический смектит. Выпускается в виде сухого вещества для приготовления суспензии в пакетиках по 10 или 30 штук в упаковке (1 пакетик содержит 3 г активного вещества).

Механизм действия. **Смекта** — это лекарственное средство природного происхождения, которое характеризуется высоким уровнем текучести своих компонентов и благодаря этому — отличной обволакивающей способностью.

Являясь стабилизатором слизистого барьера проникает в слизь и увеличивает продолжительность ее существования, образуя физический барьер, который защищает слизистую оболочку пищевого канала от отрицательного действия H^+ ионов, кишечных микроорганизмов, их токсинов и других раздражителей.

Смекта обладает выраженными сорбционными и свойствами, которые объясняются ее листовидной структурой. Напротив, эффект набухания выражен в незначительной степени.

Благодаря своему воздействию на слизистый барьер пищевого канала и повышенной способности к обволакиванию, препарат защищает слизистую оболочку пищевого канала от отрицательного воздействия.

Показания: Симптоматическое лечение при боли, связанной с заболеваниями пищевода, желудка, 12-перстной кишки и кишечной коликой; острая и хроническая диарея, особенно у детей.

Применение. Взрослым обычно назначают по 3 пакетика в день, растворяя их содержимое в 1/2 стакана воды. Для получения однородной суспензии нужно постепенно высыпать в жидкость порошок, равномерно его размешивая.

Детям до 1 года назначают 1 пакетик в день, от 1 до 2 лет — 2 пакетика в день, старше 2 лет — 2—3 пакетика в день.

Содержимое пакетика растворяют в детском рожке, рассчитанном на 50 мл воды, и распределяют на несколько приемов в течение дня или же хорошо размешивают с каким-либо полужидким продуктом (каша, компот, пюре, детское питание).

Побочное действие. В отдельных случаях возможно появление запора, проходящего при уменьшении дозы препарата.

Противопоказания: кишечная непроходимость; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Особые указания. Адсорбирующие свойства препарата могут взаимодействовать со скоростью и/ли со степенью всасывания другого вещества. Поэтому рекомендуется давать любое другое лекарственное средство за некоторое время до или после приема смекты.

Антрален — новый отечественный энтеросорбент. По химическому составу представляет собой углеродистый энтеросорбент с низким содержанием зольных элементов. Выпускается в виде таблеток по 0,25 г.

Механизм действия. При приеме внутрь оказывает дезинтоксикационный эффект, улучшает общеклинические и биохимические показатели, снижает уровень билирубина (общего и непрямого), трансаминаз, холестерина, креатинина, мочевины, повышает общий уровень белка. Препарат влияет и на иммунную систему: повышает

уровень Т-лимфоцитов, снижает уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом, антрален оказывает детоксикационный (адсорбирует токсические вещества, продукты незавершенного метаболизма) и иммуномодулирующий эффект.

Показания:

1. Острые и хронические заболевания печени (острый и хронический гепатит, холецистит);
2. Заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность);
3. Острые отравления;
4. Аллергические заболевания (аллергический дерматит, поллиноз, бронхиальная астма);
5. Аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз).

Применение. Назначают по 3 таблетки 3 раза в день за 1,5 ч до еды, запивая 1 стаканом воды. При выраженных проявлениях заболевания и острых состояниях дозу можно увеличить до 5 таблеток 3 раза в день или назначить по 3 таблетки 5 раз в день в течение 2—3 дней, а затем перейти на обычную дозу.

Противопоказания: непроходимость кишок.

Особые указания. Больным со склонностью к запору рекомендуется несколько увеличить питьевой режим, соблюдать диету с потреблением клетчатки, ежедневно делать очистительные клизмы.

Микотон — новый отечественный препарат. Представляет собой комплекс природных биополимеров, получаемых из клеточных стенок высших базидиальных грибов. В его состав входят: хитин в микрофибриллярной форме (70%), бета-1,3- и бета-1,6-глюконаты в амфотерной форме (20%), меланиновые пигменты (10%).

Механизм действия. Благодаря своему химическому составу (наличию макромолекул хитина, глюканов и меланинов), микотон одновременно обладает комплексным сорбционным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием.

Хитин придает микотону уникально высокие сорбционные свойства по отношению к ионам тяжелых металлов (Pb, Hg, Bi, Cr) и радионуклидам (U, Pu, Am, Ca и др.), поэтому употребление этого препарата позволяет выводить тяжелые металлы и радионуклиды, не нарушая электролитный обмен организма. Кроме того, микотон сорбирует многие эндотоксины, накапливающиеся в результате нарушений функции печени, почек, желудка и кишок благодаря большой удельной поверхности микрофибрилл хитина (более 1000 м² на 1 г материала).

Иммуномодулирующий эффект микотона связывают с действием на макрофаги и Т-лимфоциты присутствующих в препарате глюканов.

Меланины, входящие в состав микотона, являются мощными биопротекторами.

При назначении препарата больным с хроническими заболеваниями печени отмечалось усиление транспортной функции альбумина, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, нормализация иммунорегуляторного индекса (рис. 24).

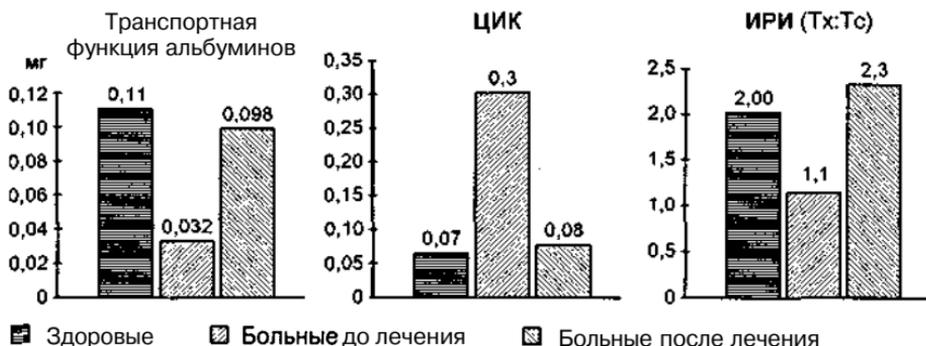


Рис. 24. Иммунотропные эффекты микотона у больных с хроническими заболеваниями.

Показания:

1. Хронические заболевания печени (хронический гепатит, цирроз);
2. Хронические заболевания почек (пиело-, гломерулонефрит);
3. Аллергические заболевания;
4. Острые отравления.

Используется также в качестве перевязочного материала как кровоостанавливающее, обезболивающее и противовоспалительное средство, ускоряющее заживление ран, ожогов, язв при острых отравлениях.

Дозировка. Применяется по 1 чайной ложке на 1/3 стакана воды 3 раза в день за 1,5 ч до еды. Курс лечения 10 дней.

Противопоказания не отмечены.

Особые указания: с осторожностью принимать людям, страдающим отложением камней в почках и желчном пузыре.

Из числа других энтеросорбентов можно отметить карбоген, энсорал, белосорб, силлард и др.

25.9. НЕКОТОРЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИНЦИПАМ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ (собственный опыт и литературные данные)

1. Обязательно следует предварительно оценивать характер иммунных нарушений и степени их выраженности.

2. Необходимо учитывать, на какую популяцию клеток воздействует данный препарат, степень и селективность его воздействия, его направленность (активация, супрессия, модуляция).

3. Для достижения максимального эффекта от назначенного препарата необходимо определить оптимальную дозу, частоту приема, пути введения в организм, время начала лечения в зависимости от стадии болезни.

4. При оценке иммунограммы и выборе препарата следует принимать во внимание возраст больного, пол, биоритмы, нейроэндокринные факторы, генетический фон и др.

5. Как правило иммуностропные препараты не применяются самостоятельно, а дополняют традиционную терапию. При этом важно учитывать эффект традиционных лекарственных средств на иммунную систему.

6. Считают, что иммуностропные препараты стимулирующего действия, как правило, не влияют на неизменные иммунологические показатели.

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

8. Необходимо учитывать побочные эффекты иммуностропных препаратов (например, развитие агранулоцитоза при применении декариса; развитие состояния, подобного синдрому хронической усталости, при длительном лечении большими дозами интерферонов).

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

10. Необходимо одновременно с иммуностропными назначать и препараты, содержащие витамины и микроэлементы, антиоксиданты.

11. Важным, если не обязательным, дополнением иммуностропной терапии является снижение степени эндогенной интоксикации с помощью сорбционной терапии.

12. Важным является определение отвечаемости *in vitro* иммуноцитов больных на тот или иной иммуностропный препарат с целью прогнозирования эффективности его применения, а также этапный контроль иммунограммы.

13. При невозможности провести иммунологическое обследование, соответствующие иммуностропные препараты в виде исключения могут быть назначены на основании клинических признаков, свидетельствующих о наличии того или иного дефекта в "работе" иммунной системы.

14. Следует помнить, что выраженный клинический эффект от применения иммуностимулирующих препаратов может быть получен в тех случаях, когда клинико-иммунологическое состояние больных наиболее тяжелое.

15. С целью проведения иммунореабилитационных мероприятий, уменьшения числа рецидивов и хронизации заболеваний, перед выпиской из клиники больному необходимо провести иммунологическое обследование. В случае выявления значительных отклонений от установленных норм, а также с учетом анамнеза, такому больному необходимо назначить иммуностропное лечение с повторным обследованием и консультацией у клинического иммунолога через 3 и 6 месяцев.

Раздел II

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Глава 26

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

За последние два десятилетия частота аллергических заболеваний существенно возросла, особенно в экономически развитых странах и в странах с неблагоприятной экологической ситуацией. По прогнозам некоторых ученых, XXI век станет веком аллергических заболеваний. В настоящее время уже известно более 20 тысяч аллергенов, и их количество продолжает возрастать.

В качестве причин повышения частоты аллергических заболеваний сегодня фигурируют различные факторы.

1. Изменение структуры инфекционной заболеваемости. В настоящее время принято считать, что в иммунной системе человека при рождении в норме превалирует функция Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа. Это связано с особенностями иммунных механизмов, регулирующих взаимоотношения в системе мать-плод в период беременности. Однако после рождения в период созревания иммунной системы в норме должна произойти смена ориентации в соотношении функции Т-лимфоцитов-хелперов в пользу усиления функции Т-хелперов 1-го типа. В этом им помогают вирусные и бактериальные антигены, которые, активируя макрофаги, способствуют продукции последними интерлейкина 12. В свою очередь, ИЛ-12, воздействуя на Т-хелперы 0 типа, сдвигает их дифференцировку в сторону Т-хелперов 1-го типа, которые продуцируют гамма-ИНФ и подавляют функцию Т-хелперов 2-го типа. Как это ни парадоксально звучит, улучшение качества жизни, снижение числа вирусных и бактериальных заболеваний в детстве, в том числе, туберкулеза, приводит к усилению функции Т-хелперов 2-го типа и развитию аллергических реакций в будущем.

2. Наследственные факторы. Установлено, что генетическая предрасположенность к аллергии носит полигенный характер и включает: а) генетический контроль усиленной функции Т-хелперов 2-го типа

по продукции ИЛ-4 и ИЛ-5; б) генетический контроль повышенной продукции IgE; в) генетический контроль гиперреактивности бронхов.

3. Средовые факторы. В последние годы показано, что выхлопные газы, табачный дым за счет содержания в них таких поллютантов как NO₂, SO₂ или NO усиливают функцию Т-хелперов 2-го типа и продукцию IgE. Кроме того, воздействуя на эпителиальные клетки дыхательных путей, они способствуют их активации и продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, альфа-ОНФ, ИЛ-6), которые, в свою очередь, оказывают токсическое действие на эпителиальные клетки, способствующие развитию аллергического воспаления.

Что же такое аллергия? В чем принципиальная особенность ее фундаментальных механизмов и клинических проявлений?

Под аллергией сегодня принято понимать проявления повышенной чувствительности иммунной системы организма к аллергену (антигену) при повторном с ним контакте, что клинически характеризуется повреждением в первую очередь тех тканей организма, через которые проникает аллерген: слизистой оболочки бронхов, пищевого канала, носовой полости, кожи, конъюнктивы. Впервые термин "аллергия" был предложен в 1906 г. австрийским педиатром К. Пирке для определения изменений реактивности, которую он наблюдал у детей при сывороточной болезни и инфекционных заболеваниях. К. Пирке писал: "Вакцинированный относится к вакцине, сифилитик — к возбудителю сифилиса, туберкулезный — к туберкулину, получивший сыворотку — к последней, — иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими антигенами прежде. Он, однако, очень далек от состояния нечувствительности. Все, что мы можем о нем сказать — это то, что его реактивность является измененной. Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю выражение "аллергия" (от греч. *allo* — другой; *ergon* — действие)".

Таким образом, уже в самом начале развития учения об аллергии были подмечены принципиальные моменты, условия возникновения измененной реактивности, которые позже стали трактоваться как стадии истинной аллергической реакции:

1. Наличие первичного контакта иммунной системы организма с аллергеном (антигеном);

2. Наличие определенного интервала времени для изменения реактивности развития иммунного ответа, который в этом контексте понимается как возникновение сенсibilизации; заканчивается образованием антител и/или цитотоксических сенсibilизированных Т-лимфоцитов;

3. Наличие повторного контакта с тем же (специфическим) аллергеном-антигеном;

4. И, наконец, развитие характерных клинических проявлений, в основе которых лежат те или другие эффекторные иммунные механизмы, о которых упоминалось в общей части настоящей книги, — т. е. развивается собственно аллергическая реакция; действие, приводящее к повреждению.

На основании изложенного выше сегодня выделяют три стадии истинной **аллергической реакции**.

I. Иммунная стадия — длится от момента первичного контакта иммунной системы с аллергеном до развития сенсибилизации.

II. Патохимическая стадия — включается при повторном контакте иммунной системы со специфическим аллергеном и характеризуется высвобождением большого количества биологически активных веществ.

III. Патофизиологическая стадия — характеризуется нарушением функционирования клеток и тканей организма вплоть до их повреждения под влиянием биологически активных веществ, выделенных иммунной системой во время патохимической стадии.

Можно говорить и о существовании IV стадии — *клинической*, которая завершает патофизиологическую и является ее клиническим проявлением.

Таким образом, следует помнить, что иммунная система организма, развивая иммунный ответ, реализуя гуморальные и клеточные реакции как защитные реакции, направленные на поддержание иммунного гомеостаза, в некоторых случаях может вызывать повреждение собственных клеток, тканей. Такие реакции, по исторически сложившейся традиции, называют аллергическими, или **реакциями гиперчувствительности**. Тем не менее, даже в случаях развития повреждения аллергические реакции также рассматриваются как защитные, способствующие локализации попавшего в организм аллергена и его последующего удаления из организма.

Условно все реакции гиперчувствительности в зависимости от длительности периода между началом контакта сенсибилизированного организма с антигеном и возникновением внешних (клинических) проявлений аллергической реакции делятся на три типа.

1. **Аллергические реакции немедленного типа** (гиперчувствительность немедленного типа — ГНТ) — развиваются в течение 15—20 мин (или раньше).

2. **Поздние (отсроченные) аллергические реакции** ГНТ — развиваются в течение 4—6 ч.

3. **Аллергические реакции замедленного типа** (гиперчувствительность замедленного типа — ГЗТ) — развиваются в течение 48—72 ч.

Наиболее широко в настоящее время используется классификация реакций гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу (1964), которая предусматривает четыре типа. В последние годы эта классификация дополнена V типом. В основе механизма реакции гиперчувствительности I, II, III и V типов лежит взаимодействие антигена с антителами; реакции гиперчувствительности IV зависят от присутствия в организме сенсibilизированных лимфоцитов, несущих на своей поверхности структуры, специфически распознающие антиген. Ниже приведена характеристика разных типов реакций гиперчувствительности.

I. Анафилактический тип реакций гиперчувствительности. Обусловлен образованием особого типа антител, относящихся к IgE и имеющих высокое сродство (аффинность) к тканевым базофилам (тучным клеткам) и базофилам периферической крови. Эти антитела называют еще гомоцитотропными вследствие их способности фиксироваться к клеткам того же вида животного, от которого они получены. На рис. 25 представлена схема развития аллергической реакции немедленного типа (анафилактической).

При первичном попадании аллергена в организм он захватывается антигенпредставляющими клетками (макрофагами, В-лимфоцитами, дендритными клетками) и подвергается перевариванию (процессингу). В результате переваривания под влиянием лизосомальных ферментов из аллергена образуется определенное количество пептидов, которые загружаются в пептидсвязывающие бороздки молекул главного комплекса гистосовместимости, транспортируются на поверхность антигенпредставляющих клеток и презентуются для распознавания Т-лимфоцитам-хелперам. В силу определенных причин аллергенные пептиды распознаются Т-хелперами 2-го типа, которые в момент распознавания активируются и начинают продуцировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3 и другие цитокины.

Интерлейкин-4 реализует две важные функции:

1. Под влиянием ИЛ-4 и при условии наличия стимуляционного сигнала в виде контакта двух молекул CD40L и CD40 В-лимфоцит превращается в плазматическую клетку, которая продуцирует преимущественно IgE;
2. Под влиянием ИЛ-4, ИЛ-3 усиливается пролиферация базофилов обоих типов и увеличивается на их поверхности количество рецепторов к Fc-фрагменту IgE.

Таким образом, на этом этапе иммунного ответа закладывается фундаментальная основа, отличающая аллергическую реакцию немедленного типа от всех остальных реакций гиперчувствительности: происходит "наработка" специфических IgE (гомоцитотропных антител,

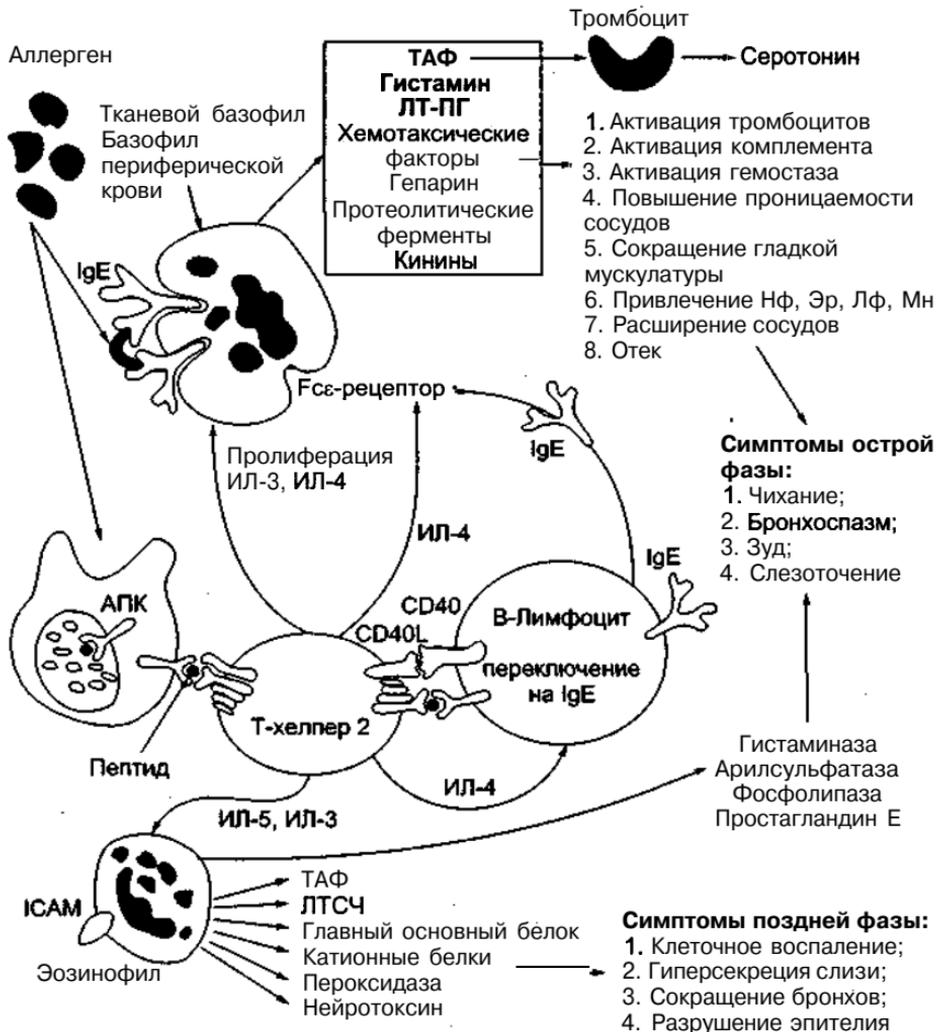


Рис. 25. Схема механизмов развития аллергической реакции немедленного типа:

АПК — антигенпрезентирующая клетка; ЛТ — лейкотриены; ПГ — простагландины; ТАФ — тромбоцитарноактивирующий фактор; ICAM — адгезивная молекула межклеточного взаимодействия; НФ — нейтрофилы; Эр — эозинофилы; Лф — лимфоциты; Мн — моноциты.

или реагинов) и их фиксация на тканевых базофилах и базофилах периферической крови.

Под влиянием ИЛ-5, ИЛ-3 в "боевую готовность" включаются и эозинофилы: усиливается их миграционная активность, способность продуцировать биологически активные вещества, удлиняется срок их

жизни. На поверхности эозинофилов в большом количестве появляются молекулы адгезии, позволяющие эозинофилам прикрепляться к эпителию, в частности ICAM.

При повторном попадании специфического аллергена в организм он связывается с IgE (причем, очень важно, чтобы аллерген был определенной молекулярной массы, позволяющей ему связать Fab-фрагменты двух рядом расположенных на мембране базофила (или тучной клетки) молекул IgE), что приводит к дегрануляции базофилов обоих типов с высвобождением тромбоцитарного фактора, гистамина, лейкотриенов, простагландинов и др (см. рис. 25). Выделение биологически активных веществ при дегрануляции приводит к:

- а) активаций тромбоцитов с выделением серотонина;
- б) активации комплемента с образованием анафилоксинов — C3a и C5a, активации гемостаза;
- в) выделению гистамина и повышению проницаемости сосудов;
- г) усилению сокращения гладкой (неисчерченной) мышечной ткани под влиянием лейкотриенов и простагландинов (в частности ПГF₂альфа).

Все это обеспечивает развитие острой фазы реакции, и ее клинических симптомов, которыми являются чихание, бронхоспазм, зуд и слезотечение.

Медиаторы, которые высвобождаются при аллергической реакции I типа делят на преформированные (т. е., уже имеющиеся в гранулах базофилов обоих типов) и вновь образованные под влиянием фосфолипазы A₂ при расщеплении арахидоновой кислоты мембраны клеток (рис. 26).

Участие эозинофилов в аллергических реакциях немедленного типа характеризуется двумя функциями.

1. Из эозинофилов выделяются медиаторы, к которым относятся главный основной белок эозинофилов, катионные белки, пероксидаза, нейротоксин, тромбоцитарный фактор, лейкотриены и др. Под влиянием этих медиаторов развиваются симптомы поздней фазы, которые характеризуются развитием клеточного воспаления, разрушением эпителия, гиперсекрецией слизи, сокращением бронхов.

2. Эозинофилы продуцируют ряд веществ, способствующих подавлению аллергической реакции, уменьшению последствий ее повреждающей силы:

- а) гистаминазы — разрушающей гистамин;
- б) арилсульфатазы — способствующей инактивации лейкотриенов;
- в) фосфолипазы D — нейтрализующей тромбоцитарный фактор;

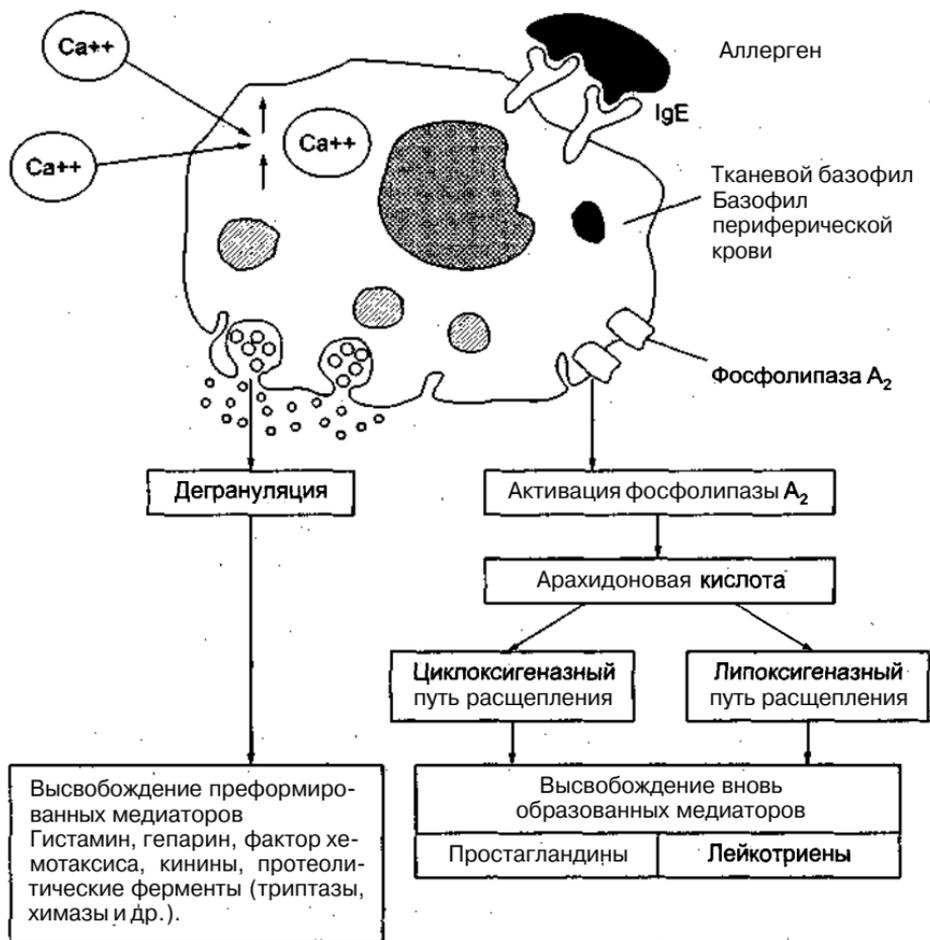


Рис. 26. Высвобождение преформированных и **вновь** образованных медиаторов аллергической реакции немедленного (анафилактического) типа.

г) простагладина Е — снижающего выделение гистамина.

Таким образом, аллергические реакции I типа, как и другие иммунные реакции, имеют диалектический характер в плане реализации защитного потенциала, который может принять повреждающий характер. Это связано с:

а) выделением медиаторов, обладающих деструктивным потенциалом;

б) выделением медиаторов, разрушающих функцию первых.

На первом этапе выделение медиаторов приводит к увеличению проницаемости сосудов, способствует выходу в ткани Ig, компонен-

та, усиливает хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов. Включение гемокоагуляционных механизмов и образование тромбов микрососудистого ложа локализует очаг проникновения аллергена в организм. Все описанное приводит к инактивации и элиминации аллергена.

На втором этапе выделение арилсульфатазы, гистаминазы, фосфолипазы D, простагландина E2 способствует подавлению функции медиаторов, высвободившихся на первом этапе.

Степень клинических проявлений зависит от соотношения указанных механизмов. В целом патофизиологическая стадия реакции гиперчувствительности I типа характеризуется:

- 1) повышением проницаемости микроциркуляторного русла;
- 2) выходом жидкости из сосудов;
- 3) развитием отека;
- 4) серозным воспалением;
- 5) усилением образования слизистых экскретов.

Клинически это проявляется бронхиальной астмой, ринитом, конъюнктивитом, крапивницей, ангионевротическом отеком Квинке, кожным зудом, диареей, увеличением количества эозинофилов в крови и в секретах.

Заканчивая рассмотрение аллергических реакций I типа, следует отметить, что аллергены, способствующие продукции IgE, имеют молекулярную массу в пределах 10—70 KD. Антигены (аллергены) массой менее 10KD, если они не полимеризованы, не в состоянии связать две молекулы IgE на поверхности базофилов обоих типов, а значит и не способны "включить" аллергическую реакцию. Антигены массой более 70 KD не проникают через неповрежденные слизистые оболочки и потому не могут связываться с IgE, имеющимся на клеточных поверхностях.

Интересно, что некоторые белковые антигены могут находиться в естественных источниках одновременно с веществами, обладающими способностью усиливать продукцию IgE. Так, например, присутствующий в паразите адьювант оказывает свое стимулирующее действие на продукцию аллергенспецифического IgE, направленного против белковых антигенов данного паразита.

II. Цитотоксический тип реакций гиперчувствительности. Реализуется так же, как и I тип, гуморальными антителами, однако в качестве реактантов выступают не IgE (как при реакциях I типа), а IgG (кроме IgG4) и IgM.

Антигенами, с которыми взаимодействуют антитела при II типе аллергических реакций, могут быть как естественные клеточные структуры (антигенные детерминанты), например, при повреждении клеток крови, так и внеклеточные структуры, например антигены базальной

мембраны почечных клубочков. Но в любом случае эти антигенные детерминанты должны приобрести аутоантигенные свойства.

Причинами приобретения клетками аутоантигенных свойств могут быть:

- 1) конформационные изменения антигенов клетки;
- 2) повреждение мембраны и появление новых "скрытых" антигенов;
- 3) образование комплекса антиген + гаптен.

В итоге иммунного ответа продуцируются IgG и IgM, которые, соединяясь своими F(ab)2-фрагментами с антигенами клетки, образуют иммунные комплексы. Под влиянием образования иммунных комплексов включаются три механизма:

1. Активация комплемента и реализация комплементопосредованной цитотоксичности;
2. Активация фагоцитоза;
3. Активация К-клеток и реализация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ).

На рис. 27 представлена схема аллергической реакции II (цитотоксического) типа.

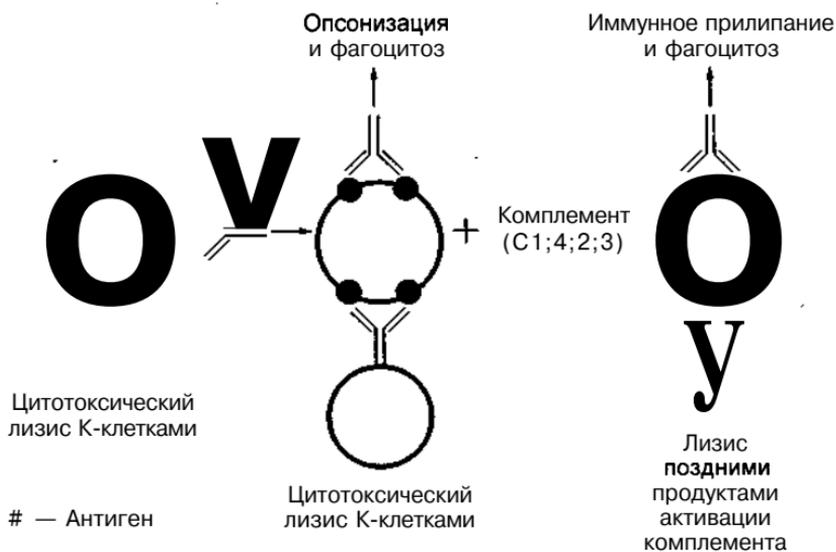


Рис. 27. Схема развития аллергической реакции цитотоксического типа.

В период патохимической стадии активация комплемента сопровождается опсонизацией, активацией миграции воспалительных клеток, усилением фагоцитоза, высвобождением гистамина под влиянием C3a, C5a, образованием кининов, разрушением мембраны клеток.

Активация нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов приводит к выделению из них лизосомальных ферментов, образованию супероксидного анион-радикала, синглетного кислорода. Все эти вещества участвуют в развитии повреждения мембраны клеток, в инициации и поддержании свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран.

В качестве клинических примеров аллергических реакций II типа можно привести аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный тиреоидит, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопению, нефротоксический нефрит и др.

III. Иммунокомплексный тип реакций гиперчувствительности (рис 28). Характеризуется так же, как и II цитотоксический тип, уча-

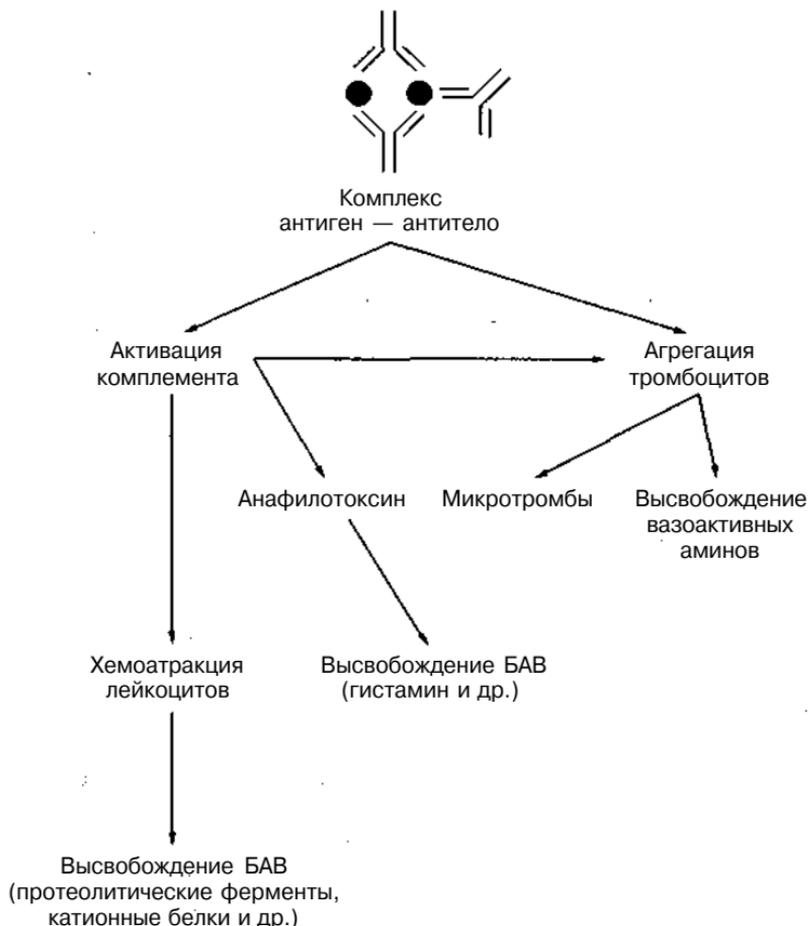


Рис. 28. Схема развития аллергической реакции иммунокомплексного типа.

тием IgG и IgM. Но в отличие от II типа, здесь антитела взаимодействуют с растворимыми антигенами, а не с антигенами, находящимися на поверхности клеток. В результате соединения антигена и антитела образуется циркулирующий иммунный комплекс, который при его фиксации в микроциркуляторном русле приводит к активации компонента, высвобождению лизосомальных ферментов, образованию кининов, супероксидных радикалов, высвобождению гистамина, серотонина, повреждению эндотелия и к агрегации тромбоцитов со всеми последующими событиями, приводящими к повреждению тканей.

Примером реакций III типа являются сывороточная болезнь, местные реакции по типу феномена Артюса, экзогенные аллергические альвеолиты (легкие фермера, легкие голубевопроводов и др.), гломерулонефрит, некоторые варианты лекарственной и пищевой аллергии, аутоиммунная патология.

Патологический потенциал иммунных комплексов при III типе аллергических реакций определяется следующими факторами:

1. Иммунный комплекс должен быть растворимым, сформированным при небольшом избытке антигена и иметь молекулярную массу $\sim 900-1000$ кД;

2. В состав иммунного комплекса должны входить компонент-активирующие IgG и IgM;

3. Иммунный комплекс должен длительно циркулировать, что наблюдается при:

а) длительном поступлении в организм антигена;

б) при нарушении выведения иммунных комплексов в результате перегрузки моноцитарно-макрофагальной системы, блокады Fc-, C3b- и C4b-рецепторов;

4. Должна быть усилена проницаемость сосудистой стенки, что происходит под влиянием:

а) вазоактивных аминов из базофилов обоих типов и тромбоцитов;

б) лизосомальных ферментов.

При этом типе реакций в очаге воспаления вначале преобладают нейтрофилы, затем — макрофаги и, наконец, лимфоциты.

IV. Реакции гиперчувствительности замедленного типа (клеточно-опосредованная или туберкулиновая гиперчувствительность). В основе этого типа гиперчувствительности лежит взаимодействие цитотоксического (сенсibilизированного) Т-лимфоцита со специфическим антигеном, что приводит к высвобождению из Т-клетки целого набора цитокинов, опосредующих проявления замедленной гиперчувствительности.

Клеточный механизм включается при:

1. Недостаточной эффективности гуморального механизма (напри-

мер, при внутриклеточном расположении возбудителя — туберкулезной палочки, бруцеллы);

2. В том случае, когда в роли антигена выступают чужеродные клетки (некоторые бактерии, простейшие, грибы, пересаженные клетки и органы), либо клетки собственных тканей, антигены которых изменены (например, включение аллергена-гаптена в белки кожи и развитие контактного дерматита).

Таким образом, в период иммунологической стадии в организме созревают цитотоксические (сенсibilизированные) Т-лимфоциты.

Во время повторного контакта с антигеном (аллергеном), в патохимической стадии цитотоксические (сенсibilизированные) Т-лимфоциты выделяют следующие цитокины:

1. Фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ, MIF), который обладает способностью усиливать фагоцитоз и участвует в образовании гранулем;

2. Фактор, стимулирующий образование эндогенных пирогенов (ИЛ-1);

3. Митогенные (ростовые) факторы (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6 и т. д.);

4. Хемотаксические факторы для каждой линии белых клеток, особенно, ИЛ-8;

5. Гранулоцитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы;

6. Лимфотоксины;

7. Опухольнекротизирующий фактор;

8. Интерфероны (альфа, бета, гамма).

Выделяющиеся из сенсibilизированных Т-лимфоцитов цитокины активируют и привлекают в очаг воспаления клетки моноцитарно-макрофагального ряда.

В том случае, если действие лимфоцитов направлено против вирусов, инфицирующих клетки, или против трансплантационных антигенов, стимулированные Т-лимфоциты трансформируются в клетки, обладающие свойствами клеток-киллеров по отношению к клеткам-мишеням, несущим данный антиген. К таким реакциям относятся: аллергия, формирующаяся при некоторых инфекционных заболеваниях, реакция отторжения трансплантата, некоторые виды аутоиммунных поражений. На рис. 29 представлена схема аллергической реакции IV (замедленного) типа.

Таким образом, во время патофизиологической стадии повреждение клеток и тканей происходит за счет:

1. Прямого цитотоксического действия Т-лимфоцитов;

2. Цитотоксического действия Т-лимфоцитов за счет неспецифических факторов (провоспалительные цитокины, апоптоз и др.);

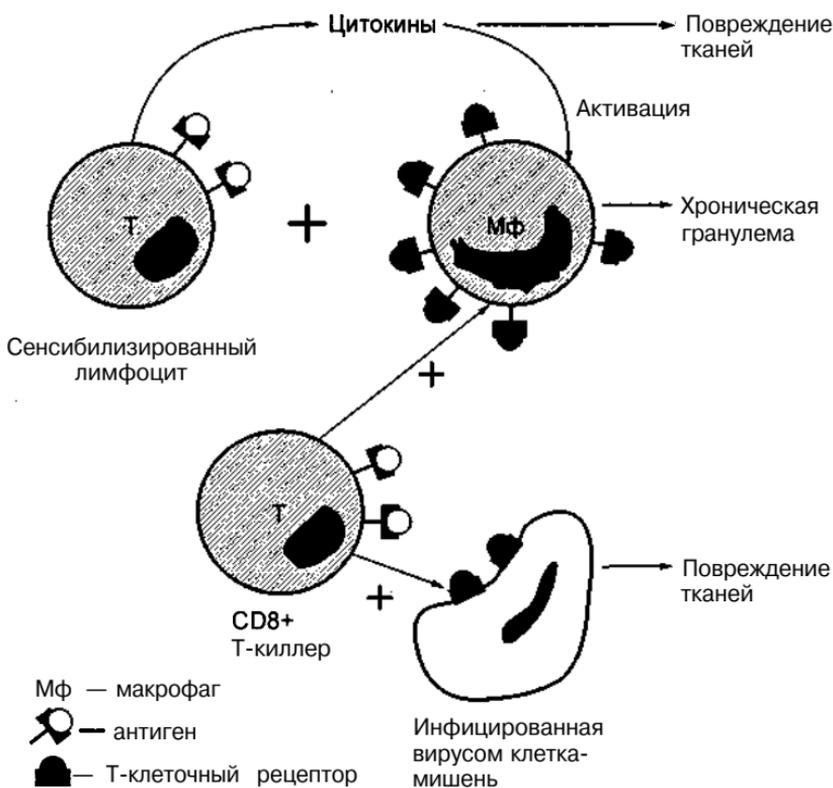


Рис. 29. Схема развития аллергической реакции замедленного типа.

3. Лизосомальных ферментов и иных цитотоксических веществ (NO , оксиданты) активированных клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

При аллергических реакциях IV типа среди клеток, инфильтрирующих очаг воспаления, преобладают макрофаги, затем Т-лимфоциты и, в последнюю очередь, нейтрофилы.

Примером гиперчувствительности замедленного типа являются аллергический контактный дерматит, реакция отторжения аллотрансплантата, туберкулез, лепра, бруцеллез, микозы, протозойные инфекции, некоторые аутоиммунные заболевания.

V. Стимулирующий тип реакций гиперчувствительности. При реализации реакций этого типа повреждения клеток не наступает, а, напротив, происходит активация функции клеток. Особенностью этих реакций является то, что в них участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью. Если такие антитела направлены против компонентов клеточной поверхности, участвующих в

физиологической активации клетки, например, против рецепторов физиологических медиаторов, то они будут вызывать стимуляцию данного типа клеток. Например, взаимодействие антител с антигенными детерминантами, входящими в структуру рецептора тиреоидстимулирующего гормона, приводит к реакции, аналогичной действию самого гормона: к стимуляции тиреоидных клеток и продукции тиреоидного гормона. Фактически, такие антитела относятся к аутоиммунным антителам. Этот иммунный механизм лежит в основе развития болезни Грейвса — диффузного токсического зоба. На рис. 30 представлена схема аллергической реакции V (стимулирующего) типа.

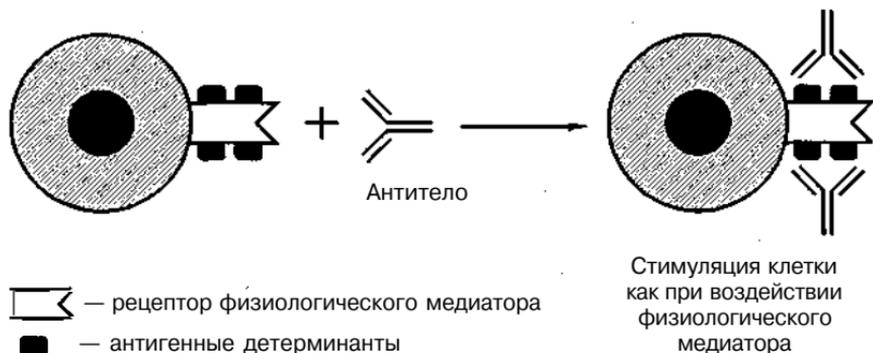


Рис. 30. Схема развития аллергической реакции стимулирующего типа.

Рассмотренная классификация реакций гиперчувствительности, несмотря на то, что была предложена более 30 лет назад, позволяет составить общее представление о видах иммунологически опосредованных реакций, воздействующих на клетки и ткани; позволяет понять принципиальные различия механизмов, лежащих в их основе, а также в основе клинических проявлений; и, наконец, позволяет объяснить возможные способы лечебного контроля за течением этих реакций.

Важно учитывать, что в механизмах развития отдельных нозологических форм принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций гиперчувствительности.

АЛЛЕРГЕНЫ

Аллергенами называют антигены и гаптены, способные индуцировать аллергические реакции. Аллергенными свойствами могут обладать вещества самой различной природы: от простых соединений до сложных — белковых и белково-полисахаридных комплексов.

Все аллергены делят на две большие группы:

1. **Эндоаллергены**, образующиеся внутри организма (ими могут быть клетки, поврежденные инфекцией, химическими, физическими и иными воздействиями);

2. **Экзоаллергены** — вещества, воздействующие на человека извне.

В свою очередь экзоаллергены делятся на две большие группы: аллергены инфекционной и неинфекционной природы.

27.1. НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

К неинфекционным аллергенам относятся: пыльцевые, пищевые, бытовые, эпидермальные, инсектные, лекарственные и промышленные (Л. В. Лусс).

21.1.1. ПЫЛЬЦЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Это аллергены растительного происхождения. Они наиболее многочисленны: по данным литературы в настоящее время насчитывается около 100 видов пыльцевых аллергенов.

Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладает пыльца, содержащая сапонины, простые амины, простые алкалоиды (пыльца маревых, амарантовых), эфирные масла (семейство розовых, астровых), большое количество белка (семейство бобовых, мятликовых). Наименее выражены аллергенные свойства у пыльцы растений, относящихся к классу хвойных, кипарисовых, тиссовых и сосновых.

Выделяют следующие группы пыльцевых аллергенов:

1. Злаковых трав: тимopheевки, ежи сборной, лисохвоста, пырея, овсяницы и др;

2. Культурных злаков: овса, пшеницы, ячменя, ржи, кукурузы;

3. Культивируемых растений: сахарной свеклы, клевера, щавеля, подсолнечника и т. д.;

4. Деревьев: дуба, клена, ольхи, орешника, березы, тополя, осины, сосны, ели, липы и т. д.;

5. Сорняков: одуванчика, амброзии, подорожника, крапивы, полыни, лебеды и т. д.;

6. Фруктовых деревьев: яблоны, вишни, груши и т. д.

7. Садовых цветов: маргариток, роз, тюльпанов, нарциссов, лилий и т. д.

Установлено, что способность вызвать аллергическое заболевание ассоциируется со следующими свойствами пыльцы:

- 1) широкой распространенностью в регионе проживания пациента;
- 2) наличием в воздухе в больших количествах;
- 3) легкой переносимостью ветром (пыльцы трав, сорняков, деревьев и др.), т. е. легкостью и летучестью;
- 4) аллергенными свойствами.

Роль различных пыльцевых аллергенов в развитии аллергических заболеваний (поллинозов) в разных климатогеографических регионах неодинакова. Наиболее аллергоопасной является пыльца следующих растений:

1. Злаковых трав (тимopheевки, овсяницы, райграса, ежи сборной, лисохвоста, пырея, мятлика, плевела, полевицы, овсеца, овса пустого, ковыля, житняка и др.);

2. Культурных злаков (ржи, пшеницы, овса, кукурузы, проса и др.);

3. Культивируемых растений (подсолнечника, клещевина) или касторовых (бобов, горчицы, шалфея и др.);

4. Сорняков (одуванчика, подорожника, полыни, лебеды, амброзии, крапивы и др.);

5. Деревьев (березы, ольхи, орешника, дуба, тополя, ясеня и др.);

6. Фруктовых деревьев (яблони, вишни, персика, абрикоса, груши и др.);

7. Садовых цветов (гвоздики, хризантемы, нарцисса, георгина, маргаритки, календулы, розы, тюльпана, гладиолуса, лилии, астры и др.).

27.1.2. ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Ими могут быть любые продукты питания или вещества, образующиеся при их переваривании, кулинарной обработке, длительном хранении.

Считают, что наиболее выраженной аллергенной активностью обладают пищевые продукты белкового происхождения (животные и растительные белки). Жиры, углеводы, микроэлементы чаще вызывают ложно аллергические реакции.

К наиболее распространенным пищевым аллергенам относятся: кофе, какао, шоколад, цитрусовые, клубника, земляника, яйца, мясо животных и птиц, мед, рыба, икра, крабы, раки, молоко, морковь, свекла, томаты, гречневая крупа, злаки (рожь, пшеница, пшено, рис, кукуруза), бобовые, орехи.

Молоко. Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладает коровье молоко. При аллергии к молоку возможны аллергические реакции и на продукты, в состав которых оно входит (например, на макаронные, кондитерские изделия и т. п.). Повышение жирности молока и процентного содержания белка увеличивает аллергенные свойства молока. Моноаллергия к молоку наблюдается редко. О перекрестных аллергических реакциях на белки коровьего и козьего молока мнения ученых противоречивы.

Яйца. В структуре пищевой аллергии реакции на яйца занимают важное место как по частоте встречаемости, так и по тяжести клинических проявлений.

Аллергические реакции индуцируются яйцами различных птиц, однако, на практике, чаще всего наблюдается аллергия к куриным яйцам. Аллергенность яиц определяется белком, в состав которого входят, по крайней мере, четыре аллергена: *овальбумин*, *овомукоид*, *кон-альбумин*, *лизоцим*. Аллергические реакции могут развиваться и на продукты, в состав которых входят яйца: майонез, соусы, кондитерские изделия, некоторые макаронные изделия и т. п.

Следует помнить о возможности развития аллергических реакций при проведении прививок вакцинами, содержащими примесь тканей куриного эмбриона или различных частей плодного яйца (например, прививка против клещевого энцефалита, желтой лихорадки и др.).

Рыба и рыбные продукты. Рыба так же, как молоко и яйца, относится к наиболее распространенным и важным пищевым аллергенам, способным вызывать аллергические реакции различной степени тяжести: от местных, кожных, до тяжелого анафилактического шока со смертельным исходом.

Рыба содержит множество антигенов, обладающих выраженной алергизирующей активностью. Многие из аллергенов рыбы термостабильны, в связи с чем часты аллергические реакции как на сырую, так и на вареную и жареную рыбу. Нередко аллергия к рыбе сочетается с повышенной чувствительностью к ракам, крабам, креветкам и продуктам, приготовленным из них. Больше других изучен аллерген, выделенный из трески. Он устойчив к нагреванию (термостабилен), к воздействию ферментов и содержится преимущественно в белом мясе рыб.

В паровом дистилляте, образующемся при варке рыбы, был обнаружен аллерген, получивший название М-антигена. К нему чувствительны 10% всех больных с аллергией к рыбным продуктам. При аллергии к М-антигену аллергическая реакция возникает не только при употреблении рыбы и рыбных продуктов, но даже при вдыхании паров, выделяющихся при их приготовлении.

Мясо. Аллергические реакции на мясо отмечаются значительно реже, чем на рыбу, что объясняется денатурацией их белков и физико-химическими изменениями, происходящими при термической обработке.

Возможно развитие перекрестных аллергических реакций на мясо различных видов животных и птиц. Например, аллергическая реакция на мясо кролика может сочетаться с аллергией к куриному или иному мясу.

Следует учитывать и возможность развития перекрестных аллергических реакций на мясо животных и сывороточные препараты, полученные от этих видов животных (например, на лошадиную, бычью, противодифтерийную сыворотки, используемые с лечебной и диагностической целями).

Зерновые продукты — один из частых пищевых аллергенов растительного происхождения, аллергенность которых связана с белками, входящими в их состав (например, глютен, проламин и др.). Из белков пшеничной муки выделено до 40 аллергенов, способных вызвать аллергию у человека (*альбумин, глобулин, глиадин* и др.). Пшеница — один из важнейших пищевых аллергенов среди злаковых культур.

Овощи и фрукты. Аллергические реакции на фрукты могут носить перекрестный характер. Так, у больных поллинозом (аллергия к пыльце растений) возможна аллергия на фрукты, имеющие общие аллергенные структуры с пыльцой соответствующих деревьев.

Аллергия к фруктам чаще проявляется в виде непереносимости какого-то одного вида плодов, однако она может быть и поливалентной: например, непереносимость разных сортов яблок, цитрусовых, земляники и т. п.

Аллергия к овощам может быть самостоятельным проявлением либо сочетаться с другими аллергическими заболеваниями. Так, у больных поллинозом часто отмечается повышенная чувствительность к моркови. Возможна аллергия одновременно к нескольким видам овощей. Большинство аллергенов, входящих в состав овощей и фруктов, термолабильны и при нагревании (кипячении) теряют свою аллергенную активность.

Бобовые, орехи и др. Ранее считалось, что аллергия к бобовым (горох, фасоль, соя и др.) встречается относительно редко. Однако в последнее время потребление этих продуктов возросло, а вследствие этого — и их значение как причины пищевой аллергии.

В странах, где широко используется в питании соя и продукты из нее (молоко, масло, мука и т. д.), аллергические реакции на сою описываются довольно часто.

Выраженными аллергенными свойствами обладают грибы, орехи.

При аллергии к орехам могут развиваться тяжелые аллергические реакции и на пищевые продукты и изделия, в состав которых орехи входят даже в следовых количествах (ореховое масло, косметические средства, содержащие производное орехов, — кремы, мази, лосьоны и т. д.).

Следует помнить, что при истинной аллергии к кофе и какао возможны перекрестные реакции к другим бобовым (фасоль, горох, чечевица и т. д.).

27.1.3. БЫТОВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

К ним относятся аллергены домашней пыли, пера подушки, библиотечной пыли, группа материалов для изготовления мягкой мебели (морская трава и др.), аквариумный корм.

Аллергены домашней пыли очень разнообразны по своему составу. Они включают вещества животного, растительного происхождения, продукты жизнедеятельности грибов, насекомых, бактерий. Основной составной частью домашней пыли являются клещи рода *Dermatophagoides*. Особенно активно размножаются в октябре и в марте — апреле.

По данным Института иммунологии (Россия), аллергией к домашней пыли страдают 80% больных бронхиальной астмой, 11% больных крапивницей и 46% больных аллергическим ринитом и конъюнктивитом.

Основная роль в аллергизирующей активности домашней пыли принадлежит микроклещам рода *Dermatophagoides pteronyssinus*, получивших название "постельных" клещей. Клещи, находящиеся в домашней пыли, питаются чешуйками эпидермиса, плесневыми грибами, частицами пищи и другими органическими продуктами.

Для их жизнедеятельности необходимы влажность в пределах 70—80% при температуре 20—25 °С и кислород.

В 1 г домашней пыли содержится несколько тысяч особей. Важно помнить, что для развития аллергии имеют значение как живые, так и неживые клещи, а также продукты их жизнедеятельности. В организм клещи попадают ингаляционным путем (при дыхании).

В последние годы как отечественными, так и зарубежными исследователями, доказана важная роль тараканов в развитии аллергических реакций. Частицы их тела, яиц и продуктов жизнедеятельности тоже входят в состав домашней пыли.

27.1.4. ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Эти аллергены могут входить в состав домашней пыли и иметь самостоятельное значение в развитии клинической картины аллергических

заболеваний. К ним относятся: перхоть человека, лошади, свиньи; шерсть собаки, кошки, кролика, морской свинки, мыши, овцы, козы и т. д.

Особенно важен вопрос об аллергии к эпидермальным аллергенам для лиц, постоянно работающих с животными и птицами, зоотехников, работников вивария, лаборантов и научных работников, имеющих постоянный контакт с животными, и др.

Частота аллергии к домашним животным колеблется от 1 до 4% у взрослых и составляет до 11% у детей. Чаще всего встречается повышенная чувствительность к шерсти собак и кошек. Имеются данные о большей алергизирующей активности слюны кошек и собак в сравнении с их шерстью.

Эпидермальные аллергены попадают в организм различными путями: ингаляционным, контактным (при поглаживании) и др. Развитие аллергических реакций на эпидермальные аллергены возможно не только при непосредственном контакте человека с животными, но и при соприкосновении с различными изделиями (пуховые и перовые одеяла, одежда из меха и т. д.)

27.1.5. ИНСЕКТНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Представляют собой аллергены насекомых, которые находятся в их слюне, яде и теле. Аллергическая реакция возникает при укусах перепончатокрылых, укусах двукрылых и клопов, а также при контакте с выделениями и частицами тела насекомых либо при вдыхании этих частиц.

Аллергические реакции на ужаление перепончатокрылыми насекомыми отличаются особенной тяжестью клинического течения и высокой смертностью.

Считают, что аллергия к перепончатокрылым насекомым чаще всего возникает у лиц, уже имеющих какую-либо форму аллергического заболевания, например, гиперчувствительность к пыльце растений, пищевым и бытовым аллергенам. Аллергические реакции на ужаления и укусы насекомых следует отличать от токсических реакций, которые возникают при множественных укусах, особенно в область лица и головы.

Наиболее выраженной аллергенной активностью обладает яд перепончатокрылых, что обусловлено содержанием в нем меллитина, фосфолипазы А, гиалуронидазы, апамина, кислой фосфатазы.

Яд рыжих муравьев так же, как и яд перепончатокрылых, содержит фосфолипазу А, гиалуронидазу, с которыми связана его алергизирующая активность. После укусов рыжих муравьев развиваются истинные аллергические, псевдоаллергические и токсические реакции, которые могут проявляться как местными симптомами (отеки, зуд, кра-

пивница, жжение, боль и др.), так и системными вплоть до анафилактического шока.

Аллергические реакции на укусы комаров составляют, по данным разных авторов, до 15% от всех случаев аллергии к насекомым. Протекают они тяжело, проявляясь крапивницей, отеком Квинке, спазмом гладкой мускулатуры бронхов (приступ удушья), аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом.

В последние годы нередко сообщения об аллергических реакциях на укусы и контакт с клопами, тараканами, амбарными клещами, жуками и многими другими насекомыми.

27.1.6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

К ним относятся химические, ферментные препараты и продукты синтеза грибов. Лекарственные препараты — это, в основном, гаптены, которые становятся истинными аллергенами только при конъюгации с белком-носителем.

27.1.7. ПРОМЫШЛЕННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Это химические и биологические загрязнения среды. Среди химических веществ аллергенами являются металлы и их соли, пестициды, синтетические полимеры. Они вызывают профессиональные аллергические заболевания.

27.2. ИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

К инфекционным аллергенам относятся аллергены бактерий, вирусов, грибов, простейших и гельминтов. Аллергические реакции, в основном, возникают при контакте с условно-патогенными и непатогенными микроорганизмами и реже — с патогенными.

27.2.1. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Ими могут быть различные составные элементы бактериальной клетки. Поскольку структура бактериальной клетки сложна и до сих пор остается неясным, какие именно вещества, входящие в ее состав, являются преимущественно аллергенами, то аллергенность отдельных компонентов бактерий у разных больных может отличаться.

27.2.2. ВИРУСНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Аллергены вирусов вызывают аллергические реакции замедленного и немедленного типов. Аллергия к вирусам выявляется внутрикожным тестированием и тестированием *in vitro*.

В мире огромное количество видов грибов, которые способны сенсibilизировать организм человека. Однако стандартные аллергены изготавливают только из 100 видов грибов (Л. В. Лусс, 1996).

27.2.4. АЛЛЕРГЕНЫ ГЕЛЬМИНТОВ

К ним относятся аллергены аскарид, эхинококка, трихинелл. Наибольшей аллергенностью обладают продукты их личинок.

Глава 28

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ АЛЛЕРГИИ

В основе формирования повышенной чувствительности к тем или иным веществам лежит большое количество факторов.

Одним из главных факторов риска считается **наследственная предрасположенность**. Давно было отмечено, что при наличии атопических заболеваний у обоих родителей симптомы атопии возникают у 75% детей. В том случае, если заболевание имеется у одного из родителей, то частота возникновения атопического заболевания у детей снижается до 50%. Повышенная чувствительность у потомства может возникнуть как к тем же аллергенам, что и у родителей, так и к иным. Поэтому принципиально следует говорить о том, что наследуется не само конкретное аллергическое заболевание, а лишь предрасположенность к аллергии.

Несмотря на то, что точка зрения о существовании генетической предрасположенности к атопии общепринята, конкретные механизмы этой предрасположенности остаются неизвестными. В настоящее время с уверенностью можно считать, что семейная предрасположенность к атопии связана с полигенным наследованием, которое зависит от взаимодействия нескольких генов в разных локусах.

Полученные к настоящему времени данные позволяют говорить о существовании различных генов, наличие которых обеспечивает:

1. Способность иммунной системы развивать первичный иммунный ответ с выработкой IgE на определенный аллерген;
2. Способность иммунной системы "наработать" высокий уровень специфического IgE;
3. Высокую функциональную активность Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа в продукции ИЛ-4 и ИЛ-5;
4. Высокую гиперреактивность бронхов (и, по-видимому, кожи).

Полигенная природа механизма генетической предрасположенности к атопии позволяет считать, что отсутствие одного из звеньев предрасположенности уже может обеспечить отсутствие заболевания или слабую выраженность его клинических проявлений.

Генетическая предрасположенность может реализоваться на следующих этапах.

1. На этапе высвобождения медиаторов аллергии. Известно, что у больных при действии стандартных стимулов медиаторы аллергии высвобождаются легче, чем у практически здоровых лиц.

2. На этапе реагирования периферических "шоковых" тканей на медиаторы аллергии. Имеются убедительные данные о существовании более высокой чувствительности, в частности дыхательных путей, на ингаляцию метахолина при провокационной пробе у членов семей с предрасположенностью к аллергии по сравнению со здоровыми лицами.

Сюда же можно отнести индивидуальные особенности ферментных систем инактивировать образующиеся медиаторы и способность регуляторных систем организма поддерживать устойчивое физиологическое состояние.

3. На этапе проницаемости слизистых покровов для аллергенов. Сегодня можно считать доказанным, что состояние барьерных тканей здоровых лиц обеспечивает невозможность поступления аллергена в организм и предотвращает как развитие сенсибилизации организма, так и развитие клинических проявлений. Например, у больных атопией ингаляция аэрозоля аллергена, к которому у них не было до этого повышенной чувствительности, сопровождалась сенсибилизацией к нему аллергена. В то время как для сенсибилизации практически здоровых лиц этого было недостаточно.

Свидетельство о значении патологии барьерных тканей в формировании предрасположенности к аллергии получено при изучении механизмов абсорбции антигенов в пищевом канале. Показано, что в раннем детском возрасте повышенные количества чужеродных антигенов проникают в организм через несформировавшийся барьер пищевого канала и индуцируют предрасположенность к аллергии в раннем детском возрасте.

Кроме генетической предрасположенности, чрезвычайно важными факторами, способствующими развитию аллергии, являются **факторы окружающей среды**.

К ним можно отнести следующие факторы:

- 1) количество и природу аллергенов;
- 2) климато-географические условия;
- 3) экологическую обстановку.

По данным одного из исследований, проведенных американскими учеными, было показано, что частота лиц, страдающих бронхиальной астмой и поллинозом, колеблется от 17% на северо-западной части побережья Тихого океана, до 20% на Среднем Западе и до 25% на северо-востоке США. Оказалось, что эти различия были четко связаны с различиями в количестве пылевых зерен в атмосфере.

Из литературы известно, что более высокий уровень заболеваемости населения Северной Америки поллинозом по сравнению с европейскими странами связан с распространенностью в Америке сорняка амброзии. Оказалось, что у взрослых иммигрантов, не болевших ранее поллинозом и переселившихся в Северную Америку из Европы, признаки амброзийного поллиноза могут появиться впервые через 3—5 летних сезонов. Это свидетельствует о том, что именно повторная экспозиция аллергеном пыльцы амброзии может быть наиболее существенным и единственным этиологическим фактором возникновения заболевания у лиц с наследственной предрасположенностью.

Воздействие разнообразных внешних неаллергенных неблагоприятных факторов на воздухоносные пути облегчает возникновение и клинические проявления аллергического заболевания (бронхиальной астмы в частности). Точкой приложения действия этих факторов могут быть эпителиальные клетки. Эпидемиологические исследования показали, что периоды увеличения содержания в воздухе поллютантов (таких как NO_2 или SO_2) совпадают с периодами обострения бронхиальной астмы, что объясняется активацией поллютантами эпителиальных клеток бронхов с образованием и секрецией из них провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-8, опухоль-некротизирующего фактора- α и др.

Частицы выхлопных газов также активируют эпителиальные клетки воздухоносных путей с высвобождением провоспалительных цитокинов.

Наконец, известно, что табачный дым в концентрациях, которые определяются в помещениях курильщиков, оказывает токсическое действие на эпителиальные клетки воздухоносных путей.

В последние годы доказано важное значение в качестве факторов, способствующих развитию предрасположенности к аллергии, особенностей поведения матери в период беременности и родов. Влияние на материнский организм в период беременности курения (в том числе пассивного), алкоголя, наркотиков, лекарственных средств, инфекций, некоторых продуктов питания, психоэмоциональных стрессов создают условия, способствующие возникновению предрасположенности будущего ребенка к аллергии.

К этому можно добавить следующие факторы:

1. Особенности питания в детском возрасте, в частности, ранний перевод на искусственное вскармливание;
2. Нарушение режима питания у взрослых (нерегулярный прием пищи, нарушение соотношения между количеством пищевых продуктов, злоупотребление одним видом питания и др.);
3. Сопутствующие заболевания и уровень здоровья в целом.

Глава 29

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика аллергических заболеваний может быть разделена на пять этапов:

1. Сбор аллергологического анамнеза;
2. Проведение клиничко-лабораторного обследования;
3. Проведение кожных аллергических проб;
4. Провокационные тесты;
5. Иммунологическое обследование.

Первый этап — сбор аллергологического анамнеза.

Правильно собранный аллергологический анамнез имеет важное диагностическое значение.

При сборе аллергологического анамнеза ставятся следующие задачи (Р. Я. Мешкова и соавт.):

1. Установление аллергической природы заболевания, нозологической формы;
2. Предположительное выявление этиологически значимого аллергена;
3. Определение факторов риска, способствующих развитию аллергического заболевания:
 - а) наследственной предрасположенности;
 - б) влияния окружающей среды;
 - в) климата, погоды, физических факторов, сезонности;
4. Выявление сопутствующей патологии;
5. Выявление имеющихся у больного других аллергических заболеваний;
6. Влияние бытовых факторов (скученность, домашние животные, птицы, сырость в помещении, мягкая мебель, ковры и т. д.);
7. Установление связи обострений с другими заболеваниями (ор-

ганов пищеварения, эндокринной системы, центральной нервной системы);

8. Влияние профессиональных вредностей;
9. Установление связи заболевания с приемом пищи;
10. Оценка клинического эффекта от применения антиаллергических средств и (или) элиминации аллергена.

Второй этап — клиничко-лабораторное обследование.

Проводят осмотр больного и назначают исследование крови, мочи, носового секрета, мокроты, рентген грудной клетки, приносных пазух, определяют наличие и степень обструкции дыхательных путей.

По результатам второго этапа можно установить:

1. Локализацию процесса (нос, глаза, кожа, бронхи, ЖКТ);
2. Нозологию (поллиноз, бронхиальная астма, дерматит);
3. Фазу заболевания (острая фаза или ремиссия).

Третий этап — проведение кожных аллергических проб.

Выделяют следующие виды кожных проб (Р. Я. Мешкова и соавт.):

1. Накожные (капельные, аппликационные и др.);
2. Скарификационные;
3. Тест-уколом (prick-тест);
4. Внутрикожные.

Выбор вида кожной пробы зависит от предполагаемой этиологии заболевания, степени сенсибилизации больного.

Показаниями для проведения кожных проб являются данные анамнеза, указывающие на роль того или иного аллергена или группы аллергенов в генезе заболевания.

Противопоказаниями для кожного тестирования являются:

1. Острая фаза аллергического заболевания;
2. Обострение сопутствующих хронических заболеваний;
3. Острые интеркуррентные инфекционные заболевания;
4. Туберкулез и вираж туберкулиновых проб;
5. Декомпенсированные состояния при болезнях сердца, печени, почек;
6. Заболевания крови, онкологические, системные и аутоиммунные заболевания;
7. Период лечения антигистаминными препаратами и мембраностабилизаторами, гормонами, бронхоспазмолитиками;
8. Судорожный синдром, нервные и психические болезни;
9. Беременность, кормление ребенка грудью, первые 2—3 дня менструального цикла;
10. Возраст до 3 лет;
11. Анафилактический шок, синдромы Лайела и Стивенса — Джонсона в анамнезе.

I. Никожные пробы. Капельная проба. Используется при высокой сенсбилизации, особенно к химическим веществам и иногда к лекарственным средствам.

Техника постановки: на обезжиренную сгибательную поверхность кожи предплечья наносят каплю аллергена и параллельно, в качестве контроля — каплю растворителя. Оценивают через 20 мин (табл.27).

Таблица 27. Оценка капельной пробы

Результат реакции	Местная реакция кожи
Отрицательный	Соответствует контролю
Сомнительный	Небольшая гиперемия
Слабоположительный	Гиперемия + зуд
Умеренно положительный	Гиперемия + зуд + папула (волдырь)
Резко положительный	Гиперемия + зуд + папула (волдырь) + везикулы

Апликационная проба. Используется для диагностики профессиональной аллергии, контактных дерматитов.

Техника постановки: на сгибательную поверхность кожи предплечья, предварительно обработанную 70° спиртом, наносят марлечку, смоченную в растворе аллергена и, параллельно, марлечку с растворителем. Оценивают через 30 мин (табл. 28).

Таблица 28. Оценка кожной апликационной пробы

Результат реакции	Местная реакция кожи
Отрицательный	Соответствует контролю
Слабоположительный	Гиперемия
Положительный	Гиперемия + папула (волдырь)
Резко положительный	Гиперемия + папула (волдырь) + везикулы

И. Скарификационные кожные пробы. С их помощью выявляют причинно значимый аллерген и степень сенсбилизации к нему. Их проводят со всеми инфекционными аллергенами. Считается, что одновременно можно ставить не более 10—15 проб.

Техника постановки: кожу сгибательной поверхности предплечья обрабатывают 70° спиртом, затем наносят отдельными шприцами по капле гистамина 0,01%, аллергенов и тестконтрольной жидкости на расстоянии 4—5 см друг от друга. Стерильными скарификаторами проводят отдельно через каждую каплю по 2 параллельные царапины длиной 4—5 мм и расстоянием между ними 2 мм. Детям до 5 лет можно проводить по одной царапине.

Царапины проводят поверхностно, нарушая только целостность

эпидермиса, не травмируя кровеносные сосуды. Через 10 мин осторожно промокают каждую каплю отдельным ватным тампоном, еще через 10 мин оценивают пробы (табл. 29).

Обязательным условием является отрицательный результат с тест-контрольной жидкостью и положительный — с гистамином.

Таблица 29. Оценка скарификационной пробы

Результат реакции	Местная реакция кожи
Отрицательный	Соответствует контролю
Сомнительный	Гиперемия без волдыря
Слабоположительный	Папула (волдырь) до 2—3 мм + гиперемия
Положительный средней степени	Папула (волдырь) до 5 мм + гиперемия
Резко положительный	Папула (волдырь) до 5—10 мм + гиперемия + псевдоподии
Очень резко положительный	Папула (волдырь) более 10 мм + псевдоподии + гиперемия

При оценке скарификационного кожного тестирования следует учитывать возможность появления *ложноположительной реакции*:

а) на тестконтрольную жидкость при повышенной чувствительности кожных покровов к механическому воздействию, а также в случае возникновения реакции на компоненты, входящие в тест-контрольную жидкость (например, фенол);

б) на аллергены — при нарушении техники постановки кожного тестирования (глубоко) и (или) повышенной индивидуальной чувствительности кожных покровов к механическому воздействию.

Ложноотрицательные реакции возможны:

а) на гистамин — при снижении индивидуальной чувствительности к гистамину или при проведении кожного тестирования в период лечения антигистаминными или гормональными препаратами;

б) на аллергены — при отсутствии полного серийного набора аллергенов одного типа (например, домашней пыли); неправильном хранении аллергенов, нарушении техники введения аллергена (очень поверхностно), проведении кожного тестирования на фоне обострения аллергического или тяжелого соматического заболевания, приеме лекарственных средств (антигистаминных препаратов, мембраностабилизаторов, гормонов, бронхолитиков).

III. *Проба тест-уколом (прик-тест)*. В настоящее время прик-тест является самым распространенным тестом для проведения кожных проб. Этот тест проводится специальным устройством, в который вставлена игла, что позволяет стандартизовать глубину укола, исключает раздавливание капли при уколе. Капли аллергена и контролей

наносятся на обработанную кожу предплечья так же, как и при проведении скарификационного теста. Результат тестирования замеряют через 15—20 мин, регистрируют в мм (измеряется наибольший диаметр папулы прозрачной линейкой). Положительной считается реакция при диаметре 5 мм и более, сомнительной — 3 мм, гиперергичной — 15 мм и более.

IV. Внутрикожные пробы. Ставятся, главным образом, с инфекционными аллергенами (бактерий, грибов и др.). С неинфекционными аллергенами их проводят только тогда, когда аппликационные или скарификационные тесты отрицательны или сомнительны, а анамнез четко положительный.

Техника постановки: кожу сгибаемой поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70° спиртом, после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,05—0,1 мл инфекционного аллергена. Вводимый внутрикожно аллерген должен быть в 10 раз меньшей концентрации, чем при скарификационном тестировании. В качестве контроля вводят внутрикожно тестконтрольную жидкость и скарификационно раствор гистамина. Результаты учитывают через 20 мин и 24—48 ч (табл. 30).

Таблица 30. Оценка внутрикожной пробы

Результат реакции	Местная реакция кожи через 20 мин	Реакция замедленного типа через 24—48 ч
Отрицательный	Соответствует контролю	Соответствует контролю
Сомнительный	Задержка рассасывания (волдыря)	Слабая гиперемия без инфильтрации
Слабopоложительный	Папула (волдырь) 4—8 мм, окруженный зоной гиперемии	Гиперемия, инфильтрат диаметром 5—10 мм
Положительный средней степени	Папула (волдырь) 9—15 мм, окруженный зоной гиперемии	Гиперемия, инфильтрат диаметром 11—15 мм
Резко положительный	Папула (волдырь) 16—20 мм с псевдоподиями, окруженный зоной гиперемии	Гиперемия, инфильтрат диаметром 16—20 мм
Очень резко положительный	Папула (волдырь) более 20 мм с псевдоподиями, лимфангиотом и везикулами	Гиперемия, инфильтрат диаметром более 20 мм, возможны везикулы

При проведении внутрикожных проб с неинфекционными аллергенами их вводят в объеме 0,02 мл.

Внутрикожные пробы менее специфичны и довольно часто дают ложноположительные результаты; кроме того, они могут спровоцировать нежелательные осложнения, поэтому количество аллергенов при внутрикожном тестировании не должно превышать 4—5.

Четвертый этап — провокационные тесты — это достаточно достоверный метод диагностики, позволяющий достичь контакта шовкового органа с аллергеном. Их используют в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования. В зависимости от вида аллергена и способа его введения в организм различают следующие провокационные тесты: назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, подъязычный, оральный. Противопоказания для их проведения те же, что и для кожного тестирования.

Назальный тест. Проводится с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, бактериальными аллергенами для диагностики аллергического риносинусита, трахеита, бронхита, бронхиальной астмы в стадии ремиссии.

Ингаляционный тест. Применяется у больных с бронхиальной астмой. Основными показаниями для его проведения являются:

- 1) выявление этиологически значимых аллергенов;
- 2) оценка эффективности медикаментозного лечения;
- 3) выявление неспецифических факторов, вызывающих бронхоспазм;
- 4) определение профессиональной пригодности пациента (выявление латентного бронхоспазма).

Проводится тест с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, бактериальными аллергенами с 4—5-летнего возраста при отрицательном результате назального теста или же несовпадении данных анамнеза с результатами кожного тестирования.

Исследования проводят в фазе ремиссии в стационаре. Перед постановкой теста проводят спирографию — записывают на спирограмме характер кривой форсированной (Ф) ЖЕЛ и вычисляют ее величину за первую секунду — ФЖЕЛ. Вычисляют также коэффициент Тиффно (отношение ФЖЕЛ к ЖЕЛ), %. У здоровых людей он составляет 70—80%. Затем больной вдыхает через ингалятор раствор аллергена (сначала контрольный раствор), начиная с дозы минимальной концентрации, до той, которая даст заметную реакцию. Каждый раз записывают спирограмму. Если ФЖЕЛ, и коэффициент Тиффно снижаются на 20%, проба считается положительной.

Подъязычный тест. Используется для диагностики пищевой и лекарственной **аллергии**. Аллерген наносится на слизистую оболочку подъязычной области. При пищевой аллергии применяются натуральные продукты в разведении 1:10, при лекарственной — $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ разовой дозы растворенного вещества. Тест считается положительным при появлении в подъязычной области гиперемии, отека, зуда, а также учащения пульса, высыпаний на коже, чихании, кашле.

Элиминационный тест. Применяется для диагностики пищевой ал-

лергии. В качестве аллергенов используют натуральные продукты. За 2—3 дня до проведения теста из рациона пациента исключают исследуемый продукт. Затем снова вводят этот продукт в рацион, оценивая общее состояние и состояние шокового органа.

Проба считается положительной при появлении реакции со стороны шокового органа в течение часа.

Лейкоцитопенический тест. Используется при пищевой, иногда, при лекарственной аллергии. В условиях элиминационной диеты (натошак или голодание) дважды в течение 1 ч определяют количество лейкоцитов в крови. Затем вводят аллерген, после чего через 30, 60 и 90 мин подсчитывают количество лейкоцитов. Если количество лейкоцитов снижается более чем на $1 \cdot 10^9$ в 1 л, тест считается положительным.

Провокационные тесты с аллергенами (особенно ингаляционные) могут применяться лишь в особо сложных диагностических случаях, при полной готовности к возможному развитию анафилактических осложнений, о возможном развитии которых больной должен быть уведомлен.

Пятый этап — иммуно-лабораторное обследование.

В настоящее время иммуно-лабораторные методы диагностики применяются довольно широко, так как они обладают рядом преимуществ:

1. Возможностью проведения исследования в раннем детском возрасте (до 2—3 лет);

2. Возможностью проведения исследования в период обострения аллергического заболевания и у пациентов с высокой степенью сенсибилизации;

3. Выявлением поливалентной сенсибилизации, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами, а сроки обследования ограничены;

4. Возможностью исследования при измененной реактивности кожи (ложноположительный или ложноотрицательный результат при кожном тестировании);

5. Безопасностью для больного, так как не вызывают дополнительной сенсибилизации;

6. Обследованием одновременно с большим количеством лекарственных препаратов, другими химическими веществами.

С этой целью применяются:

1. Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для определения специфических IgE-антител к различным аллергенам;

2. Метод ПРИСТ для определения концентрации общего IgE;

3. Тест Шелли;

4. Тест дегрануляции тканевых базофилов;

5. Реакция лейкоцитолитиза;
6. Тест повреждения **нейтрофилов**;
7. Реакция торможения миграции лейкоцитов;
8. Реакция бластной трансформации лимфоцитов;
9. Метод ИФА для определения специфического IgE.

Из неспецифических методов исследования применяют определение:

- 1) концентрации гистамина и гистаминазы;
- 2) гистаминопексической активности сыворотки крови.

К современным методам исследования **относится метод определения уровня триптазы** — специфического протеолитического фермента тканевых базофилов, который выделяется при дегрануляции последних.

Если возникает необходимость оценить иммунный статус больного, тогда используются все возможные методы иммуно-лабораторного обследования для определения количества и функции популяций субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, концентрации иммунных комплексов, уровня иммуноглобулинов, функции моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров и т. п.

Глава 30

ГИСТАМИН И АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гистамин — важнейший биогенный амин с молекулярной массой 111 кД, являющийся физиологическим регулятором деятельности различных клеток и систем, включая иммунокомпетентную систему. Кроме того, гистамин является медиатором аллергических реакций немедленного типа.

В 1907 г. впервые был осуществлен синтез гистамина в лабораторных условиях, а в 1910 г. гистамин был выделен из спорыньи.

В организме человека и животных основным источником гистамина является пища, в частности молоко, хлеб, мясо; обнаруживается он также в некоторых овощах и растениях (крапива, помидоры). Гистамин образуется из белков пищи путем декарбоксилирования гистидина под влиянием фермента гистидиндекарбоксилазы и его кофактора пиридоксальфосфата (рис. 31).

В 1920 г. впервые было сформулировано представление о гистамине как важнейшем медиаторе аллергии. В 1937 г. было доказано участие гистамина в аллергических реакциях у животных.

Большая часть гистамина в здоровом организме быстро разрушается. В настоящее время известно несколько путей метаболизма гиста-

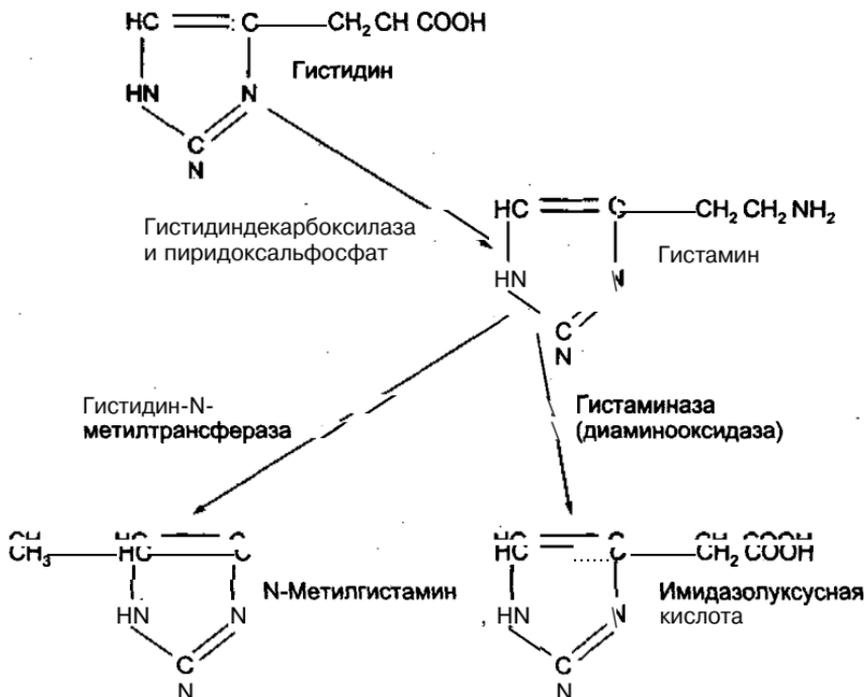


Рис. 31. Схема синтеза и разрушения гистамина.

мина (см. рис. 31), основные из которых — метилирование гистамин-метилтрансферазой (преимущественно в слизистой оболочке кишок, печени, моноцитах) и окислительное дезаминирование диаминооксидазой (гистаминазой) преимущественно в тканях кишок, печени, почек, кожи, плаценты, тимуса, а также эозинофилах и нейтрофилах.

Остальная часть гистамина в организме здоровых людей и животных находится в связанном (инертном) состоянии.

Основное депо гистамина — базофилы обоих типов, несколько меньше его в тромбоцитах. Наибольшее содержание тканевых базофилов (тучных клеток) у человека — в легких и коже — до $1 \cdot 10^6$ на 1 г ткани. Один тканевый базофил человека включает $20\text{--}30 \cdot 10^{-12}$ гистамина, базофил — $1\text{--}2 \cdot 10^{-12}$, а тканевый базофил брыжейки морской свинки — $3\text{--}8 \cdot 10^{-12}$.

Гистамин является составным компонентом почти всех органов, тканей, полостных жидкостей, секретов, крови; наибольшее содержание его отмечается в коже (особенно век, головы, шеи) и в легких.

В гранулах тканевых базофилов гистамин находится в комплексе с гепарином. При дегрануляции тканевых базофилов происходит дис-

социация этого комплекса с высвобождением гистамина и гепарина, каждый из которых проявляет свой эффект.

Выделение гистамина из клеток, его содержащих, может быть обусловлено иммунологическими (специфическими) и неиммунологическими (неспецифическими) механизмами.

Иммунологический механизм заключается во взаимодействии IgE (в части случаев IgG4), фиксированных на базофилах обоих типов, с антигеном (аллергеном), что приводит к дегрануляции последних и экзоцитозу (высвобождению) гистамина. Экзоцитоз гистамина — сложный биохимический процесс с включением ферментных систем. При аллергической реакции немедленного типа из тканевых базофилов выделяется 20—35% общего содержания гистамина в клетке. Высвободившийся гистамин по принципу обратной связи ингибирует дальнейшую секрецию гистамина, причем эффект ингибирования реализуется уже на начальных этапах развития анафилактической реакции. Основным регулятором этого процесса — цАМФ. Таким образом, вещества, увеличивающие содержание цАМФ, угнетают процесс высвобождения гистамина из клетки (к таким веществам относятся метилксантины, катехоламины, некоторые бактериальные токсины и др.).

Неиммунологический механизм заключается в действии на базофилы обоих типов веществ — либераторов, которые сами по себе, без специфического IgE способны индуцировать процесс дегрануляции и выход гистамина. В настоящее время известно более 100 таких соединений, к которым относятся вещества самого различного происхождения (см. раздел "Лекарственная аллергия").

Принципиально важное значение в механизме синтеза и секреции гистамина имеют:

- 1) содержание ионов кальция в клетках, продуцирующих гистамин;
- 2) проницаемость мембран клеток для этих ионов.

Таким образом, вещества, усиливающие трансмембранный переход ионов кальция и увеличивающие их содержание в клетке, могут усиливать синтез и секрецию гистамина. Интересно, что подобно кальцию могут действовать ионы стронция. Определенные вещества крови способны связываться с гистамином; это их свойство получило название гистаминопексии. Фактор, ответственный за связывание гистамина, относится к гамма-глобулинам. Гистаминопексическая активность сыворотки крови резко уменьшается при многих патологиях: аллергических заболеваниях, туберкулезе, патологии нервной системы и т.д. Часто при atopических заболеваниях белки сыворотки крови такими свойствами не обладают.

В 1966 г. Аш и Шилд доказали гетерогенность гистаминовых ре-

цепторов и стало понятно, что эффект гистамина зависит от того, с каким рецептором он свяжется.

Вначале были выделены два типа гистаминовых рецепторов — H_1 и H_2 , а затем третий тип — H_3 (табл. 31). **H_1 -рецепторы** находятся, в основном, на клетках гладкой (неисчерченной) ткани и крупных кровеносных сосудах. Их активация вызывает спазм мышечной ткани трахеи, бронхов, увеличивает сосудистую проницаемость, замедляет атриоventрикулярную проводимость, усиливает зуд. Через H_1 -рецепторы реализуются провоспалительные эффекты за счет усиления выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов. Реализуется эффект гистамина при связывании с H_1 -рецепторами за счет увеличения уровня цАМФ. Антагонистами H_1 -рецепторов являются так называемые антигистаминные препараты первого и второго поколения, о которых речь пойдет ниже.

Таблица 31. Зависимость биологического эффекта гистамина от вида рецептора

Рецептор	Эффект
H_1 -рецептор	Вазоконстрикция. Усиление сосудистой проницаемости. Сужение бронхов. Тахикардия. Усиление зуда. Усиление выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов
H_2 -рецептор	Вазодилатация. Расширение бронхов. Усиление желудочной секреции. Активация Т-лимфоцитов супрессоров. Ингибция выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов
H_3 -рецептор	Подавление синтеза и высвобождения гистамина в центральной нервной системе

H_2 -рецепторы присутствуют в различных тканях. Связывание гистамина с H_2 -рецепторами стимулирует желудочную секрецию и синтез катехоламинов, расслабляет мышцы матки, увеличивает сократимость миокарда, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов. Противовоспалительный эффект гистамина — ингибция выделения лизосомальных эффектов из нейтрофилов — реализуется через H_2 -рецепторы. Кроме того, гистамин способен усиливать функцию Т-супрессоров, на которых имеется H_2 -рецептор. Под влиянием гистамина Т-супрессоры продуцируют супрессорные факторы, например, гистамин-индуцированный супрессорный фактор.

Таким образом, Т-супрессоры оказывают супрессирующее влияние на иммунную систему, поддерживая толерантность.

Антагонистами H_2 -рецепторов являются буринамид, метиламид, циметидин, ранитидин и др.

В последние годы установлено, что гистамин может синтезироваться в церебральных нервных окончаниях из гистидина. Образовавшийся гистамин связывается с H_3 -рецептором, что приводит к подавлению

дальнейшего высвобождения гистамина и его синтеза в центральной нервной системе.

В 1942 г. был синтезирован первый антигистаминный препарат Phenbenzamine, а в 1957 г. Daniel Bovet был удостоен Нобелевской премии за синтез и исследования антигистаминных свойств целой группы препаратов, часть из которых впоследствии вошла в состав группы антигистаминных препаратов первого поколения.

В настоящее время к группе **антигистаминных препаратов первого поколения** относят следующие лекарственные средства:

1. Димедрол (Diphenhydramine);
2. Дименгидрилат (Дедалон, Diphenhydramine theoclat);
3. Фенкарол (Quifenadine);
4. Бикарфен (Sequifenadine hydrochloride);
5. Дипразин (Пипольфен, Promethazine hydrochloride);
6. Димебон;
7. Диазолин (Mebhydrolini Napadisylas);
8. Супрастин (Chloropyramine);
9. Тавегил (Клемастин);
10. Сетастин (Лоредикс);
11. Ципрогептадин (Перитол).

Антигистаминные препараты не предотвращают дегрануляцию базофилов обоих типов. Механизм действия их обусловлен тем, что они, обладая структурой, сходной со структурой гистамина, конкурируют с последним и блокируют **H₁-рецепторы**. Высвободившийся во время аллергической реакции гистамин лишен возможности связаться с достаточным количеством **H₁-рецепторов** и таким образом его эффект оказывается намного менее выраженным либо вовсе отсутствует.

Клинический опыт, **накопленный** за годы применения антигистаминных препаратов первого поколения, показал, что, помимо собственно антигистаминаго эффекта, эти препараты обладают целым рядом особенностей своего действия, из которых наиболее важными оказались следующие:

1. Кратковременность терапевтического действия (1,5—3 ч);
2. Неполное связывание с **H₁-рецепторами** (~ 30%);
3. Проходимость через гематоэнцефалический барьер;
4. Тахифилаксия (привыкание к 7—12 суткам);
5. Связывание с другими рецепторами (неселективность действия) — M-холинорецепторами, альфа-адренорецепторами;
6. Стимуляция аппетита;
7. Потенцирование седативного эффекта под влиянием алкоголя и депрессантов центральной нервной системы.

Впоследствии оказалось, что особенности действия антигистаминных препаратов первого поколения стали причиной целого ряда серьезных нежелательных эффектов:

1. Сонливости, чувства усталости или возбуждения, нарушения сна;
2. Нарушения координации движений, концентрации внимания;
3. Головокружения, головной боли, понижения давления, учащения пульса;
4. Сухости во рту, онемения слизистой оболочки полости рта;
5. Боли в желудке, запоров, тошноты, рвоты;
6. Кожных высыпаний;
7. Бронхоспазма, ухудшения дренажирования бронхов;
8. Нарушения зрения, мочеиспускания;
9. Увеличения массы тела;
10. Необходимости смены препарата и приема высоких доз.

На этом основании в настоящее время выработаны противопоказания к назначению H_1 -блокаторов:

1. Работа, требующая психической и двигательной активности, концентрации, внимания;
2. Бронхиальная астма;
3. Глаукома;
4. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
5. Аденома предстательной железы, задержка мочеиспускания;
6. Прием успокаивающих, снотворных препаратов, ингибиторов MAO, противодиабетических средств, алкоголя, с которыми нельзя сочетать применение антигистаминных препаратов;
7. Сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек;
8. Риск увеличения массы тела.

Таким образом, H_1 -блокаторы первого поколения обладают целым рядом нежелательных эффектов, что, безусловно, ограничивает их применение. Вместе с тем, по прогнозам ученых, в ближайшем будущем они останутся на фармакологическом рынке в качестве препаратов широкого клинического применения. Этому будут способствовать следующие обстоятельства:

1. Огромный клинический опыт их использования;
2. Наличие тех побочных эффектов, которые в определенных клинических ситуациях могут стать желанными (например, тот же седативный эффект);

Антигистаминные препараты второго поколения. Наличие указанных нежелательных эффектов у классических антагонистов гистамина стало причиной поиска новых H_1 -блокаторов. В 1977 г. появился новый антигистаминный препарат, который, обладая выраженной спо-

способностью подавлять кожную аллергическую реакцию, практически не оказывал седативного эффекта. Так было положено начало выхода в клинику антигистаминных препаратов второго поколения, к которым относятся:

1. Терфенадин (Талдан, Трексил, Гистадил, Бронал);
2. Лоратадин (Кларитин);
3. Астемизол (Гисманал, Гисталонг, Астемисан);
4. Цетиризин (Зиртек, Цетрин);
5. Акривастин (Семпрекс);
6. Эбастин (Кестин);
7. Азеластин (Аллергодил-назальный спрей);
8. Фексофенадин;
9. Левокабастин (Гистимет).

Особенности действия H_1 -блокаторов второго поколения выгодно отличали их от классических H_1 -блокаторов. Этими особенностями являются:

1. Высокое сродство с H_1 -рецепторами;
2. Быстрое начало действия (за исключением астемизола);
3. Достаточная продолжительность действия (12—24 ч);
4. Отсутствие блокады других рецепторов;
5. Низкая (или отсутствие) проходимость ГЭБ — отсутствие седативного эффекта;
6. Отсутствие зависимости от приема пищи;
7. Отсутствие тахифилаксии при длительном приеме;
8. Отсутствие усиления седативного эффекта под влиянием алкоголя;
9. Возможность сочетания с депрессантами центральной нервной системы.

Преимущества в сравнении с H_1 -блокаторами первого поколения определяются следующими особенностями их действия:

1. Отсутствием седативного эффекта (возможность назначения у школьников, людей умственного труда, операторов, водителей);
2. Отсутствием влияния на сердечно-сосудистую систему, мочевые органы, желудок, кишечник, зрение, слизистые оболочки и др.;
3. Применением раз в сутки независимо от приема пищи;
4. Возможностью длительного применения без снижения терапевтического эффекта;
5. Возможностью использования по более широким терапевтическим показаниям.

В табл. 32 приведены сводные данные о клинической эффективности некоторых H_1 -блокаторов второго поколения.

Таблица 32. Клиническая эффективность антигистаминных препаратов

Вид аллергии и клинический эффект препарата	Цетири- зин	Лората- дин	Терфена- дин	Фексофе- надин	Эбастин	Астеми- зол
Сезонный аллергический ринит	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Круглогодичный аллергический ринит	++	++	++	-	++	++
Крапивница	+++	+++	+++	-	-	+++
Экзема	++	++				
Начало действия	> 2 ч	< 1 ч	< 1 ч	1—2 ч	1ч	?
Продолжительность действия	24 ч	24 ч	< 12 ч	> 12 ч	24 ч	7—9 дней
Тахифилаксия	Нет	Нет	Нет	?	7	Нет
Сонливость	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Аддитивный эффект алкоголя	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Антихолинергический эффект	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Нарушение ритма сердца при одновременном приеме с кетоконазолом с эритромицином	Нет Нет	Нет Нет	Да Да	Нет Нет	Нет ?	Да Да
Увеличение массы тела	Нет	Нет	Нет	Нет	?	Да -
Совместимость с приемом пищи	Совм.	Совм.	Совм.	?	?	Нет
Снижение дозы при патологии: почек печени	Да Да	Нет Да	Нет Да	Да Нет	Да Да	Нет Да

Следует помнить, что в большинстве случаев обладают антигистаминной активностью не сами H_1 -блокаторы второго поколения, а метаболиты, которые из них образуются (кроме цетиризина, акривастина и фексофенадина, которые метаболизму не подвергаются, а действуют самостоятельно). Этим обстоятельством объясняется вариабельность эффективности препаратов у разных лиц, что может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма препаратов (как врожденными, так и приобретенными).

В случае выраженного нарушения метаболизма некоторых H_1 -блокаторов второго поколения в организме пациента может создаваться высокая концентрация исходного вещества с последующим развитием крайне нежелательного побочного действия: кардиотоксического эффекта.

Так, было установлено, что терфенадин и астемизол в тех случаях, когда из-за особенностей метаболизма пациента или из-за взаимодействия с другими лекарственными препаратами их содержание в крови возрастало, приводили к задержке реполяризации сердца, к увеличению интервала QT путем блокады калиевых каналов и, в конце концов, к нарушению желудочкового сердечного ритма вплоть до желудочковой т. н. "веретенообразной" тахикардии и внезапной смерти.

В настоящее время известны факторы риска, способные увеличить концентрацию в крови антигистаминных препаратов второго поколения:

1. Передозировка;
2. Нарушение функции печени;
3. Злоупотребление алкоголем;
4. Прием антибиотиков (макролиды) — эритромицина, кларитромицина;
5. Прием противомикозных препаратов (назолов) — флуконазола, итраконазола, кетоконазола, никоназола.

Следует помнить и о факторах риска, способных увеличить интервал QT :

1. Электролитные нарушения (Mg, K);
2. Заболевания сердца (ишемия, миокардит, кардиомиопатия);
3. Противоаритмические препараты (хинидин, соталол, дизопирамид, кордарон);
4. Психотропные препараты (фенотиазины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты);
5. Антибактериальные средства (макролиды, бисептол и др.);
6. Сочетанное применение антигистаминных средств, таких как терфенадин, астемизол.

Среди антигистаминных препаратов второго поколения одним из наиболее изученных и хорошо зарекомендовавших себя во многих странах мира (~ 100 стран) является препарат *лоратадин (кларитин)*. Интересно, что его противоаллергические свойства объясняются не только блокадой H_1 -рецепторов. Результаты исследований, проведенных в последние годы, выявили достаточно большое количество эффектов кларитина, относящихся к так называемым неантигистаминным. Оказалось, что противоаллергические свойства кларитина, помимо антигистаминного действия, связаны с тем, что этот препарат:

1. Ингибирует активирующие потоки Ca^{++} в клетку;
2. Ингибирует освобождение гистамина базофилами обоих типов (мембраностабилизирующее действие);
3. Ингибирует продукцию и освобождение PGD_2 .

4. Ингибирует образование молекул адгезии различных классов, в том числе ICAM-1 (маркер аллергениндицируемого воспаления);

5. Ингибирует хемотаксис эозинофилов, их накопление в слизистой оболочке, агрегацию тромбоцитов.

6. Ингибирует образование супероксид-аниона.

7. Снижает проницаемость сосудов.

Из клинически значимых характеристик кларитина наиболее важными являются следующие:

1. Снижение отечности слизистой оболочки носа за счет уменьшения проницаемости сосудов;

2. Умеренный бронхолитический эффект у больных с atopической бронхиальной астмой;

3. Снижение чувствительности бронхов у больных с atopической бронхиальной астмой к гистамину, причем этот эффект нарастает в течение нескольких дней от начала приема и сохраняется в течение 5—6 дней после его отмены;

4. Предупреждение у больных с АБА как ранней, так и поздней фазы бронхиальной обструкции, вызванной ингаляцией аллергена;

5. Противокашлевое действие у больных с кашлем аллергической и неаллергической природы.

Учитывая механизм действия кларитина, к настоящему времени определен круг показаний для его клинического применения:

1. Поллиноз и круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит;

2. Острая крапивница и ангионевротический отек (Квинке);

3. Комплексное лечение зудящих дерматозов (атопический дерматит, хроническая экзема и др.);

4. Купирование гистаминергических (псевдоаллергических) синдромов, вызванных применением гистаминолибераторов и гистамин-содержащих препаратов и продуктов питания

5. Подавление аллергических реакций на укусы и ужаление насекомых;

6. Предотвращение осложнений при специфической иммунотерапии, вакцинопрофилактике;

• 7. В качестве адьювантной терапии в комплексном лечении atopической бронхиальной астмы.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

За многие спасенные от тяжелых болезней жизни благодаря применению лекарственных средств человечество расплачивается появлением не менее тяжелых болезней — аллергических, аутоиммунных, иммунодефицитных.

В течение последних 10 лет в Америке зарегистрировано 15 млн случаев медикаментозно-обусловленных заболеваний, из них 2/3 — аллергические. Смертность от лекарственной аллергии в США составляет 30%, в Австралии — 12%. Лекарственные болезни у 1% лиц, получающих медикаменты, угрожают жизни больного.

Настораживает тот факт, что очень часто лекарство, вызвавшее смертельную реакцию, назначалось по поводу расстройств, не представляющих опасности для жизни больного.

Исходя из современных представлений, выделяют следующие виды побочного действия лекарственных средств.

Классификация побочного действия лекарственных средств

I. Токсические реакции:

1. Вследствие передозировки;
2. Связанные с замедлением метаболизма терапевтических доз лекарственных средств;
3. Обусловленные функциональной недостаточностью печени или почек;
4. Отдаленные токсические эффекты (тератогенность, канцерогенность).

II. Суперинфекции и дисбактериозы.

III. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарственных средств.

IV. Реакции, обусловленные особой чувствительностью к лекарственным средствам:

1. Необычные реакции, отличные от фармакологических, обусловленные, вероятно, энзимопатиями;
 2. Аллергические реакции;
 3. Псевдоаллергические реакции.
- V. Психогенные реакции.

Аллергические реакции имеют ряд важных особенностей, отличающих их от других видов нежелательных воздействий лекарственных средств. К этим особенностям относятся:

1. Отсутствие связи с фармакологическими свойствами препарата;
2. При первичном контакте с лекарственным средством аллергическая реакция не развивается, что связано с необходимостью развития сенсibilизации к нему (период иммунологической стадии);

3. При наличии сенсибилизации аллергическая реакция может развиваться в ответ даже на ничтожные количества препарата (порядка нескольких микрограммов).

Лекарственная аллергия — патологическая реакция на медикамент, в основе которой лежат иммунологические механизмы.

Практически любое лекарственное средство может быть аллергеном, за исключением некоторых химических веществ, являющихся естественными составными частями биологических жидкостей (глюкоза, хлорид натрия и др.)

Большинство лекарственных средств — простые химические вещества с молекулярной массой менее 1000 D. Такого рода вещества небелковой природы являются в иммунологическом отношении, за редким исключением, неполноценными антигенами (гаптены). Таким образом, для сенсибилизирующего действия они должны превратиться в полный антиген.

• В связи с этим для развития лекарственной аллергии необходимы, по меньшей мере, три этапа:

1. Образование гаптена — превращение лекарственного препарата в такую форму, которая может реагировать с белками;

2. Конъюгация образовавшегося гаптена с белком конкретного организма или другой соответствующей молекулой-носителем, в результате чего образуется полный антиген;

3. Развитие иммунной реакции организма на образовавшийся комплекс гаптен — носитель, ставший для организма чужеродным.

Большинство лекарственных средств подвергается в организме метаболическим превращениям. Это приводит к образованию соединений, которые выделяются из организма или более уже не распадаются. Если в результате биотрансформации препарата образуется вещество, которое способно соединиться с белком организма, то при этом создается предпосылка для сенсибилизации. Существует очень много доказательств большей значимости такого рода метаболических изменений для развития лекарственной аллергии, чем первичная структура препарата.

Значение биотрансформации заключается, например, в том, что определенные формы аллергии к определенным препаратам развиваются преимущественно у лиц со сниженной активностью ацетилтрансферазы печени (в настоящее время это называют особенностями фенотипа ферментных систем).

Особенностями метаболизма объясняется и тот факт, что только у определенного процента больных развиваются аллергические реакции, а после излечения от основного заболевания во многих случаях пре-

парат вообще может не вызывать аллергию. Можно понять и такие случаи, когда медикамент в течение ряда лет хорошо переносился, а затем внезапно вызывал аллергическую реакцию.

Существованием различных путей биотрансформации лекарственных средств можно объяснить тот факт, что химически родственные соединения, например салицилат натрия и ацетилсалициловая кислота, обладают различными сенсibiliзирующими свойствами и редко дают перекрестные реакции. Наряду с реактогенностью гаптена, играет роль и способность белков организма к конъюгации. Различные белки обладают этим свойством в неодинаковой степени, вероятно, в большей степени оно присуще экссудатам при воспалительных процессах. Так, известно, что многие виды присыпок и мазей чаще вызывают сенсibiliзацию при их нанесении на воспаленную поверхность кожи.

При профилактическом применении лекарственных средств аллергические реакции развиваются реже, чем при терапевтическом, например при воспалительных процессах. Наряду с этим, локализация аллергической реакции на лекарство зависит от предшествовавших органных дефектов. Многие препараты, как известно, имеют особое сродство с определенными органами и клетками.

При развитии иммунного ответа на лекарственные средства продуцируются и гуморальные антитела (в том числе IgE), и сенсibiliзированные Т-лимфоциты. Поэтому с точки зрения иммунопатогенеза в развитии лекарственной аллергии могут принимать участие все четыре типа аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу.

Факторы риска лекарственной аллергии:

I. Связанные с лекарственным препаратом:

1. Высокие аллергенные свойства конкретного препарата;
2. Возможность конкретного препарата активировать или модулировать эффекторные системы
3. Пути введения;
4. Доза и продолжительность терапии;
5. Частота курсов терапии.

II. Связанные с сопутствующими заболеваниями:

1. Бронхиальная астма;
2. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барра;
3. Нарушения функции печени;
4. СПИД;
5. Наличие хронических инфекционных заболеваний, требующих длительного и/или частого применения медикаментов, наличие микозов кожи, слизистых оболочек и др.

III. Обусловленные хронической инфекцией:

1. Эндотоксины, суперантигены, суперносители;
2. Цитокинподобная активность патогенов;

3. Ингибиторы функции комплемента.

IV. *Связанные с сопутствующим лечением:*

1. Препараты, **усиливающие** эффекторные системы:

2. Препараты, подавляющие эффекторные системы.

V. *Связанные с больным:*

1. Наличие сопутствующих atopических заболеваний;

2. Генетические факторы;

а) случаи лекарственной аллергии:

б) HLA-фенотип;

в) фенотип ферментных систем.

Из приведенной ниже клинической классификации аллергических реакций на лекарства, видно, что при их развитии могут поражаться практически все органы и системы.

Клиническая классификация аллергических реакций на лекарственные средства

I. *Системные реакции*

1. Анафилактический шок.

2. Васкулиты.

3. Сывороточная болезнь.

4. Лекарственная лихорадка.

5. Аутоиммунные заболевания, индуцированные лекарственным средством.

6. Комплексные мультисистемные реакции.

II. *Органные реакции*

1. Кожные реакции:

а) крапивница и ангионевротический отек;

б) васкулиты;

в) фиксированная лекарственная сыпь;

г) токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

д) синдром Стивенсона — Джонсона;

е) мультиформная эритема;

ж) эксфолиативный дерматит;

з) эритродермия;

и) контактный дерматит;

к) фотоаллергические реакции;

л) макулопапулезная экзантема.

2. *Гематологические реакции.*

3. Поражения:

а) почек;

б) печени;

в) легкого;

г) сердца.

По данным Института иммунологии (Россия), частота развития истинных аллергических реакций на различные лекарственные средства существенно варьирует. Ниже приведены препараты, на которые наиболее часто развиваются истинные аллергические реакции, а также

препараты и некоторые пищевые продукты, на которые выявляются перекрестные аллергические реакции и их частота (Л. В. Лусс) (табл. 33).

<i>Препарат</i>	<i>Частота</i>	<i>Препарат</i>	<i>Частота</i>
Пенициллин	~ 70%	Бруфен	41%
Ампициллин	50%	Напроксен	43%
Ампиокс	40%	Ацетилсалициловая кислота	38%
Синтетический пенициллин	1—5%	Новокаин	~ 40%
Аминогликозиды	~ 40%	Лидокаин	58%
Тетрациклины	- 14%	Тримекаин	10%
Левомецетин	3,6%	Дикаин	0%
Макролиды	6,7%	Но-шпа	3%
Сульфаниламиды	~ 60%	Инсулины	0,5%
Анальгин	72%	Преднизолон	0,5%
Амидопирин	68%	Гипотензивные средства	3,5%
Вольтарен	10%	Цитостатики	0%
Индометацин	12%		

Таблица 33. Химиотерапевтические препараты и некоторые пищевые продукты, на которые наблюдаются перекрестные реакции

Медикаменты	Препараты и продукты
Пенициллин	Препараты пенициллинового ряда: тиенам, цефалоспорины, сульфамициллин (уназин), бициллин, экмоновоциллин, фенометилпенициллин, метициллин, оксациллин, ампициллин Нуклеинат натрия Ферменты: ораза, сомиллаза, солизим и др. Пищевые продукты: грибы, дрожжи, продукты на дрожжевой основе, кефир, квас, шампанское и др.
Сульфаниламиды	Новокаин, ультракаин, анестезин, дикаин Антидиабетические средства: антидиаб, антибед, диабетон, триампур Парааминобензойная кислота
Анальгин	Нестероидные противовоспалительные средства (производные ацетилсалициловой кислоты) Пищевые продукты, содержащие тартразин
Линкомицин	Клиндамицин
Эритромицин	Макролиды: рулид, суммамед и др.
Трентал	Производные метилксантинов
Ципробай	Группа хинолонов
Гентамицин	Аминогликозиды
Левомецетин	Синтомицин (хлорамфеникол)
Амидопирин	Бутадион, анальгин, реопирин, антипирин, теофедрин
Барбитал	Фенобарбитал, барбамил, санбутал, корвалол, теофедрин

Медикаменты	Препараты и продукты
Дипразин (пи-польфен)	Ангизин, финерган, аминазин, тизерцин, пропазин, фронагон, миллерил
Йод	Сергозин, кардиотраст, йодогност, йодоформ, билитраст, йодолипол
Неомицина сульфат	Канамицин, мономицин, стрептомицин
Питуитрин	Окситоцин
Стрептомицина сульфат	Пасомицин, стрептосамозид, мономицин, канамицин
Тетрациклин	Окситетрациклина гидрохлорид, морфоциклин
Кокарбоксилаза	Витамины группы В
Веронал теофедрин	Мединал, моминал, барбамил, сонтутал, этаминал-натрий,

Следует помнить, что довольно часто после приема или парентерального введения химиотерапевтических препаратов развивается не истинная, а псевдоаллергическая реакция.

Псевдоаллергическая реакция — патологический процесс, клинически подобный истинной аллергической реакции, но не имеющий иммунологической стадии своего развития

Механизмы псевдоаллергии.

1. Гистаминовый механизм, обусловленный увеличением концентрации гистамина:

а) в результате высвобождения под влиянием различных либераторов;

б) при нарушении механизмов его инактивации, в частности, при длительном приеме противотуберкулезных препаратов, анальгетиков, антибактериальных средств;

в) при поступлении гистамина и других аминов с пищей;

г) при усиленном его образовании из гистидина, фенилаланина, тирозина кишечной микрофлорой с декарбоксилирующей активностью, например, при дисбактериозе.

2. Механизм, обусловленный нарушением активации системы компонента.

3. Механизм, обусловленный нарушением метаболизма арахидоновой кислоты.

Описано большое количество веществ, относящихся к так называемым либераторам гистамина. Часть из них представляют собой вещества неиммунной природы, а часть — иммунной.

Неиммунной природы:

1. Ионы Са;
2. Аминосахара бактериальной стенки;
3. Свободные радикалы;
4. Нейротензин;
5. Нейрокины А, В;
6. Халлидин;
7. Брадикинин;
8. Вазоактивный интерстициальный пептид;
9. Соматостатин;
10. Осмотические стимулы (вода, маннитол, декстроза);
11. Полиамины;
12. Полимиксин А;
13. Хлортетрациклин;
14. Ионофор А 23\87;
15. Полисахариды (декстран);
16. Экзопростол;
17. Тритон X-100;
18. Кодеин;
19. Форболовые эфиры;
20. Препараты сывороточного альбумина человека;
21. Индометацин;
22. Ацетилхолин;
23. Карбохолин;
24. Морфин;
25. Тубокурарин;
26. Рентгенконтрастные вещества;
27. Психический стресс;
28. Физический стресс.

Иммунной природы:

1. IgE, IgG4;
2. ИЛ-1;
3. ИЛ-3;
4. Компоненты комплемента C5a>C3a>C4a;
5. Бактериальные липополисахариды;
6. Гамма-интерферон;
7. Альфа-интерферон;
8. Катионный белок эозинофилов.

Любой практический врач должен помнить и учитывать факторы, способствующие развитию аллергических реакций на лекарственные средства (как истинных, так и псевдоаллергических).

Факторы, способствующие развитию истинных аллергических реакций на лекарственные средства:

1. Наличие отягощенного аллергологического анамнеза;
2. Наличие сопутствующих atopических заболеваний (атопический дерматит у 50%, atopическая БА и др);

3. Наличие заболеваний, требующих длительного и/или частого применения медикаментов;

4. Наличие сопутствующих микозов кожи, слизистых, ногтевых пластинок и др.

Факторы, способствующие развитию псевдоаллергических реакций на лекарственные средства:

1. Полипрагмазия;

2. Наличие сопутствующих заболеваний желудка и кишок, печени, нейроэндокринной системы, обменных нарушений;

3. Пероральное введение химиотерапевтических препаратов больным с язвенным, эрозивным, геморрагическим поражением желудка и кишечника;

4. Доза препарата, не соответствующая массе тела и возрасту больного;

5. Неадекватная терапия сопутствующих заболеваний, температура растворов, вводимых парентерально;

6. Одновременное введение несовместимых лекарственных средств;

7. Изменение pH среды.

Несмотря на большое количество информационного материала, касающегося диагностики лекарственной аллергии, нет ни одного метода (*in vivo* или *in vitro*), который позволил бы врачу достаточно достоверно и без всякой опасности для больного поставить этиологический диагноз лекарственной аллергии.

Тщательно собранный анамнез по-прежнему имеет важное значение. Во многих случаях он позволяет распознать аллерген с достаточной достоверностью и делает излишним применение не всегда безопасных тестов с лекарственными препаратами. Больного нужно подробно опрашивать обо всех лекарственных препаратах, которые он принимал накануне развития аллергической реакции, а также о наличии сенсibilизации.

Перед назначением любого лекарственного препарата больному нужно задать следующие вопросы, которые помогут врачу выяснить наличие факторов риска либо сенсibilизации у конкретного больного.

1. Страдает ли сам больной или его родственники каким-либо аллергическим заболеванием?

2. Получал ли ранее больной этот лекарственный препарат, не было ли у него аллергических реакций при его применении?

3. Какими препаратами больной лечился длительно и в больших дозах?

4. Не было ли обострения **основного** заболевания, сыпи, кожного зуда после приема лекарственных средств, если да, то каких, через какое время после начала приема?

5. Получал ли больной инъекции сывороток и вакцин?
6. Имеется ли у больного микоз кожи и ногтей (эпидермофития, трихофития)?
7. Имеется ли у больного профессиональный контакт с медикаментами?
8. Не вызывает ли обострения основного заболевания или появление аллергических симптомов контакт с животными?
9. При выявлении в анамнезе тех или иных проявлений лекарственной аллергии врач должен на лицевой стороне истории болезни красным карандашом сделать соответствующую запись.

Решение вопроса усложняется в случаях, когда реакция возникла на фоне приема двух или более препаратов, что при современной полипрагмазии встречается нередко. Возможна "скрытая" сенсibilизация (добавление антибиотика в корм сельскохозяйственным животным, некоторых веществ в тонирующие напитки, в частности хинина и др.).

Обыкновенно даже в сомнительных случаях все лекарственные препараты отменяют. Быстрое исчезновение симптомов подтверждает предположительный диагноз, однако следует уточнить, какой именно из лекарственных препаратов является аллергеном, особенно если необходимо длительное лечение. При целенаправленных элиминационных пробах следует принимать во внимание возможность перекрестных реакций и поступления лекарственных веществ в составе комбинированных препаратов, а также в продуктах питания и вкусовых добавках. Однако следует учитывать, что отрицательный результат элиминационной пробы не исключает лекарственной аллергии, а также возможность развития ее в последующем, а положительный — не всегда свидетельствует об аллергической реакции. В последнем случае рекомендуется все же избегать применения данного медикамента.

В табл. 34 приведены дифференциально-диагностические критерии аллергических и псевдоаллергических лекарственных реакций.

Таблица 34. Дифференциально-диагностические критерии аллергических и псевдоаллергических лекарственных реакций

Критерии	Псевдоаллергические реакции	Истинные аллергические реакции
Аллергические заболевания у родителей	Как правило, отсутствуют	Как правило, имеются
Аллергические заболевания в анамнезе	Отсутствуют; в некоторых случаях непереносимость очень многих лекарственных средств	Характерный анамнез больного аллергическим заболеванием; признаки атопии
Наличие периода сенсibilизации	Не удается установить	Установлен период сенсibilизации или имеется "скрытая" сенсibilизация

Критерии	Псевдоаллергические реакции	Истинные аллергические реакции
Количество препарата, вызвавшего реакцию	Чаше значительные	Не имеет значения
Особенности клинических проявлений	Похожи на проявления реакций гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и др.)	Могут протекать по любому из 4 типов аллергических реакций
Продолжительность реакций	Кратковременно	Зависит от типа аллергической реакции (от минут до недель)
Механизм развития	Либерация медиаторов, активация комплемента, энзимопатии, снижение процесса инактивации гистамина, патология тканевых базофилов и др.	Истинные аллергические реакции с участием антител и сенсibilизированных Т-лимфоцитов
Результаты лабораторных тестов определения специфического IgE	Отрицательные	Положительны в 40—60% случаев
Лечебно-профилактические мероприятия	Терапия основного заболевания; снижение дозы или отмена препаратов	Полное прекращение контактов с причинным аллергеном, а так же с перекрестно реагирующими лекарственными и пищевыми аллергенами

К наиболее тяжелым проявлениям аллергических реакций на лекарственные средства относятся токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная эритема (синдром Стивенса — Джонсона) (так называемые токсико-аллергические реакции). В табл. 35 приведены некоторые дифференциально-диагностические критерии синдромов. Следует отметить, что в последние годы оспаривается связь указанных синдромов с лекарственной аллергией. Высказываются предположения об их связи с бактериальными, вирусными, микоплазменными возбудителями и рядом других факторов.

Таблица 35. Дифференциальная диагностика синдромов Лайелла и Стивенса — Джонсона

Клинические признаки	Синдром Стивенса — Джонсона	Синдром Лайелла
Начало заболевания	Проявление общего инфекционного заболевания по типу ОРВИ	Поражение дыхательных путей может отсутствовать
Поражение кожи	<p>1. Высыпания появляются чаще всего через несколько дней (4—6) после начала лихорадочного состояния. Излюбленная локализация — конечности, особенно тыльная поверхность кистей и стоп</p> <p>2. Коэффициент пораженной поверхности по отношению ко всему кожному покрову чаще всего не превышает 30—40% (может быть и более)</p> <p>3. Наряду с почти слившимися элементами всегда имеются изолированные</p> <p>4. Высыпания полиморфные; возможно наличие отдельных элементов, характерных для эксудативной полиморфной эритемы</p> <p>5. Пузырьки различной величины (от мелких до крупных), преимущественно с напряженным покровом (большие пузыри могут быть вялыми) и характерным групповым расположением. Цветовая гамма высыпаний характеризуется преобладанием различных оттенков багрово-фиолетового. Феномен Никольского отрицательный</p>	<p>1. Высыпания более определенно связаны с приемом медикаментов: сыпь появляется через 24—48 часов. Излюбленной локализации не наблюдается, но чаще высыпания начинаются с области лица, груди, спины, спускаются постепенно вниз, нередко симулируя коревую сыпь</p> <p>2. Коэффициент пораженной поверхности 80—90% (тотальное поражение)</p> <p>3. Характерно слияние элементов в большие</p> <p>4. Сыпь в начале эритематозно-папулезного характера, затем в виде пузырьков преимущественно крупных с дряблой морщинистой поверхностью и тонкими стенками</p> <p>5. Пузырьки легко вскрываются обнажая поверхность, напоминающую ожог кипятком (симптом "обваренной кожи"). Феномен Никольского резко положительный</p>
Поражение слизистых оболочек	Выступает на первый план по времени появления, тяжести и обширности. Чаще всего поражаются слизистые оболочки выходных отверстий	Обычно преобладает поражение кожи. Возможно, особенно при тотальном поражении, значительные язвенно-некротические поражения и слизистых оболочек

Клинические признаки	Синдром Стивенса — Джонсона	Синдром Лайелла
Другие изменения	Различные поражения внутренних органов, обязательное участие нервной системы	Проявление, свидетельствующие о высокой степени сенсибилизации: симметрическое поражение суставов, ангионевротический отек и др. Часто отягощенный аллергологический анамнез
Исход	Смерть нередко при явлениях менингоэнцефалита и миокардита	Смерть наступает в ранние сроки от септических процессов

В случае необходимости рекомендуется следующий порядок проведения кожных тестов с лекарственными аллергенами:

1. Отмена антигистаминных H_1 -блокаторов за 24—78 ч до тестирования; гидразин — 28—72 ч, астемизол — 4—6 недель.

2. Последовательное проведение капельной, скарификационной и внутрикожной проб. Отрицательный контроль — с растворителем, положительный — с 0,01% раствором гистамина.

Капельная проба. Начальная концентрация аллергенов: а) у высоко сенсибилизированных — от 0,5 ED/мл до 100 ED/мл; б) у остальных — 1000 ED/мл.

На кожу внутренней поверхности предплечья, предварительно обработанную спиртом, наносят по одной капле испытуемого лекарственного препарата, растворителя и гистамина. Через 20 мин учитывают местную и общую реакцию. Местная реакция — папула (волдырь) и гиперемия. Общая реакция — головокружение, зуд, слабость. При отрицательной местной и положительной общей реакции проба считается положительной.

Скарификационная проба ставится при отрицательной капельной пробе в том же порядке (сначала с малой, а затем с большой концентрацией аллергена, не повреждая кожные сосуды). Учитывается местная и общая реакция. Только при отсутствии реакции на контроль и положительной на гистамин и лекарственный аллерген можно говорить о специфичности реакции.

Внутрикожная проба ставится при отрицательной скарификационной пробе. Введение лекарственного препарата начинают с малой дозы, постепенно увеличивая концентрацию.

Противопоказания к проведению кожных проб с лекарственными средствами.

1. При наличии безусловной аллергической реакции на препарат, в частности, анафилактического шока.

2. Острый период любого аллергического заболевания.

3. Декомпенсированные болезни сердца, почек, печени, тиреотоксикоз, беременность, тяжелая форма сахарного диабета.

Профилактика и лечение. Профилактика лекарственной аллергии — сложная проблема, для решения которой необходимы меры общего характера и индивидуальные. К первым относится борьба с полипрагмазией, которая приобрела за последние годы эпидемический характер. Сюда же следует отнести запрещение продажи лекарств без рецептов. Нежелательно использование лекарственных препаратов в качестве консервантов — ацетилсалициловой кислоты для консервации фруктов, левомицетина при заготовке крови и плазмы, пенициллина — для сохранения при дальних перевозках в жаркую погоду.

К индивидуальным мерам профилактики относится, прежде всего, внимательное отношение к анамнезу больного. Многие из описанных в литературе случаев летального лекарственного анафилактического шока связаны с тем, что больного просто не спросили о том, лечился ли он назначенным препаратом, и как его переносил. Если в анамнезе есть указания на аллергическую реакцию, даже легкую (зуд, необильная крапивница, отек и зуд в месте введения), препарат следует заметить другим. При замене нужно учитывать возможность перекрестных антигенных свойств.

Общие принципы лечения при лекарственной аллергии.

1. При любых видах лекарственной аллергии необходимо отменить все лекарственные препараты. Оставляют лишь те, которые необходимы больному по жизненным показаниям.

2. Назначить голодную паузу или гипоаллергенную диету. Больному показано обильное питье (лучше — кипяченая вода). В случае необходимости — очистительная клизма, энтеросорбенты. Если кожные проявления сопровождаются общими реакциями — повышением температуры тела, ознобом, целесообразно проведение инфузионной терапии.

3. Применение антигистаминных препаратов. Если их введение не дает положительного результата, то прибегают к глюкокортикоидам в средних дозах (преднизолону). При отсутствии эффекта увеличивают дозу преднизолона или заменяют его дексаметазоном. При **ангионевротическом** отеке опасной локализации, угрожающей жизни (отек гортани, головного мозга, кишечника и т. д.), назначают преднизолон, дексаметазон. При развитии асфиксии — немедленная трахеотомия.

4. Посиндромная терапия основных проявлений лекарственной аллергии.

5. Обязательная запись в истории болезни о наличии лекарственной аллергии.

31.1. АЛЛЕРГИЯ К ПЕНИЦИЛЛИНУ

Пенициллин является одним из наиболее распространенных лекарственных препаратов. Подсчитано, что только в США ежегодно выписывается 80 млн курсов пенициллинотерапии. Возможно именно поэтому пенициллин оказался тем препаратом, который чаще других и в более широком спектре дает побочные эффекты. Так, например, в США подсчитали, что из числа всех реакций на лекарственные средства, 25% относятся к истинно аллергическим и 90% из них обусловлены пенициллином. Первое сообщение о смертельном исходе, вследствие аллергической реакции на пенициллин, было сделано в 1949 г. В настоящее же время 75% всех смертей от анафилактического шока связано с аллергией к пенициллину. Частота анафилактических реакций на пенициллин колеблется в США от 10 до 40 случаев на 100 тыс. населения. Описаны следующие побочные реакции на пенициллин:

1. Анафилаксия;
2. Крапивница (ангионевротический отек);
3. Сывороточная болезнь;
4. Гемолитическая анемия;
5. Тромбоцитопения;
6. Гранулоцитопения;
7. Васкулит;
8. Макулопапулезная сыпь;
9. Поражение внутренних органов — печени, почек и др.

Наиболее часто анафилактический шок развивается после парентерального введения пенициллина, хотя описаны случаи развития его после перорального, топического или ингаляционного введения препарата. Наиболее часто анафилактические реакции на пенициллин развиваются в возрасте от 20 до 50 лет, хотя возможно их развитие как в более молодом, так и в более зрелом возрасте. Однако летальный исход может скорее наступить у больного пожилого возраста из-за опасности сердечно-сосудистых нарушений и приема многочисленных препаратов, включая бета-адреноблокаторы. Считается, что меньшая частота аллергии к пенициллину в молодом возрасте обусловлена следующими причинами:

1. Редким применением пенициллина в молодом возрасте;
2. Общим снижением аллергических механизмов, обусловленным их незрелостью;
3. Менее выраженной продукцией антител;
4. Возрастными особенностями метаболизма лекарственных препаратов.

Не обнаружено достоверной взаимосвязи между развитием аллер-

гии к пенициллину, с одной стороны, и полом, расовой принадлежностью, HLA-фенотипом и атопией, с другой. Согласно имеющимся данным, у 85% больных, в анамнезе которых была аллергия к пенициллину, с течением времени развилась толерантность к препарату и при последующих его введениях реакции отсутствовали. Вместе с тем, определено, что больные, у которых в анамнезе регистрировались реакции на пенициллин, в 6 раз более склонны испытать реакцию на последующее введение, чем больные без реакции в прошлом.

Молекула пенициллина (рис. 32) имеет молекулярную массу 300 D и в качестве ядра содержит 6-аминопеницилланиковую кислоту, состоящую из тиазолидина и Р-лактамного кольца. Именно β-лактамное кольцо определяет антимикробную активность и аллергенные свойства структуры.



Рис. 32. Молекула пенициллина.

Известно, что молекула пенициллина в силу своих малых размеров относится к гаптенам, т. е. к веществам, не обладающим иммуногенностью и не способным индуцировать иммунный ответ; способность вызывать иммунный ответ пенициллин приобретает только после связывания с белками организма. Способность же связываться с белками (причем, достаточно активно) пенициллин приобретает только после того, как в результате метаболических превращений в его молекуле "открывается" Р-лактамное кольцо (см. рис. 33).

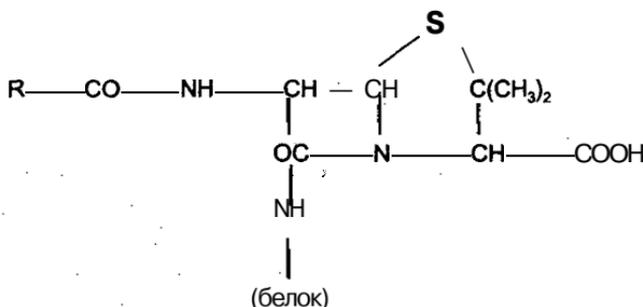


Рис. 33. Главная антигенная детерминанта пенициллина (пенициллоил + белок).

При метаболизме молекулы пенициллина на долю его главной антигенной детерминанты, которая называется пенициллоил, приходится 95%. На долю остальных продуктов деградации (метаболитов) пенициллина остается 5%, они названы "малые антигенные детерминанты" и включают бензилпенициллин, бензилпенициллоат, бензилпениллоат, бензилпенициллоиламин и бензилпенициллоиковую кислоту. Таким образом, термины "главная антигенная детерминанта" и "малые антигенные детерминанты" означают только сравнительные количества продуктов, образующихся при метаболизме пенициллина, и не имеют ничего общего с определением их иммунологической важности.

Таким образом, так же, как и другие гаптены, образовавшиеся метаболиты пенициллина приобретают **иммуногенность** при спонтанном связывании с белками *in vivo*. Предполагают существование двух вариантов такого связывания.

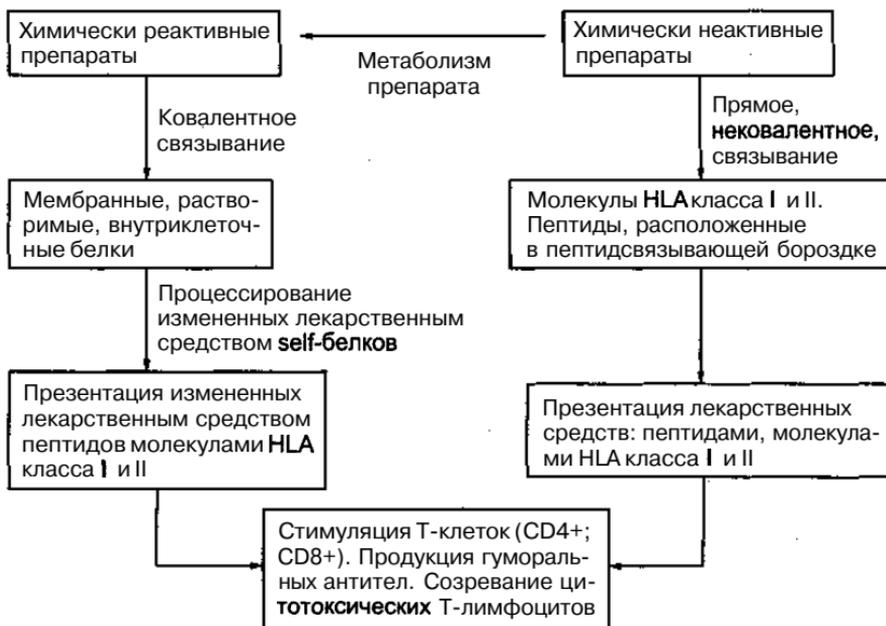
Первый вариант. Пенициллин ковалентно связывается с поверхностью клеток или с растворимыми белками, которые впоследствии поглощаются антигенпредставляющими клетками и подвергаются процессированию, в результате чего образуются пенициллинсодержащие пептиды, которые загружаются в пептидсвязывающие бороздки молекул **HLA**. В последующем такой пептид презентруется для распознавания, что приводит к индуцированию гуморального и клеточного ответа.

Второй вариант. Химически неактивные метаболиты пенициллина могут прямо, нековалентно связываться с молекулами **HLA** (без предварительного процессирования) с последующей презентацией и стимуляцией Т-лимфоцитов. В любом варианте распознавание пептидов Т-лимфоцитами приводит к индуцированию гуморального и клеточного ответа (схема 16).

Антибиотики пенициллинового ряда могут связываться с любым белком, который содержит лизин или гистидин в боковых цепях, включая молекулы **HLA**, пептиды, белки сыворотки крови и клеточных мембран.

Антитела к пенициллину выявляются почти у 100% людей, принимавших препарат, и могут быть представлены всеми основными классами иммуноглобулинов. Обычно определяются в низких титрах антитела класса **IgM**, направленные против главной антигенной детерминанты пенициллина — пенициллоила. Как известно, аллергические реакции на пенициллин обусловлены антителами класса **IgE**. Однако, наличие пенициллинспецифических **IgE-антител** еще не означает, что после введения препарата у такого больного разовьется аллергическая реакция. Почему это происходит, пока не ясно. Возможно, игра-

Участие Т-лимфоцитов в развитии лекарственной аллергии



ют роль количество **IgE** антител, их специфичность по отношению к продукту метаболизма молекулы пенициллина, сравнительная аффинность и другие причины.

Описаны случаи **развития** аллергической реакции на пенициллин у больных, ранее не получавших препарат. Приводится несколько причин, объясняющих скрытый характер развившейся сенсибилизации:

1. Поступление пенициллина в организм с продуктами питания, обработанными препаратом для предохранения от микробов при длительном хранении;
2. Лечение крупного рогатого скота пенициллином с последующим употреблением молока и мяса от таких животных;
3. Профессиональный контакт с пенициллином;
4. Применение вакцин, при изготовлении которых мог быть использован пенициллин для снижения бактериальной контаминации;
5. Попадание пенициллина в грудное молоко у кормящей матери.

Несмотря на то, что в организме больных, получавших пенициллин, намного чаще выявляются **IgE**-антитела к главной антигенной детерминанте, однако аллергические реакции немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок) чаще всего

развиваются при наличии у больного **IgE-антител** к малым антигенным детерминантам.

Одна из основных гипотез, объясняющих такое несоответствие, заключается в следующем. Одновременно с **IgE** в ответ на главную антигенную детерминанту продуцируются **IgG-антитела**, которые могут действовать как "блокирующие" антитела, способные к конкурентному связыванию антигена. Наличие таких блокирующих антител для малых антигенных детерминант не описано.

Клинические проявления аллергии на пенициллин по времени их развития могут быть разделены на следующие группы:

1. *Немедленные* (до 60 мин): а) анафилактический шок; б) крапивница; в) ангионевротический отек; г) ларинго-, бронхоспазм.

2. *Отсроченные* (60 мин — 72 ч): а) крапивница (главным образом); б) макулопапулезная сыпь, зуд, мультиформная эритема, буллезная эритема, эритродермия; в) сывороточная болезнь; г) гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения; д) острая интерстициальная нефропатия.

3. *Поздние* (свыше 72 ч): а) макулопапулезная сыпь; б) контактный дерматит.

Немедленные реакции на пенициллин развиваются в течение первых 30—60 мин и обусловлены главным образом **IgE-антителами** против малых антигенных детерминант. Клинически они, как правило, представлены крапивницей, ангионевротическим отеком и анафилактическим **ШОКОМ**.

Описаны двуфазные анафилактические реакции на пенициллин, с развитием второй фазы через 1—8 ч и даже 5—32 ч.

Описано развитие под влиянием **IgE-антител** к главной антигенной детерминанте отсроченной (через 2—36 ч) и поздней (через 8—21 день после введения препарата) крапивницы с исчезновением симптомов в обоих случаях через 1—5 дней.

Описаны случаи, когда **IgE-антитела** к пенициллоату — одной из малых антигенных детерминант были причиной развития рецидивирующей, генерализованной крапивницы, сопровождавшейся ангионевротическим отеком, которая развилась через 2—15 недель после введения пенициллина. Подчеркивается, что у таких больных очень велик риск развития анафилактического шока при последующем введении пенициллина.

Наличие **IgM-** и **IgG-антител** к главной антигенной детерминанте может быть причиной развития макулопапулезной сыпи. Из числа других побочных реакций, связанных с аллергией к пенициллину, описаны гемолитическая анемия, острый интерстициальный нефрит, токсический гепатит и др.

Необходимо учитывать, что у больных с аллергией на пенициллин во много раз чаще (~ в 10 раз) развиваются аллергические реакции на другие антибиотики.

Кожное тестирование является наиболее точным и удобным методом выявления IgE-, но, не IgG или IgM-антител к различным метаболитам пенициллина. В настоящее время используются два реагента для кожного тестирования: пенициллоил полилизин — для выявления IgE-антител к главной антигенной детерминанте; и пенициллин G — для выявления IgE-антител к одной из малых антигенных детерминант. При выполнении самого теста необходимо помнить о постановке отрицательного (растворитель) и положительного (гистамин) контролей. В связи с тем, что при проведении кожной пробы возможно развитие тяжелых реакций (вплоть до летального исхода), необходимо, чтобы процедура тестирования выполнялась опытным врачом в медицинском учреждении с наличием реанимационной службы.

Следует помнить, что кожное тестирование можно проводить у больных не ранее, чем через 2 недели, после тяжелых аллергических реакций на пенициллин.

D. Vervloet et al (1999) рекомендуют следующий алгоритм проведения кожной пробы.

Тестирование начинают с *прик-теста* с пенициллоил полилизин; если результаты отрицательные, проводят *внутрикожный тест* с этим же антигеном. При отрицательном результате проводят в такой же последовательности тестирование, используя малые антигенные детерминанты. Учет реакции проводят через 15—20 мин после постановки (табл. 36).

Таблица 36. Интерпретация результатов кожного тестирования с пенициллином

Размеры волдыря	Оценка результата
0—3 мм	Отрицательный
3—5 мм	Сомнительный
5—10 мм	Положительный
> 10 мм	Резко положительный

Если у больного в анамнезе имеется указание на наличие системной реакции на пенициллин, кожное тестирование начинают с малых антигенных детерминант в разведениях 1:100 и 1:10.

В тех случаях, когда результаты кожного тестирования с применением главной и малых антигенных детерминант оказались отрицательными, риск развития анафилактической реакции составляет < 3%.

При отсутствии кожной реакции на оба тест-реагента делается за-

ключение о том, что у данного больного отсутствует сенсibilизация к пенициллину.

У больных, у которых в анамнезе была реакция на пенициллин, разброс положительных результатов теста, по данным разным авторов, колеблется от 6 до 90% и зависит от исследуемой популяции, использованных для тестирования реагентов, достоверности анамнестических данных, типа реакций, начала реакции после введения пенициллина и времени, прошедшего после реакции. При проведении провокационных тестов было выявлено, что приблизительно у 25% больных с положительным кожным тестом на пенициллин реакция на провокацию отсутствовала.

Тестирование на специфические IgE антитела на пенициллин должно проводиться незадолго до его введения и повторяться перед каждым последующим курсом терапии антибиотиками бета-лактамной группы у больных с IgE-опосредованной реакцией на пенициллин в анамнезе. Такой тип тестирования определяет, присутствуют ли специфические IgE антитела на пенициллин конкретно во время введения препарата.

Условия проведения кожных тестов при подозрении на лекарственную аллергию к пенициллину.

1. Отмена антигистаминных H_1 -блокаторов за 24—48 ч до тестирования, гидроксизин — 48—72 ч, астемизол — 4—6 недель.
2. Отмена β -адренергических блокаторов (по возможности).
3. Информирование пациента о возможности аллергической реакции.
4. Уверенность в профессиональной подготовленности персонала;
5. Обязательный положительный контроль с гистамином. При отрицательном результате кожный тест не проводится.
6. Обязательный отрицательный контроль с растворителем.
7. Учет того, что высокие концентрации препарата при кожном тестировании могут вызвать серьезные реакции, а низкие дозы увеличивают возможность получения ложноотрицательных результатов тестирования.
8. Использование сначала прик-теста, а затем — внутрикожного введения препарата.
9. Стартовая доза аллергена у больных с отягощенным анамнезом (анафилаксия на пенициллин) должна быть в 100 раз меньше стандартной.
10. Категорический запрет проведения тестирования у больных, в анамнезе у которых был эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса — Джонсона, синдром Лайела.

Принято считать, что такие серьезные реакции, как анафилаксия

со смертельным исходом, являются исключительно редкими, если используются соответствующие методики и реагенты, а персонал обладает высокой квалификацией.

Тем не менее, **имеются** сообщения об анафилактических реакциях и смерти при проведении кожных проб на пенициллин. Однако все эти случаи вызваны введением более высоких, чем было рекомендовано, доз, либо внутрикожному введению не предшествовало тестирование прик-тестом. Применение пенициллин-реагентов при кожном тестировании не ресенсибилизирует больного.

Перед проведением кожного **тестирования для выявления аллергии на пенициллин нужно быть абсолютно уверенным в необходимости** этой процедуры. Больной должен быть очень внимательно и подробно расспрошен с тем, чтобы не пропустить имевшиеся в прошлом клинические признаки повышенной чувствительности к пенициллину. **Если у больного в анамнезе не было таких реакций, то у него риск развития** побочного действия на **пенициллин составляет менее 1% и в таких случаях** кожное тестирование рекомендуют **не проводить**. Если же у больного в анамнезе имеются указания на то, что прием пенициллина сопровождался побочной реакцией, такому больному обязательно следует провести кожное тестирование с пенициллоил полилизином и пенициллином G (т. е. с главной антигенной детерминантой и одной из малых антигенных детерминант). Принято считать, что в случае отрицательного результата кожного тестирования у таких больных риск развития немедленной аллергической реакции составляет 3%. Как видно, некоторые больные с риском развития анафилактических реакций при этом будут упущены. Если же вместо пенициллина G при тестировании используется смесь малых антигенных детерминант и результаты кожной пробы остаются отрицательными, то риск развития побочной реакции в таком случае составляет всего 1%. Тем не менее, несмотря на низкий процент риска, все равно он остается, поэтому введение препарата должно проводиться со всеми мерами предосторожности. Рекомендуется дополнительно перед введением пенициллина провести оральным провокационный тест.

Если результаты кожного тестирования выпадают положительными у больного с анамнестической реакцией на пенициллин, это является противопоказанием к использованию пенициллина или других (3-лактамных антибиотиков, поскольку риск развития в этом случае немедленной аллергической реакции составляет 50% и более. В таких случаях рекомендуется поступить следующим образом:

1. Заменить пенициллин другим подходящим антибиотиком, не содержащим Р-лактамного кольца;

2. Если больному абсолютно показан пенициллин, следует провести десенсибилизацию.

Принято считать, что *абсолютным показанием к назначению пенициллина является эндокардит, вызванный Streptococcus viridans*. К числу других возможных клинических ситуаций, когда назначение пенициллина может быть оправдано, относят угрожающие жизни состояния, вызванные *Pseudomonas*, менингококками, и, по мнению некоторых авторов, при нейросифилисе.

Десенсибилизация может быть проведена несколькими методами — парентеральным, пероральным или подкожным, однако пероральный метод наиболее безопасный. Процедура десенсибилизации должна проводиться врачом в условиях стационара при обязательном наличии отделения реанимации. При проведении десенсибилизации могут возникнуть системные реакции, однако, несмотря на это, рекомендуется не прекращать десенсибилизацию и последующую терапию пенициллином; последнюю нельзя прерывать. Если допущен перерыв в лечении пенициллином более чем на 48 ч, необходимо провести новую процедуру десенсибилизации.

Примерная схема десенсибилизации к пенициллину.

Старт	—	100 ед. per os (пенициллин у)
Через 15 мин	—	200 ед. per os —" —
—" — 30 мин	—	400 ед. per os —" —
—" — 45 мин	—	800 ед. per os —" —
—" — 60 мин	—	1600 ед. per os —" —
—" — 1 ч 15 мин	—	3200 ед. per os —" —
—" — 1 ч 30 мин	—	6400 ед. per os —" —
—" — 1 ч 45 мин	—	12800 ед. per os —" —
—" — 2 ч	—	25000 ед. per os —" —
—" — 2 ч 15 мин	—	50000 ед. per os —" —
—" — 2 ч 30 мин	—	100000 ед. per os —" —
—" — 2 ч 45 мин	—	200000 ед. per os —" —
—" — 3 ч	—	400000 ед. per os —" —
—" — 3 ч 15 мин	—	200000 ед. подкожно (пенициллин G)
—" — 3 ч 30 мин	—	400000 ед. подкожно —" —
—" — 3 ч 45 мин	—	800000 ед. подкожно (пенициллин G)
—" — 4 ч	—	1000000 ед. подкожно (пенициллин G)

При проведении десенсибилизации необходимо предусмотреть следующие моменты:

1. Прежде всего, документально доказать необходимость **лечения** пенициллином, сделав соответствующую запись консультанта в истории болезни;

2. Получить согласие больного;

3. Перевести больного в палату интенсивной терапии, предупредить анестезиолога;

4. Провести профилактическую лекарственную подготовку (антигистаминные, глюкокортикостероиды);
5. Вводить больному постепенно повышающиеся дозы пенициллина в соответствии с выбранной схемой;
6. Быть готовым к лечению всевозможных реакций средней тяжести ($\approx 30\%$ встречаемости);
7. После успешной десенсибилизации — не прерывать лечение.

Следует помнить, что введение ампициллина и амоксициллина, как правило, ассоциируется с появлением кореподобной сыпи у 5—13% больных. Этим больным не следует рассматривать как подвергающихся риску угрожающей жизни реакции на пенициллин, и поэтому они не нуждаются в проведении кожной пробы. Однако, если сыпь на ампициллин или амоксициллин является крапивницей или если в анамнезе больного была анафилаксия, больного следует подвергнуть кожному тестированию, прежде чем назначить ему курс пенициллина. Карбапенемы (например, имипенем) считают перекрестно-реагирующими с пенициллином.

Азтреонам, являющийся монобактамом, редко дает перекрестную реакцию с пенициллином. Больные с аллергией на бета-лактамы антибиотики, помимо пенициллина, могут иметь антитела, направленные, скорее, на структуру боковых цепочек, чем на бета-лактамоное кольцо. Такие антитела обладают потенциальной способностью вызывать анафилаксию.

Цефалоспорины и пенициллины имеют общую бета-лактамоную кольцевую структуру, в связи с чем могут давать различной степени перекрестные реакции. Вместе с тем, риск аллергических реакций на цефалоспорины у больных с аллергией на пенициллин является низким (менее 10%). Первая генерация цефалоспоринов может составить больший риск, чем вторая или третья генерации. Некоторые анафилактические реакции на цефалоспорины могут быть следствием антител, направленных против специфических боковых цепочек в этих молекулах, но не против бета-лактамоного кольца.

Если есть подозрение на наличие у больного аллергии к пенициллину, а ему необходим цефалоспорин, нужно провести кожное тестирование на пенициллин, чтобы убедиться в отсутствии пенициллин-специфических IgE антител. Если у больного ранее была немедленная системная реакция на пенициллин, необходимо провести кожное тестирование как на сильные, так и на слабые детерминанты пенициллина, чтобы выявить, есть ли у больного пенициллин-специфические IgE антитела. Если кожная проба отрицательная, больной может получать цефалоспорин с не большим риском, чем все остальные.

Больному с аллергией на пенициллин в анамнезе и положительной кожной пробой при рассмотривании вопроса о назначении ему цефалоспорины врач может посоветовать одну из следующих мер:

1. Введение соответствующего альтернативного антимикробного препарата;
2. Осторожное проведение дозированного провокационного тестирования (тест с дозированием) с соответствующим мониторингом, помня о существовании, по крайней мере, 5% шансов вызвать анафилактическую реакцию;
3. Проведение десенсибилизации предложенным цефалоспорином.

Больные с анафилактической реакцией на цефалоспорин, которым необходим пенициллин, должны пройти кожное тестирование на пенициллин. При отрицательных результатах теста они могут получать пенициллин; при **положительных** — они должны получать альтернативный препарат или пройти десенсибилизацию к пенициллину.

31.2. АЛЛЕРГИЯ К ЙОДСОДЕРЖАЩИМ РАДИОКОНТРАСТНЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Частота реакций на йодсодержащие радиоcontrastные вещества достаточна высока и наблюдается у 5—8% всех больных, которым вводят эти препараты. С учетом того, что диагностические исследования с применением радиоcontrastных веществ достаточно распространены с тенденцией к их увеличению, становится понятной важность проблемы, связанной с побочными реакциями на этот вид препаратов. Положение осложняется еще и тем, что данный вид "побочных реакций" развивается не под влиянием **IgE**, поэтому кожное тестирование, которое могло бы выявить сенсibilизированных больных, здесь не **подходит**.

Высокоосмолярные контрастные вещества дают более частые немедленные побочные реакции (до 12,66%), в том числе и с более тяжелыми последствиями (до 0,4%), чем низко-осмолярные: до 3,13% и **0,016%**. Однако риск развития немедленных побочных реакций при повторных введениях обеих групп препаратов резко возрастает: до 35%.

Замедленные побочные реакции регистрируются несколько чаще: для высокоосмолярных — **до 30%**, для низко-осмолярных контрастных веществ — **до 15%**.

К факторам риска, способствующим развитию побочных реакций на йодсодержащие радиоcontrastные вещества относятся:

- 1) бронхиальная астма;
- 2) лекарственная и пищевая аллергия;

- 3) наличие побочных реакций на контрастные вещества в анамнезе;
- 4) атопия;
- 5) применение бета-адреноблокаторов;
- 6) более частое развитие и более тяжелое течение анафилактикоидных реакций отмечено у женщин;
- 7) заболевания сердца.

По степени выраженности клинические проявления можно разделить на три вида:

1. Слабовыраженные (зуд, ограниченная крапивница, эритема), не требующие лечения;
2. Умеренно выраженные (генерализованная крапивница, ангионевротический отек, ларинго-, бронхоспазм), требующие соответствующего лечения;
3. Тяжелые (сердечно-сосудистый шок, остановка дыхания и сердечной деятельности), при которых необходима госпитализация.

Наиболее часто развиваются реакции средней степени тяжести с умеренно выраженными проявлениями, хотя имеют место и тяжелые, угрожающие жизни состояния (около 0,1% из всех больных, получающих радиоcontrastные препараты). Подсчитано, что при введении радиоcontrastных препаратов наблюдается один смертельный случай на 10 000—50 000 введений.

Больные, которым никогда не вводили радиоcontrastные вещества, могут дать анафилактическую реакцию на их первое введение. Однако, если первое введение радиоcontrastного вещества не вызвало побочной реакции, это еще не означает, что у такого больного полностью исключен риск ее развития при введении препарата в последующем.

Замедленные реакции развиваются не ранее, чем через 30 мин после введения препарата, и могут напоминать гриппоподобный синдром: усталость, слабость, заложенность верхних дыхательных путей, озноб, тошнота, рвота, диарея, боль в брюшной полости, сыпь, головокружение, головная боль.

Механизмы развития побочных реакций на йодсодержащие радиоcontrastные вещества до конца не установлены. Считают, что радиоcontrastные вещества, в силу своей гиперосмолярности, обладают хемотоксичностью, осмотоксичностью и ионотоксичностью по отношению к мембранам тромбоцитов, эндотелиальных клеток и базофилов.

Разрушение клеток сопровождается высвобождением вазоактивных веществ (гистамина, лейкотриенов, простагландинов) и структурными изменениями молекул комплемента, факторов коагуляции, фибри-

нолиза и кининовой системы, что приводит к образованию анафило-токсинов, брадикинина. На этой основе развиваются известные патофизиологические изменения в организме, имеющие свои клинические проявления. Таким образом, реакции, развивающиеся на йодсодержащие радиоcontrastные вещества, относятся к псевдоаллергическим.

Лечение. Можно выделить: 1) меры профилактики развития побочных реакций; 2) мероприятия по устранению уже развившихся клинических проявлений.

В качестве универсальной схемы премедикации используют введение метилпреднизолона (32 мг) за 12 ч и 2 ч до введения радиоcontrastного вещества. Эта мера снижает частоту всех реакций с 9% до 6,4%, а тяжелых реакций — с 2% до 1,2%.

Если же у больного в анамнезе имеются указания на перенесенные побочные реакции на радиоcontrastные вещества, то в этом случае рекомендуют использовать низкоосмоллярные препараты и проводить премедикацию по следующей схеме (F. Graziano, R. Lemanske):

1. Преднизолон — 50 мг per os за 13, 7, и 1 ч до введения радиоcontrastного вещества;
2. Дифенгидрамин — 50—100 мг per os за 1 ч до введения вещества;
3. Циметидин — 300 мг или ранитидин 150 мг per os за 1 ч до введения вещества;
4. Эфедрин — 25 мг per os, за 1 ч до введения вещества.

Отмечено, что применение указанной премедикации снижает риск развития побочной реакции с 30 до 4%, а возможность развития тяжелой реакции уменьшается до менее 1%.

Алгоритм ведения больного с риском развития анафилактоидной реакции на йодсодержащие радиоcontrastные вещества

1. Оценить истинную необходимость проведения процедуры с использованием радиоcontrastного вещества.
2. Информировать больного о потенциальном риске, связанным с повторным введением препарата.
3. Информировать больного о необходимости премедикации, которая уменьшит риск развития реакции и ее тяжесть (если она разовьется).
4. Использовать низкоосмоллярное радиоcontrastное вещество, если у больного была реакция на высокоосмоллярный радиоcontrastный препарат.
5. Иметь все необходимое для оказания первой помощи при тяжелой системной реакции.
6. Использовать премедикацию.
7. Если возможно, отменить прием бета-блокаторов.

31.3. АЛЛЕРГИЯ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ (АСПИРИНУ) И НЕСТЕРОИДНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) и нестероидные противовоспалительные препараты относятся к широко и длительно используемым лекарственным средствам, применяемым при различного рода воспалительных заболеваниях и болевых синдромах.

Установлено, что у взрослых больных в 10% случаев ацетилсалициловая кислота является причиной развития бронхиальной астмы; крапивница под влиянием аспирина у здоровых лиц развивается в 0,3% случаев, а у людей, страдающих хронической крапивницей, аспирин способствует рецидиву в среднем в 23% случаев.

К факторам риска развития аллергических реакций на аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты относятся: атопия, женский пол, наличие в HLA-фенотипе антигена DQw2 и снижение частоты HLA-антигена DRB1 0401.

Клинические проявления можно разделить на следующие группы:

1. *Общие* — анафилактоидные реакции, которые чаще развиваются под влиянием зомепаирака, толметина, диклофенака;

2. *Риноконъюнктивит и бронхиальная астма* — хронический эозинофильный риносинусит с назальными полипами или без них и вторичной гнойной инфекцией; астма, обычно тяжелая и кортикозависимая. Классическая триада — ринит с назальными полипами, бронхиальная астма и чувствительность к ацетилсалициловой кислоте;

3. *Кожные* — хроническая крапивница, ангионевротический отек, изолированный периорбитальный отек, синдром Лайела (фенбруфен, индометацин, пироксикам); пурпура (фенилбутазон, салицилаты); фотодерматит (напроксен, пироксикам, тиапрофениковая кислота, беноксапрофен);

4. *Гематологические* — эозинофилия, цитопения;

5. *Респираторные* — пневмониты (лихорадка, кашель, легочные инфильтраты), чаще развивающиеся у больных с артритами под влиянием напроксена, сулиндака, **ибупрофена**; азапропазона, индометацина, пироксикама, фенилбутазона, оксифенилбутазона, диклофенака.

В клиническом плане описана новая триада: атопия, чувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам и развитие анафилаксии под влиянием домашней пыли (аэро-аллерген).

При выявлении аллергии к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным препаратам применение кожного тестирования оказалось малоэффективным. Обнаружение специфических

IgE-антител *in vitro* также оказалось противоречивым (влияние IgE-антител к тромбоцитарным антигенам, салицилоилу и О-метилсалицилоилу).

В настоящее время принято считать "золотым стандартом" для диагностики гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам — контролируемую оральную провокационную пробу (D. Vervloet et al, 1999). Выполнять ее рекомендуют следующим образом:

При подозрении на аспириновую крапивницу:

1-й день — плацебо;

2-й день — 100 мг, 200 мг ацетилсалициловой кислоты;

3-й день — 325 мг, 650 мг ацетилсалициловой кислоты.

Количество уртикарных высыпаний контролируют каждые 2 ч.

При подозрении на аспириновый риносинусит/бронхиальную астму:

1-й день — 08.00 — плацебо;

11.00 — — " —

14.00 — — " —

2-й день — 08.00 — ацетилсалициловая кислота — 30 мг;

11.00 — — " — — 60 мг;

14.00 — — " — — 100 мг;

3-й день — 08.00 — — " — — 150 мг;

11.00 — — " — — 325 мг;

14.00 — — " — — 650 мг

При наличии гиперчувствительности у 86% больных регистрировалось снижение FEV1 > 20% (т. е. развивалась бронхоконстрикция) и/или появление назоокулярной реакции.

Рекомендуют также ингаляционный провокационный тест с лизин-ацетилсалициловой кислотой, который, по мнению авторов, легко выполним и не дает тяжелых бронхосуживающих реакций. Рекомендуют использовать следующие разведения порошка лизин-ацетилсалицилового конъюгата в воде 11,25 мг, 22,5 мг, 45 мг, 90 мг, 180 мг, 360 мг.

Для других нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуют следующие концентрации:

Парацетамол — 100 мг, 250 мг, 500 мг с 60-минутными интервалами;

Изониксин — 100 мг, 400 мг с 60-минутными интервалами;

Сальсалат — 500 мг, 1000 мг с 60-минутными интервалами;

Дифлюнизал — 100 мг, 500 мг с 60-минутным интервалом;

Мефенаминовая кислота — 50 мг, 125 мг, 250 мг с 60-минутным интервалом;

Клониксин — 50 мг, 125 мг с 60-минутным интервалом;
Диклофенак — 25 мг, 50 мг с 120-минутным интервалом;
Пироксикам — 10 мг, 20 мг с 120-минутным интервалом;
Кетопрофен — 10 мг, 25 мг, 50 мг с 120-минутным интервалом.

Изучение механизмов, лежащих в основе гиперчувствительности к салицилатам, выявило важную роль лейкотриенов, гистамина и триптаза, высвобождающихся из клеток у таких больных под влиянием указанных препаратов. Введение им аспирина способствовало сдвигу метаболизма арахидоновой кислоты в сторону 5-липоксигеназного пути с последующим синтезом лейкотриеновых сульфидопептидов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), которые, как известно, обладают сильным бронхосуживающим эффектом. Интересно, что в патогенез аспириновой астмы вносят свой вклад и тромбоциты, которые высвобождают свободные радикалы O₂ и цитотоксические медиаторы в ответ на контакт с нестероидными противовоспалительными препаратами. Тромбоциты, полученные от больных с чувствительностью к салицилатам, приобретали цитотоксичность в присутствии ацетилсалициловой кислоты. У больных с аспириновой астмой обнаружен повышенный уровень ИЛ-5, эозинофилия и более высокий уровень эозинофильного катионного белка по сравнению с астматиками, толерантными к аспирину.

Лечение. Основным в лечении больных с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным средствам является элиминация всех лекарственных препаратов указанной группы.

Десенсибилизирующие мероприятия могут быть проведены в следующих случаях:

- 1) при неконтролируемом воспалительном процессе в дыхательных путях, несмотря на адекватную терапию (локальные и системные кортикостероиды);
- 2) при необходимости повторного хирургического лечения синуситов;
- 3) при артритах.

Показано, что эффективная десенсибилизация к аспирину сопровождается снижением продукции лейкотриеновых сульфидо-пептидов (LTE₄) под его влиянием.

Следует помнить, что у больных с аспириновой гиперчувствительностью очень высок риск развития бронхоспазма при использовании топических офтальмологических препаратов (кеторолак, флурбипрофен, сипрофен и диклофенак).

Из числа нестероидных противовоспалительных средств, которые лучше всего переносятся больными с гиперчувствительностью, реко-

мендуют нимезулид (ингибирует циклоксигеназу 2) и имидазол (ингибирует синтез тромбоксана A₂, не затрагивая циклоксигеназный путь).

31.4. АЛЛЕРГИЯ К ИНГИБИТОРАМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

В последние годы в лечении больных с артериальной гипертензией и заболеваниями сердца широкое распространение получили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). С первых лет применения ингибиторов АПФ стали появляться сообщения о развитии под их влиянием различных побочных реакций. В настоящее время известно, что наиболее часто под влиянием ингибиторов АПФ возникают:

- 1) кашель (до 15% больных);
- 2) сыпь (до 6% больных);
- 3) ангионевротический отек (до 7 случаев на 1000 реакций);
- 4) диспноэ и затрудненное дыхание — в 10 раз чаще, чем кашель.

Чаще всего указанные побочные реакции фиксировались у женщин, некурящих субъектов, у больных с врожденным ангионевротическим отеком. Бронхиальная астма не является фактором риска развития кашля под влиянием ингибиторов АПФ.

Клинические проявления можно разделить на:

1. Респираторные:

— заложенность и выделения из носа, синуситы;
— пневмониты;
— кашель непродуктивный, сухой, шекочущий, который может усиливаться по ночам и в положении лежа на животе; в среднем появляется через 1 неделю после начала приема лекарственного препарата и исчезает через 3—6 дней после его отмены.

2. Кожные:

— сыпь макулопапулезная, наблюдается в основном на руках и верхней части туловища, сопровождается зудом. Как правило, высыпания появляются в течение первых нескольких дней после начала лечения, носят транзиторный характер, исчезая через несколько часов или дней, и редко бывают причиной отмены лечения;

— ангионевротический отек: классические места локализации — лицо, губы, язык. Одновременно могут развиваться симптомы нарушения дыхания. Часто развивается после приема первых доз препарата или в течение первых дней лечения.

Диагностика. У больных с общими и кожными проявлениями чувствительности к ингибиторам АПФ рекомендуют проводить либо внутрикожный тест, либо накожный (так называемый patch-тест).

Внутрикожный тест. Вводят 0,5 мл чистого каптоприла в разведениях мг/мл 0,1; 1 и 10. Учет реакции через 15 мин. Частота положительных результатов у больных с кожными проявлениями гиперчувствительности — 60%.

Patch-тест. Чистый каптоприл в вазелине в концентрациях 0,1%; 1% и 10% наносят на поверхность спины больного. Учет реакции через 48 и 72 ч. Положительные результаты — у 30% больных с кожными проявлениями.

Изучение механизмов развития кашля под влиянием ингибиторов АПФ выявило следующее. Оказалось, что каптоприл увеличивает уровень простагландинов, которые, в частности простагландин E, прямо стимулируют образование в нервных окончаниях начального химического медиатора кашлевого рефлекса в легких. Кроме того, происходит накопление брадикинина, который увеличивает образование простагландинов и лейкотриенов.

В механизмах кашля, индуцированного ингибиторами АПФ, принимают участие также тахикинины, в частности, субстанция P и нейрокинин A.

Известно, что субстанция P метаболизируется в тканях под влиянием ангиотензинпревращающего фермента. Поэтому прием ингибиторов АПФ снижает метаболизм субстанции P, являющейся важной нейрогенной составляющей развивающегося воспаления и обеспечивающей функциональную взаимосвязь между нервной и иммунной системой через тканевые базофилы (тучные клетки) различных тканей, включая легкие и кожу.

В механизмах развития ангионевротического отека важную роль играет нарушение метаболизма брадикинина под влиянием ингибиторов АПФ. Накопление брадикинина и других родственных кининов способствует развитию ангионевротического отека.

Лечение больных с гиперчувствительностью к ингибиторам АПФ сводится к элиминационной терапии и подбору других антигипертензивных препаратов.

31.5. АЛЛЕРГИЯ К БЕТА-БЛОКАТОРАМ

Так называемые бета-блокаторы представляют собой большое семейство лекарственных средств, широко используемых для лечения артериальной гипертензии, стенокардии и локального лечения глаукомы.

Наиболее частые осложнения при приеме бета-блокаторов — развитие бронхоспазма у лиц, страдающих астмой и у больных хроническим бронхитом. Например в США описано 13 смертных случаев и

200 тяжелых реакций у больных бронхиальной астмой, использовавших для лечения глаукомы глазные капли тимолол малеата.

Описаны следующие **клинические проявления**, развившиеся под влиянием бета-блокаторов:

1. *Респираторные*: астма, бронхоспазм, диспноэ, апноэ у детей, остановка дыхания;

2. *Системные*: анафилактический шок, который характеризуется брадикардией, несмотря на коллапс, и недостаточным эффектом при введении терапевтических доз адреналина;

3. *Глазные*: экзема век, контактный конъюнктивит.

Диагностика гиперчувствительности к бета-блокаторам проводится, в основном, на основании клинических данных. У больных с бронхиальной астмой дополнительно используются спирометрические данные. У больных с экземой век рекомендуют провести кожный patch-тест с неразведенными глазными каплями бета-блокатора.

Точные механизмы развития бронхоспазма под влиянием бета-блокаторов пока неизвестны.

Роль бета-блокаторов в развитии анафилактического шока представляется следующим образом:

1) подавление продукции циклического АМФ и снижении порога чувствительности базофилов обоих типов к высвобождению медиаторов анафилаксии;

2) подавление секреции эндогенного адреналина (блокирование бета-2-рецепторов в синапсах) и препятствие положительному влиянию на сердечную мышцу эндогенного и экзогенного адреналина (блокада бета-1-рецепторов).

Лечение. 1. Если бета-блокаторы необходимы, а у больного бронхиальная астма, следует назначить селективный бета-1-блокатор. Кроме того, в условиях стационара первые приемы препарата следует провести под контролем спирометрии в следующем порядке:

1-й день — 1/10 дозы препарата,

2-й день — 1/5 дозы,

3-й день — 1/2 дозы,

4-й день — полная доза препарата.

2. Если бета-блокатор в виде глазных капель необходимо назначить больному с бронхиальной астмой, рекомендуют следующий диагностический тест: закапывают одну каплю 0,5% раствора тимолола в каждый глаз; через 20 мин закапывания повторяют.

До закапывания и через 15, 30, 60 и 120 мин после него проводят аускультацию легких, подсчитывают пульс, измеряют артериальное давление, проводят спирометрические измерения.

По мнению авторов, лучшим селективным бета-1-блокатором в настоящее время является бетаксолол.

3. Если у больного развился под влиянием бета-блокаторов анафилактический шок, рефрактерный к адреналину, рекомендуют использовать изопrenalин, допамин или глюкагон, а также инфузии больших количеств кровезаменителей — до 6—7 л.

В качестве профилактических мероприятий, прежде всего, следует отказаться от проведения кожных тестов и попыток десенсибилизации у больных с выявленной гиперчувствительностью к бета-блокаторам.

При необходимости хирургического вмешательства следует прервать прием бета-блокаторов за 48 ч до операции.

При развитии контактной экземы под влиянием глазных капель бета-блокаторов — элиминация. Следует помнить о высоком риске рецидива экземы при использовании другого локального бета-блокатора.

31.6. АЛЛЕРГИЯ К МЫШЕЧНЫМ РЕЛАКСАНТАМ

К группе препаратов, под общим названием "мышечные релаксанты" относятся следующие, широко используемые при проведении общей анестезии, лекарственные средства: суксаметониум, векурониум, панкурониум, цизатракуриум, атракуриум, мивакуриум, рокурониум.

Частота аллергических реакций, развивающихся под влиянием мышечных релаксантов, довольно велика: 60—70% от числа всех реакций, возникающих во время проведения общей анестезии. На каждые 10 000 общих анестезий наблюдается один случай анафилактического шока; 10% из всех случаев анафилактического шока оказываются летальными.

Чаще всего (80% случаев) аллергические реакции на мышечные релаксанты развиваются у женщин и у лиц, в анамнезе которых имеются указания на подобные реакции. Атопия не относится к числу факторов риска.

Клинические проявления гиперчувствительности к мышечным релаксантам делят на следующие группы:

1. *Общие* — коллапс, тахикардия, аритмия, остановка сердца;
2. *Респираторные* — бронхоспазм;
3. *Кожные* — покраснение, общая эритема, диффузная крапивница, ангионевротический отек;
4. *Кишечные* — диарея;
5. *Гематологические* — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Для диагностики гиперчувствительности к миорелаксантам реко-

мендуют использовать кожное тестирование: внутрикожный тест и prick-тест.

Рекомендованные концентрации неразведенных препаратов для проведения внутрикожного теста:

Суксаметониум — ≤ 100 мкг/мл;

Панкурониум — ≤ 200 мкг/мл;

Рокурониум — ≤ 100 мкг/мл;

Мивакуриум — ≤ 2 мкг/мл;

Векурониум — ≤ 400 мкг/мл;

Атракуриум — ≤ 10 мкг/мл;

Цизатракуриум — ≤ 200 мкг/мл.

Кроме того, разработан RAST метод для определения специфических IgE-антител к кураре и суксаметониуму.

Используется также метод *in vitro* специфического высвобождения гистамина под влиянием миорелаксантов.

Среди механизмов, лежащих в основе реакций на миорелаксанты, фигурируют как опосредованные специфическими IgE-антителами (т. е. истинно аллергические), так и несвязанные с IgE (т. е. псевдоаллергические). Однако в любом случае развивается дегрануляция базофилов обоих типов с высвобождением известных медиаторов и развитием клинических проявлений.

Следует учитывать, что специфические IgE-антитела к миорелаксантам могут давать перекрестные реакции с различными кураресодержащими анестетиками.

Способность воздействовать на мембрану мастоцитов и индуцировать их дегрануляцию во многом связана со структурой молекулы миорелаксанта, в состав которой входит ион четвертичного аммония. Так называемые "подвижные" молекулы препаратов с простой углеродной связью, например, суксаметониум, способны более интенсивно стимулировать сенсibilизированные мастоциты к высвобождению медиаторов, чем препараты с "ригидной" молекулой (например, панкурониум). Следует помнить, что больные с аллергией к миорелаксантам могут давать перекрестные реакции с другими препаратами, в состав которых входит ион четвертичного аммония (некоторые антигипертензивные препараты, антисептики, антибиотики, косметические препараты и мыла).

Лечение. Прежде всего, рекомендуют использовать миорелаксанты типа панкурониума, а не препараты типа суксаметониума.

К сожалению, до сих пор не разработан высокоинформативный тест, с помощью которого можно было бы проводить скрининг-тестирование общей популяции больных, которым предстоит введение миорелаксантов.

Вместе с тем, у больных с анафилактической реакцией на миорелаксанты в анамнезе рекомендуют проводить предоперационное кожное тестирование со всеми миорелаксантами.

Если результат кожного теста положительный, данный препарат использовать запрещено. ✓

При отрицательном результате кожного теста препарат может быть использован (подчеркивается высокая информативность отрицательного результата).

Установлено, что превентивная терапия не гарантирует подавления анафилактической реакции у больных с гиперчувствительностью к миорелаксантам.

Глава 32

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Уже более десяти лет во всем мире наблюдается тревожное явление роста заболеваемости бронхиальной астмой и летальности от нее.

Так, например, согласно данным американских специалистов, в настоящее время в Америке насчитывается более 14 млн больных бронхиальной астмой (включая 4 млн детей). В течение одного года это обуславливает:

- свыше 14 млн визитов в поликлинику;
- более 445 000 госпитализированных;
- 1,2 млн визитов скорой помощи;
- 10 млн дней, пропущенных в школе;
- 28 млн пропущенных рабочих дней;
- свыше 5000 смертей.

В связи с этим в течение нескольких лет предпринимались попытки согласования мнений ученых относительно методов диагностики и лечения бронхиальной астмы.

В результате в 1991 г. группой экспертов нескольких Национальных Институтов здравоохранения США был разработан "Справочник по диагностике и лечению бронхиальной астмы", на основе которого был подготовлен международный доклад, принятый в 1992 г., и "Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы".

Из упомянутого "отчета", следует, что бронхиальная астма — это генетически детерминированное воспалительное заболевание дыхательных путей, которое отличается:

- 1) наличием обратимой обтурации бронхов;
- 2) наличием аллергического процесса в области слизистой оболочки бронхов;
- 3) чувствительностью бронхиального дерева к различного рода факторам среды — гиперреактивностью бронхов.

В этом определении обращают внимание два элемента, имеющие важное практическое значение для лечения бронхиальной астмы:

- 1) заболевание трактуют не как эпизодическое (приступообразное), а как хронический процесс, протекающий также в бессимптомные периоды;

- 2) астму определяют как заболевание, имеющее аллергическую воспалительную основу, что следует из наличия даже в легких случаях в слизистой оболочке бронхов клеточных инфильтратов, содержащих эозинофилы, тканевые базофилы (тучные клетки) и лимфоциты.

Такое понимание сущности бронхиальной астмы ведет к радикальному изменению трактовки иммунопатогенеза заболевания и терапевтических воздействий. При этом основной целью лечения становится не преодоление симптомов болезни (приступов удушья), как это было до сих пор, а подавление лежащего в основе этих симптомов воспалительного процесса.

Образно бронхиальную астму можно представить в виде айсберга, верхушку которого составляют симптомы заболевания в виде затрудненного дыхания, кашля и диспноэ. Основание же этого айсберга уходит глубоко в море и состоит из воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности и обструкции дыхательных путей (рис. 34).



Рис. 34. Схематическое изображение клинических проявлений и патогенеза бронхиальной астмы.

32.1. КЛИНИКА

Наиболее типичный признак бронхиальной астмы (БА) — приступ экспираторного удушья, который возникает как при воздействии на организм аллергена, так и при раздражении рецепторов трахеи и крупных бронхов каким-либо неаллергическим фактором (холод, резкий запах и пр.). Ведущая роль в формировании четко выраженного приступа удушья при БА принадлежит распространенному бронхоспазму. Поэтому приступ БА возникает внезапно и быстро проходит после применения бронхорасширяющего лекарственного препарата. У многих больных развитию приступа удушья предшествуют продромальные явления — вазомоторные нарушения носового дыхания, сухой приступообразный кашель, ощущение першения по ходу трахеи и в гортани. Иногда приступ удушья начинается ночью, больной просыпается от чувства стеснения в груди, у него возникает удушье, он вынужден сесть в постели, на расстоянии слышны свистящие хрипы.

Во время приступа вдох происходит быстро и порывисто. За коротким и сильным вдохом следует продолжительный, очень затрудненный активный выдох. В дыхании участвуют вспомогательные мышцы пояса верхних конечностей, мышцы передней брюшной стенки. Грудная клетка как бы застывает в положении вдоха, при объективном исследовании отмечаются признаки острого вздутия легких с повышенной их воздушностью (коробочный перкуторный звук, опущение нижних границ легких, ослабление дыхательных шумов). В легких на фоне ослабленного везикулярного или жесткого дыхания выслушиваются разнотембровые сухие свистящие хрипы. У большинства больных в момент приступа удушья мокрота не откашливается, только после его купирования начинает отходить вязкая скудная мокрота.

У некоторых больных, особенно у лиц пожилого возраста, четко выраженные приступы удушья могут отсутствовать, а наблюдается пролонгированная преходящая экспираторная одышка. Больные отмечают затруднение дыхания, длящееся в течение часов, дней и даже недель. Нередко подобное течение заболевания отмечается при сенсibilизации организма к пищевым продуктам (нутритивная БА), а также при аллергии к домашней пыли.

32.2. ФАКТОРЫ РИСКА

В последние годы доказано, что необходимым условием развития атопической бронхиальной астмы является наследственная предрасположенность. Давно известно, что риск возникновения БА у ребенка

от родителей, имеющих признаки атопии, в 2—3 раза выше, чем у ребенка от родителей, ее не имеющих. Описаны различные варианты наследования предрасположенности к БА. В настоящее время преимущественным считают полигенное наследование. В табл. 37 суммированы данные о наиболее значимых генах, функция продуктов которых так или иначе связана с предрасположенностью к бронхиальной астме или к атопии (в настоящее время количество таких генов-кандидатов на детерминированность предрасположенности к атопии достигло 14).

Таблица 37. Локализация и функция наиболее значимых генов, обуславливающих предрасположенность к атопии

Ген	Локализация	Функция
Рецептор к ИЛ-2	1p	Цитокиновый рецептор
CD28	2q	Ко-стимулятор пролиферации Т-клеток
ИЛ-3, 4, 5, 9, 13	5q	Переключение В-клеток на продукцию IgE. Пролиферация тканевых базофилов (тучных клеток). Усиление миграции и выживаемости эозинофилов
ADRB2		Бета2-адренорецептор
GRL		Глюкокортикоидный рецептор
HLA-Регион	6p	Антигенная презентация
ОНФ		Медиатор воспаления
5-Липоксигеназа	10q	Центральный фермент в синтезе лейкотриенов
FcεRIβ	11q	Рецептор к IgE высокой аффинности
Синтаза NO	12q23.2	Провоспалительный агент. Бронходилататор
Гамма-ИНФ		Ингибитор продукции ИЛ-4
Рецептор к ИЛ-4	16p	Усиление продукции IgE под влиянием ИЛ-4

На основании имеющихся данных, принято считать, что генетическая основа предрасположенности к бронхиальной астме представлена комбинацией генетически независимых составляющих болезни: предрасположенности к развитию атопии, к продукции IgE-антител определенной специфичности и бронхиальной гиперреактивности. Еще раз отметим, что **гиперреактивность дыхательных путей — это ответ дыхательных путей в форме спазма на различные химические, физические или фармакологические раздражители.** Основные гены предрасположенности содержатся в хромосомах 5 и 11, причем особую роль играет кластер (совокупность) генов ИЛ-4. Каждый из генетических факторов предрасположенности повышает вероятность заболевания БА, а их комбинация приводит к высокому риску реализации заболевания при минимальном участии факторов окружающей среды.

Вместе с тем, факторам риска окружающей среды в реализации предрасположенности к заболеваниям также отводится весьма важная роль (значимость которой усиливается с учетом возможности профилактики возникновения заболевания на этом уровне).

Согласно большому количеству исследований, около 30% популяции по результатам кожных тестов имеют скрытую сенсibilизацию. Однако только у половины этой предрасположенной к аллергии популяции имеются клинически выраженные симптомы аллергопатологии, причем только 1/4 часть из них (т. е. в общей сложности около 5% всей популяции) имеет симптомы бронхиальной астмы, в том числе в виде симптоматической бронхиальной гиперреактивности. Таким образом, даже несмотря на наличие сенсibilизации к бытовым аллергенам (что является главным фактором риска развития БА), только небольшая часть из числа таких людей заболевает бронхиальной астмой.

В настоящее время все внешне-средовые факторы риска возникновения бронхиальной астмы разделены на три большие группы: индукторы, усилители и триггеры (схема 17).

Схема 17

Роль индукторов, усилителей и триггеров в развитии бронхиальной астмы

Индукторы

Ингаляционные аллергены, некоторые пищевые аллергены, *Aspergillus*, *Alternaria*, дерматофиты, химические вещества

Индивидуум с генетической предрасположенностью

Иммунный ответ

T-хелперы 2-го типа, IgE, IgG4

Усилители

Риновирусы, озон, эндотоксин, дизельные частицы

Воспаление

T-хелперы 2-го типа, базофилы, эозинофилы

Триггеры*

Физические упражнения, холодный воздух, гистамин, **метахолин**, пассивное курение, резкие запахи, изменение метеоситуации

Затрудненное дыхание

* Индукторы и усилители при определенных условиях действуют как триггеры

Индукторы представляют собой чужеродные белки или химические частицы с небольшой молекулярной массой, которые способны у индивида с генетической предрасположенностью индуцировать иммунный ответ, активируя Т-хелперы 2-го типа и продукцию IgE, IgG4.

К группе индукторов относятся все ингаляционные аллергены, некоторые пищевые аллергены, а также грибы *Aspergillus*, *Alternaria*, дерматофиты и др. Доказано, что повторный контакт с индукторами приводит к локальному увеличению количества эозинофилов в стенке дыхательных путей и развитию аллергического воспаления.

Усилители представляют собой агенты, присутствующие в окружающей среде и обладающие способностью усиливать или даже вызывать воспаление дыхательных путей. Их основное отличие от индукторов состоит в том, что они неспособны вызывать иммунный ответ с преобладанием функции Т-хелперов 2-го типа и продукцией IgE. Наиболее распространенными представителями усилителей являются риновирусы, эндотоксины, озон и дизельные частицы.

К традиционным **триггерам** относятся агенты, способные усилить гиперреактивность дыхательных путей на короткий период времени без увеличения развития в последующем воспалительной реакции в стенке дыхательных путей. К таким агентам относятся гистамин, метахолин, дистиллированная вода и гипертонический раствор. Кроме того, к ним относят физические упражнения, особенно в условиях сухого воздуха, вдыхание холодного воздуха, а также курение, в том числе пассивное.

Таким образом, ни усилители, ни триггеры сами по себе или вместе неспособны привести к развитию БА. Однако их роль в качестве факторов риска у лиц с генетической предрасположенностью в этом весьма значительна.

Выявление любого из вышеперечисленных факторов риска оказывает неоценимую помощь в проведении активных профилактических мероприятий, помогает значительно снизить частоту обострений бронхиальной астмы у больных.

32.3. ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Сегодня доказано, что развитие БА связано с гиперреактивностью крупных и мелких бронхов, обусловленной хроническим воспалением, которое координируется Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Т_H₂).

Механизмы аллергической реакции I типа (ее ранняя и поздняя фазы), лежащие в основе иммунопатогенеза бронхиальной астмы, подробно описаны нами в соответствующем разделе настоящей кни-

ги, при рассмотрении классификаций аллергических реакций Джелла и Кумбса.

Начальные события, приводящие к доминированию Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа, до конца не выяснены, хотя существует много претендентов на роль пускового звена Тх₂-опосредованной иммунной реакции, начиная с особенностей антигена (аллергена) и его дозы, и заканчивая спонтанным эндогенным развитием "наивных" Т-лимфоцитов-хелперов в направлении Т-хелперов 2-го типа под влиянием соответствующего цитокинового фона, имеющегося в организме (прежде всего, ИЛ-4).

Тх₂, как уже неоднократно упоминалось, характеризуются особым профилем секретируемых цитокинов, в частности ИЛ-4 и ИЛ-5, которые играют ключевую роль в развитии аллергического воспаления. ИЛ-4 является основным цитокином, обеспечивающим переключение В-лимфоцита на синтез IgE. Последние, связываясь с FcεRI1 тканевых базофилов (тучных клеток), приводят при последующем связывании с аллергеном к высвобождению медиаторов, вызывающих острые аллергические проявления и подготавливающих развитие позднефазовой реакции с привлечением воспалительных клеток.

Кратко напомним медиаторы ранней фазы аллергической реакции I типа и их биологический эффект (табл. 38).

Таблица 38. Медиаторы ранней фазы аллергической реакции I типа и их биологический эффект

Медиаторы	Биологический эффект
<i>I. Выделяемые из гранул базофилов обоих типов:</i>	
Гистамин	Вазодилатация, усиление сосудистой проницаемости, зуд, бронхоспазм
Протеазы-триптазы	Разрушение базальной мембраны кровеносных сосудов, усиление высвобождения гистамина и миграции эозинофилов
Гепарин	Формирование комплекса с протеазами (гепариназа), разрушение межклеточного матрикса, блокада высвобождения медиаторов
Эозинофильный хемотаксический фактор А	Хемотаксис эозинофилов
Нейтрофильный хемотаксический фактор	Хемотаксис нейтрофилов
<i>II. Образующиеся при разрушении фосфолипидов клеточных мембран:</i>	
Простагландин D2	Усиление сосудистой проницаемости, бронхоспазм
Лейкотриены C4, D4, E4	Усиление сосудистой проницаемости, бронхоспазм, усиление миграции эозинофилов
Тромбоцитактивирующий фактор	Бронхоспазм, привлечение (аттракция) эозинофилов

ИЛ-5 избирательно активирует эозинофилы, являющиеся второй основной эффекторной клеткой аллергического воспаления. И тканевый базофил (тучная клетка), и эозинофил в процессе активации продуцируют набор цитокинов, подобный тому, который продуцируют Тх₂, поддерживая тем самым образование Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа, синтез IgE, сенсбилизацию тканевых базофилов и участие эозинофилов в развитии воспаления.

В активации эозинофилов принимают участие такие цитокины, хемокины и провоспалительные медиаторы, как ИЛ-5, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ИЛ-3), эотаксин, тромбоцитактивирующий фактор, С5а и С3а и др. Под влиянием хемокинов эозинофилы устремляются к очагу воспаления. Одновременно с этим под влиянием цитокинов на эозинофилах и эндотелиальных клетках появляются молекулы адгезии, которые способствуют вначале остановке эозинофилов, затем их тесному прикреплению к эндотелиоцитам и последующему проникновению (трансмиграции) в ткань. В настоящее время роль адгезивных молекул в развитии воспаления (в том числе аллергического) очень активно изучается как в плане объяснения механизмов взаимодействия клеток, так и в аспекте поиска новых подходов к лечению воспалительного процесса. В табл. 39 представлены основные пары адгезивных молекул, появляющиеся на эндотелиальных клетках и лимфоцитах, а также эффект, который реализуется при взаимодействии клеток с помощью этих молекул.

Таблица 39. Основные пары адгезивных молекул и их эффект

Лимфоциты	Эндотелиальные клетки	Эффект
CLA (гликопротеин)	ELAM-1 (семейство селективных)	Замедление движения клеток (rolling)
VLA-4 (семейство интегринов)	VCAM-1 (суперсемейство Ig)	Прикрепление (адгезия) клеток
LFA-1 (семейство интегринов)	ICAM-1 (суперсемейство Ig)	Адгезия и диапедез (трансмиграция клеток в межклеточное пространство)

В месте воспаления эозинофилы высвобождают токсические белки такие, как катионный белок эозинофилов, главный основной белок, эозинофильный нейротоксин и реактивные образцы кислорода. Все это приводит к повреждению тканей и поддержанию воспаления.

В поддержании и дальнейшем развитии воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей также принимают участие Т-лимфоциты, макрофаги, эпителиальные клетки и цитокины, которые продуцируются этими клетками. В табл. 40 суммированы клетки и секретируе-

мые ими цитокины, участвующие в реализации поздней фазы аллергического воспаления.

Таблица 40. Клетки и цитокины, принимающие участие в поздней фазе аллергического воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей

Клетки	Цитокины
Макрофаги	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)
Т-хелперы 1-го типа	ИЛ-2, гамма-ИНФ, ГМ-КСФ, ОНФ
Т-хелперы 2-го типа	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, ГМ-КСФ
Тканевые базофилы (тучные клетки)	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ОНФ, ГМ-КСФ
Эозинофилы	ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-8, трансформирующий фактор роста бета (TGFbeta)
Эпителиальные клетки дыхательных путей	ИЛ-1бета, ИЛ-6, ГМ-КСФ, ОНФальфа, эотаксин, RANTES

32.4. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Морфологически бронхиальная астма характеризуется повреждением мерцательного эпителия, увеличением количества эозинофилов, тканевых базофилов и бокаловидных клеток, лимфоцитов и макрофагов, пролиферацией миофибробластов, отложением коллагена в базальной мембране и ее утолщением, гипертрофией и гиперплазией неисчерченной (гладкой) мышечной ткани бронхов, отеком слизистой оболочки, склерозированием подслизистого слоя и перибронхиальной ткани.

Таким образом, **воспалительная реакция дыхательных путей, начавшаяся как аллергическая реакция I типа, со временем приобретает все признаки аллергической реакции IV типа.**

Различают четыре механизма бронхиальной обструкции:

- 1) острый бронхоспазм;
- 2) подострый отек;
- 3) хроническое формирование слизистых пробок;
- 4) необратимая перестройка бронхиальной стенки.

32.5. КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА

В настоящее время чаще всего фигурируют две классификации.

Классификация по этиологии (согласно МКБХ пересмотра, ВОЗ, 1992):

1. Преимущественно аллергическая астма:

- а) аллергический бронхит;

- б) аллергический ринит с астмой;
- в) атопическая астма;
- г) экзогенная аллергическая астма;
- д) сезонная лихорадка с астмой.

2. Неаллергическая астма:

- а) идиосинкразическая;
- б) эндогенная.

3. Смешанная астма.

4. Неуточненная астма.

Классификация по степени тяжести (в соответствии с "Отчетом о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы", 1992) основана на комбинированном учете клинических данных, показателей функции внешнего дыхания и препаратов для контроля над заболеванием.

Согласно точке зрения большинства ученых, классификация бронхиальной астмы по степени тяжести является наиболее рациональной.

Выделяют легкую интермиттирующую, умеренную персистирующую, среднетяжелую персистирующую и тяжелую персистирующую формы бронхиальной астмы.

Для диагностики и оценки степени тяжести бронхиальной астмы решающее значение имеет **исследование дыхательной функции легких**.

Объективное измерение функции внешнего дыхания в качестве мониторинга при бронхиальной астме аналогично соответствующим измерениям при других хронических заболеваниях, например измерению артериального давления при артериальной гипертензии, определению уровня глюкозы в крови при сахарном диабете и др. В связи с этим у каждого больного с подозрением на наличие бронхоспазма должна быть выполнена спирометрия (спирография), с помощью которой можно определить ряд легочных объемов и данные, характеризующие воздушные потоки при выдохе (соответственно — статические и динамические показатели).

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — это максимальный объем воздуха, который попадает в легкие при вдохе или выходит из них при выдохе. Жизненная емкость легких может изменяться при поражении паренхимы легких с уменьшением их растяжимости, при заболеваниях, сопровождающихся ослаблением дыхательной мускулатуры, нарушением проходимости дыхательных путей, а также при произвольном усилии. Чтобы установить, является ли уменьшение ЖЕЛ следствием обструкции дыхательных путей, проводится измерение объемной скорости потока воздуха при форсированном дыхании (максимальные величины данных показателей в различные периоды относительно ЖЕЛ могут указать уровень поражения).

Наиболее распространенными показателями форсированного потока выдоха являются ОФВ₁ (английская аббревиатура — FEV₁) — *объем форсированного выдоха за 1-ю секунду* (максимальный объем воздуха, выдыхаемого за первую секунду после полного вдоха), а также ПСВ (английская аббревиатура PEF) — *пиковая скорость выдоха* (показатель максимального потока, который формируется за время форсированного выдоха). ОФВ₁ — более информативный показатель оценки степени обструкции дыхательных путей, хотя и ПСВ является простым, воспроизводимым методом, который также позволяет оценить выраженность обструкции и достаточно хорошо коррелирует с ОФВ₁. Соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} = \text{СФВ}$ (FER) — *скорость форсированного выдоха* — служит ранним и чувствительным индикатором обструкции дыхательных путей. Чаще всего для оценки степени обструкции дыхательных путей используют (в силу своей доступности) определение ПСВ (PEF). Определять ПСВ (PEF) можно с помощью простого и недорогого прибора — пикфлоуметра.

Мониторинг ПСВ является важным клиническим исследованием, применяющимся в кабинете врача, в отделении неотложной терапии, в стационаре и на дому. Это исследование позволяет оценить тяжесть заболевания, степень суточных колебаний легочной функции, которая позволит судить о степени гиперреактивности дыхательных путей; оно также помогает оценить эффективность терапии во время острого приступа, выявить еще клинически бессимптомное нарушение легочной вентиляции дома или в кабинете врача и принять меры еще до того, как положение станет более серьезным. Данное исследование помогает также оценить реакцию на постоянное лечение и подтвердить его результативность, а также выявить пусковые механизмы (например, физическая нагрузка) и/или индукторы (например, сенсibiliзирующие вещества, с которыми больной сталкивается на работе).

Ежедневные или суточные колебания ПСВ отражают тяжесть бронхиальной астмы.

Для большей объективности измерение ПСВ следует производить два раза в день: утром, сразу после подъема, а затем — через 10—12 ч, до и после применения бронхорасширяющих средств, в случае их использования. При измерении ПСВ один раз в день, его нужно производить всегда в одно и то же время, соответственно до или после приема бронхолитического препарата.

Очень важно установить наилучшие значения параметра для данного больного и минимальные суточные колебания, что свидетельствует о достаточной эффективности назначенного лечения. Во время мониторинга, продолжающегося 2—3 недели, больной должен регист-

рировать измерения ПСВ не менее двух раз в день: до и после приема бронхолитика.

Наилучшим результатом для данного больного считается наибольшее значение ПСВ, полученное в период, когда заболевание находилось под контролем. Если у больного величина данного показателя при утреннем измерении составляет менее 80% от прогнозируемого значения на фоне адекватной терапии бронхолитическим препаратом или (и) ежедневные колебания превышают 15% даже после адекватной терапии бронхолитиком, то следует назначить более интенсивное лечение и продолжать ежедневные измерения.

Величина отклонения при ежедневном измерении ПСВ является достоверным показателем стабильности и (или) тяжести астмы. Отклонение ПСВ может быть вычислено на основании, по меньшей мере, двух значений (утром и вечером) до и после приема бронхорасширяющих препаратов (если больной их применяет) по следующей формуле:

$$\text{Дневное отклонение} = \frac{\text{Наибольшая ПСВ(А)} - \text{Наименьшая ПСВ(Б)}}{\text{Наибольшая ПСВ(А)}} \cdot 100.$$

Определение наибольшей ПСВ.

Больному следует объяснить, как производится определение ПСВ с помощью пикфлоуметра (рис. 35). После отдыха повторить определение, для суждения использовать более высокий показатель из двух определений.

Полученные результаты сравнивают с:

1) физиологическим уровнем показателей для соответствующего возраста, массы тела и пола (по таблицам, обычно прилагаемым к прибору);

2) суточным размахом гиперреактивности (как правило, реактивность бронхов выше и, соответственно, показания пикфлоуметра ниже в ночные и утренние часы). Для определения эффективности бронхорасширяющего действия препаратов определение показателя проводится до и после их ингаляции.

При помощи пикфлоуметра больной может самостоятельно получить принципиально важную информацию о текущей (ежедневной) динамике заболевания (С. И. Ялгут, 1998):

1. *Оценка собственной функции дыхания в сопоставлении с физиологическими должными показателями* (для того же пола, возраста и роста). Для этого по результатам нескольких определений устанавливаем максимальную ПСВ. Показатель определяется в благополучном состоянии, т. е. при устойчивой ремиссии бронхиальной астмы, в том числе на фоне постоянной поддерживающей лекарственной терапии.

1. Присоедините мундштук к пикфлоуметру.
2. Убедившись, что бегунок находится на нулевой отметке шкалы, встаньте и держите пикфлоуметр горизонтально.
3. Глубоко вдохните, обхватите губами мундштук и выдохните в него как можно быстрее.
4. Отметьте результат. Дважды повторите стадии 2—4. Выберите наилучший из трех результатов и отметьте его в дневнике самонаблюдения. Сравните полученные результаты с должными.
5. Детям следует объяснить, что выдыхать нужно так, как будто гасишь свечи на торте по случаю праздника.

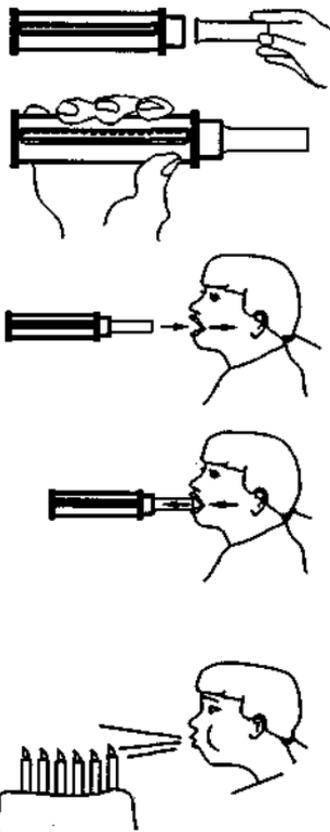


Рис. 35. Определения ПСВ с помощью пикфлоуметра.

По табл. 41 или 42, часто прилагаемым к пикфлоуметру, находим соответствующий показатель нормы и вычисляем отклонение от него показателя больного. Приводим пример расчета.

Пример 1. Мужчина 55 лет, рост 162 см, болеет бронхиальной астмой в течение 10 лет, в настоящее время болезнь в стадии ремиссии, состояние поддерживается 4 вдохами бекотида в сутки. Показатель нормы ПСВ (А) по таблице для мужчин этого возраста и роста составляет 505 л/мин. При нескольких определениях у нашего больного за сутки максимальный показатель пикфлоуметрии составляет 410 л/мин (Б). Вычисление проводится по формуле 1:

$$\frac{A(505) - B(410)}{A(505)} \cdot 100 = 18,8\% \quad (1)$$

Итак, возможности дыхания больного по результатам пикфлоуметрии ограничены по сравнению с нормой приблизительно на 19%, т. е.

Таблица 41. Скорость выдоха: нижняя граница нормы, л/мин для мужчин ¹

Возраст, Рост, см.	5	8	11	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
100	24	24	24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
105	51	51	51	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
110	77	77	77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
115	104	104	104	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120	130	130	130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
125	156	156	156	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
130	183	183	183	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
135	209	209	209	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
140	236	236	236	414	456	481	494	499	497	491	480	467	452	436	418	400	381	362
145	262	262	262	423	466	491	504	509	508	501	491	477	462	445	427	408	389	370
150	289	289	289	432	475	501	514	519	518	511	500	487	471	454	436	417	397	378
155	315	315	315	440	484	510	524	529	527	520	510	496	480	463	444	425	405	385
160	342	342	342	448	492	519	533	538	536	530	519	505	489	471	452	432	412	392
165	368	368	368	456	500	527	542	547	545	538	527	513	497	479	460	440	419	399
170	394	394	394	463	508	535	550	555	554	546	535	521	504	486	467	447	426	405
175	421	421	421	469	515	543	558	563	561	554	543	528	512	493	474	453	432	411
180	—	—	—	476	522	551	566	571	569	562	550	536	519	500	480	459	438	417
185	—	—	—	482	529	558	573	578	576	569	557	543	525	506	486	465	444	422
190	—	—	—	488	536	564	580	585	583	576	564	549	532	513	492	471	450	428

¹ Данные приведены по источникам: для детей — Goodfray et al. Brit. J. Dis. Chest 64, 15 (1970); для взрослых — I. Gregg, A. J. Nunn, Brit. Med. J. 1989; 298: 1064—70 (цит. по С. И. Ялуг, 1998).

Таблица 42. Скорость выдоха: нижняя граница нормы, л/мин. для женщин *

Рост, см. \ Возраст, годы	5	8	И	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
100	39	39	39	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
105	65	65	65	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
110	92	92	92	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
115	118	118	118	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120	145	145	145	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
125	171	171	171	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
130	197	197	197	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
135	224	224	224	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
140	250	225	250	348	369	380	384	383	379	371	362	352	340	328	316	302	289	276
145	276	276	276	355	376	387	391	390	385	378	369	358	347	334	321	308	294	281
150	303	303	303	360	382	393	397	396	391	384	375	364	352	340	327	313	300	286
155	329	329	329	366	388	399	403	402	397	390	381	370	358	345	332	318	304	290
160	356	356	356	371	393	405	409	408	403	396	386	375	363	350	337	323	309	295
165	382	382	382	376	398	410	414	413	408	401	391	380	368	355	341	327	313	299
170	408	408	408	381	403	415	419	413	408	406	396	385	372	359	346	331	317	303
175	435	435	435	385	408	420	424	423	418	411	401	489	377	364	350	335	321	307
180	—	—	—	390	413	425	429	428	423	415	405	394	381	368	354	339	325	310
185	—	—	—	394	417	429	433	432	427	419	409	398	385	372	358	343	328	314
190	—	—	—	398	421	433	438	436	432	424	414	402	489	375	361	347	332	317

* Данные приведены по источникам: для детей — Goodfray et al. Brit. J. Dis. Chest 64, 15 (1970); для взрослых — I. Gregg, A. J. Nunn, Brit. Med. J. 1989; 298: 1064—70 (цит. по С. И. Ялут, 1998).

составляют 81% от нормы. Сравнивая этот показатель за длительное время, можно определить, насколько течение бронхиальной астмы (при оптимальном контроле, или, наоборот, неблагоприятном течении) влияет на состояние дыхательной системы.

2. Определение суточного размаха гиперреактивности бронхов. У здоровых людей тонус бронхов выше в ночные часы, чем днем. Поэтому у большинства больных активность заболевания бронхиальной астмы выше в ночное время. Суточные колебания показателей в пределах 10—20% следует считать нормальными и, если больной принимает поддерживающее лечение, его можно считать оптимальным. Размах суточных колебаний свыше 20% указывает на активность (т. е. обострение) болезни. Приводим пример суточного размаха гиперреактивности бронхов.

Пример 2. Женщина 30 лет, рост 155 см (показатель нормы ПСВ по таблице — 403 л/мин), болеет в течение двух лет. Первые признаки затрудненного дыхания появились после гриппа и последующего пребывания в сыром помещении. После санаторно-курортного лечения считала себя полностью здоровой, приступов удушья не наблюдалось, медикаментами не пользовалась. Показатели пикфлоуметрии в это время — утром минимальные (Б) — 400, вечером максимальные (А) — 420 л/мин. Суточный размах колебаний определяется по формуле 2:

$$\frac{A(420) - B(400)}{A(420)} \cdot 100 = 5\% \quad (2)$$

По формуле из примера 1 определяем функцию дыхания больной — максимальный показатель больной 420, показатель нормы — 403, итак показатель больной превышает показатель нормы на 4%, функция дыхания полностью сохранена.

Летом больная отправилась отдыхать в деревню, несколько дней шли дожди, в доме было сыро. Ночью у больной наблюдался приступ затрудненного дыхания. Показатели пикфлоуметрии за последующие сутки были следующими: утром (Б) — 300 л/мин, вечером (А) — 400 л/мин. При подсчете по формуле 2, показатель гиперреактивности бронхов составил 25%, что позволяет оценить состояние больной, как начинающееся обострение бронхиальной астмы.

Таким образом, **размах суточной гиперреактивности является определяющим и наиболее ранним показателем, позволяющим, не откладывая, начать профилактику и лечение обострения заболевания.**

Важно помнить, что **пикфлоуметрия должна обязательно проводиться перед приемом бронхорасширяющих препаратов**, которые улучшают показатели функции дыхания и не дают возможность правильно оценить ситуацию. Сначала следует провести пикфлоуметрию, а потом использовать необходимые лекарственные препараты.

3. Определение причины бронхоспазма, эффекта лекарственных препаратов, тяжести состояния больного. Определение проводится по

приведенной ниже формуле 3, но в разных вариантах, в зависимости от цели определения:

а) путем сопоставления результатов до и после действия предполагаемого раздражителя или аллергена (для того, чтобы определить его влияние на развитие приступа удушья);

б) до и после приема бронхорасширяющих препаратов (при этом можно определить их максимальный эффект и сравнить индивидуальный эффект разных средств, например, беротека и сальбутамола);

в) на фоне ухудшения состояния болезни, чтобы определить выраженность обострения:

$$\frac{A - B}{A} \cdot 100 = B\%, \quad (3)$$

где А и В — показатели пикфлоуметрии соответственно:

для варианта а) — после и до действия раздражителя;

для варианта б) — до и после приема бронхорасширяющего препарата;

для варианта в) — индивидуальная норма больного в состоянии ремиссии и показатели во время текущего обострения.

Бронхитические хрипы появляются при суточном размахе колебаний проходимости бронхов на уровне 20% и более. Таким образом, пикфлоуметрия является более чувствительным методом по сравнению с аускультацией легких.

При эпизодическом отклонении показателей до и после действия раздражителей использование пикфлоуметрии позволяет точно установить раздражающий (аллергенный) фактор на рабочем месте, дома, при действии метеорологических факторов (холода, сырости), пищевой аллергии (определение данных пикфлоуметрии до и после приема определенных видов пищи).

При постоянном и прогрессирующем уменьшении показателей можно определить состояние обострения БА еще до появления отчетливых клинических симптомов, своевременно изменить характер и объем терапии, четко установить степень тяжести состояния и необходимость применения соответствующих мер, в том числе, использования лекарственных средств.

Суточные колебания показателей пикфлоуметрии от 100 до 80% не вызывают опасений и поддерживающую терапию, если она проводится, следует считать достаточной. Снижение показателей до 80—60% указывает на опасность обострения заболевания и необходимость изменения поддерживающей терапии (увеличения дозы или подключения более сильных противовоспалительных препаратов). Снижение показателей более, чем до 70—60% требует обращения к врачу, и, воз-

можно, госпитализации. Важно учитывать, что поддержание (или даже улучшение) уровня показателей прибора при помощи частого использования ингаляционных бронхолитических препаратов крайне опасно: эти лекарства, вызывая временное облегчение дыхания, маскируют развитие обострения БА.

Как правило, к пикфлоуметру прилагается листок для регистрации показателей. Таким образом, можно отмечать результаты определения, не пересчитывая их постоянно по формуле, и лишь при их отклонении от индивидуальной нормы, увеличении суточного размаха показателей произвести соответствующий расчет.

В некоторых типах пикфлоуметра шкала имеет трехцветную разметку зеленого, желтого и красного цвета (так называемый светофор). Каждый цвет дает ориентировочное представление (без учета физиологических возможностей дыхания у людей разного возраста, пола, роста) о состоянии заболевания в момент обследования. Такой прибор хорош для детей, чтобы не ошибиться при оценке показателей.

Показатель в пределах зеленого цвета — астма под контролем (на уровне суточного размаха колебаний показателей до 20%); желтого — выходит из-под контроля (свыше 20%), нуждается в изменении терапии; красного (свыше 40—50%) — обострение принимает угрожающий характер, больной нуждается в постоянном врачебном контроле, госпитализации.

32.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

При решении вопроса о тяжести заболевания следует учитывать анамнез (частота, тяжесть и длительность приступов удушья и их эквивалентов, эффективность лечебных препаратов и процедур), а также данные физического, инструментального и лабораторного обследования (табл. 43).

Таблица 43. Критерии тяжести бронхиальной астмы

Критерии	Форма заболевания		
	Легкая	Умеренная и средне-тяжелая	Тяжелая
Частота приступов	Не чаще 1—2 раз в неделю	Чаще 1—2 раз в неделю	Несколько раз в неделю или ежедневно
Клиническая характеристика приступов	Эпизодические, быстро исчезающие, легкие	Приступы средней тяжести, протекающие с отчетливым нарушением функции внешнего дыхания	Постоянное наличие симптомов: тяжелые приступы, астматическое состояние, госпитализация в предыдущем году

Критерии	Форма заболевания		
	Легкая	Умеренная и средне-тяжелая	Тяжелая
Ночные приступы	Отсутствуют или наблюдаются редко (не более 2 раз в месяц)	Чаще 2—3 раз в месяц	Почти каждую ночь
Переносимость физической нагрузки, активность и нарушение сна	Не изменена	Снижение переносимости физической нагрузки	Значительно снижена переносимость физических нагрузок, нарушение сна
Показатель ОФП ₁ и ПСВ в период обострения	Более 80% должного значения и более	60—80% должного значения	Менее 60%
Суточные колебания бронхопродимости	Не более 20%	20—30%	Более 30%
Характеристика периодов ремиссии	Симптомы отсутствуют, нормальная функция внешнего дыхания	Неполная клинико-функциональная ремиссия	Неполная клинико-функциональная ремиссия (дыхательная недостаточность разной степени выраженности)
Длительность периодов ремиссии	3 месяца и более	Менее 3 месяцев	2—1 месяца
Физическое развитие (для детей)	Не нарушено	Не нарушено	Возможно отставание и дисгармоничность физического развития

32.7. ПРОФИЛАКТИКА

Различают первичную профилактику БА — предупреждение возникновения заболевания (особенно у лиц с атопией) и вторичную — предупреждение обострений у тех, кто уже страдает астмой.

Особое внимание следует обратить на идентификацию факторов окружающей среды, вызывающих или усиливающих воспалительный процесс в бронхах. У большей части больных БА фоном является экзогенная аллергия, поэтому тщательно собранный анамнез и аллергологические исследования позволяют выявить специфические факторы, вызывающие воспалительный процесс в бронхах, такие как: аллергены домашней пыли, шерсти животных, плесени или пыльцы растений. В такой обстановке возможно проведение профилактических меро-

приятный, например, в форме программы борьбы с домашней пылью. Уменьшение контакта с аллергенами может привести к снижению активности воспаления в бронхах и уменьшению гиперреактивности бронхов и, тем самым, к уменьшению симптомов астмы.

Другим воздействием, направленным на специфический фактор, вызывающий заболевание (аллерген), является специфическая иммунотерапия (десенсибилизация или гипосенсибилизация). Эффективность специфической иммунотерапии при атопической форме БА зависит от многих факторов (например, тяжести астмы, степени сенсibilизации) и др. Важным является элиминация из окружающей среды больного неспецифических раздражающих факторов, таких как табачный дым, аэрозоли, применяемые в домашнем хозяйстве, загрязненность рабочей среды, поскольку они могут быть причиной обострения заболевания. Забота о предотвращении инфекций (особенно вирусных) также является элементом профилактики астмы.

Ниже перечислены основные профилактические мероприятия по элиминации вредных факторов из окружающей среды, важность проведения которых лечащий врач обязан разъяснять больному.

1. Удалить ковры из спальни.
2. Удалить перьевые подушки и перины.
3. Применять непроницающие пыль постельные покрывала.
4. Стирать постель в воде температурой не ниже 60 °С.
5. Применять средства, ликвидирующие сапрофиты.
6. Не держать в квартире животных (кошки, собаки, хомяки, птицы).
7. Не курить в помещениях, где находятся больные бронхиальной астмой.
8. Предупреждать и при необходимости проводить своевременное лечение инфекции дыхательных путей.

32.8. ЛЕЧЕНИЕ

Считается, что лечение при БА должно быть длительным процессом, запланированным индивидуально для каждого пациента и учитывающим специфику его заболевания. Целью эффективного лечения бронхиальной астмы должно быть не только купирование симптомов удушья и предотвращения обострений, но и поддержание нормальной (или оптимальной) жизненной активности пациента, а также сохранение легочной вентиляции на уровне, наиболее близком к надлежащим значениям.

Достижение таких целей становится возможным только при тесном сотрудничестве врача с пациентом (а у детей также с их родителями) и потому на первый план выдвигается необходимость информированности больных относительно сущности их заболевания, а также

составление индивидуального плана лечения при участии самого пациента с учетом активности его заболевания.

Цели лечения:

1. Минимизация или ликвидация симптомов БА;
2. Достижение нормализации или улучшения показателей функции внешнего дыхания;
3. Предупреждение прогрессирования БА;
4. Восстановление и/или поддержание жизненной активности (соответствующей возрасту), включая переносимость физических нагрузок.

В соответствии с современным пониманием патофизиологии бронхиальной астмы, лекарственные средства, применяемые при этом заболевании, можно разделить на две группы: противовоспалительные и спазмолитические. В последние годы эти препараты все чаще именуют "препараты для контроля за болезнью" и "препараты для контроля за симптомами астмы" соответственно.

I. *Противовоспалительные "препараты для контроля за болезнью"*: кортикостероиды, кромолин-натрий, недокромил-натрий, модификаторы лейкотриенов.

II. *Спазмолитики "препараты для контроля за симптомами астмы"*: Бета2-агонисты, метилксантины, антихолинергические вещества.

Противовоспалительные лекарственные вещества (препараты для контроля за болезнью).

Лекарственные препараты из этой группы оказывают существенное влияние на сам ход болезни, тормозя развитие в бронхах воспалительного процесса, и поэтому в настоящее время их выдвигают на первое место в лечении БА. Хотя их действие не является моментальным (для получения эффекта нужны дни, а иногда и недели), однако это ведет к продолжительному торможению и подавлению симптомов болезни.

Противовоспалительные лекарственные средства необходимо применять систематически в течение длительного периода, несмотря на отсутствие симптомов болезни, вплоть до угасания текущего воспалительного процесса. К сожалению, даже эти лекарственные средства не вызывают полного излечения, т. е. прекращение лечения может привести к рецидиву симптомов.

Ингаляционные кортикостероиды представляют собой наиболее эффективные противовоспалительные лекарственные средства, применяемые при БА. При длительном применении они уменьшают симптомы заболевания, ведут к улучшению показателей легочной вентиляции, уменьшают гиперреактивность бронхов, подавляя воспалительный процесс в их слизистой оболочке (более подробно о противовоспалительном действии ингаляционных кортикостероидов изложено в специальной главе).

Клинический эффект проявляется лишь после продолжительного применения (недели), а затем требуется постоянное применение для поддержания полученного эффекта. В зависимости от тяжести заболевания используются низкие, средние и высокие дозы препаратов. В табл. 44 приведена градация суточных доз ингаляционных кортикостероидов (в микрограммах) в зависимости от возраста больных (данные американских ученых, проф. L. DuBuske и др.).

Таблица 44. Градация суточных доз ингаляционных кортикостероидов, мкг

Препараты	Возраст	Дозы		
		Низкие	Средние	Высокие
Беклометазона дипропионат	Взрослые	188—604	604—840	>840
	Дети	84—336	336—672	>672
Будезонид ("турбохалер")	Взрослые	200—400	400—600	>600
	Дети	100—200	200—400	>400
Флунизолид	Взрослые	500—1000	1000—2000	>2000
	Дети	500—750	1000—1250	> 1250
Флетиказона пропионат	Взрослые	88—264	264—660	>660
	Дети	88—176	174—440	>440
Триамцинолона ацетонид	Взрослые	400—1000	1000—2000	>2000
	Дети	400—800	800—1200	> 1200

При введении ингаляционных кортикостероидов возможны следующие *локальные побочные эффекты*, выраженность которых зависит от дозы, частоты применения, системы доставки препарата.

1. Дисфония — наиболее частый локальный побочный эффект, который является обратимым и встречается у 1/3 больных.

2. Кандидоз полости рта, который:

а) чаще встречается у больных, использующих ингаляционные кортикостероиды более 2-х раз в день;

б) чаще наблюдается у лиц пожилого возраста;

в) предотвращается использованием спейсеров (специальных устройств, которые облегчают доставку препарата) и полосканием полости рта после ингаляции.

3. Спорадический кашель вследствие раздражения верхних отделов дыхательных путей.

Возможны также системные побочные эффекты применения ингаляционных кортикостероидов. Среди клинически важных выделяют следующие:

1. Влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (развитие адреналовой недостаточности);

2. Влияние на костную ткань (увеличение случаев переломов);
3. Влияние на рост (снижение роста);
4. Влияние на орган зрения (катаракта, глаукома).

Пероральные кортикостероиды следует назначать только в случаях, когда оказываются неэффективными другие методы лечения, в том числе ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах. Лечение пероральными кортикостероидами следует продолжать только в том случае, если удастся существенно уменьшить хроническую симптоматику или снизить частоту возникновения тяжелых обострений. Длительная терапия пероральными кортикостероидами при тяжелой астме ограничена высоким риском развития серьезных побочных эффектов. Хотя и редко, но возможно развитие недостаточности надпочечников (в случае внезапного прекращения приема препарата после длительного приема супрессивных доз системных кортикостероидов).

Кромолин-натрий (интал, кромолин, кромоген и др.). Лекарственный препарат с предположительным нестероидным противовоспалительным механизмом действия, тормозит дегрануляцию тканевых базофилов (тучных клеток), активацию эозинофилов и неврогенные механизмы. При длительном применении (недели, месяцы) оказывает противовоспалительное действие, приводя к подавлению симптомов заболевания и к уменьшению гиперреактивности бронхов. Не обладает спазмолитическим действием, но применяемый заранее предотвращает появление бронхоспазма после физической нагрузки и контакта с аллергеном.

Препараты:

интал-капсулы для ингаляций по 20 мг;
кромоген-аэрозоль в дозаторе по 5мг/доза.

Дозировка:

интал — 4 раза в день 1 капсула;
кромоген — 4 раза в день 1 доза.

Профилактически: непосредственно аэрозоль перед физической нагрузкой.

Побочное действие: общее — отсутствует; местное — кашель после ингаляции.

Недокромил-натрия — производное пиранохинолина с невыясненным механизмом противовоспалительного действия, близким к кромолин-натрию, однако эффективнее последнего. Тормозит активацию тканевых базофилов (тучных клеток), эозинофилов и нейтрофилов; уменьшает гиперреактивность бронхов. Предупреждает бронхиальную реакцию после контакта с аллергеном и физического усилия.

Форма выпуска: аэрозоль в дозаторе (2 мг/доза).

Дозировка: регулярно 2—4 раза в день 1 доза.

Побочное действие: неприятный привкус.

Антилейкотриеновые препараты. В связи с доказанной ролью лейкотриенов в формировании наиболее важных патогенетических звеньев бронхиальной астмы возможно применение у больных с легкой и средней тяжести БА антилейкотриеновых препаратов, которые представлены двумя группами соединений:

1) ингибиторы синтеза (подавляют активность 5-липоксигеназы) — *зилетон*;

2) блокаторы рецепторов к лейкотриенам — *зафирлукаст, монтелукаст*.

Лекарственные средства, оказывающие спазмолитическое действие на мышечную оболочку бронхов (бронхолитики) (препараты для контроля за симптомами астмы).

К этой группе относятся лекарственные средства, которые вызывают непосредственный (но временный) эффект в виде уменьшения или предотвращения обтурации бронхов и, тем самым, быстро прекращают приступы удушья. Они имеют очень важное значение в повседневном лечении больных БА, так как вызывают быстрое облегчение, **но не воздействуют на сущность происходящего в бронхах воспалительного процесса.** В настоящее время считается, что их не следует применять для монотерапии (т. е. без одновременного противовоспалительного лечения). Рекомендуется их применение только в случае необходимости. Констатация необходимости частого применения таких "спасательных" препаратов является для врача и больного показателем недостаточного контроля БА и необходимости модификации плана лечения.

Ингаляционные симпатомиметические средства (бета-агонисты, адренергические агонисты). Стимулирование бета₂-адренорецепторов обуславливает сильное, непосредственное спазмолитическое действие на мышечную оболочку бронхов, что впоследствии ликвидирует удушье. Ингаляционные симпатомиметики, применяемые перед ожидаемым приступом удушья (например, контакт с аллергеном, физическая нагрузка) предотвращают его появление. Однако они не оказывают никакого воздействия на процесс воспаления. Существуют сообщения о том, что при регулярном, длительном применении (без одновременного введения противовоспалительных лекарственных средств) они могут даже отрицательно влиять на течение БА. Новые бета₂-миметики пролонгированного действия (до 12 ч) — сальметерол и формотерол особенно эффективны в предотвращении ночного удушья.

Установлено, что лечение бета₂-агонистами в форме аэрозоля или ингаляционного препарата по эффективности не уступает пероральной терапии и даже превосходит ее в плане достижения бронхолити-

ческого действия; при этом отмечается и меньше системных побочных эффектов, таких как сердечно-сосудистая стимуляция, тремор скелетных мышц, гипокалиемия.

Считают, что частое или регулярное применение ингаляционных бета2-агонистов короткого действия при постоянном лечении БА не обеспечивает адекватного контроля симптомов БА, а также таких показателей как отклонение пиковой скорости выдоха и гиперреактивность дыхательных путей. При любой более серьезной симптоматике, чем редкие нетяжелые приступы БА, рекомендуют назначать противовоспалительные препараты, а бета2-агонисты короткого действия применять при необходимости.

Учащение использования или ежедневное применение ингаляционных бета2-агонистов короткого действия указывает на ухудшение течения заболевания, и в таких случаях рекомендуется начать или усилить регулярное противовоспалительное лечение.

Препараты: аэрозоли в дозаторах — сальбутамол (вентолин), сальметерол (серевент), фенотерол (беротек), тербуталин; порошок для ингаляций — сальбутамол (вентодиск), тербуталин (турбохалер).

Дозировка: в случае удушья или профилактически, (например, перед физической нагрузкой) 1—2 дозы из дозатора. Длительное применение — только совместно с противовоспалительными препаратами.

Побочное действие: мышечная дрожь, тахикардия.

Метилксантины пероральные. Основной препарат этой группы — *теофиллин*, является бронхолитиком, который обладает также внелегочным действием.

Оказывает спазмолитическое действие на мышечную оболочку бронхов, действует инотропно и предотвращает утомление дыхательных мышц. В настоящее время применяют препараты пролонгированного действия, обеспечивающие поддержание равномерных терапевтических концентраций теофиллина.

В связи с повышенным риском развития побочных эффектов (отсутствие аппетита, тошнота, повышенная возбудимость, бессонница, тахикардия) и трудностей, связанных с обеспечением мониторинга лечения в ряде стран, теофиллин рассматривается как препарат резерва в случаях недостаточной эффективности ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных бета2-агонистов. В других странах теофиллин назначают на ранних стадиях лечения и вводят регулярно по схеме, поскольку он является бронхолитиком, особенно эффективным для контроля симптомов ночной астмы.

Антихолинергические (холинолитические) средства. Ипратропиум бромид (атровент) блокирует мускариновые рецепторы в бронхах и

путем уменьшения активации блуждающего нерва приводит к расширению бронхов: действует слабее симпатомиметиков. В ингаляционной форме рекомендуется лицам, не переносящим симпатомиметиков.

Форма выпуска: аэрозоль в дозаторе (20 мкг/доза).

Дозировка: 3—4 раза в день по 1—2 вдоха или в чрезвычайном порядке в случае удушья.

Побочное действие: сухость в полости рта.

32.8.1. СТУПЕНЧАТЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ

Начало фармакологического лечения при БА, а также выбор и дозировка лекарственных средств должны зависеть от оценки тяжести заболевания и состояния больного. Для облегчения оценки статуса больного и принятия решения об объеме лечения в "Отчете о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы" выделяются 4 ступени тяжести (активности) болезни. Согласно этой классификации, тяжесть астмы оценивают, исходя из усиления клинических симптомов (частота появления удушья), потребности в спазмолитических препаратах, действующих "непосредственно" на мышечную оболочку бронхов, а также на основании оценки состояния проходимости бронхов путем измерения, например, пиковой скорости выдоха (ПСВ), производимого пациентом дома.

Ступенчатая терапия заключается в повышении дозы и количества применяемых лекарственных средств одновременно с ростом тяжести болезни — отсутствие эффективности лечения на данной ступени предписывает (требует) переход к лечению на одну ступень выше, т. е. усиления фармакотерапии. Достижение контроля болезни на данной ступени лечения в течение недель или месяцев рекомендует переход на одну ступень ниже, следовательно — уменьшение фармакотерапии. Целью такого воздействия является уменьшение или ликвидация симптомов болезни при применении минимального количества лекарственных средств. Ниже представлена краткая характеристика ступеней течения астмы и рекомендуемое лечение.

Ступень I. Легкая интермиттирующая астма.

Клиническая картина. Симптомы астмы (удушье, свистящее дыхание, кашель) наблюдаются не чаще, чем 1—2 раза в неделю, а ночные приступы удушья — не более 2 раз в месяц. Значение ПСВ превышает 80% нормы, а его суточная вариабельность менее 20%.

Рекомендуемое лечение:

- 1) симпатомиметики в форме ингаляций в случае необходимости;
- 2) кромолин-натрий или симпатомиметики профилактически (например, перед нагрузкой).

Ступень II. Умеренная персистирующая астма.

Клиническая картина. Симптомы астмы проявляются чаще, чем 2 раза в неделю, а ночные приступы удушья чаще, чем 2 раза в месяц, частые ингаляции симпатомиметиков. Появляется ограничение жизненной активности и сна. Значение ПСВ: 60—80% нормы, а его суточная вариабельность 20—30%.

Рекомендуемое лечение:

- 1) противовоспалительная терапия кортикостероидами в форме ингаляций (например, беклометазона дипропионат 200—500 мкг в сутки или кромолин-натрий, или недокромил-натрий);
- 2) симпатомиметики в случае необходимости.

Ступень III. Средней тяжести персистирующая астма.

Клиническая картина. Как при ступени II, однако лечение, рекомендуемое для этой ступени заболевания, является неэффективным.

Рекомендуемое лечение:

- 1) увеличение дозы кортикостероидов в ингаляции до 800—1000 мкг в сутки;
- 2) добавление препаратов теофиллина пролонгированного действия;
- 3) при необходимости ингаляционные бронходилататоры короткого действия — β_2 -агонисты.

Ступень IV: Тяжелая персистирующая астма.

Клиническая картина. Постоянство и выраженный характер симптомов, частые ночные приступы, резкое ограничение физической активности больного, частые обострения, выраженное нарушение сна. Значение ПСВ ниже 60% нормы, вариабельность его более 30%.

Рекомендуемое лечение:

- 1) увеличение (по сравнению со ступенью III) дозы ингаляционного кортикостероида более 1000 мкг/сутки);
- 2) добавление перорального кортикостероида, например первоначально 20—40 мг преднизона в течение нескольких дней с постепенным снижением дозы;
- 3) длительная поддерживающая доза кортикостероидов — самая низкая, позволяющая контролировать ход болезни.

Если в случае ступеней I—III целью лечения должно быть подавление болезни, и, следовательно, Практически элиминирование симптомов, то в случае IV ступени заболевания чаще всего достигается только лишь смягчение проявлений и уменьшение степени ограничения жизненной активности.

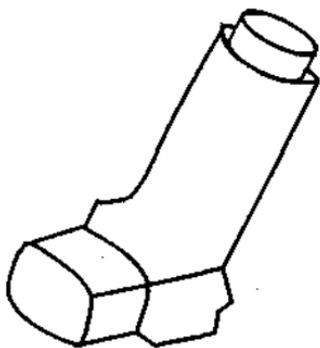
Приведенные рекомендации нельзя считать универсальными для каждого пациента. К ним скорее следует относиться как к указаниям,

позволяющим составить индивидуальный план лечения с учетом положения пациента и собственного опыта врача. Отдельного воздействия требуют особые обстоятельства, такие как астма в период беременности, аспириновая астма или инфекции, обостряющие течение заболевания.

32.8.2. СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Поскольку бронхиальная астма является заболеванием прежде всего бронхов, то ингаляционный путь введения лекарственных средств в настоящее время признан предпочтительным. Такой способ введения обеспечивает непосредственное проникновение препаратов в места действия и, в результате — повышение их эффективности. Одновременно это позволяет избежать или уменьшить побочные симптомы, связанные с системным приемом препаратов. Большинство лекарственных средств, которые применяются при лечении БА, выпускаются в форме ингаляторов, содержащих препарат в виде а) дозированного аэрозоля; б) в виде сухого порошка.

Дозированные аэрозоли (аэрозольные баллончики) (рис. 36). В аэрозольных баллончиках лекарственные средства содержатся в виде суспензии в сжиженной смеси под давлением рабочих газов. Такие дозированные распылители закрываются специальными клапанами, освобождающими при приведении их в действие точно заданное количество смеси из рабочих газов и медикамента. Вследствие мгновенного выделения газа в воздух отдельные частички высвобождаются из смеси и ингалируются при вдохе пациента. При пользовании дозированными аэрозолями очень важным моментом является правильное выполнение техники ингаляций (рис. 36). Установлено, что даже при правиль-



1. Снимите защитный колпачок и **встряхните** ингалятор.
2. Плавно выдохните.
3. Обхватите мундштук губами и начните медленно и глубоко вдыхать, нажмите на баллончик и продолжайте глубокий **вдох**.
4. Задержите дыхание приблизительно на 10 с.
5. Подождите 30 с перед второй ингаляцией.

Рис. 36. Методика применения дозированного ингалятора.

ном дыхательном движении (ингаляция во время глубокого вдоха с последующей задержкой дыхания на определенное время) внутрь бронхов проникает все же лишь 30—35% лекарственного препарата, а при ином маневре дыхания (подача вещества до вдоха) — лишь около 15%. Поэтому необходимо, чтобы врач (или другой медицинский персонал) подробно объяснили пациенту, как следует обращаться с дозированными аэрозолями.

Для больных, которые испытывают затруднения при пользовании ингалятором, содержащим дозированный аэрозоль, предлагается использовать "спейсер" — специальное устройство, которое облегчает доставку расширяющего средства. При применении "спейсера" лекарственное средство, выбрасываемое из ингалятора, попадает в специальную камеру, в которой частички препарата находятся в форме суспензии, в течение 3—5 с. За это время больной успевает ингалировать лекарственное средство.

Спейсеры гасят скорость частиц лекарственного средства в момент его выброса из ингалятора, при этом уменьшается раздражающее действие аэрозоля, которое может способствовать появлению кашля. При использовании "спейсера" уменьшается также оседание препарата на слизистой оболочке полости рта и ротовой части глотки, уменьшается кашель, а также вероятность развития кандидоза полости рта.

На рис. 37 показаны два варианта "Спейсеров", которых в настоящее время существует более десятка разных видов, а на рис. 38 дан общий вид одного из вариантов "Спейсеров" (волюматика) и приведена методика его применения для больных, которые при этом не нуждаются в посторонней помощи.

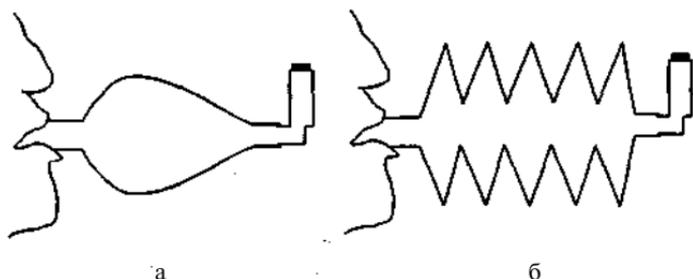
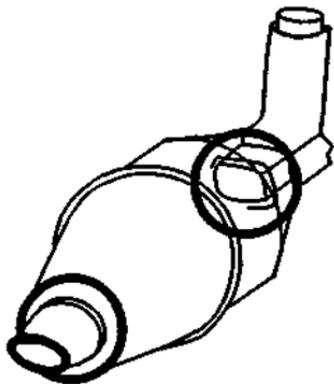


Рис. 37. Варианты "Спейсеров" {а, б}.

Дополнительными приспособлениями при применении дозирочных ингаляторов являются "Синхронер" и "Аутохалер".

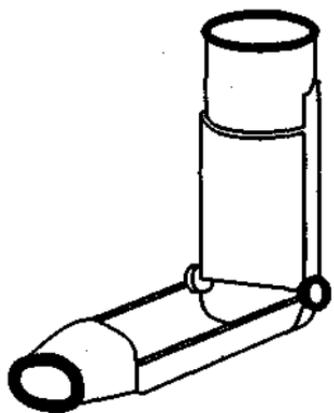
"Синхронер" представляет мини-спейсер, срезанный сверху для на-



1. Снимите крышечку с ингалятора, встряхните его. Затем вставьте ингалятор в специальное отверстие прибора.
2. Возьмите мундштук в рот.
3. Нажмите на баллончик для получения дозы препарата.
4. Начните медленный и глубокий вдох.
5. Задержите дыхание на 10 с, а затем выдохните в мундштук.
6. Вдохните еще раз, но не нажимая на баллончик.
7. Выньте прибор изо рта.
8. Подождите 30 с перед приемом следующей ингаляционной дозы.

Рис. 38. Методика применения "Спейсера" (волюматика).

блюдения самим пациентом за распылением газа в момент вдоха, что позволяет контролировать правильность маневра вдоха (рис. 39).

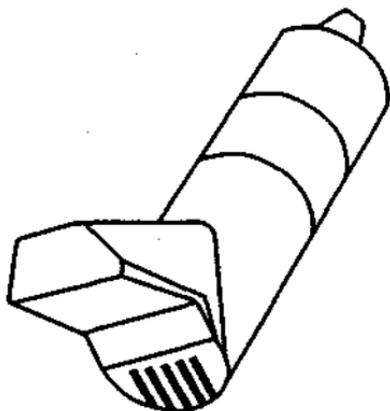


1. Снимите с "Синхронера" колпачок.
2. Откройте синхронер.
3. При полном открытии "Синхронера" вы услышите щелчок.
4. Удерживая синхронер на достаточном расстоянии ото рта, плавно вдохните. Во избежание образования конденсата и блокирования струи аэрозоля, *не выдыхайте через "Синхронер"*.
5. Запрокинув голову назад и удерживая "Синхронер", вставьте мундштук в рот и плотно обхватите его губами.
6. Начните медленный и глубокий вдох, нажмите на металлический баллончик и продолжайте вдох.
7. Выньте "Синхронер" изо рта задержите дыхание на 10 с (или как можно дольше), а затем сделайте медленный выдох.

Рис. 39. Методика применения "Синхронера".

"Аутохалер" — приспособление, подающее аэрозоль пациенту из дозировочного баллончика после начала вдоха (срабатывает устройство после начала вдоха) (рис. 40). Они, к сожалению, исключают использование спейсеров. "Аутохалер" разработан для распыления беклометазона дипропионата (фирма "Asta Medica"), "Синхронер" предназначен для проведения ингаляций с Тайледом (фирма "Rhône-Poulenc Rorer").

Порошковые распылители. В ингаляторах, содержащих сухой порошок, не используется фреон в качестве газа-вытеснителя. Эти инга-

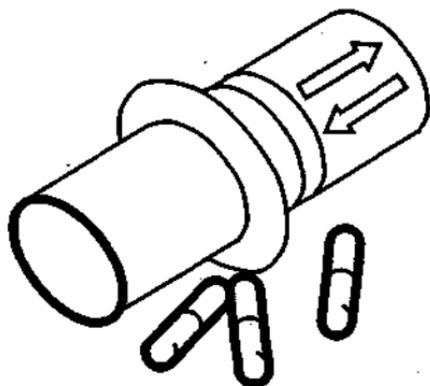


1. Откройте защитный мундштук и откиньте его назад.
2. Держа ингалятор вертикально поднимите рычажок, затем встряхните баллончик.
3. Плавно **выдохните**: Держите ингалятор вертикально. Возьмите мундштук в рот, сомкните губы вокруг него (не блокируйте воздушное отверстие на дне Аутохалера).
4. Выдыхайте ровно и не прекращайте дыхание, когда раздается щелчок и после щелчка продолжайте глубокое дыхание.
5. Задержите дыхание на 10 с.
6. Держа ингалятор **вертикально** опустите рычажок. Подождите 60 с перед другой ингаляцией.
7. Рычажок должен быть **поднят** ("on") перед каждой ингаляцией и **опущен** вновь ("off") после нее. В другом положении прибор не работает.

Рис. 40. Методика применения "Аутохалера".

ляторы по эффективности не уступают стандартным ингаляторам, содержащим дозированный аэрозоль. Ингаляторы, содержащие сухой порошок, используются несколько иначе, чем те, которые содержат дозированный аэрозоль, и в целом более просты в использовании.

Применение порошковых распылителей имеет по сравнению с дозированными ингаляторами то преимущество, что частички препарата ингалируются постепенно за счет вдоха пациента. Они меньше оседают в ротовой части глотки в связи с отсутствием большого ускорения, которое наблюдается при высвобождении частиц из аэрозольных



1. Поставьте "Спинхалер" вертикально и раскройте.
2. Положите капсулу цветным концом в чашечку пропеллера.
3. Соедините части "Спинхалера" и несколько раз поднимите и опустите серую муфту. Это движение прокалывает капсулу.
4. Выдохните, запрокиньте голову и возьмите "Спинхалер" в рот.
5. Вдохните как можно быстрее и глубже.
6. Выньте "Спинхалер" изо рта и задержите дыхание на 10 с.

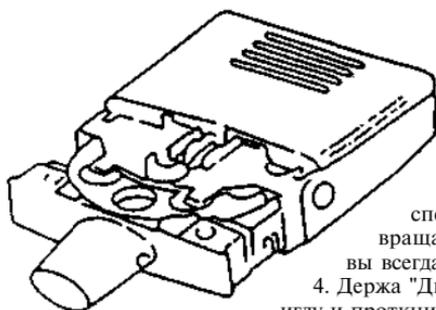
Рис. 41. Методика применения "Спинхалера".

баллончиков. Кроме того, исключено токсическое действие фреонов на слизистую оболочку дыхательных путей, что неизбежно при использовании дозированных баллончиков.

Для эффективного введения дозы порошка в легкие используют три ингалятора наиболее распространенных конструкций: капсульный "Спинхалер", блистерный "Дискхалер" и дозирующий "Турбохалер".

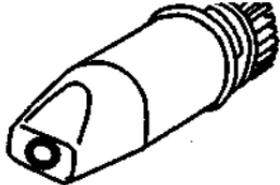
В ингаляторе "Спинхалер" (рис. 41) желатиновую капсулу, содержащую разовую дозу лекарственного препарата, устанавливают в держатель на оси свободно вращающейся миниатюрной турбины и прокалывают металлическими иглами. При вдохе через ингалятор турбина раскручивается воздушным потоком, в который через отверстия в стенках капсулы попадает порошок лекарственного препарата. В процессе столкновения частичек порошка с лопастями турбины и стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и образование респираторной (годной для дыхания) фракции частиц. К основным недостаткам данной конструкции следует отнести неполный выход (50%) содержимого капсулы в процессе ингаляции и возможность попадания осколков желатиновой капсулы в дыхательные пути человека. Спинхалер фирмы "Rhone-Poulenc Roger" используют для ингаляций интала.

В ингаляторе "Дискхалер" (рис. 42) используются блистеры — диски из алюминиевой фольги с аксиально выполненными углублениями для разовых доз, которые заполнены порошком и герметично запечатаны вторым слоем фольги. После установки диска в ингалятор ячейка, содержащая разовую дозу, прокалывается иглой, а порошок высыпается из ячейки в приемник, от-



1. Снимите крышку мундштука. Затем снимите белую крышку и осторожно вытащите белый выступ до конца.
2. Положите диск из фольги блистерами внутрь, в колесо и возвратите выступ в исходное положение.
3. Возвращением выступа в исходное положение поворачивается диск. Блистер попадает в специальное "окошечко". Если диск имеет 8 доз, то вращайте диск до цифры 8. Разместив правильно диск, вы всегда знаете, сколько доз осталось.
4. Держа "Дискхалер" на горизонтальном уровне, **поднимите** иглу и проткните ею до конца блистер. Опустите **иглу**.
5. Держа "Дискхалер" в горизонтальном положении, плавно выдохните и возьмите мундштук в рот. Только не закройте специальное воздушное отверстие сбоку на **мундштуке**. Вдохните ртом как можно быстрее и глубже.
6. Достаньте "Дискхалер" изо рта и задержите дыхание на 10 с.

Рис. 42. Методика применения "Дискхалера".



- бохалер" вертикально и поверните нарезку вперед, а затем до конца назад.
2. Плавно выдохните, обхватите мундштук губами и вдохните как можно глубже.
 3. Достаньте "Турбохалер" изо рта и задержите дыхание на 10 с.

Рис. 43. Методика применения "Турбохалера".

куда при вдохе вводится в дыхательные пути человека. Недостатком этой конструкции является отсутствие такого важного узла, как диспергатор, предназначенного для разрушения агрегатов частиц порошка. Это обуславливает низкий выход частиц, достигающих нижних отделов трахеобронхиального дерева. Ингалятор "Дискхалер" применяют для введения сальбутамола (Вентодиск) и бекламетазона дипропионата — (Бекодиск) (фирма "Glaxo Wellcome").

Ингалятор "Турбохалер" (рис. 43) содержит бункер с порошком, выполненный в виде подвижного диска с дозирующими отверстиями, и диспергатор в виде спиральной вставки в воздушном канале. При вдохе через ингалятор воздушный поток проходит через дозирующие отверстия и увлекает с собой частицы порошка, которые поступают в диспергатор, где в результате многочисленных столкновений между собой и со стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. К недостаткам этого устройства следует отнести большую величину потерь респираторной фракции в полости рта, обусловленную сильной закрученностью воздушного потока. Под действием центробежной силы частицы порошка совершают дрейфовое движение в радиальном направлении и оседают на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При этом потери могут быть очень велики. Так, частицы размером 5—10 мкм оседают полностью, а размером 3 мкм — приблизительно на 50%. "Турбохалер" применяется для подачи пульмикорта и бриканила (фирма "Asta").

Российский ингалятор "Циклохалер" включает сменную капсулу с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижной пластины с дозирующей лункой, и диспергатор в виде прямоточного циклона с тангенциальным ходом воздушного потока, в основании которого имеется отверстие для ввода дозы порошка, а на выходе установлен пластинчатый раскручиватель воздушного потока. В процессе ингаляции воздушный поток поступает в циклон через тангенциальные сопла. Вихревое течение воздуха, возникающее в циклоне, через отверстие в

основании протекает в дозирующую лунку. Частицы порошка увлекаются потоком в циклон, где происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. При выходе из циклона аэрозольный поток проходит через раскручиватель, где происходит резкое торможение вращательного движения потока и дополнительное диспергирование частиц в результате их инерционных столкновений с пластинками раскручивателя. Эффективность российской конструкции не уступает образцам дальнего зарубежья — в нижние отделы бронхиального дерева поступает не менее 50% от исходно ингалируемой дозы, причем дисперсность активного компонента находится в пределах 1—10 мкм (не менее 90% массы), а размер частиц наполнителя составляет 400 мкм, что обуславливает их оседание в более верхних отделах дыхательной системы. "Циклохалер" предназначен для ингаляции сальбена и бенакорта (российские сальбутамол и будесонид). Предполагается использовать его и для тровентола (российский аналог атровента).

Исследования седиментации частиц диаметром 6 мкм показали, что основная их часть оседает в бронхах диаметром более 0,8 мм (bronхи до 12-го порядка), тогда как теоретически они должны достигать бронхов диаметром 0,4 мм (bronхи 16-го порядка). При всех типах бронхиальной обструкции место оседания медикаментов смещается в сторону проксимальных отделов бронхиального дерева. Лишь медленный вдох при этом позволяет частицам аэрозоля достигнуть пораженных участков бронхиального дерева.

Частицы диаметром более 10 мкм полностью оседают в глотке и во рту, диаметром 7 мкм — на 60% в глотке и во рту, лишь при диаметре частиц не более 5 мкм преобладает оседание их в гортани, трахее и бронхах.

Чем быстрее пациент делает вдох, тем большая часть аэрозоля задерживается во рту, глотке и крупных бронхах. При быстром вдохе аэрозоль хуже проникает в пораженные участки бронхиального дерева. Отсюда следуют рекомендации по дыхательному маневру в период ингаляции: необходимо произвести медленный глубокий вдох до достижения максимально возможного объема легких, последующую задержку дыхания на 5—10 с и затем быстрый выдох. Подобная техника приводит к максимально возможному оседанию аэрозоля внутри бронхов.

В заключении перечислим еще раз препараты, которые используются для лечения бронхиальной астмы.

Противовоспалительные средства. Глюкокортикостероиды (ГКС) — беклометазона дипропионат (беклофорт, альдецит, бекломет, бекотид,

беконазе и др.), флунизолид (ингакорт, кеналог и др.), будезонид (пульмикорт, гаракорт и др.); триамцинолон (беклокорт, триакорт, азмакорт и др.), флютиказона пропионат (фликсотид и др.).

Кромогликаты натрия (интал, ломудал, кромолин, кромоген, хайкром и др.).

Недокромил натрия (тайлед). При ингаляционном введении в 4—10 раз превосходит кромогликаты натрия по способности предотвращать бронхоспазм.

Бронхолитические средства.

Бета2-адреномиметики ингаляционные короткого действия.

Орципреналина сульфат (алупент, астмопент и др.), гексопреналин (гипрадол). Длительность действия препарата 3—5 ч.

Сальбутамол (альбутерол, вентолин, асмадол и др.). Ингаляции препарата рекомендуется использовать эпизодически для купирования приступов удушья.

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

Бета2-адреномиметики ингаляционные длительного действия

Сальметерол (серевент).

Формотерол (форадил).

Тербуталин (бриканил, бретин и др.).

Бета2-адреномиметики таблетированные

Сальбутамол (волмакс, вентолин и др.).

Тербуталин (бриканил, бретин и др.).

Кленбутирол (спиропент и др.).

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

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

Метилксантины. Применяются перорально и парентерально. Препараты теофиллина короткого действия (максимальная концентрация достигается через 30—60 мин после приема) — эуфиллин (аминофиллин, диафиллин, синофиллин и др.) используются для получения быстрого эффекта.

При длительном лечении предпочтительнее применять препараты пролонгированного действия — теофиллин ангидрид (теодур, теопэк, дурофиллин и др.).

Антихолинергические средства

Обычно применяются аэрозольные производные атропина, лишенные нежелательных побочных действий.

Ипратропиум бромид (атровент, арутропид и др.). — пролонгированное профилактическое средство; более эффективен у пожилых людей независимо от формы бронхиальной астмы.

Окситропиум бромид (вентилат) — препарат более длительного действия.

Комбинированные препараты

Беродуал — фенотерол (беротек) и ипратропиум бромид (атровент). Комбинированное введение при помощи "Спейсера" может оказать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем при применении каждого из составляющих его препаратов в отдельности.

Дитек — комбинация кромогликат Натрия и фенотерола.

Бекловент — комбинация беклометазона и сальбутамола.

Глава 33

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Анафилактический шок (анафилаксия, анафилактическая реакция, системная анафилаксия) — это системная аллергическая реакция немедленного типа, возникающая в результате быстрого массивного IgE-опосредованного выделения медиаторов из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов периферической крови при повторном контакте организма с антигеном (аллергеном).

Вначале анафилаксия считалась сугубо экспериментальным феноменом. Впервые ее описали Р. Portier и С. Richet в 1902 году, наблюдая у собак необычную, иногда смертельную реакцию на повторное введение им экстракта из шупалец актиний; они же дали название этой реакции — "анафилаксия" (от греч. *ana* — обратный и *philaxis* — защита). Несколько позднее, в 1905 г. русский ученый Г. П. Сахаров описал развитие подобной реакции у морских свинок при повторном введении им лошадиной сыворотки. В последующем аналогичные реакции стали описывать у людей и называть их "анафилактический шок". Термин "анафилактоидная реакция" используют в тех случаях, когда выделение медиаторов из базофилов обоих типов не связано с образованием комплекса специфический IgE — аллерген, а обусловлено воздействием на клетки либераторов гистамина. Таким образом, можно сказать что анафилактический шок является системным проявлением анафилаксии, в основе которой лежит аллергическая реакция немедленного типа.

33.1. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При вскрытии больных, умерших от анафилактического шока, обнаруживаются следующие морфологические изменения:

1. Отек верхних дыхательных путей (гортани) невоспалительного характера;
2. Бронхоспазм нижних дыхательных путей, сопровождающийся усилением секреции слизи, отеком подслизистого слоя, сосудистым застоем и эозинофильной инфильтрацией;
3. Отек легкого, иногда легочное кровотечение и ателектаз;
4. Усиление сосудистой проницаемости с выходом плазмы из сосудистого русла, расширение периферических сосудов, ишемия миокарда;
5. Увеличение печени, селезенки и стенки кишок;
6. Отек кожи (дермы) и расширение сосудов;
7. В случаях отсроченного смертельного исхода — ишемические изменения в сердце, кишках, почках и др.

У большинства умерших (70%) преобладали нарушения в органах дыхания, у части (25%) — в сердечно-сосудистой системе. Иногда (15%) на аутопсии не удавалось выявить существенных патологических нарушений; предполагают, что в этих случаях смерть наступала в результате нарушений ритма сердца.

33.2. ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиологические механизмы анафилактического шока в основном обусловлены физиологическими и фармакологическими эффектами быстрого и в большом количестве выделения преформированных и вновь синтезированных медиаторов из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов крови.

Различают два главных механизма дегрануляции большого количества тканевых базофилов (тучных клеток):

- 1) IgE-зависимый (истинно аллергический);
- 2) Независимый от IgE (псевдоаллергический);

IgE-зависимая дегрануляция инициируется специфическими аллергенами, которые, попадая в организм, связываются с молекулами IgE, фиксированными на поверхности базофилов обоих типов. Как известно, фиксация IgE происходит за счет существования на поверхности мастоцитов специального рецептора высокой аффинности к Fc фрагменту IgE (FcεRI). Ниже представлены примеры аллергенов, роль которых в развитии истинно аллергического анафилактического шока доказана.

Аллергены, роль которых в развитии истинно аллергического (IgE-зависимо-го) анафилактического шока доказана

Полные белковые антигены

1. Пищевые — яйца, коровье молоко, орехи, ракообразные, моллюски, бобовые
2. Яды — пчелы, осы и др.
3. Вакцины — коревая, гриппозная, столбнячная
4. Гормоны — **инсулин**, кортикотропин, тиротропин
5. Антисыворотки — лошадиная, антитимоцитарная, антилимфоцитарный глобулин, против **ядов**

6. Ферменты — стрептокиназа, хемопапаины

7. Латекс — хирургические перчатки, эндотрахеальные трубки

8. Аллергенные экстракты — домашняя пыль, перхоть животных, пыльца трав

Гаттены

1. Антибиотики — пенициллин, цефалоспорины, мышечные релаксанты

2. Витамины — тиамин

3. Цитостатики — цисплатин, циклофосфамид, цитозин арабинозид

4. Опиаты

Полисахариды

1. Декстран

2. Железосодержащий декстран

3. Полигемин

Связывание специфического аллергена с IgE формирует сигнал, передающийся через FcεRI и включающий биохимический механизм активации мембранных фосфолипидов с продукцией инозитол-трифосфата и диацил-глицерола, активации фосфокиназы с последующим фосфорилированием различных цитоплазматических белков, изменяющих соотношение цАМФ и цГМФ, что приводит к увеличению содержания цитозольного Ca²⁺. В результате описанных изменений гранулы базофилов обоих типов перемещаются к поверхности клеток, мембраны гранул и мембрана клеток сливаются и содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство, т. е. на этом этапе наступает дегрануляция содержащихся в гранулах так называемых преформированных биологически активных веществ, обладающих провоспалительными свойствами. Главным из них является гистамин, который вызывает расширение сосудов, увеличение сосудистой проницаемости с выходом плазмы из сосудистого русла в ткани и развитием отека, спазма бронхов, гиперсекреции слизи в бронхах и соляной кислоты в желудке, усиление перистальтики кишок, усиление активности парасимпатической нервной системы. Кроме того, под влиянием гистамина усиливается экспрессия адгезивных молекул, в частности Р-селектина, на поверхности эндотелиальных клеток.

Из числа других преформированных факторов, находящихся в гранулах базофилов обоих типов, следует назвать триптазы, химазы, карбоксипептидазу А, гепарин, хемотаксические факторы. Имеются данные, что в гранулах тканевых базофилов (тучных клеток) и базофи-

лов крови в качестве преформированных факторов могут находиться опухольнекротизирующий фактор и ИЛ-4.

После выброса преформированных факторов, активированные тканевые базофилы и базофилы крови начинают синтезировать и высвобождать новые факторы, к которым относятся, прежде всего, продукты, происходящие из мембранных фосфолипидов (простагландины, лейкотриены и тромбоцитаактивирующий фактор), а также большое количество различных цитокинов — ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-6 и др.

Следует помнить, что в патогенезе анафилактического шока принимают участие биологически активные вещества, выделяемые и другими клетками иммунной системы (табл. 45).

Таблица 45. Клетки и их медиаторы, принимающие участие в патогенезе анафилактического шока

Клетки	Медиаторы
Моноциты-макрофаги	ИЛ-1, лейкотриен В ₄ , свободные радикалы, ИЛ-6; опухольнекротизирующий фактор-альфа
В-лимфоциты, плазматические клетки	Тромбоцитаактивирующий фактор, серотонин, свободные радикалы
Тканевые базофилы (тучные клетки) и базофилы периферической крови	Гистамин, триптазы-химазы, карбоксипептидаза А, гепарин, лейкотриен С ₄ , простагландин G ₂ , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3, ИЛ-10, ИЛ-6, тромбоцитаактивирующий фактор, опухольнекротизирующий фактор-альфа
Нейтрофилы	Эластаза, лейкотриен В ₄ , миелопероксидаза
Эозинофилы	Тромбоцитаактивирующий фактор, лейкотриен С ₄ , эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, главный основной белок эозинофилов

Что касается независимой от IgE дегрануляции тучных клеток (псевдоаллергический механизм), то в ее реализации, как известно, принимают участие самые разнообразные факторы. Ниже суммированы факторы, приводящие к активации базофилов обоих типов.

Факторы, индуцирующие механизмы активации базофилов обоих типов

I. IgE-Зависимые (истинно аллергические) факторы

Связывание специфического аллергена с IgE на поверхности тучных клеток и базофилов с последующей передачей активационного сигнала внутрь клетки через рецептор высокой аффинности к Fc-фрагменту IgE (FcεR1).

II. Независимые от IgE (псевдоаллергические) факторы

1. Продукты комплемента — C3a, C5a
2. Хемокины — MCP-1, MIP-1A, RANTES, ИЛ-8
3. Интерлейкины — ИЛ-3, ГМ-КСФ

4. Лекарственные препараты — опиаты, **цитостатики**, аспирин, нестероидные противовоспалительные, радиоcontrastные вещества, миорелаксанты
5. Аутоантитела к IgE
6. Аутоантитела к FcεRI
7. Физические факторы
8. Холод, ультрафиолетовое облучение, физическая нагрузка

33.3. КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Клинически анафилактический шок (АШ) характеризуется быстро развивающимися генерализованными реакциями, включающими зуд, крапивницу, ангионевротический отек (особенно отек гортани), артериальную гипотензию, свистящее дыхание и бронхоспазм, тошноту, рвоту, боль в животе, понос, сокращения матки и/или нарушения функции сердца, включая аритмию. Такие клинические проявления могут быть моносимптомными или в различных комбинациях и обычно развиваются сразу же после воздействия раздражителя. Однако, следует помнить о возможности возникновения признаков и симптомов АШ спустя 30—60 мин. после воздействия, а в некоторых случаях — более чем через час. Проявления АШ могут быть затяжными и по-разному реагируют на лечение. Иногда течение АШ имеет двухфазный характер. При такой ситуации ранние симптомы либо спонтанно, либо после лечения исчезают, однако могут вновь появиться несколько часов спустя. Обычно тяжесть АШ зависит от дозы раздражителя, однако описаны случаи развития тяжелых реакций после воздействия ничтожных количеств аллергена у высоко чувствительных людей (анафилактикоидные реакции зависят от системного воздействия провоцирующих агентов, количество которых при этом значительно большее, чем то, которое способно вызвать анафилаксию).

Для определения природы клинической картины, проведения дифференциальной диагностики и идентификации специфической причины АШ чрезвычайно важен правильно собранный анамнез.

С самого начала контакта с больным необходимо решить по крайней мере два вопроса:

- 1) обусловлена ли клиническая картина именно анафилактической реакцией или какой-то другой?
- 2) существует ли причинно-следственная взаимосвязь между реакцией и идентифицируемым агентом?

Поскольку большинство анафилактических реакций возникает сразу же после контакта с аллергеном, анамнез должен концентрироваться на установлении возможных причинных агентов, воздействовавших на больного непосредственно перед реакцией. Может оказаться

полезной информация от членов семьи, друзей, других лиц, что особенно важно в случае потери сознания больным при реакции. Важна информация от медицинского персонала, лечившего больного, включая документацию явных клинических проявлений реакции, дыхания, пульса и температуры, проводимого лечения и ответа на него. Необходимо обращать внимание на каждый эпизод анафилаксии у больных с рецидивами.

Анафилактические реакции могут варьировать от умеренных до тяжелых. Обычно они появляются спустя несколько минут после воздействия причинного агента и прогрессируют взрывоподобно. Как правило, к первичным признакам относятся чувство надвигающего рока, генерализированного тепла или прилива крови к лицу со звоном в ушах или зудом кожи, особенно ладоней рук и/или подошв, а также губ и области половых органов. Жалобы на комок, напряженность в горле, хриплый голос или затруднения при глотании, дыхательный стрidor, сжатие в груди. Свистящее или сокращенное дыхание должны насторожить медперсонал относительно возможного наличия критического состояния больного, требующего немедленного оказания неотложной помощи для лечения АШ.

К другим проявлениям анафилаксии (анафилактоидной реакции), которые требуют немедленной диагностики и соответствующего лечения, относятся кардиоваскулярные симптомы (головокружение, обморочное состояние и сильное сердцебиение), абдоминальные симптомы (вздутие живота, тошнота, рвота и тенезмы), симптомы верхних дыхательных путей (заложенность носа, ринорея и чихание).

Известно, что по частоте смертельных исходов при АШ на первом месте (74%) стоят респираторные причины, а на втором (24%) — сердечно-сосудистые.

При осмотре больного необходимо обратить внимание на следующие признаки: покраснение лица, крапивницу, опухание губ, небного язычка, языка или других областей, свистящее дыхание на выдохе и/или стрidor на вдохе, цианоз и артериальную гипотензию. Особенно важным для врача является немедленная оценка состояния сердечной и дыхательной систем на предмет выявления обструкции дыхательных путей, бронхоспазма или шока.

При лабораторном обследовании специфические IgE — антитела на подозреваемый аллерген можно выявить с помощью кожных тестов и/или иммунологических проб. Кожное тестирование является методом выбора в случаях АШ на яд от укусов насекомых или пенициллин (анафилактоидные реакции, по определению, возникают независимо от IgE антител, поэтому не могут быть выявлены с помощью кожных тестов или иммунологических проб).

Лабораторные исследования могут помочь поставить диагноз анафилаксии или отличить ее от других заболеваний (конечно, если на это есть время). При подозрении на карциноидный синдром или феохромоцитому необходимо проверить уровень серотонина крови (5-гидрокситриптамин), 5-оксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) мочи, катехоламинов. Если больной наблюдается вскоре после появления анафилаксии, необходимо определить содержание гистамина в плазме крови и моче (или метаболитов гистамина) либо триптазу сыворотки. Уровень гистамина в плазме крови достигает максимума на 10—15 мин и возвращается к исходному уровню через 30—60 мин. В моче гистамин и его метаболиты остаются повышенными в течение более длительного времени и их измерение может быть более информативным.

В последние годы для подтверждения анафилаксии используется *метод определения уровня бета-триптазы*.

Бета-триптаза — это нейтральная протеаза, хранящаяся в секреторных гранулах тканевых базофилов (тучных клеток) человека и выделяемая ими при дегрануляции. В нормальной крови бета-триптаза не определяется (< 1 нг/мл). Повышенные уровни бета-триптазы в крови показывают, что происходит активация тканевых базофилов с выделением медиатора либо под влиянием IgE (и тогда это анафилаксия), либо под влиянием либераторов (и тогда это анафилактоидная реакция). Чем тяжелее клинически протекает реакция, тем больше вероятность, что уровень бета-триптазы сыворотки возрастет.

Триптаза сыворотки не повышается при некоторых анафилактоидных реакциях, не сопровождающихся активацией тканевых базофилов (например, при активации комплемента). Уровень бета-триптазы сыворотки достигает пика через 1—2 ч после начала анафилаксии, а затем снижается с периодом полураспада около 2 ч. Повышенный уровень бета-триптазы можно использовать для дифференциации анафилаксии от других явлений с подобными клиническими характеристиками, особенно при наличии артериальной гипотензии. Наиболее информативным является определение уровня триптазы сыворотки через 1—1,5 ч после появления симптомов, но, в зависимости от максимального уровня триптазы, повышенное количество ее иногда выявляется через 6—12 ч после эпизода.

Каждое учреждение, работающее с препаратами, из-за которых может развиваться анафилактическая реакция (прежде всего, лекарственная аллергия) должно иметь в своем распоряжении следующее оборудование и медикаменты для оказания помощи:

1. Стетоскоп и сфигмоманометр;
2. Турникеты, шприцы, иглы для подкожных и внутривенных вливаний;

3. Раствор адреналина гидрохлорида 0,1%;
4. Кислород и оборудование для его подачи;
5. Растворы для внутривенных вливаний и соответствующее оборудование;
6. Оральные воздуховоды;
7. Дифенгидрамин (димедрол);
8. Бронхолитические средства для введения внутривенно или путем ингаляции;
9. Кортикостероиды для внутривенного введения;
10. Сосудосуживающие средства.
11. Средства для поддержания сердечной деятельности.

Принято считать, что правильное применение вышеперечисленного оборудования и лекарственных средств профессионально обученным персоналом обеспечит эффективное первичное лечение в большинстве (если не во всех) случаях острых анафилактических реакций, возникающих в лечебных учреждениях.

Рекомендуется следующая стратегия лечения при АШ, которая в случае необходимости может быть модифицирована:

1. Диагностировать наличие или подозрение на наличие АШ;
2. Положить больного в горизонтальное положение и приподнять нижние конечности;
3. Часто проверять параметры жизненно важных функций (каждые 2—5 мин) и оставаться с больным;
4. Вводить 0,1% раствор адреналина гидрохлорида: взрослым — 0,01мл/кг до максимальной дозы 0,2—0,5мл каждые 10—15 мин при необходимости; детям — 0,01 мл/кг до максимальной дозы 0,2—0,5 мл подкожно или внутримышечно, а если необходимо — повторять каждые 15 мин, вплоть до двух доз. Адреналин, являясь активатором альфа- и бета-адренергических рецепторов, остается первым препаратом выбора при лечении АШ. Воздействие адреналина на альфа-адренорецепторы способствует сужению сосудов и снижению проницаемости мембраны капилляров. В свою очередь, влияя на бета-адренорецепторы, адреналин устраняет спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей. Кроме того, повышая уровень циклического АМФ в клетках, адреналин тем самым подавляет процесс дегрануляции тканевых базофилов (тучных клеток);
5. Давать кислород — обычно 8—10 л/мин; более низкие концентрации могут быть достаточными у больных с хроническим обструктивным поражением легких;
6. Поддерживать свободную проходимость дыхательных путей;
7. Вводить антигистаминные препараты: 25—50 мг дифенгидрамина (димедрола) (детям — 1—2 мг/кг), обычно парентерально;

8. Если АШ развился после инъекции лекарственного препарата, ввести 0,15—0,3 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в место предыдущей инъекции, чтобы ингибировать дальнейшую абсорбцию введенного препарата;

9. При наличии неуправляемой артериальной гипотензии или персистенции бронхоспазма при оказании помощи в амбулаторных условиях больного необходимо госпитализировать;

10. В случае артериальной гипотензии внутривенно вводить восполняющие растворы, применять сосудосуживающие средства;

11. При лечении бронхоспазма предпочтительно применять бета2-агонист с интервалами или непрерывно; возможно применение эуфиллина внутримышечно (24% раствор 1—2 мл) либо внутривенно медленно (2,4% раствор — 10 мл);

12. Ввести 5мг/кг гидрокортизона (или около 250 мг) внутривенно (в умеренно выраженных случаях можно дать 20 мг преднизолона орально). Основная цель — снизить риск рецидива или продления анафилактической реакции. При необходимости эти дозы можно повторять каждые 6 ч;

13. В рефрактерных случаях, не реагирующих на адреналин, например, из-за того, что больной получал бета-адреноблокатор, рекомендуют ввести внутривенно разово 1 мг глюкагона; при необходимости можно вводить непрерывно 1—5 мг глюкагона в час;

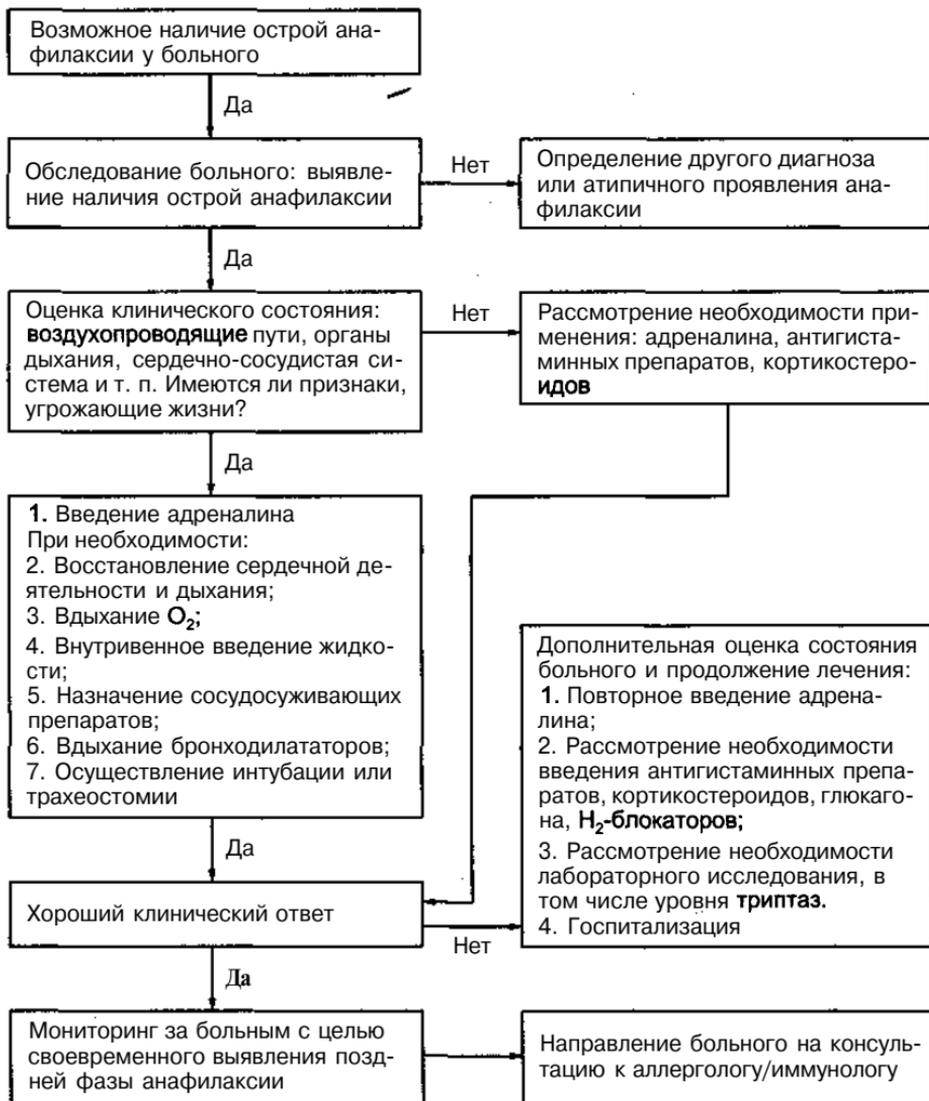
14. Больным, получающим бета-адреноблокатор и не реагирующим на адреналин, глюкагон, внутривенные жидкости и другую терапию, иногда назначают изопроterenол (бета-агонист с характеристиками не альфа-агониста). Следует учитывать, что изопроterenол хоть и способен преодолеть снижение сократительной способности миокарда, вызванной бета-адреноблокаторами, однако он может усилить артериальную гипотензию, вызвав периферическую вазодилатацию, а также обусловить развитие аритмии сердца и инфаркта миокарда. В связи с этим необходим контроль за деятельностью сердца;

15. Медицинские учреждения, в которых возможно развитие у больных АШ, должны проводить периодические учебные занятия медицинского персонала по диагностике и лечению этого состояния;

В некоторых странах работники здравоохранения, обслуживающие общеобразовательные школы, в качестве одной из своих задач проводят специальные образовательные программы по предупреждению и лечению АШ, предназначенные для подготовки учителей, обслуживающего персонала, а также работников пищеблоков. Более того, они обязаны выдавать школьникам из групп риска памятки для личного пользования с предполагаемой тактикой поведения.

На схеме 18 представлен рекомендуемый алгоритм лечения анафи-

Алгоритм лечения при острой анафилаксии



лактоического шока (Nicklas et al, 1998. — J. Allergy Clin. Immunol., 1998, v. 101, № 6, p. 2).

Чрезвычайно важно как можно быстрее по клинической картине поставить (или хотя бы предположить) диагноз АШ. Как правило, динамика симптомов следующая:

1. У больного вначале возникает эритема или зуд, прогрессирующие к крапивнице и ангионевротическому отеку, сопровождающиеся чувством н?двигающейся смерти;

2. Затем присоединяются жалобы на головокружение или обморочное состояние с артериальной гипотензией или без нее;

3. И/или желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, рвоту, тенезмы и понос.

Обструкция верхних отделов дыхательных путей может проявиться хрипотой, дисфонией или затрудненным дыханием; нижних отделов — стридором и напряженностью грудной клетки. Кроме того, часто наблюдается зуд в носу, глазах, небе. В некоторых случаях первым признаком анафилаксии может быть потеря сознания или даже конвульсии.

При выявлении признаков АШ необходимо оценить состояние верхних и нижних отделов дыхательных путей (отек, стридор, одышка, апноэ), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия или обморок), желудочно-кишечного тракта (рвота и понос), а также состояние сознания.

Проявления острой системной анафилаксии могут быть весьма разнообразными. Например, анафилаксия может проявиться в виде необъяснимого синкопе, острого сердечного приступа или внезапной смерти, а также крапивницы, ангионевротического отека, одышки, стридора, желудочно-кишечных расстройств или артериальной гипотензии. Дифференциальную диагностику АШ следует проводить с острой крапивницей, ангионевротическим отеком, бронхиальной астмой, синдромом гипервентиляции или приступом паники, вазовагальным кризом, ишемической болезнью сердца, аритмией сердца, карциноидным синдромом и мастоцитозом.

Следует постоянно помнить, что у больного с острой системной анафилаксией угрожающие жизни симптомы могут развиваться в течение нескольких минут после начала реакции. К ним относятся: стридор, нарушение дыхания, свистящее дыхание, артериальная гипотензия, аритмия сердца, потеря сознания и шок. Таким больным требуются немедленная помощь и лечение, (прежде всего введение адреналина, антигистаминных препаратов и кортикостероидов).

Если течение анафилаксии принимает угрожающий жизни характер, кроме немедленного введения адреналина, возникает необходимость в других срочных мерах по поддержанию работы сердца, состояния дыхательных путей. В случае нарушения деятельности сердца или дыхания необходимо их восстановление. Может понадобиться дыхательный аппарат или трахеотомия для поддержания дыхания. Больному

следует дать кислород. При артериальной гипотензии необходимо дать больному сосудосуживающие препараты и ввести внутривенно большое количество жидкости, чтобы компенсировать периферическую вазодилатацию и потерю внутрисосудистой жидкости. Бронхоспазм снимают с помощью ингаляционных бронходилататоров и эуфиллина.

Больным с угрожающим жизни АШ, слабо реагирующим на первичные дозы адреналина, нужны более частые или большие дозы. Если больной не реагирует на несколько доз подкожных введений адреналина, можно прибегнуть к внутривенному его введению (из расчета 0,5 мл 0,1% раствора в 100—200 мл изотонического раствора натрия хлорида). У больных, которым вводят внутривенно адреналин, необходим контроль за работой сердца, дыханием и артериальным давлением.

При лечении больных с АШ необходимо ответить на вопрос, имеется ли хороший клинический ответ, т. е. разрешение реакции. В случае же частичного излечения или подозрения на бифазную анафилактическую реакцию нужен постоянный контроль. Антигистаминные препараты могут быть эффективными при анафилаксии, особенно при таких ее симптомах, как крапивница, ангионевротический отек или в обоих случаях. H_2 -блокатор, применяемый с H_1 -блокатором, можно использовать при артериальной гипотензии, устойчивой к адреналину. Кортикостероиды (например 200 мг гидрокортизона внутривенно) могут снизить риск рецидива или затяжной анафилаксии.

Больные с анафилаксией не всегда могут адекватно реагировать на разовую инъекцию адреналина, который характеризуется быстрым началом, но короткой длительностью действия. В то же время, выделение медиаторов из эффекторных клеток (например, базофилов обоих типов) может быть пролонгированным, вызывая бифазную или затяжную анафилактическую реакцию. Поэтому больные, получающие адреналин для лечения АШ, могут поправиться недостаточно, или поправляются, а затем их состояние опять ухудшается. Могут потребоваться дополнительные дозы адреналина, в том числе для внутривенного введения.

Больные, получающие бета-адреноблокаторы и не реагирующие на адреналин и на восполнение жидкости, могут среагировать на глюкагон. Больные, получающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-И), подвергаются большому риску появления анафилаксии. Были сообщения о больном, получавшем АПФ-ингибитор, который, не среагировав на адреналин, среагировал на введение ангиотензинамида.

Больные с сильными проявлениями анафилаксии при поражении верхних и/или нижних отделов дыхательных путей могут среагиро-

вать на вдыхаемые бета-агонисты. Аэрозольные бета-агонисты особенно эффективны в тех случаях, когда анафилаксия связана с бронхоспазмом и не реагирует на адреналин.

Если больной не реагирует адекватно на адреналин, необходимо его госпитализировать и провести мероприятия по спасению жизни.

Больные с явлениями АШ могут подвергаться риску появления запоздалых реакций. Поэтому желательно их наблюдение и мониторинг в медицинском учреждении (некоторые авторы настаивают на обязательной госпитализации всех больных, даже с подозрением на анафилаксию).

После первичного лечения по поводу острых проявлений анафилактической реакции больной должен находиться под тщательным контролем из-за возможности рецидива. Под контролем больного подразумевается полное обследование его состояния и составление плана длительного лечения. Аллерголог/иммунолог должен оценить детальную клиническую картину, координировать лабораторные и аллергологические исследования, определять риск и эффективность терапевтических мероприятий и давать советы больному по мерам предосторожности.

Больные должны находится под наблюдением аллерголога/иммунолога во всех тех случаях, когда:

1. Диагноз сомнителен или неполон;
2. Симптомы рецидивируют или не поддаются контролю;
3. Необходима помощь при оценке действия назначенных лекарственных средств или побочных эффектов;
4. Нужна помощь в лечении или соблюдении указаний врача;
5. Нужна помощь при кожном тестировании, проведении IgE-опосредованных реакций или идентификации аллергических триггеров;
6. Больной является кандидатом на специфическую иммунотерапию;
7. Больной нуждается в ежедневных препаратах для профилактики;
8. Больной нуждается в интенсивном обучении мерам предосторожности или лечению;
9. Необходима помощь по соблюдению режима и схемы лечения;
10. Необходима помощь по новой терапии;
11. Не достигнута цель лечения;
12. Анафилаксия осложняется другим патологическим состоянием;
13. Анафилаксия осложняется психологическими факторами;
14. Больной просит о консультации.

Чрезвычайно важной проблемой является судьба больных, в анамнезе у которых были те или иные симптомы анафилактической реакции. На схеме 19 приведен рекомендованный алгоритм первичной

Алгоритм первичной оценки больного с анафилаксией в анамнезе



оценки больного с анафилаксией в анамнезе. Тщательное и полное изучение анамнеза болезни людей, знающих или предполагающих, что у них была анафилактическая реакция, может выявить такие ее симп-

томы, как крапивница, ангионевротический отек, прилив крови к лицу, зуд, обструкция верхних или нижних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечные симптомы, обморок, артериальная гипотензия, головокружение.

Прежде всего таких больных следует направить на консультацию к аллергологу/иммунологу.

При опросе больного в плане дифференциальной диагностики необходимо помнить о состояниях, которые могут иметь сходную с анафилаксией клиническую картину. К ним относятся:

1. **Нейрокардиогенный обморок;**
2. Синдромы, которые могут быть связаны с приливами крови (например, метастатический карциноид);
3. Синдромы, возникающие после приема пищи;
4. Системный мастоцитоз;
5. Нарушения психики в виде приступов паники или синдром нарушения функции голосовых связок;
6. Ангионевротический отек (например, наследственная его форма);
7. Другие виды шока (например, кардиогенный);
8. Другие кардиоваскулярные или респираторные симптомы.

При детальном и полном опросе можно предположить специфическую причину анафилаксии: укол или укус насекомых, пищевые продукты, лекарственные препараты (например, пенициллин), аллергенные вакцины, биопрепараты (например, инсулин), вакцины (например, на основе яиц), тест-диагностические материалы (например, радио-контрастные), латекс, семенная жидкость или физическая нагрузка. При подтверждении и идентификации причины анафилаксии полезными могут также оказаться дневники больных, ведение которых для таких больных можно считать обязательным.

Кожное тестирование, определение *in vitro* специфических IgE антител и/или провокационные тесты могут быть полезны при выяснении причины анафилаксии.

Однако в некоторых случаях клиницист может принять решение продолжить лечение на основании лишь данных болезни и физического обследования, без применения указанных выше методов выявления специфических причин анафилаксии.

Например, клинический анамнез анафилаксии на специфический агент может быть настолько явным (выраженным), что тестирование не нужно (или опасно). И наоборот, проявление анафилаксии могут быть умеренными или слабовыраженными, и тогда лечение можно продолжить и без тестирования. При возможности легко и безопасно завершить профилактику тестирование может не понадобиться.

Иногда может отсутствовать возможность проведения тестирования реагентами на подозреваемый аллерген или возникает сомнение в точности теста. Кроме того, у больных анафилаксией провокационные тесты (и в меньшей степени кожные тесты) могут быть опасными.

Кожная проба более чувствительна, чем тестирование *in vitro* и является диагностической процедурой выбора при определении наиболее вероятных причин анафилаксии (например, пенициллин, укусы насекомых и пища). Для получения достоверных данных относительно причинных агентов анафилаксии важно использовать правильную методику кожного тестирования. По возможности следует использовать стандартизованные аллергенные экстракты. Если экстракт для кожного тестирования не стандартизован, клиническая информативность результатов может быть неточной. Кожные пробы должны проводиться под контролем врача, имеющего большой опыт в выполнении данной процедуры при наличии соответствующего оборудования по оказанию неотложной помощи и медикаментов.

Точность *тестирования in vitro* зависит от надежности метода, способности интерпретировать результаты и наличия стандартизованных аллергенов для тестирования.

Если тесты на специфические IgE антитела (т. е. кожная проба, пробы *in vitro* или обе пробы) не позволяют с полной уверенностью судить о причине анафилаксии, можно рассмотреть вариант проведения провокационных проб с предполагаемым агентом. Провокационные пробы с подозрительными агентами должны осторожно выполнять люди опытные, умеющие это делать и являющиеся экспертами в их **проведении**.

На этой стадии обследования больного очень важно рассмотрение других пусковых факторов и диагнозов. Необходимо учитывать историю болезни и результаты исследований. Нужно провести дальнейшее тестирование на специфические IgE антитела. К лабораторным исследованиям, которые можно для этого использовать, относятся определение уровня триптазы сыворотки крови, а также 5-гидроксииндолацетовой кислоты мочи, метилгистамина и катехоламинов.

Идиопатическая анафилаксия является диагнозом исключения, который можно поставить только после рассмотрения других причин анафилаксии и проведения дифференциальной диагностики.

Если доказано наличие причинного фактора анафилаксии (например, пища, медикаменты или укус насекомого), необходимо обучить больных, как обращаться с теми агентами, которые в будущем могут вызвать рискованные реакции и как принимать меры предосторожности для их предотвращения.

Больные с анафилактическими реакциями на пищевые препараты должны обучиться тому, как прочитывать маркировочные этикетки с указанием ингредиентов пищи, чтобы идентифицировать продукты, которые им следует избегать. Больных с анафилаксией на лекарственные препараты необходимо информировать обо всех перекрестно реагирующих препаратах, которых следует избегать. Больным с анафилактической реакцией на укусы насекомых необходимо придерживаться мер предосторожности, чтобы снизить риск укуса. Если анафилаксия вызывается воздействием неблагоприятных факторов, и больные находятся вне досягаемости медицинского учреждения, они должны иметь при себе адреналин для самостоятельного введения, а также желательны антигистаминные средства и глюкокортикостероиды, которые можно использовать в дополнение к адреналину. Больным также можно рекомендовать иметь при себе идентификационные карты или браслеты с указанием склонности к анафилаксии и ее причинного агента. Следует помнить, что у больных, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или бета-блокаторы, повышен риск развития анафилактических реакций.

Анафилактический шок — это состояние, потенциально угрожающее жизни, рецидив которого необходимо предупреждать всеми возможными мерами. В этом плане большое значение имеет сотрудничество аллерголога/иммунолога и самого больного.

Активное вовлечение аллерголога-иммунолога в идентификацию причинного агента, обучение больного мерам предосторожности, обеспечение неотложного лечения, возможная специфическая иммунотерапия или десенсибилизация могли бы снизить заболеваемость и смертность от анафилаксии.

При первом подозрении на анафилаксию или анафилактоидные реакции следует настойчиво рекомендовать больному как можно быстрее проконсультироваться у аллерголога-иммунолога. Анафилактоидные реакции можно заподозрить при возникновении у больного впервые одного или нескольких симптомов: крапивницы, покраснения кожи, зуда и ангионевротического отека, сосудистого коллапса, затрудненного дыхания, желудочно-кишечных симптомов и нарушения работы сердца, быстро развивающихся после воздействия пускового агента. Роль аллерголога-иммунолога особенно важна в том случае, когда триггерный агент неизвестен.

Очень важно выявить причинные агенты, которыми могут быть:

1. Лекарственные средства, включая антибиотики, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, местные и общие анестетики, инсулин, протамин и прогестерон;

2. Вакцины, особенно на основе яиц;
3. Компоненты крови или биологические жидкости (например, гамма-глобулин или семенная жидкость);
4. Диагностический тестирующий материал (например, рентгеноконтрастные вещества);
5. Продукты питания;
6. Укусы насекомых;
7. Латекс;
8. Аллергенные экстракты.

К другим триггерам, менее доступным для идентификации, относятся физическая нагрузка, холодовой и солнечный свет. Как только определен причинный фактор с помощью анамнеза и соответствующего тестирования, аллерголог-иммунолог должен обучить больного мерам предосторожности, способам неотложного лечения, а также ознакомить с преимуществами профилактического применения специфической иммунотерапии.

33.4. АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ВВЕДЕНИЕ АЛЛЕРГЕННЫХ ЭКСТРАКТОВ ПРИ КОЖНОМ ТЕСТИРОВАНИИ И ПРОВЕДЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Существует мнение, согласно которому чаще всего анафилактические реакции развиваются при лекарственной аллергии и при аллергии на пищевые продукты.

Что касается риска смертельных исходов анафилаксии после введения аллергенных экстрактов при проведении специфической иммунотерапии, то он очень низкий; риск таких реакций после кожного тестирования на аллергию еще ниже.

Подсчитано, что в США делается 7—10 млн инъекций аллергенных экстрактов в год. Это значит, что количество людей, получающих специфическую иммунотерапию или подвергающихся кожному тестированию, в этой стране очень велико. В специальных обзорах указано, что в США с 1945 г. по 1984 г. было зарегистрировано 6 случаев смерти от анафилаксии при кожном тестировании и 24 при проведении специфической иммунотерапии. С 1985 г. по 1989 г. эти же цифры составили соответственно 0 и 17 случаев.

Отсутствие стандартизации аллергенных экстрактов — одна из возможных причин анафилактических реакций.

Нестандартизованные аллергенные экстракты обычно снабжены этикеткой с указанием или содержания протеина на миллилитр (PNU), или массы на единицу объема. Ни одна из этих этикеток с показателя-

ми концентрации не связана с биологической потенцией (аллергенностью) экстракта. Поэтому безопасная и эффективная доза одной серии нестандартизованного аллергена не может быть приравнена к другой серии того же самого нестандартизованного продукта. Более того, разные изготовители аллергенных экстрактов используют различное сырье или технологию для их производства, а маркируют экстракты одинаково. Таким образом, существует возможность усиления системных реакций, например, при использовании новой серии экстракта или при перенесении процедуры иммунотерапии из одного медицинского учреждения в другое без повторной проверки чувствительности больного с учетом аллергенных материалов, которые будут использованы при последующей иммунотерапии. Считается, что существует меньший риск неблагоприятных реакций при стандартизованных аллергиях из-за большей предсказуемости их потенции.

К факторам риска развития системных реакций при специфической иммунотерапии относятся:

1. Нестабильная глюкокортикостероидзависимая бронхиальная астма;
2. Высокий уровень аллергической реактивности, выявленный диагностическими тестами;
3. Наличие в анамнезе системных реакций на аллергенную иммунотерапию;
4. Использование новой ампулы аллергенного экстракта;
5. Наличие астматических синдромов непосредственно перед инъекцией аллергенного экстракта;
6. Сопутствующее лечение бета-адреноблокаторами;
7. Экстракты пыльцы, которые могут особенно проявиться в периоды наибольшего воздействия окружающей среды с аэроаллергенами;
8. Быстрое увеличение дозы аллергенного экстракта при высокой степени чувствительности больного (см. п. 1,2).

Кроме того, считается, что больные с выраженными симптомами аллергии, лихорадкой или инфекцией верхних дыхательных путей на время приема аллергенных экстрактов также могут подвергаться повышенному риску развития анафилактических реакций.

Чтобы свести к минимуму риск развития системных реакций при кожном тестировании и специфической иммунотерапии у больных со склонностью к анафилактическим реакциям, рекомендуется предпринимать следующие меры.

1. Тщательно взвешивать необходимость кожной пробы. Если такое тестирование показано, нужно провести его вначале прик-тестом, а затем внутрикожным методом.

2. Тщательно взвешивать аргументы, характеризующие преимущество и риск проведения специфической иммунотерапии. В этом смысле нужно особое внимание обращать на больных с более высоким риском развития анафилаксии.

3. Проводить специфическую иммунотерапию под руководством специально обученного врача и квалифицированного медицинского персонала с непосредственным доступом к оборудованию по оказанию неотложной помощи. Врач, проводящий иммунотерапию с применением инъекций, должен быть способным распознать ранние симптомы и признаки анафилаксии и оказать неотложную помощь, если это необходимо. Квалифицированный медицинский персонал должен находиться на месте, знать, как регулировать дозировку аллергенного экстракта, распознать и лечить системные реакции и быть способным восстанавливать деятельность сердца и дыхание.

4. Наблюдать за больным, получившим инъекцию аллергенного экстракта, не менее чем 20 мин после нее, с осмотром места укола до ухода от врача. Больных осматривают перед следующей инъекцией аллергена на предмет выявления реакций или системных симптомов, возникающих через 20—30 мин после инъекции. Для большей эффективности следует проинструктировать больного.

5. Точно определять интервал между инъекциями аллергенного экстракта с учетом снижения его дозировки, если это происходит позже времени, определенного схемой между инъекциями.

6. Регулировать дозировку аллергенного экстракта при появлении симптомов анафилаксии.

7. Регулировать дозу экстракта при развитии интенсивных локальных реакций.

8. Использовать более низкие концентрации первичных аллергенных экстрактов у отдельных больных с повышенной чувствительностью, выявленной при сборе анамнеза и/или проведения кожных проб на специфические IgE антитела.

9. Обследовать больного с учетом общего медицинского состояния на период инъекции (например, инфекция верхних дыхательных путей или обострение бронхиальной астмы).

10. Проводить мероприятия во избежание канцелярских ошибок и ошибок по уходу за больным.

Лечение при анафилаксии, вызванной введением аллергенных экстрактов, в основном такое же, как и обусловленной другими агентами.

Еще раз подчеркнем, что особое внимание следует обратить на больных с анафилаксией, принимающих бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Имеются данные о том,

что у больных, получающих указанные препараты, риск развития анафилактических реакций увеличивается в 6 раз; кроме того, возможно развитие рецидивирующей анафилаксии. Такие больные должны находиться под длительным наблюдением из-за возможного позднего начала анафилактических реакций.

33.5. АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Известно, что белки, входящие в состав многих пищевых продуктов и приправ, вызывают развитие аллергии и, как следствие, могут быть причиной анафилактических реакций. Самое большое количество анафилактических реакций отмечается на арахис и другие бобовые, орехи, рыбу, крабы, устрицы, молоко и яйца, особенно у детей. Не следует считать, что в случае реакции на один вид пищи обязательно возникнет такая же реакция и на другой. Перекрестная реактивность может быть большей между продуктами и растениями, казалось бы совсем несвязанными между собой (крестовник луговой и дыни, латекс и бананы), чем между продуктами явно одного семейства (бобовые, арахис и горох). Чувствительность к латексу ассоциируется с многократной и различной пищевой чувствительностью.

Как и в других случаях, важное значение для диагностики имеет подробно собранный анамнез у больных, перенесших угрожающую жизни анафилактическую реакцию, которая, возможно, была вызвана пищей. Анамнез может быть недвусмысленным как, например, в тех случаях, когда вскоре после съеденного продукта возникают симптомы анафилаксии. У высокочувствительных больных анафилактический шок может развиваться даже при вдыхании пищевых аллергенов; однако у большинства больных с анафилаксией пищевые продукты, вызвавшие реакцию, сразу могут быть и не идентифицированы. Если анафилаксия повторяется и подозревается наличие пищевой аллергии, может стать необходимым составление списка ингредиентов пищи, потребляемой перед этими явлениями, с целью поиска общих составляющих.

Анафилактические реакции на пищевые продукты, как правило, возникают сразу же после употребления пищи. Затем симптомы могут утихнуть и вновь появиться несколько часов спустя. Кроме того, возможно развитие бифазной анафилактической реакции.

Запоздалая или поздняя анафилактическая реакция на пищу наблюдается исключительно редко и может возникнуть, главным образом, из-за запоздалого опорожнения кишечника.

При подозрении на пищевую аллергию очень важно учитывать дополнительные факторы, повышающие возможность развития анафи-

лактических реакций, такие, например, как физическая нагрузка после употребления пищи. Высказано предположение, что употребление алкоголя также может повысить шанс возникновения анафилактических реакций на пищевые продукты у больных с пищевой аллергией.

С целью профилактики анафилактических реакций на пищевые продукты весьма важным является своевременное выявление у больного пищевой аллергии.

В настоящее время к наиболее информативным диагностическим тестам для выявления пищевой аллергии относятся *определение специфических IgE антител к пищевым аллергенам (in vitro или с помощью кожного теста)*, а также, *провокационные пробы на пищу*. Определение in vitro с помощью RAST или ELISA специфических IgE к пищевым аллергенам остается наиболее безопасной процедурой, которую можно применить при скрининге на пищевую аллергию.

Если проводится кожный тест, необходимо тщательно готовить используемый при этом аллергенный экстракт, особенно в тех случаях, когда стандартизованные пищевые аллергенные экстракты отсутствуют. Выполнять кожный тест должен опытный врач, в отделении, оснащенном соответствующим реанимационным оборудованием и медикаментами.

В тех случаях, когда анамнез и диагностическое тестирование дают недвусмысленный ответ, в провокационной пробе нет необходимости.

Если же не удастся выявить причину анафилактической реакции, а подозрение на пищевую аллергию остается, иногда приходится прибегать к проведению провокационной пробы на пищу, потому что идентификация пищевого аллергена может в будущем спасти жизнь больного.

Начинать проведение пробы рекомендуют с небольшого количества подозрительной пищи и немедленно прекратить провокацию при проявлении первых же симптомов аллергической реакции. Первой жалобой после провокации подозрительной пищей часто (но не всегда) является зуд тканей полости рта или тошнота. Необходимо учитывать, что даже незначительное количество пищевого аллергена может индуцировать развитие анафилактического шока.

Иногда провокационные пробы проводят с очень небольшим количеством пищи, взятым из одного какого-либо блюда, чтобы определить, была ли анафилактическая реакция связана с одним из компонентов этого конкретного блюда, или нет. Если провокационная проба проводится по отдельным продуктам, то начинать следует с наименее подозрительного продукта и постепенно переходить к более сильно подозрительным продуктам.

Чрезвычайно важным является обучение больного тому, как избе-

жать анафилактической реакции и что делать при случайном употреблении продуктов, которые могут ее вызвать.

Прежде всего, больных с пищевой аллергией следует научить правильно читать и интерпретировать маркировочные ярлыки на продуктах питания и советовать им спрашивать об пищевых ингредиентах в блюдах ресторанов.

Прием пищи в учебных заведениях представляет собой опасность для некоторых учащихся с пищевой аллергией. Если в анамнезе ребенка есть тяжелые реакции на определенные пищевые продукты, то об этом должен быть проинформирован школьный персонал.

При появлении первой аллергической реакции на пищу больным необходимо рекомендовать вести регистрацию реакций на разные виды продуктов. Больные, у которых в анамнезе была угрожающая жизни реакция на пищу, должны иметь при себе адреналин. Это касается и тех, у кого были какие-либо респираторные симптомы или снижение давления при реакции на пищу.

Если адреналин предписан больному, врач должен убедить его всегда иметь при себе. Необходимо постоянно напоминать больным детям и подросткам, за которых отвечают взрослые, о необходимости соблюдать режим и схему лечения. Если анафилактическая реакция, развившаяся у ребенка в учебном заведении настолько тяжела, что требуется адреналин, больного следует срочно госпитализировать.

Рекомендуется инструктировать больных о важном значении их сообщений о любой и всех анафилактических реакциях своему врачу как можно скорее после их появления. Если точная причина таких реакций неясна, обсуждение такой реакции с врачом в тот момент, когда она еще свежа в памяти больного, может помочь выявить специфическую пищу, ставшую причиной реакции.

Глава 34

ПОЛЛИНОЗ

Поллиноз — аллергическое заболевание, вызываемое пылью растений; клинически проявляется рино-конъюнктивальным синдромом (насморк, кашель, зуд глаз, слезоточивость), иногда сопровождается развитием бронхиальной астмы и другими симптомами. Является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний.

Первое официальное сообщение "О случае периодического поражения глаз и груди" было сделано Востоком (G. Bostock) в 1819 г. в

Лондонском медико-хирургическом обществе. Восток назвал это поражение "сенной лихорадкой" и связывал период его наиболее острых проявлений с периодом опыления растений и порой сенокоса, полагая, что причиной их служит сено и, возможно, цветочная пыльца.

Предлагались и другие названия этого заболевания — "летний катар", "травяная астма", "осенний катар" и др. В зарубежной литературе и по сей день пользуются термином "сенная лихорадка".

В 1872 г. Вимэн (M. Wyman) описал 181 случай "осеннего катара", полагая, что причиной его возникновения в США является амброзия. Вимэн сам страдал сезонным насморком и ставил опыты на себе. Он поднимался в горы и отмечал прекращение симптомов болезни. Затем вдыхал захваченную с собой пыльцу амброзии — тут же начинался приступ болезни.

Самые убедительные доказательства того, что пыльца растений является причиной сенной лихорадки, привел английский врач из Манчестера Блэкли (С. Н. Blackly) в 1873 г. Болея сенной лихорадкой, он вызывал у себя обострение насморка и конъюнктивита в зимнее время вдыханием или закладыванием за веко небольших количеств пыльцы злаков. Он также наносил на кожу легкие царапины и накладывал на них пыльцу. Через несколько минут после этого в местах нанесения некоторых видов пыльцы развивалось покраснение кожи, появлялся зуд, возникал волдырь, похожий на ожог крапивой. Блэкли установил зависимость между количеством пыльцы в воздухе и выраженностью симптомов болезни. Он разработал простой метод подсчета пылевых зерен, оседающих на липкую поверхность стекол, которые устанавливались в воздухе на разной высоте над землей. Многие из исследований Блэкли легло в основу современных методов изучения поллиноза (гравиметрический метод подсчета пылевых зерен в воздухе, метод специфической диагностики, провокационные пробы).

Первое сообщение о сенной лихорадке в России сделал Л. Силич (1889) на заседании общества русских врачей. Доклад назывался "О нервном насморке, летнем насморке, сенной лихорадке, Rhinitus vasomotoria". Он основывался не только на анализе литературы, но и на наблюдении конкретных случаев заболевания в Петербургской, Тверской и Нижегородской губерниях в летние месяцы. Силич подметил, что болезнь чаще наблюдается у нервных людей ("болезнь аристократов"), что теперь подтверждается известными фактами преимущественного заболевания среди работников умственного труда, жителей больших городов, т. е. среди людей, подверженных нервным перегрузкам. Само название доклада Силича показывает, что автор связывает заболевание с нервным фактором, сезонностью клинических проявле-

ний, отмечает вазомоторный (т. е. сосудистый) характер реакции со стороны слизистой оболочки носа, а причинным фактором считает разносимые ветром пыльцу трав и деревьев. Более точно определить причину и природу заболевания в то время сделать было трудно.

Лишь в 1906 г. Вольф-Эйснер (Wolff-Eisner) впервые высказал предположение о том, что сенная лихорадка человека подобна анафилаксии у экспериментальных животных и она может возникать вследствие повышенной чувствительности (сенсibilизации) к белку, содержащемуся в пыльце растений.

Позднее, в 1911 г. Нун (Noon) и Фримен (Freeman) своими работами подтвердили правильность исследований Блэкли, его выводов о причинной роли пыльцы растений и положили начало изучения сенной лихорадки с аллергологических позиций. С тех пор поллиноз начал интенсивно изучаться. Исследовалась пыльца растений: внешние признаки разных видов, способных вызывать сенсibilизацию, строение, выделялись вещества, обладающие антигенными свойствами (белки, липиды, углеводы, пигменты, полипептиды); изучались закономерности циркуляции пыльцы в воздухе, ее антигенные свойства, характер антител, которые организм вырабатывает для нейтрализации антигенов; разрабатывались методы специфической диагностики и лечения.

Как и многие другие аллергические заболевания, поллиноз в последние годы становится все более распространенным заболеванием. Одним из ведущих факторов, влияющих на увеличение заболеваемости поллинозом, является загрязнение окружающей среды, поэтому болеют им чаще городские жители.

Поллиноз характеризуется следующими особенностями (А. И. Поляк, И. А. Тимошевская, 1996):

1. Начинается, как правило, в молодом возрасте (8—20 лет);
2. Поллинозу подвержены люди с аллергической настроенностью организма. Как правило, в детском возрасте у них отмечается экссудативно-катаральный диатез, в более старшем возрасте — непереносимость некоторых пищевых продуктов. Выражается она периодическим появлением сыпи, нарушением функции желудка и кишок и т. д. Эти больные очень часто не переносят такие лекарственные средства, как новокаин, анальгин, аспирин, антибиотики пенициллинового ряда. Кроме того, у них почти всегда наблюдаются аллергические реакции в виде насморка, кожной сыпи, неприятных ощущений в области желудка при употреблении некоторых сортов меда, халвы, семян подсолнечника, дынь, арбузов;
3. Начало болезни совпадает с периодом цветения растений, к пыльце которых у больного имеется аллергия, и симптомы заболевания повторяются ежегодно в одн© и то же время;

4. При прекращении контакта с пылью, вызвавшей аллергические проявления, симптомы купируются;

5. Большую роль в развитии поллиноза играет наследственность.

Зная календарь цветения отдельных видов растений в каждом регионе и сопоставляя начало цветения тех или иных растений с началом заболевания, можно установить группу пыльцевых аллергенов, на которые реагирует больной.

Для каждого региона характерен свой календарь пыления растений. Для Украины в общих чертах он такой:

Весна (апрель — май) — пыление Деревьев (береза, ольха, орешник, дуб, ясень, клен, тополь, лещина, вяз, ива);

Лето (июнь — июль) — пыление злаков (тимофеевка, ежа, овсяница, лисохвост, костер, пырей, мятлик, райграс, кукуруза и др.), деревьев — липа;

Лето — осень (июль — сентябрь) — пыление сложноцветных (пыльнь, амброзия, одуванчик и др.), маревых (лебеда, конопля, цикламена).

В Украине одним из основных видов пыльцы, вызывающих поллиноз, является пыльца злаковых трав.

Из нескольких тысяч распространенных на Земле видов растений только около 50 продуцируют пыльцу, являющуюся аллергенной. Это широко распространенные в данной местности ветроопыляемые растения, пыльца которых отличается некоторыми свойствами: легкостью, определенными размерами и др. Растения, имеющие яркую окраску и приятный запах, а также опыляемые насекомыми, редко вызывают аллергию.

Способность пыльцы растений вызывать аллергическое заболевание определяется следующими ее качествами:

1. Аллергенными свойствами, которые связывают в основном с белками и небелковыми азотосодержащими соединениями. Установлено, что пыльца растений имеет фактор проницаемости, необходимый при опылении растений. Он способствует проникновению пыльцы через эпителий слизистой оболочки полости носа человека, склонного к аллергическим заболеваниям.

2. Легкостью и летучестью. Поллиноз, как правило, вызывается пылью ветроопыляемых растений, что обусловлено ее размерами и шарообразной формой. Поллиноз, вызываемый пылью насекомоопыляемых растений (подсолнечник и др.) встречается намного реже, в основном у лиц, постоянно контактирующих с ними (пчеловоды, полеводы, цветоводы).

3. Принадлежностью к растениям, широко распространенным в дан-

ном регионе. Например в средней полосе России — пыльца тимopheевки, в Средней Азии — полыни, на Северном Кавказе — амброзии. Описано повышение частоты мигрени во время цветения каштанов (так называемая каштановая мигрень) в Киеве.

4. Определенной концентрацией в воздухе. Как правило, превышение концентрации пыльцы свыше 25 зерен на 1 см³ воздуха приводит к вспышке поллиноза. Количество пыльцы в воздухе изменяется в зависимости от времени суток и метеорологических условий. Наибольшее ее количество выбрасывается растением в утренние и дневные часы, в сухой солнечный день. В дождливую погоду пыльца полностью исчезает из воздуха.

5. Определенным размером. Пыльца диаметром до 25 мкм проникает глубоко в дыхательные пути и вызывает их аллергизацию, а диаметром более 30 мкм задерживается в верхних дыхательных путях.

34.1. ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза поллиноза лежит аллергическая реакция немедленного типа (подробнее см. специальную главу). Пыльца растений, на которую больной реагирует, является для него аллергеном. После попадания аллергена на слизистую оболочку того или иного органа (носа, глаз, бронхов и т. д.) у больных, страдающих поллинозом, начинают вырабатываться антитела (иммуноглобулины класса E), которые, соединяясь с аллергенами (пыльцой растений) при повторном их попадании, вызывают IgE-зависимую активацию тканевых базофилов (тучных клеток) с высвобождением из поврежденных клеток ряда биологически активных веществ: гистамина, лейкотриенов, простагландинов (PGD₂), фактора активации тромбоцитов (PAF), брадикинина. Возникает аллергическое воспаление, в котором принимают участие в основном CD4+ Т-лимфоциты, эозинофилы, базофилы и нейтрофилы. Важную роль в развитии поллиноза играет гистамин (см. специальную главу). В результате аллергического воспаления при поллинозе происходит повышение секреции слизи, угнетается функция мерцательного эпителия дыхательных путей. Воздействие гистамина на кровеносные сосуды приводит к их расширению, вследствие чего снижается кровяное давление. Расширение артериол мозга обуславливает повышение давления спинномозговой жидкости и появление головной боли. При повышении концентрации гистамина в крови на коже может появиться крапивница, повыситься температура тела, возможно затрудненное дыхание в результате отека слизистой оболочки дыхательных путей и спазма гладких мышц. Также отмеча-

ется тахикардия, повышенное слюноотделение и т. д. Этим неспецифическим действием гистамина объясняется значительная часть общих симптомов поллиноза.

34.2. КЛИНИКА

Жалобы больных при поллинозе многочисленны и разнообразны (А. И. Поляк, И. А. Тимошевская, 1996). Наиболее типичное проявление болезни — *риноконъюнктивальный синдром*. Начинается он с поражения внутреннего угла глаз, ощущения инородного тела в глазу, затем возникают слезотечение и светобоязнь, которые сопровождаются покраснением глаз (конъюнктивы и склеры), расширением поверхностных сосудов, отеком век. Отделяемое конъюнктивы глаз вначале прозрачное, а затем из-за инфицирования может быть гнойным, густым. Появляются жалобы на резкую колющую и давящую боль в глазах. Чаще поражаются оба глаза, но степень их поражения может быть различной. Острота зрения при заболевании не изменяется. Одновременно наблюдаются сильный зуд в области носа и носовой части глотки, приступы мучительного чихания с отделением жидкого носового секрета. Приступы чихания чередуются с приступами почти полной заложенности носа. В процесс постепенно вовлекаются слизистая оболочка носовой части глотки, слуховых труб, появляется боль в ушах, голос становится хриплым, повышается чувствительность к раздражителям — холоду, резким запахам, дорожной и домашней пыли.

Многие больные именно ночью не могут нормально дышать, что мешает им спать. У некоторых больных с пылевцевым насморком во время сна могут возникать приступы остановки дыхания, которые купируются самостоятельно. Интенсивность симптомов ринита ночью обычно больше, чем днем. Однако у некоторых больных, напротив, отмечается улучшение, как только они ложатся в постель. Характерным является улучшение состояния больных в дождливые, пасмурные, безветренные дни.

Острое аллергическое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, конъюнктивы глаз может сочетаться с поражением органов пищеварения, кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем. Часто описанные жалобы сочетаются с жалобами общего характера (слабость, головная боль, быстрая утомляемость, головокружение, сонливость, снижение памяти, общее недомогание, повышение температуры тела).

Одним из самых тяжелых клинических проявлений поллиноза является *бронхиальная астма*, характеризующаяся обострениями, которые сопровождаются кашлем, хрипами, чувством сдавления (тяже-

стью) в грудной клетки и затрудненным дыханием, которые обычно обратимы.

Существует ряд признаков, позволяющих заподозрить у больных с сезонным пыльцевым ринитом вероятность развития бронхиальной астмы (так называемая стадия предастмы). У них, кроме классических признаков пыльцевого ринита (заложенность носа, приступообразное чихание, выделения из носа, сопровождающиеся обычно зудом в носу, глотке, ушах), появляются дополнительные жалобы и симптомы заболевания: приступообразный кашель, чувство тяжести и сдавления в грудной клетке (особенно при физической нагрузке), периодическая боль в груди при дыхании, звучное дыхание. Одним из ведущих симптомов предастмы считают приступообразный надсадный кашель, не характерный для больных ринитом.

Обычно началу бронхиальной астмы предшествует риноконъюнктивальный синдром в течение нескольких дней. Реже поллиноз начинается непосредственно с бронхиальной астмы. **Наиболее характерная особенность пыльцевой бронхиальной астмы — четкая, из года в год повторяющаяся сезонность, совпадающая с периодом полликации соответствующих растений.** В сезон заболевания симптомы развиваются в определенной последовательности: сначала насморк и конъюнктивит, иногда в сочетании с поражениями кожи, и лишь затем, в период максимальной полликации растений, астматические приступы. У некоторых больных приступы удушья появляются только при контакте с пылью — в жаркие солнечные, но ветреные дни или при выездах за город.

Исчезают симптомы в обратной последовательности, т. е. сначала бронхиальная астма, а позднее ринит и конъюнктивит. В сырые дождливые дни большинство больных чувствует облегчение, что объясняется резким снижением концентрации пылицы в воздухе. У больных с пыльцевой бронхиальной астмой, как и у всех лиц страдающими другими формами астмы, резко повышена чувствительность бронхов не только к специфическому аллергену (в данном случае — к пыльце определенных растений), но и к неспецифическим раздражителям (механическое раздражение, холод, изменение атмосферного давления, погоды, психоэмоциональные перегрузки и т. п.). Известны случаи, когда больные, страдающие пыльцевой бронхиальной астмой, внезапно умирали при проведении бронхоскопии в сезон пыления: механическое раздражение бронхов во время процедуры способствовало приступу удушья. Острый аллергический пыльцевой ринит очень часто (в 50—60% случаев) сопровождается воспалением (аллергическим, немикробным по своей природе) слизистой оболочки околоносовых пазух.

При этом, как правило, в процесс вовлекаются верхнечелюстные (гайморовы) пазухи. Обычно при рентгенологическом исследовании таких больных может выявиться достаточно разнообразная картина — от легкой завуалированности и отечно-пристеночного набухания слизистых оболочек до интенсивного гомогенного затемнения. Такая измененная слизистая оболочка очень восприимчива к банальной инфекции, что приводит к развитию гнойного гайморита.

Следует учитывать, что пыльцевые аллергены имеют перекрестную реактивность с некоторыми пищевыми продуктами и фитопрепаратами (табл. 46).

Таблица 46. Возможные варианты непереносимости родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов при поллинозе

Растения, пыльца которых вызывает поллиноз	Аллергены, способные вызвать перекрестные реакции		
	Пыльца, листья, стебли растений	Растительные пищевые продукты	Лекарственные растения
Береза	Лещина, ольха, яблоня	Березовый сок, яблоки, черешня, вишня, слива, персики, лесные орехи, морковь, сельдерей, картофель	Березовый лист (почки), ольховые шишки
Злаковые травы	—	Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень и др.), шавель	Все злаковые травы
Полынь	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, цикорий, семя подсолнечника (масло, халва), мед	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, череда, девясил
Лебеда	—	Свекла, шпинат	—
Амброзия	Подсолнечник, одуванчик	Семя подсолнечника (масло, халва), дыня, бананы	—

Употребление указанных пищевых продуктов или лекарственных растений внутрь или местно в виде примочек, компрессов может привести к обострению аллергического ринита, конъюнктивита, возникновению крапивницы, ангионевротического отека Квинке, появлению приступов удушья и других симптомов поллиноза, в том числе, в "несезонное время". Это может случиться у больных, страдающих аллергией к пыльце деревьев, при употреблении яблок, орехов, вишни, черешни, абрикосов, коньяка; у больных с аллергией к злаковым травам — пшеничного и ржаного хлеба, пшеничной водки, а у больных с аллергией к группе сорняков — халвы, подсолнечного масла, семечек, дынь, арбузов. Перекрестно реагирующие антигены выделены у лис-

твев табака, порошка какао, зерен кофе и пыльцы амброзии полынно-лиственной.

Описаны аллергические реакции у людей, применяющих в лечебных целях продукты жизнедеятельности пчел, — прополис. В прополисе обнаружено большое количество пыльцы одуванчика, амброзии полыннолистной, подсолнечника, хризантем.

Общие аллергенные компоненты имеют пасленовые (томаты, зеленый и красный перец, паслен) и конденсат табачного дыма. Всем больным поллинозом запрещен мед, так как он содержит до 10% пыльцы растений.

Больные с аллергией к полыни могут бурно прореагировать на календулу, ромашку, мать-и-мачеху; а лица, страдающие аллергией к пыльце деревьев — на березовые почки или ольховые шишки и т. п.

34.3. ДИАГНОСТИКА

В диагностике поллиноза используют традиционные подходы (см. специальную главу), включающие:

- 1) анамнез;
- 2) аллергические кожные тесты;
- 3) лабораторные методы;
- 4) провокационные аллергические пробы.

Важную роль в диагностике поллиноза играет анамнез. Тщательно собранный анамнез позволяет определить сезонный характер заболевания, сроки максимального проявления симптомов болезни, наличие сезонно повторяющихся симптомов (более 2 лет подряд).

Если симптомы поллиноза проявляются у больного в течение короткого периода времени, например с последних чисел мая до середины июля, то причиной заболевания является пыльца злаковых трав, максимальное цветение которых приходится на этот период. Соответственно возникновение симптомов заболевания в конце апреля и в мае происходит в ответ на цветение деревьев. У некоторых больных симптомы заболевания появляются в период цветения деревьев, потом исчезают на месяц, и возникают вновь в период цветения сложноцветных и сорных трав.

Для того, чтобы точно определить аллерген, на который реагирует больной, следует провести (при отсутствии противопоказаний) кожное тестирование с набором пыльцевых аллергенов, распространенных в той местности, где он проживает. Постановка кожных проб с набором аллергенов является практически точным, простым и быстрым тестом, позволяющим определить спектр аллергенов у больного.

При необходимости определяют уровни общего и специфических IgE в сыворотке крови.

Противопоказания к проведению аллергических кожных проб:

- 1) период обострения основного заболевания;
- 2) наличие астматических приступов или крапивницы;
- 3) острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ангина, грипп);
- 4) тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;
- 5) тяжелые заболевания крови;
- 6) тяжелые заболевания печени и почек;
- 7) беременность;
- 8) туберкулезный процесс любой локализации в период обострения;
- 9) острая стадия ревматизма;
- 10) психические заболевания в период обострения;
- 11) длительное лечение глюкокортикоидами.

Постановка аллергических кожных проб осуществляется в период ремиссии, т. е. когда полностью отсутствует контакт с пылью. В это время концентрация аллергических антител в коже максимальная. Очень важно до постановки кожных проб не употреблять противоаллергические препараты (антигистаминные, кортикостероиды, медикаментозные средства, содержащие эфедрин и т. д.).

Глава 35

РИНИТ

Выше шла речь о рините как проявлении поллиноза, т. е. о пыльцевой аллергии. Согласно современной классификации, такой ринит сегодня отождествляют с сезонным. Говоря же о проблеме ринитов в широком плане, следует отметить увеличение распространенности разных форм этого заболевания (в том числе и аллергических) во всем мире, основной причиной которой считают загрязнение окружающей среды. За последние 10—15 лет частота аллергического ринита (сезонного и круглогодичного) в европейских странах возросла и по данным последних лет достигает 20%. Качество жизни больных с аллергическим ринитом (особенно с круглогодичным) может быть хуже, чем у больных с легкой и даже средней степенью бронхиальной астмы. Важность проблемы аллергического ринита подчеркивает, что количество больных с аллергическим ринитом в Европейских странах достигает 47 млн человек, и это только зарегистрированные случаи. По данным проф. Б. М. Пухлика, проводившего эпидемиологические ис-

следования в Винницкой области за период времени, прошедший после аварии на Чернобыльской АЭС, количество больных с аллергическим ринитом увеличилось вдвое. Проблема аллергического ринита приобретает все большую социальную значимость, учитывая количество дней нетрудоспособности и различного рода выплат (больничный лист, стоимость лекарств и т. д.). Приведенные данные показывают важность своевременного выявления и лечения больных с аллергическим ринитом. С целью разработки рекомендаций по диагностике и лечению различных форм ринита была образована международная рабочая группа из ведущих специалистов и исследователей, занимающихся изучением проблемы ринита. Участники рабочей группы совместно обговорили механизмы развития ринита и обобщили материал по его диагностике и лечению в специальном отчете.

Отчет про Международный консенсус по лечению ринитов предназначен главным образом для врачей общей практики, но, безусловно, имеет важное значение и для ринологов, аллергологов и других специалистов. В указанном документе представлена общая позиция на основе медицинской практики в разных странах мира, поэтому мы считаем целесообразным привести ниже его основные положения.

35.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Ринит — воспаление слизистой оболочки полости носа, которое сопровождается следующими симптомами (один или более): заложенность носа, ринорея, чихание и зуд.

Различают:

I. *Аллергический ринит*:

- 1) сезонный (поллиноз);
- 2) круглогодичный;

II. *Инфекционный*:

- 1) острый;
- 2) хронический: а) специфический; б) неспецифический.

III. *Другие*:

- 1) идиопатический;
- 2) профессиональный;
- 3) гормональный;
- 4) медикаментозный;
- 5) вызванный веществами с раздражающим действием;
- 6) алиментарный;
- 7) психогенный;
- 8) атрофический.

35.2. ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза аллергического ринита лежат реакции гиперчувствительности немедленного типа по Джеллу и Кумбсу, реализуемые, как известно, IgE (подробно об этом см. соответствующую главу).

Напомним, вкратце, этапы патогенеза аллергического ринита. В период иммунологической стадии под влиянием аллергена, попавшего в организм, происходит выработка специфического IgE, который фиксируется на тканевых базофилах (тучных клетках), локализующихся в слизистой оболочке носа. В дальнейшем, при повторном попадании аллергена, наступает его связывание с IgE, фиксированным на тканевых базофилах, и развивается их дегрануляция с высвобождением гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбоцит-активирующего фактора и др. Выделившиеся медиаторы способствуют развитию симптомов острого ринита:

- 1) чихание;
- 2) зуд;
- 3) выделение из носа;
- 4) заложенность носа.

Кроме того, попавший в организм аллерген, активирует Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа, которые продуцируют серию цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Под влиянием этих цитокинов наступает активация эозинофилов, которые инфильтрируют слизистую оболочку носа, выделяют целую серию собственных провоспалительных медиаторов и приводят к развитию и персистенции симптомов хронического ринита:

- 1) заложенности носа;
- 2) деструкции эпителия;
- 3) потери сенсорной чувствительности;
- 4) развитию гиперреактивности, характеризующейся повышенным ответом на неспецифические раздражители, например табачный дым, различные запахи и т. п.

35.3. КЛИНИКА

В зависимости от клинической картины некоторые авторы делят больных ринитом на две группы. Больные первой группы, чаще всего это лица, страдающие аллергическим ринитом, имеют следующую типичную клиническую картину:

1. Чихание, чаще приступообразное;
2. Выделения из носа (реже в носоглотку), отличающиеся водянистым характером;
3. Зуд в носу;
4. Выраженность симптомов варьирует в течение дня, однако больной чувствует себя хуже в дневное время;
5. Симптомы ринита часто сопровождаются конъюнктивитом;
6. Впервые симптомы заболевания появляются, как правило, в детстве или в юности;
7. Часто в семьях таких больных выявляются атопические заболевания.

При лабораторном обследовании у больных этой группы обнаруживаются следующие характерные данные:

1. Повышение количества эозинофилов в крови;
2. Преобладание эозинофилов в выделениях из носа;
3. Умеренное повышение общего IgE в крови;
4. Положительные провокационные пробы;
5. Наличие в крови специфического IgE.

У больных второй группы, большей частью страдающих неаллергическим ринитом, клиническая картина несколько отличается и характеризуется следующими проявлениями:

1. Чихание редкое или полностью отсутствует;
2. Выделения из носа в виде густой слизи, чаще стекающей в глотку;
3. Отсутствие зуда в носу;
4. Заложенность носа, часто выраженная;
5. Выраженность симптомов в течение дня, как правило, постоянная, с некоторым возможным усилением в ночное время;
6. Симптомы ринита, как правило, не сопровождаются конъюнктивитом;
7. Впервые симптомы заболевания появляются чаще после 30 лет;
8. В семьях таких больных редко выявляются атопические заболевания.

При лабораторном обследовании у больных этой группы обнаруживаются следующие характерные признаки:

1. Повышение количества эозинофилов в крови;
2. Преобладание эозинофилов в выделениях из носа;
3. Общий IgE в крови в пределах нормы;
4. Отрицательные кожные пробы с предполагаемыми аллергенами;
5. Отрицательные провокационные назальные тесты;
6. Отсутствие в сыворотке крови специфического IgE.

Для круглогодичного аллергического ринита характерны следующие признаки:

1. Наличие симптомов заболевания в течение всего года с некоторой возможной временной корреляцией обострения после контакта с аллергеном (домашняя пыль, споры плесени, перхоть животных и т. д.);

2. Регулярное, повторяющееся из года в год, появление симптомов при посещении определенных мест, например школа, рабочее место, дом родителей, магазины, места отдыха и т. д.

35.4. ДИАГНОСТИКА

В диагностическом и дифференциально-диагностическом плане используется классический подход (частично для сезонного ринита это описано выше), включающий:

1. Анамнез;

2. ЛОР-исследование;

3. Аллергические кожные пробы;

4. Лабораторные методы:

а) выявление специфических IgE антител;

б) цитологическое исследование мазков из носа (выявление эозинофилов, базофилов подтверждает наличие аллергического ринита; выявление нейтрофилов свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции).

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие данные:

1. Факторы, с которыми связано появление симптомов заболевания — перенесенной инфекцией, началом нового сезона, появлением (нового) домашнего животного, другими изменениями в окружающей среде;

2. Наличие у больного специфических симптомов — ринореи, заложенности, чихания, зуда, конъюнктивита;

3. Характер выделений из носа;

4. Сезонная повторяемость симптомов;

5. Выраженность симптомов в зависимости от времени суток;

6. Частота появления симптомов, их тяжесть;

7. Наличие специфических пусковых причин (триггеров) — пыльцы, пыли, животных, погоды, изменений температуры воздуха, табачного дыма, запахов и т. д.;

8. Сопутствующие заболевания — атопический дерматит, пищевая аллергия, бронхиальная астма, рецидивирующий синусит, рецидивирующий средний отит;

9. Эффективность и побочные эффекты предыдущей терапии, если она проводилась;

10. Семейный анамнез (аллергические заболевания у родителей).

35.5. ЛЕЧЕНИЕ

Традиционная терапевтическая стратегия при аллергических (сезонных и круглогодичных) ринитах включает:

- 1) элиминацию аллергенов;
- 2) фармакотерапию;
- 3) специфическую иммунотерапию.

35.5.1. ЭЛИМИНАЦИЯ (УДАЛЕНИЕ) ПЫЛЬЦЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Для уменьшения выраженности симптомов поллиноза (сезонного ринита) у больного в первую очередь необходимо предпринять меры, направленные на уменьшение контакта с пылью. Можно посоветовать больному выполнять следующие рекомендации:

1. Наибольшая концентрация пыльцы в воздухе наблюдается рано утром и в сухие жаркие дни, поэтому в этот период времени лучше не гулять на улице;
2. На работе и дома по возможности не следует открывать окна, особенно в ранние часы, и желательно пользоваться очистителями воздуха, улавливающими пыльцу растений в помещении;
3. Избегать поездок на природу, где в данное время высокая концентрация пыльцевых аллергенов, на которые больной реагирует;
4. При выходе на улицу пользоваться затемненными очками;
5. Чаще стоять под душем, смывая пыльцу;
6. Плотно закрывать окна в машине, особенно находясь за городом;
7. Планируя очередной отпуск, необходимо узнать сроки цветения растений в районе выбранного больным курорта. В воздухе на морском побережье и в горах содержание пыльцы ниже;
8. Рекомендовать больному изучить список родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов.

35.5.2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Для лечения аллергического ринита или для предупреждения его обострения применяются следующие группы лекарственных средств.

1. Антигистаминные препараты (см. специальную главу);
2. Сосудосуживающие средства (деконгестанты);
3. Комбинированные препараты (сочетание антигистаминных средств и деконгестантов);
4. Препараты кромогликата натрия в нос;
5. Гликокортикоиды, прежде всего, интраназально;
6. Антигистаминные препараты местно;
7. Интраназальные антихолинэргические препараты;

8. Увлажняющие средства.

При выборе тактики лечения в зависимости от доминирующего симптома можно принять во внимание эффективность различных препаратов в подавлении того или иного симптома (табл. 47).

Таблица 47. Эффективность различных препаратов при лечении аллергического ринита у взрослых

Препарат	Зуд/чихание	Выделения из носа	Заложенность носа	Нарушение обоняния
Кромогликат натрия	+	+	+/-	-
Антигистаминные средства per os	+++	++	+/-	-
Местные сосудосуживающие средства	-	-	+++	-
Кортикостероиды местно	+++	+++	++	+
Кортикостероиды per os	+++	+++	+++	++

Для всех видов ринита характерно наличие воспаления слизистой оболочки носа, от выраженности которого зависит тяжесть клинической симптоматики. В свою очередь, исходя из тяжести течения ринита, Международный консенсус рекомендует следующий ступенчатый подход к лечению ринита (табл. 48).

Таблица 48. Ступенчатый подход к лечению ринитов

Вид ринита и характер течения	Лечение
<i>Сезонный аллергический ринит</i> Легкое течение заболевания или эпизодические симптомы	Прием быстродействующих пероральных неседативных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов Антигистаминные препараты или кромогликат натрия местно в глаза или в нос
Среднетяжелое течение с выраженными проявлениями со стороны полости носа	Ежедневно глюкокортикоиды интраназально (начинать лечение в начале сезона) Антигистаминные препараты или кромогликат натрия местно в глаза
Среднетяжелое течение с выраженными симптомами со стороны глаз	Пероральные неседативные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов ежедневно или глюкокортикоиды интраназально и антигистаминные или кромогликат натрия местно в глаза
Тяжелое течение	То же, что и при среднетяжелом течении + системные стероиды на короткое время Специфическая иммунотерапия Симптоматическое лечение
<i>Круглогодичный аллергический ринит у взрослых</i> Интермиттирующее (волнообразное) течение заболевания	Лечение Пероральные неседативные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов Эпизодическое применение деконгестантов

Вид ринита и характер течения	Лечение
Длительно протекающее заболевание	Глюкокортикоиды интраназально + пероральные неседативные блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов
Длительно протекающее заболевание, рефрактерное к лечению топическими глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами	Короткий курс системных глюкокортикоидов + специфическая иммунотерапия (деконгестанты, топические антихолинергические препараты)

В случае неэффективности лечения необходима консультация ЛОР-специалиста для решения вопроса о возможном хирургическом вмешательстве.

Сосудосуживающие препараты (деконгестанты). При выраженной заложенности носа возникает необходимость местного применения сосудосуживающих средств — стимуляторов α -адренорецепторов. Наиболее часто назначается одно из производных имидазолина, — *оксиметазолин* (африм), *ксилометазолин* (галазолин, отривин), *нафазолин* (нафтизин, санорин). Продолжительность лечения сосудосуживающими каплями, как правило, не должна превышать 3—5 дней в связи с опасностью развития медикаментозного ринита.

Следует учитывать, что длительное применение сосудосуживающих препаратов может вызвать у больного беспокойство, сердцебиение, головную боль, сухость и раздражение слизистых оболочек, тошноту.

Помимо топических сосудосуживающих препаратов при аллергическом рините применяются и системные агонисты адренорецепторов. Наиболее хорошо известен *псевдоэфедрин* (судафед), являющийся стимулятором α , и α_2 -адренорецепторов. При приеме внутрь в дозе 0,06 г 2—3 раза в сутки вызывает сосудосуживающий эффект и существенно уменьшает отечность слизистой оболочки полости носа.

По сравнению с эфедрином, в значительно меньшей степени влияет на частоту сердечных сокращений, артериальное давление и центральную нервную систему.

Деконгестанты не рекомендуется назначать больным, страдающим:

- 1) артериальной гипертензией;
- 2) сахарным диабетом;
- 3) ишемической болезнью сердца;
- 4) повышением внутриглазного давления;
- 5) гиперфункцией щитовидной железы;
- 6) нарушением функции почек;
- 7) гипертрофией предстательной железы.

Противопоказаниями же для назначения деконгестантов являются:

- 1) узкоугольная глаукома;
- 2) задержка мочи;
- 3) выраженная артериальная гипертензия;
- 4) выраженная коронарная недостаточность;
- 5) тяжелые реакции непереносимости (бессонница, головокружение, слабость, тремор, аритмии).

Комбинированные препараты. Это антигистаминные препараты в сочетании с псевдоэфедрином. Из них в нашей стране наиболее известны препараты: клариназе и актифед.

Клариназе (лоратадин 0,05 г и псевдоэфедрин сульфат 0,12 г); выпускается по 14 таблеток в упаковке. Взрослым и детям старше 12 лет следует принимать по одной таблетке 2 раза в день после еды, запивая одним стаканом воды. Длительность лечения не должна превышать 12 дней. Однократный прием препарата обеспечивает клинический эффект при аллергическом рините в течении 12 ч. Желательно принимать препарат не позже 19 ч.

Побочное действие связано с наличием псевдоэфедрина — это может быть бессонница, раздражительность, головокружение, головная боль (особенно у пожилых людей), агрессивность у детей, чувство усталости (очень редко); сухость во рту, анорексия, тошнота, боль в надчревной области, повышение артериального давления, развитие аритмий, нарушение мочевыделения, кожная сыпь.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, артериальная гипертензия, заболевания почек, щитовидной железы, глаукома, тахикардия, возраст до 12 лет, одновременный прием ингибиторов MAO. Не рекомендуется применять у беременных и кормящих матерей.

Актифед выпускается в таблетках (2,5 мг трипролидина гидрохлорида и 0,06 г псевдоэфедрина) и в сиропе 200 мл. Взрослым и детям назначают по 1 таблетке или 10 мл сиропа 3 раза в сутки; детям от 2 до 5 лет по 2,5 мл сиропа 3 раза в сутки.

Побочное действие: сонливость, нарушение сна, редко галлюцинации, аллергические реакции в виде кожной сыпи, тахикардия, сухость во рту, горле.

Противопоказания: артериальная гипертензия тяжелого течения, ишемическая болезнь сердца, повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. С осторожностью следует назначать препарат больным с сахарным диабетом, гипертиреозом, повышением внутриглазного давления, гипертрофией предстательной

железы, нарушениями функции печени, почек, а также беременным. Нельзя комбинировать активфед с фуразолидоном.

Препараты кромогликата натрия. Применяются местно в виде назальных спреев и капель (ломузол, кромоглин), глазных капель (оптикром, хай-кром), ингаляций (интал).

Кромолин-натрий является безопасным и эффективным при лечении аллергического ринита. Благодаря тому, что препарат воздействует на гиперчувствительность на ранней и поздней фазах, при его применении уменьшается интенсивность таких симптомов, как зуд в носу, чихание, гиперсекреция и назальная блокада.

Кромолин-натрий целесообразнее всего использовать для профилактики симптомов аллергии. Благодаря большому интервалу безопасности, его часто назначают пожилым людям, детям и беременным женщинам, страдающим сезонной или круглогодичной аллергией. Препарат практически неэффективен при неаллергическом рините. Характеризуется высокой эффективностью при глазных симптомах.

Недокромил-натрий. Как и кромолин-натрий, используется для воздействия на аллергическую реакцию в ранней и поздней фазах. В отличие от кромолина, недокромил-натрий может применяться для профилактики аллергической реакции и для воздействия на уже имеющуюся аллергию. Назначение недокромил-натрия позволяет значительно уменьшить симптомы ринореи, заложенность носовых ходов, чихание. Этот препарат обладает почти в 10 раз более мощным действием, чем кромолин-натрий. Рекомендованная регулярность применения — 2—4 раза в день.

Как и кромолин-натрий, проявляет высокую эффективность при блокировании симптомов в случае использования непосредственно до ожидаемого воздействия аллергена.

Антигистаминные препараты местного применения могут тормозить развитие назальных симптомов, индуцированных аллергенами, включая чихание и ринорею. Побочные эффекты (жжение, зуд в носу и иногда в глотке) носят локальный характер и наблюдаются у 7—30% пациентов.

Аллергодил (ацеластин) — назальный спрей, первый антигистаминный препарат местного применения для лечения аллергического ринита.

Благодаря местному способу применения и низкой дозе, Аллергодил обеспечивает быстрое наступление эффекта (не более 15 минут от момента впрыскивания), а также не вызывает реакции со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

Наряду с выраженным антигистаминным, Аллергодил оказывает умеренное противовоспалительное действие.

Механизм действия Аллергодила комплексный и включает следующие моменты:

- 1) подавляет выделение и активность гистамина;
- 2) оказывает местное противовоспалительное действие;
- 3) подавляет выделение свободных радикалов;
- 4) уменьшает выделение лейкотриенов и фактор агрегации тромбоцитов (ГАТ);
- 5) снижает поступление кальция в цитоплазму;
- 6) подавляет высвобождение внутриклеточного кальция;
- 7) снижает экспрессию молекул межклеточной адгезии (например, ICAM).

Аллергодил наиболее эффективен при аллергическом рините легкой и средней форм тяжести. В случае выраженного отека слизистой при тяжелом течении круглогодичного ринита эффективность Аллергодила на начальном этапе терапии повышается при его сочетанном применении с назальными вазоконстрикторами (за 30—60 минут до впрыскивания Аллергодила). При тяжелых формах сезонного аллергического ринита (например, амброзийного поллиноза) показано сочетание Аллергодила с назальными кортикостероидами.

К нежелательным проявлениям препарата относится жжение в носу и изменение вкуса.

Левакабастин — мощное антигистаминное средство, выпускаемое в виде распыляемого препарата для носа и глазных капель. Небольших количеств этого соединения при местном нанесении достаточно для получения антиаллергического эффекта.

С учетом профиля безопасности антигистаминные препараты местного применения можно использовать для облегчения (уменьшения) симптоматики со стороны нос и глаз у пациентов, страдающих сезонной аллергией в слабой и умеренной формах.

Ацеластин и левакабастин не проявляют седативного действия.

Интраназальные антихолинэргические препараты. *Ипратропий бромид* — это антихолинэргическое соединение, действующее на холинэргические рецепторы желез в носовой полости; приводит к ослаблению ринореи. Ринорею обычно удается уменьшить через 30 мин; действие препарата продолжается в течение 8—12 ч. В то же время данный препарат не устраняет заложенность носовых ходов, чихание или зуд.

Сухость в носу — основной побочный эффект использования антихолинэргических препаратов местного действия может быть уменьшена путем регулирования дозы. Хотя высокие дозы указанных препаратов применяются редко, следует учитывать, что они могут вызывать системные нежелательные явления.

Интраназальные антихолинергические препараты могут применяться для ослабления ринореи, сопровождающей аллергический или неаллергический ринит, например, алиментарный или идиопатический ринит (так называемый "нос лыжника"). В последнем случае (круглогодичная форма ринита) отек носовых ходов небольшой или совсем отсутствует, а другие методы лечения не дают эффекта. Интраназальные антихолинергические препараты могут также способствовать ослаблению ринореи, вызванной обычной простудой.

Увлажняющие средства. Интенсивность различных симптомов круглогодичного ринита (например, заложенности носа, чихания, ринореи и затрудненного носового дыхания) может быть ослаблена путем разбрызгивания солевых растворов или раствора смеси пропиленгликоля и полиэтиленгликоля. Хотя увлажняющие вещества действуют медленно, отсутствие побочных эффектов при их применении позволяет использовать такие препараты для лечения некоторых пациентов.

Использование увлажняющих средств показано для снятия раздражения слизистых оболочек или устранения сухости в носу, профилактики атрофии слизистых оболочек и удаления корок или стустков слизи. Возможно применение таких средств непосредственно перед интраназальным введением кортикостероидов, что позволяет предотвратить или ослабить побочное воздействие локально применяемых препаратов.

Глюкокортикоиды. Топические назальные глюкокортикоиды в настоящее время большинством авторов признаются как наиболее эффективные фармакологические препараты для лечения ринитов как аллергических, так и не аллергических.

При лечении сезонного аллергического ринита выраженный эффект развивается через 2—4 дня и у большинства больных с помощью топических глюкокортикоидов удается контролировать назальные симптомы. Курс лечения может длиться 2—3 месяца.

Выраженный эффект дает топическая глюкокортикоидная терапия и у больных с круглогодичным аллергическим ринитом, а также у больных с носовыми полипами.

Следует помнить, что основная неудовлетворенность больных назальными глюкокортикоидными препаратами связана с замедленным началом их действия и отсутствием влияния на глазные симптомы.

Это следует объяснить больному и учесть при составлении индивидуального плана лечения (подробней о механизмах действия глюкокортикоидов и о топических препаратах см. соответствующую главу).

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Особое место в лечении аллергологических больных, и прежде всего страдающих поллинозом, занимает специфическая иммунотерапия (СИТ). Цель ее — добиться снижения специфической чувствительности конкретного больного к конкретному причинному аллергену (или аллергенам), т. е. индуцировать у больного специфическую гипосенсибилизацию. Это достигается введением больному (например, с поллинозом) причинного аллергена (аллергенов), начиная с малых доз с постепенным их повышением. В случае положительного эффекта больной становится невосприимчивым к воздействию этих аллергенов, и такая невосприимчивость может длиться 3—5 лет и более.

Работа по созданию первой пыльцевой вакцины была начата в 1907 г. русским ученым А. М. Безредкой.

В практической аллергологии иммунотерапия аллергенами была впервые использована в 1911 г. В России развитие методов гипосенсибилизации связано с именем академика А. Д. Адо и его школой.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует вместо терминов: специфическая гипосенсибилизация, специфическая иммунотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия использовать для названия метода иммунотерапии аллергических заболеваний следующие дефиниции: иммунотерапия аллергенами, специфическая вакцинация аллергии, специфическая алерговакцинация, аллергенные вакцины или терапевтические вакцины для аллергических заболеваний (январь 1997г. — WHO Position paper in Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases).

Аллергенные вакцины (терапевтические вакцины для аллергических заболеваний) представляют собой очищенные водно-солевые экстракты аллергенов или выделенные из них отдельные аллергенные компоненты. В соответствии с требованиями Комитета по стандартизации аллергенов при Международном союзе иммунологических обществ, терапевтические вакцины для аллергических заболеваний стандартизуются по своей биологической активности (международные единицы — МЕ). С целью контроля качества аллергенов для лечения используются международные эталоны или внутренние референс-препараты. Стандартизация аллергенной активности основана на тестах *in vitro*, определяющих IgE ответ, и на тестах *in vivo* — кожных пробах с учетом гистаминового эквивалента.

Для дозирования лечебных доз применяют единицы NOON (объем

антигена, который экстрагируют из 1 мкг пыльцы), общего (TNU) или белкового азота (PNU); 1 PNU равна 0,00001 мг белкового азота в 1 мл. Примерная эквивалентность $1 \text{ PNU} = 2,6 \text{ TNU} = 2 \text{ ед. NOON}$. В последние годы с целью усиления иммуногенных свойств вакцин для лечения аллергических заболеваний используют аллергены, подвергшиеся различным модифицирующим воздействиям.

Механизмы СИТ весьма сложны и в настоящее время усиленно изучаются. Показано, что под влиянием СИТ в организме происходят следующие изменения:

1. Повышение содержания аллергенспецифических блокирующих IgG1 и IgG4-антител;
2. Снижение в сыворотке крови уровня аллергенспецифических IgE-антител, наблюдающееся в течение нескольких лет;
3. Уменьшение высвобождения гистамина из тканевых базофилов;
4. Повышение активности супрессорных клеток;
5. Снижение концентрации моноцитарных факторов, способствующих высвобождению гистамина;
6. Увеличение содержания клеток, продуцирующих ИЛ-12;
7. Усиление функции Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа (по продукции ИЛ-2 и гамма-ИНФ);
8. Снижение функции Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (по продукции ИЛ-4, ИЛ-5).

СИТ действует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса; оказывает тормозящее действие на клеточный и медиаторный компоненты аллергического воспаления, тормозит раннюю и позднюю фазу IgE-опосредованной аллергии. Возникающие при СИТ изменения, в том числе угнетение признаков аллергического воспаления, сохраняются на протяжении длительного времени. Преимущества СИТ обусловлены терапевтическим действием, которое распространяется на все этапы аллергического ответа; такая широта отсутствует у известных фармакологических препаратов.

Способы применения СИТ. Осуществляется СИТ препаратами аллергенов только в аллергологических кабинетах под наблюдением врача-аллерголога.

В зависимости от способа введения аллергена различают подкожный, внутрикожный, аппликационный метод и метод кожных квадратов; оральную, сублингвальную, интраназальную, конъюнктивальную, ингаляционную СИТ.

В зависимости от продолжительности курсов — круглогодичную, предсезонную и сезонную СИТ.

Выбор метода (предсезонная, сезонная, круглогодичная) определя-

ется этиологией аллергического заболевания. *Круглогодичную* СИТ проводят при бытовой аллергии. Инъекцию бытового аллергена делают обычно 2 раза в неделю до достижения оптимальной дозы, а затем переходят на поддерживающую терапию, при которой эту дозу аллергена вводят 1 раз в 10—14 дней в течение 3—5 лет.

Предсезонную СИТ используют преимущественно при поллинозах и всегда при аллергических реакциях на укусы насекомых. Круглогодичное введение пыльцевых аллергенов (с уменьшением дозы вводимого аллергена в период полликации) дает более выраженный клинический эффект.

Для каждого больного после тщательной алергодиагностики подбирается индивидуальная схема лечения. Классический метод заключается в подкожном введении вне периода обострения аллергена серийного производства, содержащего в 1мл 10 000—20 000 PNU. Начальная доза подбирается путем алергометрического титрования. Аллерген в разведении с 10^{-6} до 10^{-4} вводится в дозе 0,1—0,2—0,4—0,8 мл ежедневно или через день. Затем следуют разведения 10^{-3} и 10^{-1} в дозе 0,1—0,2—0,3—0,4—0,5—0,6—0,7—0,8—0,9 мл с интервалами 7—10 дней с последующим введением поддерживающей дозы (как правило, она составляет 1000—1500ед.).

Существуют методы *ускоренной* СИТ, например:

- 1) краткосрочная иммунотерапия;
- 2) ускоренная СИТ с подкожным введением аллергена 2—3 раза в день;
- 3) молниеносный метод — введение всей дозы аллергена в течение 3 дней подкожно через 3 ч (равные дозы) с адреналином;
- 4) шок-метод — введение курсовой дозы аллергена в течение суток подкожно через 2 ч (равные дозы с адреналином).

Последние два метода в Украине не применяются; проводятся только в стационаре.

Для уменьшения антигенной нагрузки на период СИТ рекомендуются мероприятия, направленные на элиминацию аллергена (очистка воздуха), исключение неспецифических раздражителей (курение активное и пассивное, раздражающие запахи и т. п.).

СИТ можно сочетать с базисной и симптоматической терапией аллергических заболеваний (антигистаминные препараты, кромогликата натрия, ингаляционные глюкокортикоиды, бета2-агонисты, холинолитики, метилксантины).

Лица, получающие СИТ, могут быть вакцинированы по эпидемиологическим показаниям АДС-М, АДС препаратами, противополиомиелитной вакциной через 2—4 недели после очередной дозы аллер-

гена с последующим продолжением СИТ через 4—5 недель после вакцинации в дозе, предшествующей профилактической прививке; кожные аллергические пробы могут быть поставлены за 10—15 дней до или через 1,5—2 месяца после введения вакцинных противоинфекционных препаратов.

Показания:

- 1) невозможность прекращения контакта больного с аллергеном;
- 2) четкое подтверждение роли аллергена (пыльца растений, бытовые аллергены, клещи домашней пыли, яд перепончатокрылых, грибы, бактерии);
- 3) подтверждение IgE-зависимого механизма сенсибилизации;
- 4) ограниченный спектр причинно-значимых аллергенов (не более 3);
- 5) возраст от 5 до 50 лет;
- 6) СИТ проводится при поллинозе, атопической форме бронхиальной астмы, аллергическом рините, конъюнктивите, инсектной аллергии в фазе ремиссии.

При лекарственной аллергии СИТ назначается крайне редко, в тех случаях, когда препарат жизненно необходим больному (например, инсулин при сахарном диабете). При пищевой аллергии — если исключение пищевого аллергена ведет к тяжелым последствиям (например, молоко у детей). При эпидермальной аллергии СИТ показана в тех случаях, когда исключение контакта с животным связано с изменением профессии (зоотехники, ветеринары, лаборанты и т. п.) или тяжелой психологической травмой при расставании с животным.

Ограничениями применения СИТ являются:

- 1) низкая индивидуальная мотивация пациента;
- 2) большая продолжительность аллергического заболевания (после 6 месяцев непрерывного обострения и 2 сезонов пыльцевой аллергии эффективность СИТ снижается);
- 3) возраст старше 50 лет;
- 4) значительные нарушения функций внешнего дыхания (показатели ниже 70% от должных величин);
- 5) клинические проявления в виде хронической крапивницы, атопического дерматита;
- 6) сенсибилизация к пищевым, лекарственным, химическим аллергенам;
- 7) одновременное использование в курсе СИТ 4 аллергенов и более. Длительность лечения и большое число инъекций ограничивают свободу перемещения пациента в период лечения.

Противопоказания:

- 1) обострение основного аллергического заболевания;

2) наличие выраженных осложнений основного аллергического процесса (эмфизема легких, пневмосклероз);

3) легочное сердце с явлениями хронической недостаточности функции внешнего дыхания и кровообращения;

4) беременность;

5) опухоли;

6) хронические инфекции в стадии обострения (туберкулез, бруцеллез, сифилис и др.);

7) тяжелые заболевания внутренних органов, нервной и эндокринной систем с нарушением их функций (например, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, панкреатит, гепатит, цирроз печени, гломерулонефрит, декомпенсированный сахарный диабет, облитерирующий эндартериит, рассеянный склероз);

8) психические заболевания в фазе обострения, острые инфекционные заболевания, болезни крови.

Осложнения. Различают местные и общие побочные реакции.

Общие побочные реакции обычно связаны с нарушением правил проведения СИТ: превышением дозы вводимого АГ, проведением лечения необученным персоналом, неправильной техникой введения АГ, попаданием АГ непосредственно в сосуд, введение алерговакцинации на фоне **недиагностированной** интеркуррентной инфекции, отсутствием контроля за жизненно важными показателями перед вакцинацией (артериальное давление, пульс, фоновый уровень пика экспираторного потока).

Общие побочные реакции могут быть конституциональными и системными.

Системная реакция развивается через 10—40 мин после инъекции аллергена и проявляется симптомами различной степени тяжести — от умеренно выраженных кашля, чихания, головной боли, крапивницы, отека лица до синдромной реакции со стороны шоковых органов — конъюнктивита, ринита, приступа бронхиальной астмы. Частота общих реакций колеблется от 0,1 до 21%.

Конституциональная реакция может проявляться анафилактическим **шоком**.

Летальные случаи при правильном проведении СИТ являются казустикой. Однако в Великобритании, где СИТ проводили врачи общей практики, а не аллергологи, с 1957 по 1986 г. описано 26 летальных исходов вследствие СИТ. Наступление летальных исходов связано с несвоевременным началом антианафилактических мероприятий, отсутствием противошоковых средств.

Местные побочные реакции выражаются образованием на месте инъекции отека, иногда обширного, безболезненного, с явлениями лег-

кого зуда и гиперемии. Опасности для пациента не представляют, проходят под действием антигистаминных препаратов и/или локальных глюкокортикостероидов в течение нескольких часов. Частота возникновения — 25—35% (А. Д. Адо).

Необходима тщательная регистрация местных реакций для принятия решения о повторении дозы вводимого аллергена до исчезновения местной реакции.

Профилактика осложнений СИТ предусматривает:

1. Развитие и обеспечение хорошего взаимопонимания и сотрудничества между врачом и пациентом;

2. Получение информированного согласия пациента на СИТ с соблюдением рационального образа жизни (отказ от употребления алкоголя, соблюдение гипоаллергенной диеты, режим труда и отдыха);

3. Использование высокоочищенных стандартизированных и стабилизированных аллергенов без примесей балластных веществ;

4. Постепенное увеличение дозы аллергена, повторение предыдущей дозы или снижение ее в случае появления сильной местной реакции (диаметр гиперемии более 25 мм);

5. Уменьшение дозы на одну ступень при использовании свежеприготовленных разведений;

6. Предупреждение внутримышечных и внутривенных инъекций (после введения иглы под кожу потянуть поршень шприца на себя, при появлении в шприце крови — вынуть иглу и сделать инъекцию в другую точку);

7. Пребывание под наблюдением врача после инъекций не менее 20 мин (опасные для жизни тяжелые реакции развиваются, как правило, в указанном интервале времени);

8. Перед каждой инъекцией контролировать фамилию больного, соответствие аллергена и вводимой дозы.

Использовать для СИТ следует стерильный градуированный туберкулиновый шприц.

Предвестниками генерализованной реакции при СИТ являются чихание, кашель, чувство стеснения в груди, генерализованная гиперемия, ощущение покалывания и зуда на коже.

Каждое лечебное учреждение, где проводится СИТ, должно иметь набор противошоковых средств.

Неотложная помощь при побочных реакциях:

1. Наложить жгут выше места инъекции (через 15 мин жгут ослабить);

2. Ввести в место введения аллергена 0,2 мл адреналина в разведении 1:1000 (0,01 мл/кг массы тела для детей);

3. Дать пациенту двойную дозу антигистаминного препарата;
4. Можно ввести под кожу другой руки 0,3 мл адреналина в разведении 1:1000 (0,01 мл/кг массы тела для детей);

5. В случае проявлений анафилактического шока начинают вводить солевые растворы, при этом пациент должен лежать горизонтально так, чтобы его голова находилась ниже ног. Адреналин в разведении 1:100 000 вводят медленно (5—10 мкг/мин). Следят за артериальным давлением, общим состоянием. Если введение жидкости с адреналином не приводит к нормализации АД, начинают осторожное введение вазопрессорных препаратов, затем вводят антигистаминные средства (например дифенгидрамин — димедрол, клемастин-тавегил — 2 мг (2 мл) и глюкокортикоиды — целестон, солу-медрол, метипред и др. в дозе эквивалентной 60—90 мг преднизолона);

6. При наличии бронхоспазма — ввести внутривенно 10 мл 2,4% раствора эуфиллина или теофиллин.

Больным, перенесшим тяжелые побочные реакции, следует оставаться под наблюдением в стационаре в течение 24 ч после нормализации состояния (более подробно об анафилактическом шоке см. специальную главу).

После любой генерализованной реакции новая доза аллергена должна быть снижена до $1/3$ — $1/4$ предшествующей дозы, а последующее увеличение дозы должно идти с интервалом 0,03—0,05 мл.

Эффективность СИТ может быть весьма вариабельной в зависимости от:

- 1) вида сенсibilизации, вида и качества вводимых препаратов;
- 2) числа вводимых аллергенов;
- 3) способа введения аллергенов;
- 4) количества курсов лечения, их продолжительности;
- 5) возраста пациента, индивидуальных особенностей;
- 6) нозологической формы atopического заболевания.

Наибольшая эффективность достигается при проведении СИТ ядами насекомых в случае сенсibilизации к ужалению перепончатокрылыми (до 95% отличных и хороших результатов); при пыльцевой аллергии (90—80%), бытовой — (80—70%) и обусловленный микозами — (60—70%).

Эффективность СИТ может повышаться при использовании модифицированных аллергенов-аллергоидов.

На эффективность СИТ оказывает влияние число вводимых лечебных аллергенов. Наиболее высокий средний балл — 4,2 (отличный результат — 5 баллов, хороший — 4, удовлетворительный — 3, без эффекта — 2 балла) наблюдался у пациентов, которым вводился 1 ал-

лерген, более низкий — 3,79 — когда пациенту вводилось одновременно более 5 аллергенов.

Из всех способов введения аллергенов (парентеральный, энтеральный, интраназальный, ингаляционный) преимущества имеет инъекционный способ подкожного введения АГ.

Наилучшие результаты СИТ наблюдаются как правило при достижении оптимальной суммарной концентрации антигена после трех курсов СИТ. Круглогодичное введение аллергена более эффективно, чем периодические курсы даже при сезонных формах атопии.

После завершения эффективных курсов СИТ сохраняется длительная ремиссия. Ретроспективный анализ показывает, что у почти 75% больных бронхиальной астмой с результативной СИТ не наблюдается симптомов заболевания более 20 лет, не происходит расширения спектра переносимых аллергенов; не наблюдается трансформации легких клинических проявлений в более тяжелые (например, аллергического ринита в бронхиальную астму), уменьшается потребность в противоаллергических лекарственных препаратах, сохраняется достаточно полноценная физическая и социальная активность пациента.

Глава 37

КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Крапивница — часто встречающееся заболевание, характеризующееся появлением на коже возвышающихся, достаточно четко ограниченных, интенсивно зудящих папул или волдырей красного или бледно-розового цвета с наличием по краям эритемы, исчезающих при надавливании; диаметр их достигает от нескольких миллиметров до десятка сантиметров. Высыпания возникают довольно быстро и могут привести к формированию гигантской крапивницы. Обратное развитие острой крапивницы занимает несколько часов, в то время как хроническая крапивница может персистировать до 24 ч.

Ангioneвротический отек (впервые описан Квинке в 1882 г.) характеризуется поражением более глубоких слоев кожи, основным клиническим проявлением его является отек, часто локализующийся в области головы, шеи, кистей рук, ступней ног или наружных половых органов. Кожа в области отека выглядит нормально и больные обычно предъявляют жалобы скорее на дискомфорт, чем на зуд.

Крапивница и ангионевротический отек развиваются вследствие одних и тех же причин и в основе своей имеют одни и те же патофизиологические механизмы. До настоящего времени в литературе отсут-

ствуют указания на то, что между механизмами, лежащими в основе крапивницы и ангионевротического отека, существуют какие-либо специфические различия. Сочетанное развитие крапивницы и ангионевротического отека отмечено в 46—49% случаев. Учитывая сказанное выше в данной главе крапивница и ангионевротический отек будут рассмотрены одновременно.

Крапивница и ангионевротический отек обычно развиваются остро и имеют, как правило, доброкачественное течение. Следует, однако, помнить о возможности смертельного исхода в тех случаях, когда эти заболевания являются причиной непроходимости кишок, отека гортани и анафилактического шока.

Частота крапивницы и ангионевротического отека довольно высока. Подсчитано, что в течение своей жизни от 15 до 25% населения земного шара имело хотя бы один эпизод крапивницы и/или ангионевротического отека.

37.1. ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Патогенез. Основную роль в патогенезе крапивницы и ангионевротического отека играют медиаторы, выделяющиеся при дегрануляции тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов крови. Под их влиянием наступает расширение сосудов, вазодилатация, повышается сосудистая проницаемость и развивается зуд.

Описано огромное количество причин, способных вызвать дегрануляцию тканевых базофилов (рис. 44). Что же касается механизмов, с помощью которых реализуется дегрануляция тканевых базофилов под влиянием этих причин, то они не всегда понятны. Наиболее изучен механизм **IgE-опосредованной** дегрануляции тканевых базофилов. В этом случае попавший в организм аллерген связывается со специфическим **IgE**, имеющимся на поверхности тканевых базофилов, и запускает механизм дегрануляции (подробней о механизмах аллергических реакций I типа см. главу "Аллергия").

Развившиеся в таких случаях крапивница/ангионевротический отек называют истинно аллергическими. В основе истинно аллергических крапивницы и ангионевротического отека могут лежать аллергические реакции не только I типа, но и II, III и IV типов согласно классификации Джелла и Кумбса.

Что касается остальных факторов, под влиянием которых наступает дегрануляция (см. рис. 44), то все они либо действуют прямо на тканевые базофилы (так называемые либераторы гистамина), либо предварительно активируют комплемент или калликреин-кининовую систему. Крапивница и ангионевротический отек, развивающиеся в

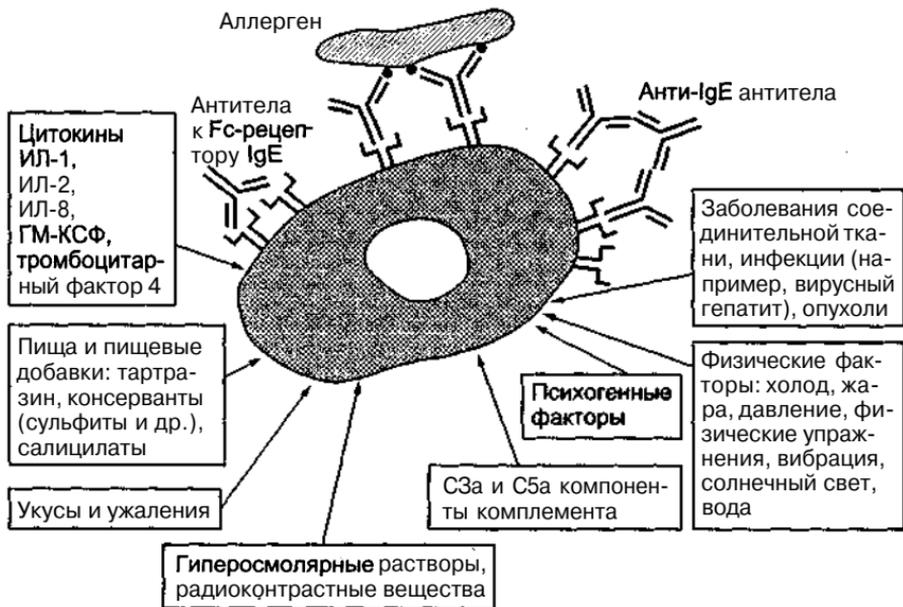


Рис. 44. Причины, способные вызвать дегрануляцию тканевых базофилов (тучных клеток) с последующим развитием крапивницы

ГМ-КСФ — гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

таких случаях, получили название псевдоаллергических (некоторые возможные механизмы развития псевдоаллергических реакций приведены в главе "Лекарственная аллергия").

По мнению В. И. Пыцкого и соавт. (1999), принципиально существует всего две патогенетические формы крапивницы и ангионевротического отека:

- 1) аллергическая (имеющая иммунологический механизм образования медиаторов);
- 2) псевдоаллергическая (с действием тех же медиаторов, но без участия иммунологического механизма).

Следует отметить, что в западной англоязычной литературе реже встречается термин "псевдоаллергическая реакция" в его клиническом приложении, например "псевдоаллергическая крапивница", "псевдоаллергическая лекарственная реакция" и т. д. Возможно это связано с тем, что в любом случае, будь то истинно аллергическая или псевдоаллергическая реакция, с точки зрения механизмов, приводящих к дегрануляции тканевых базофилов, конечные медиаторы, индуцирующие патофизиологические проявления, будут одинаковыми. В принципе, это обуславливает и одинаковые *клинические проявления* крапивницы

и ангионевротического отека (аллергических и псевдоаллергических). Вместе с тем, по нашему мнению, с точки зрения лечебных мероприятий чрезвычайно важно учитывать патогенетическую форму заболевания, в частности, крапивницы и ангионевротического отека, так как у большинства больных псевдоаллергической формой крапивницы выявляются нарушения функции гепатобилиарной системы в изолированном виде или в сочетании с заболеваниями органов пищеварения (В. И. Пыцкий и соавт., 1999). Это обстоятельство должно быть учтено при разработке плана лечения конкретного больного. На этом же основании указанные авторы разработали свою классификацию форм и клинико-патогенетических вариантов крапивницы.

I. Аллергическая крапивница:

1. Без сопутствующих заболеваний органов пищеварения;
2. С сопутствующим заболеванием органов пищеварения.

II. Псевдоаллергическая крапивница:

1. Обусловленная ранее перенесенными гепатотоксическими воздействиями (инфекции — гепатит А и В, малярия, брюшной тиф, дизентерия, сепсис и др.);

2. Связанная с повышенной чувствительностью к ненаркотическим анальгетикам (производное салициловой кислоты, пиразолона; нестероидные противовоспалительные препараты), тартразину;

3. Обусловленная паразитарными заболеваниями.

Другие существующие классификации крапивницы основаны, главным образом, на этиологическом принципе, например, классификация S. Fineman (1984).

1. *Иммунологическая* крапивница (тип I, тип II, тип III).

2. *Анафилактическая* крапивница: а) врожденный ангионевротический отек; б) повышенная чувствительность к гистамину.

3. *Физическая* крапивница: а) дерматография; б) холодовая; в) тепловая; г) вибрационная; д) холинергическая; е) солнечная; ж) от механического сдавления; з) аквагенная.

4. *Смешанная* форма: а) папулезная крапивница; б) пигментная крапивница; в) мастоцитоз системный; г) проявление инфекционных заболеваний; д) проявление системных болезней соединительной ткани, некоторых опухолей, эндокринных нарушений; е) идиопатическая; ж) психогенная.

В классификации Fineman отсутствует термин "псевдоаллергическая" и нет указаний на возможную ее связь с патологией печени и органов пищеварения (правда, при определенных оговорках, иммунологическая форма может быть отнесена к аллергической, а все остальные формы — к псевдоаллергической). Однако при формировании диагноза и составлении плана лечения чрезвычайно важен учет причины

развития крапивницы. В связи с изложенным полагаем, что оптимальным было бы создание классификации крапивницы, учитывающей как этиологические факторы, так и патогенетические механизмы развития заболевания. Именно с учетом сказанного нами приведены обе классификации с тем, чтобы читатель мог использовать положительные стороны обеих.

37.2. ОСТРЫЕ КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

По мнению большинства авторов, крапивница и ангионевротический отек, которые длятся не более 6 недель, относятся к острой форме заболевания. Чаще всего это истинно аллергические реакции на такие аллергены, как яйца, молоко, орехи, продукты моря, фрукты, пенициллин, пыльца трав и деревьев. У больных, как правило, имеются признаки атопии.

Клинические симптомы появляются быстро — в пределах от нескольких минут до часа, после контакта с причинным аллергеном. Отек губ и языка наиболее часто наблюдается при употреблении следующих продуктов: орехов, рыбы, яиц или фруктов. Кроме собственно пищевых продуктов, причиной развития крапивницы и ангионевротического отека часто служат различного рода добавки. Например, сульфиты, используемые в качестве антиоксидантов при изготовлении вина, красители (тартразин, бензойная кислота), салицилаты и т. д. В этом случае развиваются псевдоаллергическая крапивница и ангионевротический отек. Ингаляционные аллергены, такие как пыльца трав и деревьев, вызывают крапивницу, как правило, в сочетании с респираторными симптомами. Лекарственные препараты или укусы насекомых могут приводить к развитию системных реакций, включая крапивницу и ангионевротический отек. Известно, что крапивница является частым симптомом паразитарной инфекции. Вместе с тем следует учитывать, что и вирусная инфекция может быть причиной крапивницы. В ее основе лежит III тип аллергической реакции по Джеллу и Кумбсу: формирование комплекса антиген-антитело с последующей активацией системы комплемента, образованием C3a и C5a, связыванием последних с тканевыми базофилами (тучными клетками) и их дегрануляцией. Такая крапивница хорошо известна как продромальный симптом при развитии гепатита В или инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барра.

Крапивница, развивающаяся при сывороточной болезни, обусловленной введением чужеродных белков или лекарственных средств, продуктов крови или иммуноглобулинов также имеет в своей основе комплементопосредованную дегрануляцию.

Такой класс лекарственных средств, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут быть причиной развития угрожающего жизни ангионевротического отека.

Гистологические исследования показали, что острая крапивница характеризуется наличием отека и расширением сосудов поверхностных слоев кожи. Наличие клеточных инфильтратов было минимальным, а их локализация отмечалась лишь вокруг мелких венул кожи. Среди клеток инфильтрата преобладали мононуклеары, в некоторых случаях с небольшим количеством эозинофилов. Гистологическая картина ангионевротического отека отличалась лишь расположением процесса в глубоких слоях кожи.

37.3. ХРОНИЧЕСКИЕ КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Постоянное или интермиттирующее течение крапивницы и ангионевротического отека, длящаяся более 6 недель большинством авторов расценивается как хроническое заболевание. Чаще всего хроническое течение крапивницы и ангионевротического отека наблюдается в среднем возрасте, особенно у женщин, и составляет более 70% всех случаев крапивницы.

Больные с хроническими крапивницей и ангионевротическим отеком не имеют признаков атопии, у них не повышен уровень IgE. Пищевые продукты очень редко являются причиной хронических крапивницы и ангионевротического отека. Кожное тестирование в большинстве случаев оказывается неинформативным. У таких больных рецидивы крапивницы и ангионевротического отека довольно часто развиваются под влиянием эмоциональных стрессов.

Гистологические исследования, проведенные при хронической крапивнице, выявили наличие значительного количества периваскулярных инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, главным образом Т-лимфоцитов. Количество тканевых базофилов (тучных клеток) в таких инфильтратах было увеличено приблизительно в 10 раз по сравнению с острой крапивницей. Предполагают, что цитокины, которые продуцируются Т-лимфоцитами и моноцитами инфильтрата, способствуют увеличению количества тканевых базофилов в очагах поражения и снижению порога чувствительности этих клеток, повышая их готовность к дегрануляции.

Хронические крапивница и ангионевротический отек принимают угрожающий жизни больного характер течения при вовлечении в процесс верхних дыхательных путей.

С точки зрения диагностики и лечения хронические крапивница и ангионевротический отек представляют проблему как для врача, так и для больного. В большинстве случаев, несмотря на всестороннее и многократное обследование, причину заболевания выявить не удается. Считается, что в противоположность острой, для развития хронической крапивницы нехарактерно участие специфического IgE, т. е. истинно аллергического механизма дегрануляции тканевых базофилов.

Следует учитывать, что во многих случаях необъяснимой хронической крапивницы причинную роль могут играть естественно встречающиеся в пищевых продуктах салицилаты, а также такие химические добавки, как нитриты, бензоаты, (метаби)сульфит, красители. В качестве факторов, способных вызвать прямую дегрануляцию тканевых базофилов, могут выступать такие лекарственные средства, как аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты.

Хроническая крапивница может быть одним из симптомов системного заболевания. Описаны случаи хронической крапивницы у больных с аутоиммунным гипер- и гипотиреоидным поражением щитовидной железы.

В настоящее время получены доказательства аутоиммунной природы хронической крапивницы. Установлено, что внутрикожное введение аутологичной сыворотки больному с хронической крапивницей вызывает образование характерных волдырей. Полагают, что в основе аутоиммунной крапивницы лежит образование IgG-аутоантител, направленных против рецепторов к Fc-фрагменту IgE высокой аффинности (FcεRI), имеющих на тканевых базофилах (тучных клетках). Связывание IgG-аутоантител с такими рецепторами ведет к дегрануляции тканевых базофилах.

Лимфопролиферативные заболевания и заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена) могут сопровождаться развитием хронической крапивницы и ангионевротического отека. В этих случаях причиной является образование иммунных комплексов, активация комплемента и дегрануляция тканевых базофилах под влиянием C3a и C5a.

Хроническая крапивница может развиваться в условиях хронической инфекции (вирусной, бактериальной, обусловленной грибами и паразитами), однако в настоящее время, в отличие от прошлых лет, этой причине уделяется меньше внимания.

В основе хронического рецидивирующего ангионевротического отека без крапивницы лежит врожденный или приобретенный дефицит ингибитора первого компонента комплемента (C1-ИНГ) (подробно об этом см. соответствующую главу).

В последние годы изучение случаев необъяснимой хронической крапивницы с помощью патогистологических методов показало, что у 20—30% больных в основе ее лежит развитие васкулита (I. Bradley, I. McCluskey, 1997). Такие случаи (так называемые уртикарные васкулиты) характеризуются следующими особенностями:

1. Более длительной персистенцией высыпаний, обычно от 3 до 7 дней;
2. Наличием болезненности или чувства жжения, чаще чем зуда;
3. Наличием исчезающих кровоподтеков (синяков), оставляющих после себя окрашенные участки кожи;
4. Тенденцией к более длительному персистированию ангионевротического отека у таких больных;

У больных с уртикарным васкулитом отмечаются системные симптомы: артралгии и артриты (до 75% случаев), боль в брюшной полости, тошнота и рвота, недомогание, лихорадка, повышение СОЭ и С-реактивного белка.

Исследование биопсийного материала, взятого из свежих высыпаний (не позднее одного дня после высыпания), выявило наличие периваскулярных лейкоцитарных инфильтратов, отложений иммуноглобулинов (IgM) и комплемента, а также развитие фибриноидного некроза кровеносных сосудов. Эти данные свидетельствуют о том, что в основе уртикарного васкулита лежит механизм отложения иммунных комплексов в сосудах кожи с последующим привлечением полиморфонуклеарных лейкоцитов и развитием воспаления (т. е. васкулита).

Физическая крапивница. Как видно из классификации Fineman, приведенной в начале данной главы, физическая крапивница составляет гетерогенную по этиологическому фактору группу расстройств, общая частота развития которой достигает до 20% от всех случаев крапивницы.

Дермографизм — характеризуется появлением линейного волдыря с эритемой, возникающего на коже под влиянием энергичного проведения по ней тупым твердым предметом. Появляется волдырь в течение нескольких минут после воздействия, сопровождается зудом и через 30—40 мин исчезает. Дермографизм встречается довольно часто — у 2—5% популяции. Симптоматический дермографизм часто наблюдается у больных с идиопатической хронической крапивницей, пигментной крапивницей, диффузным мастоцитозом, а также в случаях физической крапивницы другой этиологии — например, холодовой или холинергической. Принято считать, что дермографизм развивается в результате разрушения тканевых базофилов (тучных клеток), имеющих в коже. Вместе с тем, существуют данные, согласно кото-

рым дермографизм развивается под влиянием специфического IgE, который вырабатывается к пока неизвестному кожному антигену (т. е. можно предположить наличие в некоторых случаях аутоиммунной природы дермографизма). В настоящее время существуют специальные инструменты — **дермографометры**, с помощью которых в стандартных условиях можно измерить силу воздействия на кожу, после которой развивается дермографизм.

Крапивница и ангионевротический отек, индуцированные механическим давлением. Начало развития заболевания может быть немедленным или отсроченным по времени на 4—6 ч. Довольно часто больные жалуются на появление характерных высыпаний в местах длительного давления, например, предметов одежды, резинки трусов, пояса, бретелек бюстгалтера и т. д. Описаны случаи развития крапивницы и ангионевротического отека после продолжительного сидения на твердом сидении, что приводило к отеку ягодич; отека кисти после длительного сдавливания ручки какого-либо инструмента; отеку наружных половых органов после coitus и т. п. В этот период у больных могут наблюдаться системные реакции: повышение температуры тела, артралгии, лейкоцитоз.

В качестве диагностического приема некоторые авторы рекомендуют использовать специально изготовленный пресс (массой 5—7 кг, для осуществления локального механического давления на некоторые части тела больного, например плечи, руки или бедро.

Холодовая крапивница. При этой форме физической крапивницы и ангионевротического отека заболевание развивается после воздействия на больного холодового стимула, либо в виде холодного воздуха, либо при контакте с холодными веществами (например, вода, снег и т. п.). У больных с холодовой крапивницей высок риск развития при купании в холодной воде отека в области лица, генерализованных высыпаний, артериальной гипотензии и даже шока. В литературе описаны случаи смерти больных с холодовой крапивницей после купания в холодной воде (независимо от времени года). Поэтому пациентам с холодовой крапивницей следует рекомендовать воздерживаться от купания в холодной воде.

Прием холодной пищи может быть причиной развития отека глотки и языка.

Описаны два вида холодовой крапивницы и ангионевротического отека: *приобретенная* (встречается чаще) и *семейная*, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Приобретенная холодовая крапивница может быть вторичной и сопровождать такие заболевания, как криоглобулинемия, инфекцион-

ный моноклеоз, вирусный гепатит, сифилис; синдром холодовых агглютининов и др. Полагают, что дегрануляция тканевых базофилов при холодовой крапивнице может быть индуцирована следующими механизмами:

1) компонентами комплемента, образующимися при его активации (C3a и C5a);

2) аутоантителами класса IgE, направленными против антигена кожи, индуцированного холодом (пока не идентифицированного);

3) аутоантителами классов IgM и IgG, направленными против IgE, локализующихся на тканевых базофилах (тучных клетках).

Для подтверждения диагноза холодовой крапивницы используют кожный тест с кубиком льда, который накладывают на 3—5 мин на открытую поверхность тела больного, например, предплечье. Появление волдыря и покраснения на том месте, где находился кубик льда, подтверждает диагноз холодовой крапивницы. Следует учитывать, что приблизительно у 20% больных с холодовой крапивницей кожный тест с кубиком льда оказывается отрицательным. Имеются указания на существование корреляции между временем появления реакции на холодный кожный тест и тяжестью течения заболевания. Отмечено, что у больных, у которых волдырь появился менее, чем через 3 мин после начала кожного теста, имеется высокий риск развития тяжелых системных реакций с артериальной гипотензией.

Холинергическая крапивница. Эта форма крапивница развивается после различных воздействий на организм, приводящих к повышению температуры тела: горячей ванны или душа, энергичных физических упражнений и др. Высыпания при холинергической крапивнице локализуются, как правило, на туловище, отличаются сильным зудом, малыми размерами (1—2 мм) и наличием вокруг высыпаний яркой эритемы. Полагают, что дегрануляция тканевых базофилов при холинергической крапивнице обусловлена нейрогенными механизмами. Для подтверждения диагноза используют внутрикожный тест с метахолином, при положительном исходе которого развивается характерная сыпь.

Крапивница, индуцированная физическими упражнениями. Данная форма крапивницы характеризуется развитием после физических усилий, однако, в отличие от холинергической крапивницы, не связана с повышением температуры тела. Высыпания имеют тенденцию к слиянию и образованию больших очагов поражения кожи; часто наблюдаются системные реакции, вплоть до анафилактических: стридор, затрудненное дыхание, артериальная гипотензия. Интересными являются наблюдения, согласно которым физические упражнения приводят к

развитию крапивницы только в тех случаях, если им предшествовал прием определенного вида пищевых продуктов.

Другие виды физической крапивницы. В соответствии с экологическими факторами описаны также солнечная, тепловая, вибрационная и аквагенная крапивницы (последняя развивается после контакта с водой).

37.4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее важными этапами, позволяющими выявить причину крапивницы и ангионевротического отека являются сбор анамнеза и физическое обследование больного. В некоторых случаях по одному виду высыпаний можно определить причину заболевания. Так, например, для холинергической крапивницы классическими являются интенсивно зудящие волдыри размером 1—2 мм, которые располагаются на обширной эритематозной основе; для дермографизма характерны линейные волдыри; для солнечной или холодовой крапивницы — наличие высыпаний, появляющихся на ограниченных участках тела, подвергшихся воздействию причинного фактора.

В случае острых крапивницы и ангионевротического отека довольно часто причину заболевания можно выявить из анамнеза без проведения специфических исследований. Если предполагается, что у больного в основе крапивницы лежит истинно аллергическая реакция на пищевые продукты, лекарственные средства или другие аллергены, необходимо провести кожное тестирование с помощью *prick*-теста. Отрицательный результат в этих случаях не менее важен чем положительный, так как позволяет исключить риск развития анафилактического шока на эти аллергены.

У больных с хронической крапивницей, напротив, анамнез менее информативен в плане выявления причины заболевания. Определение общего и специфического IgE, а также проведения кожного тестирования также редко поможет выявить причину хронической крапивницы.

При сборе анамнеза важно обращать внимание на характер высыпания, выраженность зуда, длительность эпизода, его тяжесть.

Необходимо определить, существует ли **взаимосвязь** между крапивницей и воздействием физических факторов. Следует очень внимательно расспросить больного о его диете, что поможет выявить пищевые продукты, содержащие в большом количестве натуральные салицилаты (цитрусовые, косточковые, фрукты, ягоды, томаты, перец, чай, мята, мед и др.), консерванты (бензоаты, сульфиты), красители, натуральные амины.

Из анамнеза можно выяснить, не увлекается ли больной бесконтрольным приемом таких препаратов, как анальгетики или витаминные добавки, которые могут содержать аспирин или красители.

Обследование больных с хроническими крапивницей и ангионевротическим отеком должно быть всесторонним и включать следующее:

1. Определение антиядерных и антиуреидных аутоантител;
2. Определение криоглобулинов и холодовых агглютининов;
3. Определение уровня СЗ и С4;
4. Развернутый анализ крови (анемия — СКВ, лимфопения — СКВ, эозинофилия — паразитарная инфекция);
5. Определение СОЭ и С-реактивного белка — (уртикарный васкулит);
6. Выявление вируса гепатита В и вируса Эпштейна — Барра;
7. Функциональные печеночные пробы;
8. Анализ кала (гельминты, дисбактериоз);
9. Рентгенография грудной клетки;
10. Биопсия кожи при подозрении на уртикарный васкулит;
11. Анализ мочи.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между крапивницей и почесухой (пруриго), которую иногда отождествляют со стойкой хронической крапивницей, мастоцитозом (пигментная крапивница), многоформной экссудативной эритемой (синдром Стивенса — Джонсона), дерматозом Дюринга, паразитарными заболеваниями кожи (чесотка, демодекоз) и некоторыми другими кожными заболеваниями.

Дифференциальная диагностика проводится между отеком Квинке и микседемой, дерматомиозитом, компрессионным синдромом средостения, врожденной слоновостью (синдром Мейжа). Нередко ошибочно за отек Квинке принимаются патологические состояния (заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания почек), которые протекают с диффузной пастозностью и отеками, на что нужно обращать внимание при постановке диагноза.

Лечение. Идеальным вариантом лечения при крапивнице и ангионевротическом отеке является элиминация или избегание причинного агента, если он обнаружен. Обычно это относится к тем случаям заболевания, в этиологии которых определяющую роль играют продукты питания, лекарственные средства, ингаляционные аллергены, а также другие вещества, с которыми контактирует больной.

Необходимо помнить, что ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства имеют перекрестные свойства. Поэтому, если у больных причиной развития крапивницы явля-

ется какой-либо препарат из указанных выше групп, то их этиотропное лечение будет сводиться к элиминации следующих препаратов: анальгин, пенталгин, баралгин, андипал, парацетамол, ацетилсалициловая кислота, цитрамон, седалгин, аскофен, бутадиион, бруфен, ибупрофен, вольтарен, индометацин, метиндол, пресоцил и др. Известно также, что во многих продуктах содержатся природные салицилаты, что может быть причиной развития крапивницы у таких больных. Такие продукты должны быть исключены из рациона питания. К ним относятся малина, клубника, земляника, виноград, яблоки, вишня, персики, абрикосы, слива, томаты, картофель, морковь, огурцы. Кроме того, таким больным следует избегать продуктов питания, при изготовлении которых в качестве консерванта используются салицилаты.

Известно, что более, чем у 50% больных с крапивницей и ангионевротическим отеком, несмотря на всестороннее клиническое и лабораторное обследование, выявить причину заболевания не удастся. Нередко в таких случаях при подозрении на пищевые продукты прибегают к *элиминационным диетам*, и они могут быть использованы как терапевтический, так и диагностический инструмент.

Существуют разные подходы к проведению элиминационных диет. Приведем описание одной из них в изложении В. И. Пыцкого и соавт. (1999).

Больного с признаками крапивницы госпитализируют и назначают полное голодание на 3—5 суток с приемом воды до 1,5 л в сутки, ежедневные очистительные клизмы, двухразовый душ, легкую физическую зарядку. Перед голоданием назначается однократно солевое слабительное (например карловарская соль — 1ст. ложка в 1/2 стакана воды комнатной температуры или магния сульфат — 30 г соли разводят в 1/2 стакана теплой воды или др.). Следует помнить о противопоказаниях к назначению голодания.

Абсолютные противопоказания:

- 1) туберкулез в стадии обострения;
- 2) заболевания крови;
- 3) сепсис;
- 4) злокачественные опухоли.

Относительные противопоказания:

1) сопутствующие острые воспалительные процессы (острая или хроническая пневмония, гнойный обструктивный бронхит, ангины, ОРВИ и т. д.);

2) недостаточность кровообращения, почечная недостаточность, заболевания эндокринной и гепатобилиарной систем в стадии декомпенсации;

- 3) обострение психических заболеваний;
- 4) беременность и период лактации;
- 5) гормонозависимость.

Оценка элиминационной пробы проводится по данным клинического осмотра. При положительном эффекте элиминации исчезают или значительно уменьшаются симптомы заболевания, прекращаются новые высыпания.

На фоне исчезновения или улучшения заболевания можно начать проведение провокационных проб с целью выявления вызывающего крапивницу продукта.

Питание больного начинается с одного вида продукта, который принимают утром натощак в количестве 100 г и в последующем по 200 г 4 раза в день в течение 2 суток. Через каждые 2 дня к ранее назначенному продукту добавляется новый (в чистом виде) на двое суток, при этом каждый раз утром натощак проводится провокационный пероральный тест с вновь подключенным продуктом. Начинают исследование с овощей, например с картофеля, затем через 2 дня добавляют морковь, в последующем — молочные продукты, хлебные изделия, говядину, рыбу, курицу или яйцо; и в последнюю очередь исследуются те продукты, которые по данным анамнеза обуславливали обострение заболевания. Появление свежих высыпаний в виде волдырей после приема какого-либо исследуемого продукта подтверждает этиологическую значимость данного продукта в развитии крапивницы. В тот день назначаются голодание, питьевой режим, очистительные клизмы без применения медикаментов. Утром следующего дня после исчезновения высыпаний проводится провокационный пероральный тест с другим, новым, ранее неисследованным продуктом. При этом последующие двое суток разрешается употреблять прежде исследованные и хорошо переносимые продукты с вновь подключенными. Таким образом, в стационаре подбираются 7—8 пищевых продуктов (картофель, морковь, хлеб, молоко, говядина, рыба и т. д.), а остальные по этому же принципу — в амбулаторных условиях с введением новых пищевых продуктов не чаще, чем 1 раз в 3 дня. При выявлении причинных продуктов они (а также все другие продукты имеющие с ними перекрестные свойства) должны быть исключены (элиминированы) из диеты больного. При проведении элиминационной диеты и особенно при оценке ее результатов чрезвычайно важно учитывать наличие в пищевых продуктах салицилатов, красителей и консервантов.

При наличии противопоказаний к проведению голодания назначают другие варианты элиминационной диеты, например вариант № 1 — отварная говядина с бульоном и хлеб или вариант № 2 — мо-

лочные продукты и хлеб. Такие элиминационные диеты назначаются на более продолжительный срок — 7—10 дней и сопровождаются теми же процедурами, что и полное голодание.

В тех случаях, когда предполагают, что причиной крапивницы является лекарственный препарат, отменяют всю плановую медикаментозную терапию, назначают голодание на 1—3 суток, солевое слабительное (однократно), очистительные клизмы (2 раза в день) в течение 3 дней и душ 2 раза в день, прием воды 2 л в сутки.

При развитии крапивницы и ангионевротического отека на парентеральное введение лекарственного препарата (как и других реакций) показано, если это возможно, наложение жгута выше места инъекции и обкалывание его раствором адреналина (0,1% — по 0,5 мл подкожно).

При установлении причинного лекарственного препарата он и другие вещества, имеющие с ним перекрестные свойства, должны быть пожизненно запрещены к использованию у данного больного. Очень важно помнить, что у такого больного впредь назначение любых лекарственных средств должно быть очень осторожным, строго по жизненным показаниям, после предварительного аллергологического обследования, не допуская при этом полипрагмазию.

Патогенетическая терапия больных с крапивницей и ангионевротическим отеком включает назначение антигистаминных препаратов (подробнее о препаратах см. соответствующую главу).

Антигистаминные препараты назначают до получения терапевтического эффекта в основном, у тех больных, у которых не удается выявить причину заболевания, а стало быть и провести элиминационную терапию. В случае высыпания сильно зудящих элементов (например, при холинергической крапивнице) возможно назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения на ночь. Из антигистаминных препаратов 2-го поколения противозудный эффект наиболее выражен у цетиризина и лоратадина. Установлена выраженная эффективность ципрогептидина при холодовой крапивнице. Цетиризин, обладая способностью подавлять раннюю и позднюю фазы аллергических реакций, выявил достаточно высокую эффективность при лечении крапивницы и ангионевротического отека, индуцированной механическим давлением. Следует помнить о значительных индивидуальных разбросах в эффективности антигистаминных препаратов.

При лечении больных с хроническими крапивницей (в частности, холодовой) и ангионевротическим отеком возможен более выраженный терапевтический эффект в случае комбинированного назначения H_1 — H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов (из числа последних — ранитидин, циметидин, фоматидин).

При хронической крапивнице, сопровождающейся выраженным психо-эмоциональным стрессом, хороший эффект получен при назначении доксепина — трициклического антидепрессанта со свойствами блокатора H_1 -рецепторов гистамина. Возможно назначение препаратов, стабилизирующих мембрану тканевых базофилов (тучных клеток), например кетотифен.

По данным разных авторов, у 90% больных с хроническими крапивницей и ангионевротическим отеком отмечен хороший терапевтический эффект при назначении кортикостероидов (20—40 мг в день, per os). Эти препараты обычно используют непродолжительное время и отменяют постепенно, контролируя уртикарный процесс.

Больным с хроническими крапивницей и ангионевротическим отеком следует избегать с максимальной возможностью таких потенцирующих факторов заболевания, как прием алкоголя, перегревание, переохлаждение, эмоциональные стрессы и прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

С учетом последних данных о том, что в основе крапивницы и ангионевротического отека может лежать аутоиммунный процесс, у таких больных был с успехом применен плазмаферез.

Больным, у которых крапивница и ангионевротический отек протекают тяжело и сопровождаются системными реакциями, следует рекомендовать иметь при себе индивидуальный шприц с 0,1% раствором адреналина для оказания скорой самопомощи.

В тех случаях, когда в основе крапивницы и ангионевротического отека лежат аллергические реакции на бытовые и пыльцевые аллергены проведение постоянной эффективной этиотропной (элиминационной) терапии затруднительно. Таким больным можно рекомендовать проведение в фазе ремиссии специфической иммунотерапии.

При крапивнице и ангионевротическом отеке, сопровождающимся явлениями анафилактического шока, вводят подкожно 0,5 мл 0,1% раствора мезотона подкожно, 1 мл норадреналина подкожно, кортикостероиды (внутривенно 75—125 мг гидрокортизона или 30—60 мг преднизолона) (подробное лечение анафилактического шока см. соответствующую главу).

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Гормоны коры надпочечников — кортикостероиды — давно нашли применение в лечении иммунозависимой патологии: острого и хронического криза отторжения пересаженных органов, аутоиммунных и аллергических заболеваний. В последнее десятилетие появление на фармакологическом рынке топических кортикостероидов (прежде всего, ингаляционных) революционизировало подходы в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита.

За эти же годы появилось огромное количество новых фундаментальных данных, которые углубили понимание молекулярных механизмов, с помощью которых кортикостероиды, в частности глюкокортикоиды подавляют развитие иммунозависимого воспаления. Рассмотрение некоторых механизмов противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов начнем с рецепторов к глюкокортикоидам.

38.1. РЕЦЕПТОРЫ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ

Известно, что кортикостероиды пассивно проникают через клеточную мембрану и связываются с глюкокортикоидным рецептором, который находится в цитоплазме клетки. В настоящее время открыт только один класс глюкокортикоидных рецепторов, встречающийся в клетках различных тканей.

Показано, что наибольшее количество глюкокортикоидных рецепторов имеется на эпителиальных клетках дыхательных путей и эндотелиальных клетках бронхиальных сосудов.

Структурно глюкокортикоидный рецептор состоит из нескольких частей (доменов), каждый из которых выполняет свою функцию (рис. 45). Та часть молекулы глюкокортикоидного рецептора, которая связывается с гормоном, находится в С-концевом участке. В средней части глюкокортикоидного рецептора имеются два пальцевидных отростка, роль которых состоит в связывании с ядерной ДНК клетки-мишени. Каждый из этих отростков сформирован молекулой Zn, связанной с четырьмя цистеиновыми остатками, получивших образное название "цинковые пальцы".

Функция N-концевой части молекулы глюкокортикоидного рецептора сводится к связыванию с факторами транскрипции и активации генов после встраивания комплекса рецептор — гормон в ядерную

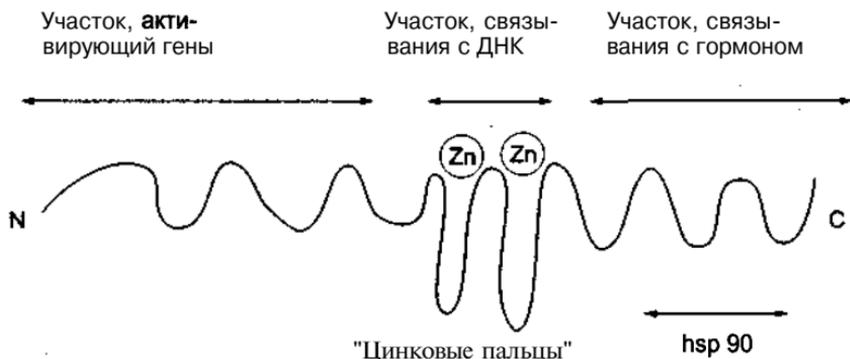


Рис. 45. Структура глюкокортикоидного рецептора.

ДНК. Активация генов приводит к реализации клеткой специфических кортикостероидных эффектов.

Таким образом, у глюкокортикоидного рецептора можно выделить три основные функции:

1. Связывание гормона;
2. Связывание с определенными участками ДНК (фиксация);
3. Активация генов.

Неактивированный глюкокортикоидный рецептор (не связанный с гормоном) входит в состав белкового комплекса, который состоит из молекулы белка теплового шока молекулярной массой 90 KD (hsp90), белка под названием иммунофиллин и нескольких белков, обладающих ингибиторным влиянием на глюкокортикоидный рецептор.

Молекула hsp90 действует как молекулярный шаперон — не позволяет рецептору проникнуть в ядро клетки, не связавшись прежде с гормоном (шаперон — в старину пожилая дама или кавалер, сопровождающие и поддерживающие молодую девушку на светском балу). При связывании гормона с рецептором происходит диссоциация молекулы hsp90, после чего активированный комплекс рецептор — гормон может проникнуть в ядро и связаться с ДНК.

Таким образом, глюкокортикоиды реализуют свое действие на соответствующие клетки, связываясь с рецепторами и активируя их. Последние прямым или непрямым способом регулируют транскрипцию определенных генов. Установлено, что, обладая способностью к транслокации (передвижению) в ядре, активированный комплекс гормон-рецептор "держит" под своим прямым контролем от 10 до 100 генов на клетку, либо индуцируя "работу" гена, либо подавляя (репрессуя) ее (рис. 46). На рисунке показано, что после связывания гормона с рецептором, молекула hsp90 диссоциирует и активированный комплекс гормон — рецептор связывается с ядерной ДНК. Здесь, "пе-

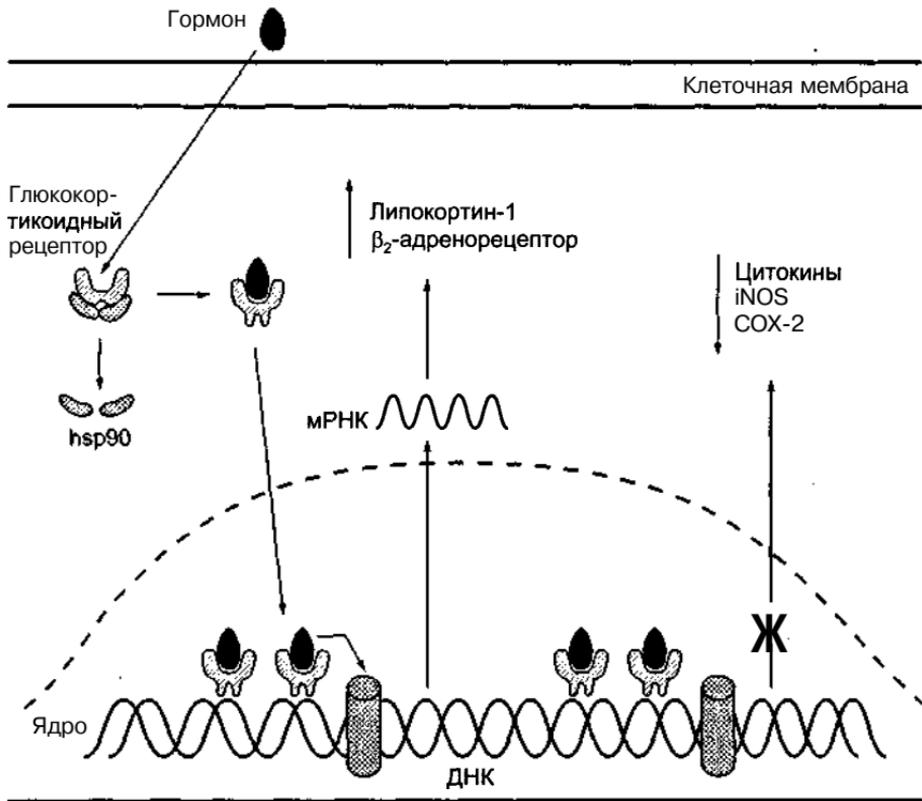


Рис. 46. Классическая модель действия глюкокортикоидов (геномный эффект).

редвигаясь" по ДНК, комплекс гормон — рецептор может либо индуцировать гены, повышая продукцию соответствующих белков (например, липокортина-1; бета2-адренорецепторов); либо репрессировать продукцию других белков (например, цитокинов, индуцибельной NO-синтетазы, индуцибельной циклоксигеназы-2). Такой механизм действия назван **геномный эффект глюкокортикоидов**.

Активированный комплекс гормон — рецептор может связываться с другими транскрипционными факторами, находящимися в цитоплазме, и "включать" так называемый **негеномный противовоспалительный эффект**.

Одним из таких цитоплазматических факторов транскрипции является *нуклеарный фактор каппа-B* (рис. 47). Этот NF-κB активируется очень многими провоспалительными сигналами, такими как провоспалительные цитокины, активаторы протеинкиназы C, вирусы, ок-

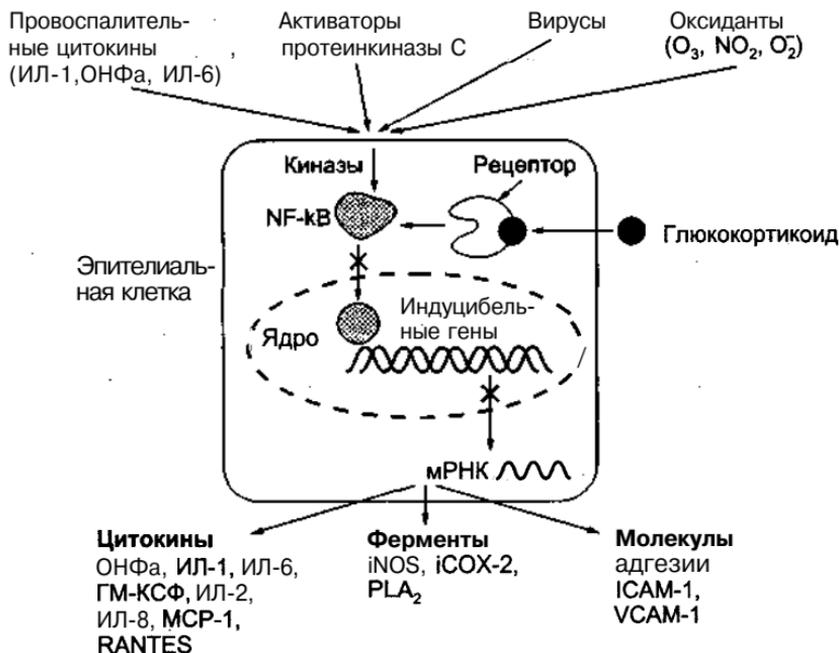


Рис. 47. Подавление некоторых провоспалительных эффектов в результате связывания активированного комплекса гормон — рецептор с фактором транскрипции NF-kB (негеномный эффект глюкокортикоидов):

iNOS — индуцибельная NO-синтаза; iCOX-2 — индуцибельная циклоксигеназа-2; PLA₂ — фосфолипаза A2.

сиданты. В настоящее время считается, что **NF-kB** играет важнейшую роль в развитии хронического воспаления, в том числе при бронхиальной астме.

После активации NF-kB индуцирует "работу" самых различных генов, включая гены провоспалительных цитокинов, хемокинов, воспалительных ферментов, адгезивных молекул и воспалительных рецепторов. Активированный комплекс глюкокортикоидный рецептор-гормон, связываясь с **NF-kB**, не позволяет ему фиксироваться в ядерной ДНК, что подавляет развитие различных аспектов воспаления (**негеномный эффект глюкокортикоидов**).

Сегодня принято считать, что противовоспалительный эффект глюкокортикоидов обусловлен двумя механизмами:

1. Усилением транскрипции противовоспалительных генов;
2. Подавлением транскрипции провоспалительных генов.

38.2. УСИЛЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

I. Усиление синтеза противовоспалительных белков. Кортикостероиды подавляют воспаление, усиливая синтез анти-воспалительных белков. К ним относятся:

1. *Липокортин-1*, который подавляет активность фосфолипазы A2 и, следовательно, снижает продукцию липидных медиаторов воспаления;

2. *Ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы* (secretory leukocyte protease inhibitor — **SLPI**), который обладает антипротеазной активностью и способен подавлять активность таких ферментов, как триптаза;

3. *Ингибитор kB (IkB)*, который способен связываться с NF-kB и подавлять его функцию;

4. *Интерлейкин-10* — супрессивный цитокин, роль которого в подавлении иммунного воспаления хорошо известна;

5. *Антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra)*, который, связывая ИЛ-1, уменьшает провоспалительный потенциал последнего;

6. *Нейтральные эндонептидазы* — ферменты, принимающие участие в разрушении бронхоконстрикторов и воспалительных белков, например, брадикинина и тахикинина.

II. Усиление экспрессии бета2-адренорецепторов.

Кортикостероиды в два раза усиливают экспрессию бета2-адренорецепторов, на всех типах клеток, включая эпителиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей. Это повышает чувствительность клеток к эндогенным и лекарственным бета-агонистам, что объясняет один из важных механизмов терапевтического действия кортикостероидов.

38.3. ПОДАВЛЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

I. Подавление продукции провоспалительных цитокинов. Кортикостероиды подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе нескольких хемокинов, принимающих участие в развитии иммунного (аллергического) воспаления. К ним относятся:

1. *Интерлейкин-1 (ИЛ-1)*;

2. *Опухольнекротизирующий фактор альфа (ОНФ-альфа)*;

3. *Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)*;

4. *ИЛ-2* (подавляется за счет предварительного связывания с **AP-1**);

5. *ИЛ-3*;

6. ИЛ-4;
7. ИЛ-5;
8. ИЛ-6;
9. ИЛ-11;
10. ИЛ-8 (подавляется за счет предварительного связывания NF-kB);
11. RANTES (подавляется за счет предварительного связывания NF-kB);
12. MCP-1;
13. MCP-3;
14. Эотаксин.

Есть только один противовоспалительный цитокин, секреция которого усиливается под влиянием глюкокортикоидов (в том числе, под влиянием ингаляционных глюкокортикоидов в дыхательных путях). Это ИЛ-12, который усиливает функцию Т-хелперов 1-го типа, продукцию ими гамма-интерферона и, как следствие, подавление активности Т-хелперов 2-го типа.

II. Ингибирование воспалительных ферментов. Под влиянием кортикостероидов ингибируются следующие воспалительные ферменты.

1. *Оксид азота (NO)*. Известно, что NO синтезируется в клетках под влиянием синтазы NO. Образующийся NO оказывает выраженное провоспалительное действие: увеличивается тканевая кровотока, экссудация плазмы, усиливается пролиферация Т-хелперов 2-го типа, увеличивается хемотаксис эозинофилов. Глюкокортикоиды тормозят индукцию синтазы NO и тем самым снижают количество NO.

2. *Индукцибельная циклоксигеназа-2*.

3. *Фосфолипаза A2*.

4. *Эндотелин-1*.

III. Влияние на клеточные рецепторы. Кортикостероиды подавляют экспрессию рецептора NR, который, связываясь с субстанцией P, реализует воспалительный эффект последней.

Кортикостероиды усиливают продукцию растворимой формы рецептора к ИЛ-1 (так называемый рецептор II типа — ИЛ-1rII). Связываясь с ИЛ-1, этот рецептор снижает провоспалительный потенциал последнего.

IV. Выживаемость клеток. Стероиды существенно снижают продолжительность жизни таких клеток, как эозинофилы. Это связано с подавлением под влиянием стероидов продукции ИЛ-5 и ГМ-КСФ, что приводит к гибели эозинофилов по механизмам апоптоза.

Кроме того, кортикостероиды усиливают продукцию специфических эндонуклеаз, которые также участвуют в разрушении эозинофилов и тканевых базофилов, в частности, в дыхательных путях.

V. Подавление экспрессии молекул адгезии. Под влиянием кортикостероидов подавляется экспрессия на эпителиальных клетках и моноцитах таких молекул адгезии как ICAM-1 (межклеточная адгезивная молекула-1) и E-селектин. Поскольку известно, что адгезивные молекулы играют главную роль в миграции клеток воспаления в места воспаления, становится очевидной важность подавления экспрессии молекул адгезии в механизмах противовоспалительного эффекта кортикостероидов.

38.4. ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ФУНКЦИЮ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

Суммарный эффект ингаляционных кортикостероидов на функцию клеток-мишеней представлен на рис. 49. Рассмотрим их влияние на каждый вид клеток.

Эозинофилы. Под влиянием кортикостероидов количество эозинофилов в дыхательных путях уменьшается. Это связано с уменьшением продукции ИЛ-5 и ГМ-КСФ. Кроме того, кортикостероиды уменьшают продукцию эозинофилов в костном мозге. Кортикостероиды обладают прямым ингибирующим эффектом на высвобождение медиаторов из эозинофилов (в меньшей степени реактивных вариантов кислого рода и основного белка).

T-лимфоциты. Одной из важнейших мишеней для кортикостероидов являются T-лимфоциты. Под влиянием этих гормонов очень эффективно подавляется активация T-лимфоцитов и их способность продуцировать цитокины, играющие важную роль в развитии воспаления. Прежде всего, это касается подавления продукции ИЛ-4 и ИЛ-5 в большей степени, чем гамма-интерферона, т. е. под влиянием кортикостероидов в большей степени страдает функция T-лимфоцитов-хелперов 2-го типа.

Тканевые базофилы (тучные клетки). Кортикостероиды не обладают прямым ингибирующим эффектом на высвобождение медиаторов из тканевых базофилов легких. Однако при длительном приеме ингаляционных кортикостероидов количество тканевых базофилов в слизистой оболочке дыхательных путей достоверно уменьшается.

Предполагают, что это связано с подавлением продукции ИЛ-4 и ИЛ-3.

Макрофаги. Кортикостероиды подавляют высвобождение цитокинов из альвеолярных макрофагов, в частности, ИЛ-1.

Вместе с тем, продукция ИЛ-10 возрастает.

Дендритные клетки. Известно, что дендритные клетки, локализуя-

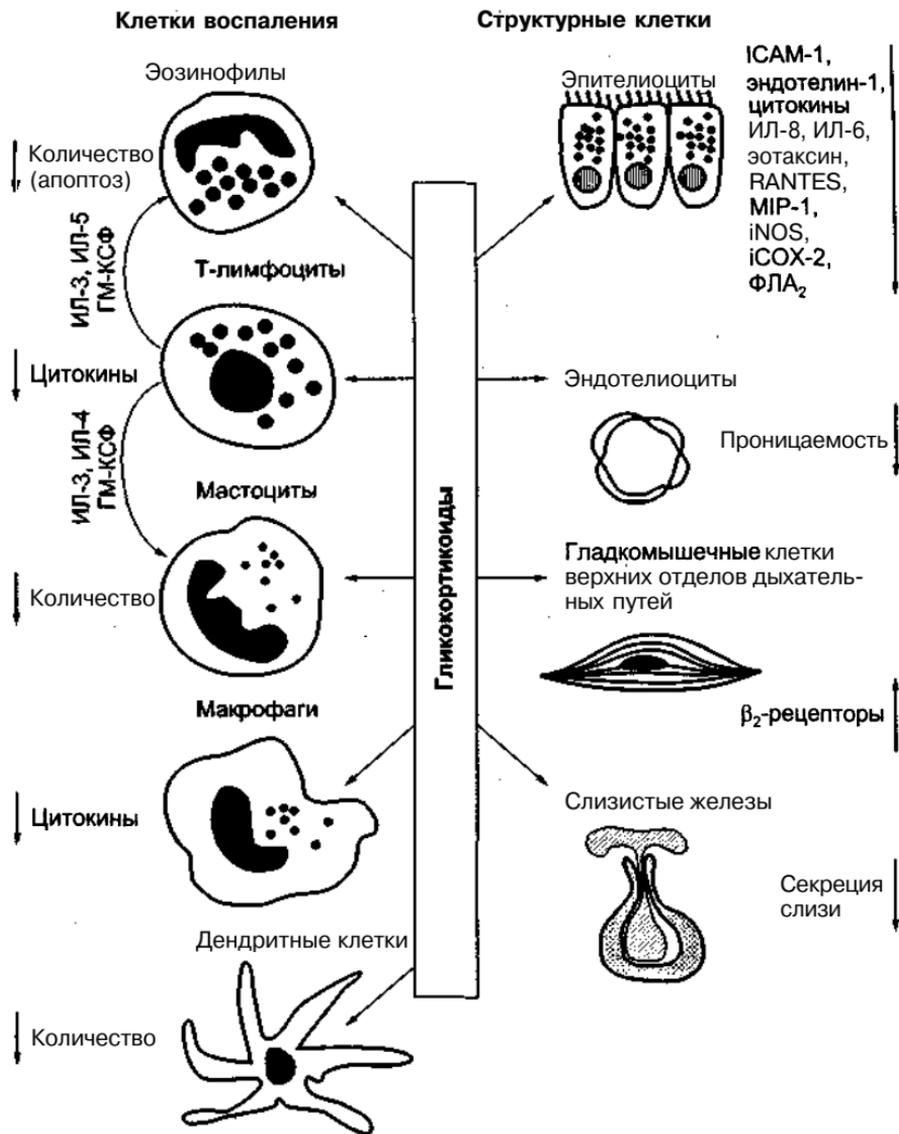


Рис. 48. Действие кортикостероидов на функцию клеток-мишеней (объяснение в тексте).

щиеся в эпителии дыхательных путей, являются чрезвычайно активными антигенпредставляющими клетками. Они поглощают аллерген, процессируют его до пептидов, и презентуют пептид с помощью молекул гистосовместимости класса II для распознавания Т-лимфоцитам. Топические стероиды достоверно уменьшают количество ден-

дритных клеток в слизистой оболочке не только бронхов, но и полости носа.

Для ингаляционных кортикостероидов мишенями являются не только клетки воспаления, но и структурные клетки.

Эпителиальные клетки. Эпителиоциты являются важным источником воспалительных медиаторов в дыхательных путях при бронхиальной астме, которые могут поддерживать и усиливать процесс воспаления. Кортикостероиды подавляют продукцию эпителиальными клетками таких важных хемоаттрактантов, как ИЛ-8, RANTES, эотаксин, MIP-1, GM-CSF.

Известно, что в выдыхаемом больным бронхиальной астмой воздухе повышено содержание NO. Это связано с тем, что в эпителиальных клетках дыхательных путей усилена функция индуцибельной NO-синтазы. Под влиянием ингаляционных кортикостероидов подавляется активность NO-синтазы и снижается количество NO.

Кроме того, под влиянием кортикостероидов снижается продукция других воспалительных белков в эпителиальных клетках, включая индуцибельную циклоксигеназу — 2 (COX-2), фосфолипазу A2 (ФЛА2), эндотелин-1, а также экспрессия молекул адгезии ICAM-1.

Таким образом, эпителиальные клетки дыхательных путей являются важнейшей мишенью для ингаляционных кортикостероидов, через которые в большой мере реализуется противовоспалительный потенциал последних.

Клетки эндотелия. Стероиды подавляют микрососудистую проницаемость на уровне посткапиллярных венул эпителиальных клеток. Предполагается, что это связано с синтезом под влиянием стероидов белка, получившего название вазокортин.

Кроме того, снижается экспрессия молекул адгезии ICAM-1.

Гладкомышечные клетки дыхательных путей. Под влиянием ингаляционных кортикостероидов усиливается экспрессия бета2-адренорецепторов на гладкомышечных клетках дыхательных путей, что соответственно, приводит к снижению потребности в использовании агонистов этих рецепторов и является хорошо известным результатом ингаляционного применения кортикостероидов. Этот эффект сопровождается повышением пиковой скорости выдоха и удерживается продолжительное время.

Слизистые железы. Под влиянием ингаляционных кортикостероидов подавляется секреция слизи из слизистых желез дыхательных путей. Считают, что это не прямой эффект кортикостероидов, а результат действия последних на снижение воспалительных медиаторов, которые стимулируют секрецию слизи.

38.5. ТКАНЕВАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ

Поскольку кортикостероиды подавляют выраженность аллергического воспаления, то они эффективны в угнетении не только аллергенспецифической, но и неспецифической тканевой (бронхиальной, в частности) гиперреактивности. Такое угнетение гиперреактивности наступает через несколько недель после начала использования топических кортикостероидов и проявляется в снижении чувствительности к ингаляции гистамина, метахолина, брадикинина, аденозина, двуокиси серы, раздражающих дымов, холодного воздуха.

Перечисленные выше эффекты ингаляционных кортикостероидов являются серьезным обоснованием их топического применения в комбинации с агонистами бета2-адренорецепторов при бронхиальной астме. Глюкокортикоиды являются на сегодня наиболее эффективными противоастматическими фармакологическими средствами. Их клиническое действие выражается в угнетении ранней (при достаточно продолжительном использовании), и поздней фазы аллергического ответа, в улучшении показателей функции внешнего дыхания, в снижении потребности в бета2-агонистах, в торможении неспецифической бронхиальной гиперреактивности, в уменьшении частоты обострений заболевания и в предотвращении (в некоторой степени) необратимых изменений в бронхах и легких.

38.6. ФАРМАКОКИНЕТИКА ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ИХ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетика топического (ингаляционного) кортикостероида определяется соотношением доли препарата, воздействующей на воздухоносные пути, и той, которая оказывает системное действие. Поэтому наилучшими свойствами обладают ингаляционные глюкокортикоиды, которые имеют сильное местное действие, низкую системную биодоступность заглатываемой части препарата, быстрый метаболизм и клиренс поступающего в систему кровообращения стероида. На рис. 49 изображена схема этапов фармакокинетики ингаляционных стероидов. Как видно из рисунка, большая часть ингалируемого препарата (80—90%) оседает в полости рта и гортани, а затем заглатывается и после прохождения через печень поступает в систему кровообращения. Именно доля заглатываемого препарата может быть значительно уменьшена использованием "Спейсеров", дозированных "Инхалеров", полосканием полости рта.

Метаболизм препарата при первичном его прохождении через пе-

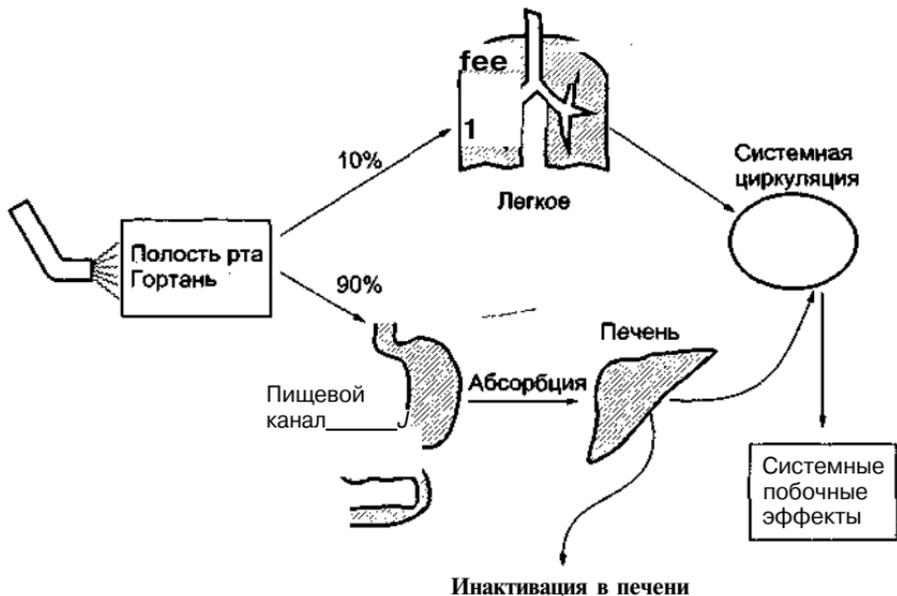


Рис. 49. Этапы, определяющие фармакокинетику ингаляционных стероидов.

чень — важнейший фактор снижения системного действия кортикостероида.

Около 10% ингалируемого кортикостероида поступает в дыхательные пути, откуда он также может проникнуть в систему кровообращения (не подвергаясь метаболизму в печени). По мере уменьшения доли вещества, абсорбируемого через желудочно-кишечный тракт, большее значение в оказании системного воздействия приобретает доля препарата, поступающая в общий кровоток из легочной ткани.

38.7. МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ

Известно, что некоторая часть популяции резистентна к противовоспалительному действию кортикостероидов даже при введении их в больших дозах. Это установлено при различных иммунозависимых заболеваниях, в том числе при бронхиальной астме. В настоящее время выделяют первичную и вторичную резистентность к воздействию кортикостероидов.

38.7.1. ПЕРВИЧНАЯ СТЕРОИДНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Семейная глюкокортикостероидная резистентность. Характеризуется высоким уровнем кортизола без признаков синдрома Кушинга, вы-

соким уровнем кортикотропина (АКТ), артериальной гипертензией с гипокалиемией, избытком андрогенов. У таких больных обнаружено снижение аффинитета глюкокортикоидных рецепторов к кортизолу, снижение количества глюкокортикоидных рецепторов, повышение их термолабильности, снижение способности комплекса рецептор — гормон связываться с ДНК.

Резистентность к противовоспалительному действию кортикостероидов. При этом виде резистентности отсутствуют признаки, описанные выше. Возможными причинами этого вида резистентности могут быть:

1. Нарушение фармакокинетики кортикостероидов, что может быть связано с повышением их метаболизма, например, под влиянием ферментов р-450;

2. Нарушение ответа клеток периферической крови на воздействие глюкокортикостероидов. При этом не подавляется:

а) экспрессия рецептора к комплементу на моноклеарных клетках;
б) активационные молекулы, например, молекулы НЛА класса II; пролиферация Т-лимфоцитов, продукция ИЛ-2, гамма-интерферон и др;

3. Нарушение функции глюкокортикоидных рецепторов, в частности, способности их связываться со специальными структурами в ДНК (глюкокортикоидраспознающими сайтами), что приводит к нарушению последующего этапа активации генов;

4. Взаимодействие между глюкокортикоидными рецепторами и транскрипционными факторами.

Уже упоминалось, что помимо геномного эффекта кортикостероидов, который реализуется после связывания активированного комплекса рецептор-гормон с ДНК, выделяют также и негеномный эффект. Он обусловлен связыванием комплекса рецептор — гормон с транскрипционными факторами, находящимися в цитоплазме клетки. Одним из них является NR-кВ. Транскрипционные факторы, приняв сигнал от различных индукторов (см. рис. 46), способны активировать гены, приводя к продукции большого количества провоспалительных веществ. Другим известным цитоплазматическим транскрипционным фактором, кроме NR-кВ, является AP-1-активатор белка 1, активирующийся под влиянием различных воздействий (например ОНФ-альфа). После активации транскрипционный фактор AP-1 способен связываться с ДНК клетки и активировать ген коллагеназы. В свою очередь, коллагеназа способствует ускорению продукции коллагена, что может закончиться развитием склероза больного органа.

Активированный комплекс рецептор — гормон связываясь с AP-1, блокирует его и таким образом предотвращает последующее связывание AP-1 с ДНК и транскрипцию гена коллагеназы. Установлено, что

при этом виде кортикоидной резистентности может быть нарушена способность комплекса рецептор — гормон связываться с AP-1.

38.7.2. ВТОРИЧНАЯ СТЕРОИДНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Вторичная стероидная резистентность может быть обусловлена несколькими механизмами, которые связаны либо с активностью самого заболевания, либо с воздействием терапии.

1. Снижение количества глюкокортикоидных рецепторов под влиянием введения глюкокортикоидных гормонов.

2. Влияние цитокинов. Установлено повышение резистентности к кортикостероидам под влиянием таких цитокинов, как ИЛ-2 и ИЛ-4. Это связано со снижением аффинитета глюкокортикоидных рецепторов (снижением их способности связываться с гормоном).

3. Влияние β_2 -агонистов. Установлено, что высокие дозы ингаляционных β_2 -агонистов снижают противовоспалительный эффект ингаляционных кортикостероидов за счет развития резистентности к действию последних. При снижении дозы β_2 -агонистов ответимость на глюкокортикоиды восстанавливается.

4. Резистентность к стероидам у женщин с предменструальной астмой. Известно, что у некоторых женщин в предменструальном периоде усиливаются симптомы бронхиальной астмы, причем это сопровождается снижением эффекта кортикостероидных гормонов, даже при введении их в высоких дозах. Вместе с тем, сохраняется ответ на прогестерон. Считается, что в этом случае имеет место определенная конкуренция между глюкокортикоидами и женскими половыми гормонами (прогестероном и эстрогеном) за счет связывания с глюкокортикоидными рецепторами, поскольку последние структурно весьма сходны с рецепторами к женским половым гормонам.

5. Влияние вирусной инфекции. Полагают, что стероидная резистентность может быть следствием вирусной инфекции, поскольку последние, как известно, являются активаторами транскрипционных факторов. Активированные вирусной инфекцией транскрипционные факторы способны избегать блокирующего действия кортикостероидов.

38.8. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ТАКТИКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Изначально ингаляционные кортикостероиды были предложены для лечения больных с бронхиальной астмой в качестве препаратов, с помощью которых предполагалось снизить дозу системных кортикостероидов. Однако, довольно скоро ингаляционные кортикостерои-

ды показали свою эффективность и в настоящее время они признаны препаратами первой линии в базисной терапии больных с бронхиальной астмой тяжелой и средней степени тяжести, а также тяжелого и среднетяжелого аллергического и неаллергического ринита.

В настоящее время существует несколько групп глюкокортикоидов для ингаляционной терапии (табл. 49).

Таблица 49. Кортикостероиды для ингаляционной терапии

Генерическое название	Торговое название
Беклометазон	Альдецин, беклат, бекломет, бекотид, беклокорт-форте, беклофорт, беккодиск, беконазе, бекломет-назаль, гнадион
Флунизолид	Ингакорт, синтарис
Будезонид	Пульмикорт, бенакорт, ринокорт
Триамцинолон	Азмакорт, назакорт
Флютиказон	Фликсотид, фликсоназе

При создании топических ингаляционных глюкокортикоидов стремятся к тому, чтобы они обладали следующими свойствами:

- 1) высокой липофильностью;
- 2) низкой гидрофильностью;
- 3) высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам.

Наличие указанных свойств обеспечивает более эффективный фармакологический профиль препарата, который характеризуется:

- 1) повышенным проникновением и накоплением в ткани легкого;
- 2) созданием депо в липидных структурах легкого с постепенным выделением препарата;
- 3) пролонгированное взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами.

Кроме того, одним из важнейших свойств топического глюкокортикостероида, определяющих его эффективность, а также потенциальную возможность вызвать системный эффект, является биодоступность. Мы уже писали о том, что под биодоступностью понимается та доля топического ингаляционного глюкокортикостероида, которая попадает в циркулирующую кровь. Сравнительные исследования показали, что наиболее высокой липофильностью, высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и наименьшей биодоступностью обладает один из препаратов последнего поколения — флютиказон пропионат. Это нашло свое отражение в клинике. При сравнении эффективности лечения бронхиальной астмы с помощью топических ингаляционных глюкокортикоидов выяснили, что наиболее эффективным оказался флютиказон пропионат. На втором месте были бекламетазон дипропионат и будезонид, которые по эффективности уступали флютиказо-

ну пропионату почти в 2 раза. И, наконец, на третьем месте были триамцинолон ацетонид и флунисоид, которые в свою очередь были в 1,5 раза менее эффективны, чем беклометазон и будезонид. Более того, как видно из табл. 50 рекомендованные дозы для флютиказона пропионата почти в 2 раза меньше, чем для остальных ингаляционных глюкокортикоидов.

Таблица 50. Градация суточных доз ингаляционных кортикостероидов
(в микрограммах)

Препараты	Возраст	Дозы		
		Низкие	Средние	Высокие
Беклометазона дипропионат	Взрослые	188—604	604—«40	> 840
	Дети	84—336	336—672	> 672
Будезонид турбохалер	Взрослые	200—400	400—600	> 600
	Дети	100—200	200—400	> 400
Флунизолид	Взрослые	500—1000	1000—2000	> 2000
	Дети	500—750	1000—1250	> 1250
Флютиказона пропионат	Взрослые	88—264	264—660	> 660
	Дети	88—176	174—440	> 440
Триамцинолона ацетонид	Взрослые	400—1000	1000—2000	> 2000
	Дети	400—800	800—1200	> 1200

Большинство специалистов рекомендуют начинать применение ингаляционных кортикостероидов у тех больных бронхиальной астмой, которые уже нуждаются в регулярном использовании ингаляционных β_2 -агонистов.

Большинство больных с бронхиальной астмой могут начинать лечение ингаляционными глюкокортикостероидами с дозы 400 мг дважды в день и продолжать такое лечение в течение по крайней мере 3 месяцев (считается, что именно за такой период времени может быть достигнут максимальный эффект). После этого доза ингаляционных кортикостероидов должна быть снижена в соответствии с обычным графиком постепенного снижения. Особо следует отметить важность индивидуального подхода. У одних больных стартовая доза может быть ниже указанной, а у других — может потребоваться комбинированное лечение пероральными и ингаляционными кортикостероидами. В любом случае очень важно установить оптимальную легочную функцию у каждого больного индивидуально с тем, чтобы использовать ее в качестве контроля при оценке эффективности лечения.

В первые годы применения ингаляционных кортикостероидов рекомендовалось начинать лечение с низких доз и постепенно их увеличивать, пока не будет достигнут эффект контроля над заболеванием.

В настоящее время одним из современных принципов назначения ингаляционных кортикостероидов является принцип от больших стартовых доз — к последующим низким дозам (start high — go low). В основу этого подхода положены современные знания о механизмах действия стероидов. Как упоминалось, стероиды активируют глюкокортикоидные рецепторы, которые действуют как функциональные антагонисты транскрипционных факторов, усиливающих транскрипцию противовоспалительных генов. При наличии активного воспаления дыхательных путей, большое количество транскрипционных факторов связывается с глюкокортикоидными рецепторами, в связи с чем эффективность кортикостероидов снижается, и их малые дозы не способны контролировать воспаление.

Назначение высоких доз стероидов блокирует активацию транскрипционных факторов и освобождает большое количество глюкокортикоидных рецепторов для реализации противовоспалительного эффекта. После достижения контроля над воспалением (клинически это проявится улучшением состояния больного и уменьшением бронхолегочной обструкции) его можно поддерживать малыми дозами.

При назначении ингаляционных глюкокортикоидов особую важность приобретают образовательные программы для пациентов. Врач должен объяснить больному современные взгляды на патогенез воспаления при бронхиальной астме и на этом основании убедить больного в необходимости регулярного и длительного применения ингаляционных препаратов. Известно, что уменьшение гиперреактивности бронхов наступает у больных в разный период после начала лечения (в течение нескольких месяцев) и зависит от стартового состояния пациента и сопутствующей терапии. Важно помнить, что прекращение приема ингаляционных глюкокортикоидов, как правило, приводит к рецидиву аллергического воспаления, усилению гиперреактивности бронхов и утяжелению выраженности симптомов бронхиальной астмы.

Напротив, адекватная по дозам и длительности применения ингаляционная терапия глюкокортикоидами во многих случаях, особенно на ранних стадиях заболевания, способна дать выраженный эффект и предотвратить на долгие годы прогрессирование бронхиальной астмы.

По мнению специалистов, учитывая фармакологические свойства препаратов и их клиническую эффективность, подходы к назначению ингаляционных глюкокортикоидов формируются следующим образом:

1. Препаратом первой линии является флутиказон пропионат, имея в виду наиболее благоприятное соотношение его эффективности и безопасности (например, фликсотид).

2. В случае необходимости назначения другого ингаляционного глюкокортикоида предлагается выбрать беклометазон дипропионат (например, бекотид или беклофорт).

3. Если есть обоснованная необходимость замены предыдущего препарата, считают целесообразным назначить будезонид (например, будезонид мите или форте).

Вместе с тем, важно помнить о существовании различной индивидуальной чувствительности пациентов к ингаляционным глюкокортикоидным препаратам.

4. При достижении контролируемого клинического эффекта рекомендуют подобрать минимальную клинически эффективную дозу и ее придерживаться.

5. В случае плохого контроля за течением бронхиальной астмы у больных, которые получают средние дозы ингаляционных глюкокортикоидов, рекомендуют вместо увеличения дозы глюкокортикоидов дополнительно назначить селективный агонист β_2 -адренорецептора длительного действия — сальметерол.

Следующим современным принципом применения ингаляционных кортикостероидов является их раннее назначение больным с бронхиальной астмой.

В настоящее время рекомендуется назначать ингаляционные кортикостероиды тем больным, у которых частота использования ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия превышает три раза в неделю. Более того, некоторые ученые считают, что применение ингаляционных кортикостероидов оправдано с момента самых первых симптомов бронхиальной астмы, поскольку уже в это время в дыхательных путях отмечается наличие воспаления.

И, наконец, следует помнить о важности контроля за эффективностью кортикостероидов.

С этой целью в настоящее время предлагается использовать:

1. Определение концентрации NO в выдыхаемом воздухе;
2. Определение наличия эозинофилов в мокроте (в том числе в мокроте, которая искусственно индуцируется у больных);
3. Определение состояния гиперреактивности дыхательных путей;
4. Определение пиковой скорости выдоха;
5. Снижение частоты приступов бронхиальной астмы.

При введении ингаляционных кортикостероидов возможны следующие локальные побочные эффекты, выраженность которых зависит от дозы, частоты применения, системы доставки препарата.

1. Дисфония — наиболее частый локальный побочный эффект, который является обратимым и встречается у 1/3 больных.

2. Кандидоз полости рта, который:

- чаще встречается у больных, использующих ингаляционные кортикостероиды более 2-х раз в день;
- чаще наблюдается у лиц пожилого возраста;
- предотвращается использованием спейсеров (специальных устройств, которые облегчают доставку препарата) и полосканием полости рта после ингаляции.

3. Спорадический кашель вследствие раздражения верхних отделов дыхательных путей.

Возможны также системные побочные эффекты применения ингаляционных кортикостероидов. Среди клинически важных выделяют следующие:

1. Влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (развитие адреналовой недостаточности);
2. Влияние на костную ткань (увеличение случаев переломов);
3. Влияние на рост (снижение роста);
4. Влияние на орган зрения (катаракта, глаукома).

Что касается пероральных кортикостероидов, то их рекомендуют назначать только в случаях, когда оказываются неэффективными другие методы лечения, в том числе ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах. Лечение пероральными кортикостероидами следует продолжать только в том случае, если удастся существенно уменьшить хроническую симптоматику или снизить частоту возникновения тяжелых обострений. Длительная терапия пероральными кортикостероидами при тяжелой астме ограничена высоким риском развития серьезных побочных эффектов. Хотя и редко, но возможно развитие недостаточности надпочечников (в случае внезапного прекращения приема препарата после длительного приема супрессивных доз системных кортикостероидов).

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

Авидность (функциональный аффинитет) — суммарная сила, с которой связываются между собой молекулы антигена и антитела; при этом учитывается валентность взаимоотношений. Авидность зависит как от аффинности, так и от числа активных центров на молекулу антитела.

Адьювант — любое вещество, неспецифически усиливающее иммунный ответ на конкретный антиген.

Аллеель — вариант полиморфного гена, имеющийся в данном конкретном локусе.

Аллерген — антиген, являющийся причиной развития аллергии.

Аллергия — повышение чувствительности иммунной системы организма к аллергену (антигену) при повторном с ним контакте, что клинически проявляется повреждением тканей организма.

Аллогенный — термин, обозначающий генетические различия между индивидуумами одного вида.

Аллотип — аллельный вариант антигена, который в силу того, что он присутствует не у всех индивидуумов, может быть иммуногенен для представителей данного вида, имеющих другой отличный вариант данного аллеля.

Аллотрансплантат — тканевый или органнй трансплантат между аллогенными индивидуумами, т. е. пересадка органов или тканей в пределах одного вида.

Альтернативный путь активации комплемента — отличается тем, что активация системы комплемента начинается с третьего компонента. Для активации по альтернативному пути не требуется наличия в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов. Активатором альтернативного пути системы комплемента, как правило, являются микробные полисахариды. Механизм активации сводится к следующему: небольшие количества активированного 3-го компонента комплемента C3b в присутствии фактора В, фактора D и пропердина соединяются и в конечном итоге образуется активированная конвертаза 3-го компонента комплемента альтернативного пути активации комплемента — C3bBb.

Анафилотоксины — субстанции, как правило, C3A и C5A, которые способны прямо включать дегрануляцию тканевых базофилов (тучных клеток).

Анергия — потенциально обратимая, специфическая иммунологическая толерантность, при которой лимфоциты становятся функционально неответающими по отношению к конкретному антигену.

Антиген — любая молекула, которая может быть распознана антителами, или

антигенраспознающим Т-клеточным рецептором; **может иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение.**

Антигенная детерминанта — см. Эпитоп.

Антигенпрезентирующая (антигенпредставляющая) клетка (АПК) — клетка, способная презентировать (представлять) процессированный антигенный пептид вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса II для распознавания Т-клеточным антигенраспознающим рецептором на Т-лимфоцитах-хелперах (CD4+ клетки). В этом случае речь идет о макрофагах-моноцитах, В-лимфоцитах и дендритных клетках. Однако большинство ядерных клеток организма имеет на своей поверхности антигены ГКГ класса I, также способные представлять антиген в виде пептида, который имеется в пептидсвязывающей бороздке антигенов ГКГ класса I; этот пептид, как известно, распознается Т-лимфоцитами-киллерами (CD8+ клетки). Точно также распознаются и вирусинфицированные клетки.

Антисыворотка — сыворотка, содержащая антитела.

Антитело — иммуноглобулин (растворимый белок), продуцируемый плазматическими клетками и способный специфически связываться с антигеном.

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКОЦ) одна из цитотоксических киллинговых реакций, при которой клетки-мишени, покрытые антителами, разрушаются благодаря тому, что к Fc-рецептору антител, покрывающих клетку-мишень, прикрепляются цитотоксические клетки, имеющие рецептор к Fc-фрагменту Ig — макрофаги, нейтрофилы и естественные киллерные клетки.

Апоптоз — одна из форм программированной клеточной смерти, которая характеризуется повреждением ДНК под влиянием эндонуклеазы. Образующиеся при этом апоптотические тельца подвергаются фагоцитозу. В отличие от некроза, апоптоз представляет собой физиологический механизм смерти клетки, закончившей свою программу жизни. Апоптотическая гибель клеток не сопровождается воспалением.

Аутоантитела — антитела, реагирующие с антигенами собственного организма.

Аутоиммунное заболевание — заболевание, которое является результатом того, что иммунная система "ошибочно" атакует ткани собственного организма.

Аутокринный — термин используется в тех случаях, когда хотя и подчеркнуть, что вещество, продуцируемое конкретной клеткой необходимо для воздействия и поддержания функций той клетки, которая это вещество продуцировала.

Аутологичный — имеющий отношение к данному конкретному индивидууму, например, аутологичный трансплантат — трансплантат, который пересажен в пределах одного индивидуума.

Аффинитет — обозначает понятие, характеризующее степень соответствия, которая определяет силу (прочность) связи между антигеном и антителом, рецептором и лигандом.

Базофил — одна из разновидностей лейкоцитов периферической крови, отличающаяся содержанием большого количества лизосом и гранул (секреторных пузырьков). На поверхности базофила имеется рецептор к Fc-фрагменту IgE. После связывания IgE, находящегося на поверхности базофила, со специфическим аллергеном происходит реакция дегрануляции с высвобождением большого количества биологически активных компонентов из гранул базофила. К ним относятся, прежде всего, гистамин, простагландины и лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор. Тканевые базофилы получили название тучных клеток.

Белки теплового шока (heat shock protein — hsp) — белковые молекулы, появляющиеся на поверхности клеток при экстремальных изменениях среды обитания — повышении температуры, изменении рН, осмотического давления и т. д. Получили название стрессовых белков. Появляются как на клетках хозяина, так и возбудителя, имея при этом порой высокую схожесть (гомологию) по аминокислотным остаткам.

Белок А — белок клеточной стенки *Stafilococcus aureus*, обладающий способностью связываться с Fc-фрагментом IgG.

Большие гранулярные лимфоциты — содержат в своей цитоплазме гранулы и функционируют как естественные киллеры и К-клетки. Активированные CD8+ цитотоксические лимфоциты также имеют морфологическую картину больших гранулярных лимфоцитов.

В-лимфоциты — одна из популяций лимфоидных клеток, принимающих непосредственное участие в специфических иммунных защитных реакциях организма. Созревание В-лимфоцитов происходит в костном мозге. На поверхности В-лимфоцитов имеется В-клеточный антигенраспознающий рецептор, представляющий собой молекулу мономерного мембранного IgM. После контакта с антигеном В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, которые начинают продуцировать специфические иммуноглобулины — антитела.

Вариабельный домен — регион молекулы иммуноглобулина, аминокислотные последовательности которого непостоянны и меняются от одной молекулы иммуноглобулина к другой.

Вариабельных сегментов гены (V-гены) — гены, оранжировка которых вместе с генами сегментов D (diversity-различие) и G (joining-связывание) кодирует аминокислотные последовательности вариабельных регионов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — вирус, вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Поражает преимущественно Т-лимфоциты-хелперы.

Врожденный иммунитет — (неспецифические факторы иммунитета, естественная резистентность) — совокупность защитных механизмов организма, которые реализуются без участия лимфоцитов.

Вторичные мессенджеры — внутриклеточные сигнальные медиаторы, которые, будучи активированы, приводят к изменению поведения других клеточных белков, что в конечном счете реализуется в виде клеточной активации.

Вторичный иммунодефицит — клинко-иммунологический синдром, который развивается на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы; характеризуется устойчивым выраженным снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунитета и является зоной риска развития хронических инфекционных воспалительных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических заболеваний и опухолей.

Высокие эндотелиальные венылы — капиллярные венылы, содержащие специализированные клетки, которые позволяют лимфоцитам мигрировать в лимфоидные органы.

Гаплотип — определенные генетические детерминанты, локализующиеся на одной хромосоме.

Гаптен — молекула с низкой молекулярной массой, которая может быть распознана антителами, но не является иммуногенной до тех пор, пока не будет

контюгирована с молекулой носителя. Молекула носителя совместно с гаптенем образует общий эпитоп, который распознается Т-лимфоцитами-хелперами и это приводит к включению иммунного ответа.

Ген — единица генетического материала (ДНК), которая занимает определенное место в хромосоме и содержит информацию, используемую клеткой для выполнения ее специфической функции (например, для продукции определенного белка).

Гены иммунного ответа (IR-гены) — совокупность генов, расположенных в ГКГ, функциональная активность которых суммарно обеспечивает степень иммунного ответа на конкретный антиген у конкретного индивидуума.

Герминативный (зародышевый) центр — дискретные области в пределах лимфатических узлов и селезенки, где происходит индуцированное антигеном созревание В-клеток и накопление В-клеток памяти.

Гбридома — гибридная клеточная линия, получаемая после слияния опухолевой лимфоидной клетки с нормальным лимфоцитом. В результате полученная гибридная клетка приобретает "бессмертие" от опухолевой клетки и способность осуществлять эффекторную функцию, например синтез антител, от нормального лимфоцита. Описанная ситуация лежит в основе технологии получения моноклональных антител.

Гидроксильный радикал — токсическая форма кислорода (ОН), которая продуцируется фагоцитами.

Гипервариабельные участки — участки (или зоны) аминокислотных последовательностей в пределах вариабельных регионов иммуноглобулина и а, (З-Т-клеточного распознающего рецептора, которые проявляют наибольшую изменчивость. Это создает очень большое разнообразие специфических иммуноглобулинов и Т-клеточных антигенраспознающих рецепторов.

Гиперчувствительность — иммунный ответ, в результате которого наступает повреждение органов или тканей. Обусловлен повышением реактивности организма в результате предшествующей сенсибилизации. Различают гиперчувствительность немедленного и замедленного типа. По классификации Джелла и Кумбса выделяют четыре типа реакции гиперчувствительности: 1-й, 2-й, 3-й и 4-й.

Гиперчувствительность замедленного типа — иммунная реакция, которая развивается через 48—72 ч после контакта с антигеном и опосредуется высвобождением цитокинов из сенсибилизированных Т-лимфоцитов с последующим привлечением в очаг воспалительных клеток.

Гистамин — главный вазоактивный амин, который высвобождается из гранул базофилов периферической крови и тканевых базофилов (тучных клеток). Один из основных реагентов, участвующих в развитии аллергических реакций немедленного типа.

Гистосовместимость — совместимость по антигенам главного комплекса гистосовместимости, т. н. тканевая совместимость; обозначает способность реципиента воспринять трансплантат от донора. При определении гистосовместимости между донором и реципиентом выявляют их фенотипы по антигенам локусов А, В, С, DR, DP и DQ. Для этой цели используется как серологическое типирование, так и, в последнее время, ДНК-типирование с помощью полимеразной цепной реакции.

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ) (major histocompatibility complex — МНС) — генный комплекс, расположенный на коротком плече 6-й хромосомы, который кодирует молекулы белков, часть из которых принимает участие

в презентации антигенов при иммунном распознавании. Помимо общего для всех видов млекопитающих названия ГКГ — МНС (major histocompatibility complex), принято также название для каждого вида: у человека — HLA (Human Leukocyte Antigens), у собак — DLA, у мышей — H2 и т. д. Белки, которые кодируются генами ГКГ, играют чрезвычайно важную роль в иммунной системе. Прежде всего, они являются маркерами "своего" (self) для иммунной системы. С помощью этих белков ГКГ иммунная система отличает "свое" (self) от "не-своего", "чужого" (non-self). Различают три класса молекул гистосовместимости. Молекулы ГКГ класса I присутствуют на всех ядерных клетках организма и кодируются у человека преимущественно локусами A, B и C. Класс I антигенов гистосовместимости принимает участие в презентации антигена для предшественников Т-лимфоцитов-киллеров/супрессоров (CD8+ клеток). Молекулы ГКГ класса II экспрессируются на антигенпредставляющих клетках — макрофагах, В-лимфоцитах и дендритных клетках и кодируются у человека локусами DR, DQ и DP. Класс II антигенов гистосовместимости принимает участие в презентации антигенов для Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+ клетки).

Голье (nude) мыши — мыши, у которых наблюдается отсутствие Т-клеток в результате гомозиготности по гену, приводящему к отсутствию у них тимуса, а также шерсти, волос на теле.

Гранулема — тканевой узелок, содержащий пролиферирующие лимфоциты, фибробласты, а также гигантские и эпителиоидные клетки. Два последних представителя клеток относятся к активированным макрофагам, которые формируются в результате воспаления в ответ на хроническую инфекцию или персистенцию антигена в тканях.

Гранулоциты — лимфоидные клетки, содержащие цитоплазматические гранулы. Различают три вида гранулоцитов — нейтрофилы, эозинофилы и базофилы.

Гуморальный иммунитет (гуморальный фактор иммунитета, гуморальное звено иммунитета) — защитные иммунные реакции, выполняемые с помощью иммуноглобулинов (антител). В некоторых ситуациях это звено иммунитета является преобладающим. Примером такой ситуации может быть антибактериальный иммунный ответ.

Дендритные клетки — различают фолликулярные и интердигитальные дендритные клетки. Первые обнаруживаются в герминативных центрах лимфатических узлов и селезенки (В-зонах), имеют на своей поверхности рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, но не имеют антигенов гистосовместимости класса II. Предполагается, что они несут на своей поверхности иммунные комплексы и способствуют развитию генерации антителопродуцирующих клеток, презентирова антиген В-лимфоцитам. Напротив, интердигитальные дендритные клетки обнаруживаются в Т-клеточных областях лимфатических узлов и селезенки. Имеют на своей поверхности антигены ГКГ класса II, но не имеют рецепторов к Fc-фрагменту. Интердигитальные дендритные клетки участвуют в презентации антигена для Т-лимфоцитов.

Дифференцировка Т- и В-клеток антигензависимая — процесс превращения зрелых покоящихся Т- и В-лимфоцитов под влиянием антигена в эффекторные клетки: для Т-лимфоцитов — это Т-хелперы-индукторы и Т-киллеры-супрессоры; для В-лимфоцитов — плазматические клетки.

Дифференцировка Т- и В-клеток антигеннезависимая — процесс развития из стволовой клетки зрелого покоящегося Т- или В-лимфоцита, готового к встрече с

антигеном. Процесс антиген-независимой дифференцировки Т-лимфоцитов проходит в тимусе, а В-лимфоцитов — в костном мозге, не требует участия антигена, но находится в зависимости от микроокружения и цитокинового профиля.

Дифференцировочный антиген — молекула на поверхности клетки, которая экспрессируется на определенных стадиях развития данной клетки.

Естественные антитела — совокупность молекул мономерного IgM, служивших с поверхности зрелых покоящихся В-лимфоцитов. Обладают поливалентной специфичностью и представляют собой один из гуморальных факторов естественной резистентности организма.

Естественные **ки. мерные клетки ЕК(НК)-клетки** — большие гранулярные лимфоциты, не имеющие на своей поверхности ни иммуноглобулинового рецептора, ни антигенраспознающего Т-клеточного рецептора, однако способны распознавать и разрушать определенные опухолевые и вирусинфицированные клетки. Этот киллинговый эффект осуществляется ЕК-клетками независимо от антител и комплемента. Описаны киллинг-ингибирующие и киллинг-активирующие рецепторы для ЕК-клеток, в качестве которых могут выступать молекулы ГКГ.

Идиотип — участок аминокислотных последовательностей в пределах вариабельного региона антител или Т-клеточного распознающего рецептора, который является для них специфическим и способен вызвать продукцию антиидиотипических антител.

Идиотипическая сеть — регуляторное сетевое взаимодействие, основанное на том, что антиидиотипические антитела и идиотипы, имеющиеся на иммуноглобулинах и Т-клеточных распознающих рецепторах, взаимодействуют между собой. Таким образом регулируется выраженность иммунного ответа.

Интерлейкины — группа молекул, входящих в состав цитокинов, которые продуцируются клетками иммунной системы и получили название "гормоны клеток иммунной системы". Необходимы для кооперации клеток иммунной системы в реализации этапов иммунного ответа. В настоящее время описано около 20 видов интерлейкинов, наиболее важными из них являются следующие:

ИЛ-1 — продуцируется макрофагальными клетками. Известен ранее как эндогенный пироген. Под влиянием ИЛ-1 инициируются важные биологические эффекты. С точки зрения иммунного ответа, ИЛ-1 способствует тому, что Т-лимфоциты-хелперы начинают продуцировать ИЛ-2; одновременно с этим под влиянием ИЛ-1 на Т-лимфоцитах экспрессируется рецептор к ИЛ-2.

ИЛ-2 — известен как фактор роста лимфоцитов, т. е. белок, способствующий пролиферации лимфоцитов. Продуцируется Т-лимфоцитами-хелперами 1-го типа.

ИЛ-3 — продуцируется активированными Т-клетками и обладает способностью усиливать пролиферацию всех гемопоэтических клеток.

ИЛ-4 — продуцируется Т-лимфоцитами хелперами 2-го типа. Основная его роль — усиление развития гуморального иммунного ответа и переключение продукции IgM на продукцию IgG4 или IgE. Таким образом, повышенная выработка ИЛ-4 способствует в свою очередь повышенной продукции IgE.

ИЛ-5 — эозинофильный фактор. Способствует активации эозинофилов и удлиняет срок их персистенции в очагах эозинофильного воспаления.

ИЛ-10 — супрессорный интерлейкин, продуцируется так же, как ИЛ-4 и ИЛ-5, Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа. Является цитокином, подавляющим функционирование Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа.

Иммунный комплекс — антиген, связанный с антителом. Образование иммун-

ного комплекса — один из этапов нормального иммунного ответа. Образовавшиеся иммунные комплексы могут содержать компоненты комплемента.

Иммунный ответ — реакция иммунной системы организма на чужеродные субстанции или, другими словами, на вещества, несущие признаки генетически чужеродной информации.

Иммуноадсорбция — метод удаления антител или антигена, в основе которого лежит способность антигена и антитела связываться между собой.

Иммуноген — любая субстанция, вызывающая иммунный ответ. Следует учитывать, что все иммуногены являются антигенами, но не все антигены обладают свойствами иммуногенов (см. гаптен).

Иммуноглобулиновое суперсемейство — большая группа белков, характеризующихся одинаковым, так называемым иммуноглобулиновым, типом строения, который заключается в наличии участка состоящего из приблизительно 110 аминокислот и позволяющего связываться с чужеродными антигенными субстанциями. Семейство иммуноглобулинов включает собственно иммуноглобулины, В- и Т-клеточный антиген-распознающий рецептор, молекулы ГКГ и др.

Иммунокомпетентность — способность организма развивать иммунный ответ.

Иммунопатология — патологические процессы и заболевания, в патогенезе которых принимают участие иммунные механизмы. Аллергические заболевания представляют собой часть иммунопатологии.

Иммуносупрессия — подавление иммунного ответа, например, с помощью лекарственных средств, предотвращающих трансплантационную реакцию отторжения.

Иммунотоксин — моноклональные антитела, связанные с токсическим веществом или радиоактивной субстанцией. Получение таких антител — один из подходов к созданию специфически действующих на клетки препаратов. В этом случае моноклональное антитело распознает нежелательный объект, например, опухолевую клетку, а конъюгированный с моноклональным антителом токсин, например, дифтерийный токсин, разрушает этот нежелательный объект (клетку опухоли).

Интерферон — группа цитокинов, которые увеличивают резистентность клеток к вирусной инфекции, обладают антипролиферативным эффектом, а также способны регулировать иммунный ответ. Различают три вида интерферонов: α — продуцируемый лейкоцитами; β — продуцируется фибробластами и γ — продуцируемый Т-лимфоцитами-хелперами I-го типа.

Кеплинг (образование шапочек) — активный процесс, в результате которого под влиянием перекрестного связывания поверхностных клеточных молекул, например, антигенов и антител, возникает их агрегация с последующей миграцией на мембране и скоплением этих молекул в одном из мест клеточной поверхности.

Кинины — семейство полипептидов, образующихся в период развития воспалительного иммунного ответа; усиливают сосудистую проницаемость и сокращение гладких мышц, способствуют развитию отека и появлению болевого синдрома.

К-клетка — одна из популяций лимфоидных клеток, обладающих киллинговым эффектом. Реализует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Имеет на своей поверхности рецептор к Fc-фрагменту Ig, но не имеет Т-клеточного распознающего рецептора.

Классический путь активации системы комплемента — механизм активации комплемента, отличающийся следующими особенностями;

1) необходимостью наличия для его запуска циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входят прежде всего IgG и IgM;

2) началом процесса активации с первых (ранних) компонентов комплемента, к которым относятся C1, C4 и C2;

3) образованием при последовательной активации C1, C4 и C2 конвертазы 3-го компонента классического пути активации системы комплемента — C4b2a.

Клеточный иммунитет (клеточный фактор иммунитета, клеточно-опосредованный иммунитет, клеточные реакции иммунитета) — защитные реакции организма, основную роль в реализации которых осуществляют Т-лимфоциты. К таким реакциям относятся, прежде всего, реакции трансплантационного иммунитета, реакции противоопухолевого иммунитета, защита от пораженных вирусом клеток и участие в аутоиммунных реакциях.

Клиническая иммунология — клиническая и лабораторная дисциплина, которая занимается обследованием, диагностикой и лечением больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающимися в результате нарушения иммунных механизмов, а также теми случаями, когда иммунологические манипуляции являются важной частью терапии и/или профилактики.

Клон — идентичные клетки, происходящие из одной и той же клетки предшественника.

Клональная делеция — процесс, при котором в результате контакта аутологичного антигена с лимфоцитом на ранней стадии его созревания происходит разрушение такого лимфоцита путем апоптоза. Клональная делеция является одним из механизмов индукции толерантности в организме.

Клональная селекция — отбор под влиянием антигена лимфоцитов, несущих специфический рецептор к данному антигену. После селекции и активации такие лимфоциты пролиферируют и образуют клон специфических клеток.

Клонально-селекционная теория — теория формирования иммунного ответа, согласно которой под влиянием антигена происходит отбор (селекция) лимфоцитов, имеющих на своей поверхности специфический антигенраспознающий рецептор, с последующим формированием из таких лимфоцитов клона специфически реагирующих иммунокомпетентных клеток.

Колониестимулирующие факторы — факторы, обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток.

Комплементная система — группа сывороточных белков, которые в процессе их активации превращаются в эффекторные молекулы, приводящие к развитию воспаления (C3a, C4a, C5a), фагоцитозу (C3b) и разрушению клеток (C6-9). Таким образом, белки комплемента участвуют в развитии воспалительных реакций, реакций опсонизации и лизиса клеточных мембран.

Конканавалин А — белок растительного происхождения, к которому на поверхности Т-лимфоцита имеется специфический рецептор. Связываясь со своим рецептором, конканавалин А способствует пролиферации Т-лимфоцитов. Эта реакция лежит в основе реакции бластной трансформации лимфоцитов, с помощью которой можно оценить пролиферативную активность Т-лимфоцитов. Таким образом, конканавалин А служит растительным митогеном для Т-лимфоцитов.

Конкуренция антигенов — процесс, характеризующийся тем, что при введении смеси антигенов продукция антител на один или несколько антигенов, входящих в ее состав, снижена по сравнению с тем уровнем антител, который продуцируется при раздельном введении этих же антигенов.

Ко-стимуляция — дополнительная стимуляция лимфоидных клеток в момент распознавания антигена. Реализуется с помощью так называемых ко-стимуляционных молекул: например, для пары "макрофаг — Т-хелпер" — это CD80, 86-CD28, соответственно; для пары "Т-хелпер — В-лимфоцит" — это CD4 лиганд — CD40, соответственно. Таким образом, макрофаг дает ко-стимуляционный сигнал Т-хелперу, а Т-хелпер — В-лимфоциту. В случае отсутствия такого сигнала наступает анархия клетки либо развивается апоптоз.

Ксеногенный — термин, обозначающий генетические различия между видами.

Ксенотрансплантат — трансплантат органов или тканей между индивидуумами, принадлежащими к разным видам.

Купферовские клетки — фиксированные (резидентные) тканевые макрофаги печени.

Лангерганса клетки — антигенпредставляющие дендритные клетки кожи, которые обладают рецептором к Fc-фрагменту иммуноглобулинов имеют на своей поверхности антигены гистосовместимости класса II и CD Ia.

Лейкотриены — продукты метаболизма арахидоновой кислоты, которые усиливают воспалительный процесс, хемотаксис и увеличивают сосудистую проницаемость. Продуцируются базофилами, в том числе и тканевыми, и макрофагами.

Лектины — семейство белков, как правило растительного происхождения, которые связывают специфические сахара на гликопротеинах и гликолипидах. Некоторые лектины, прежде всего фитогемагглютинин и конканавалин А, являются митогенами для Т-лимфоцитов; митоген лаконоса является митогеном для В-лимфоцитов.

Лиганд (контррецептор) — общий термин, употребляемый для молекул, предназначение которых состоит в распознавании и специфическом связывании с такими структурами, как рецептор.

Лизосомы — цитоплазматические гранулы, содержащие гидролитические ферменты, с помощью которых антигенный материал подвергается процессингу (пептированию).

Лизоцим — антибактериальный фермент, присутствующий в гранулах фагоцитирующих клеток, в слезной жидкости и слюне, который расщепляет пептидогликаны мембраны бактериальной клетки.

Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT) — включает изолированные солитарные фолликулы (пейеровы бляшки), червеобразный отросток и лимфоидные узелки в подслизистом слое.

Лимфоидные органы (центральные) — органы, в которых происходит развитие иммунокомпетентных лимфоцитов. К ним относятся тимус и костный мозг у млекопитающих.

Лимфокинактивированные киллерные клетки (ЛАК) — в основном, К- и ЕК-клетки, активированные *in vitro* ИЛ-2 для усиления киллерного эффекта по отношению к клеткам-мишеням.

Лимфокины — цитокины, продуцируемые лимфоцитами.

Лимфотоксин — опухольнекротизирующий фактор [3].

Липополисахарид — эндотоксин, получаемый из грамотрицательных бактериальных клеток, оказывает воспалительное и митогенное влияние на лимфоидные клетки.

Макрофаг — фагоцитирующая клетка, которая происходит из моноцита периферической крови и может функционировать как антигенпредставляющая клет-

ка и клетка, опосредующая антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Мембраноатакующий комплекс — комплекс поздних компонентов комплемента C5b-C9, который обладает способностью образовывать поры в мембране клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к лизису клеток.

Миеломные белки — моноклональные антитела, секретируемые миеломными клетками.

Миелопероксидаза — фермент, содержащийся в лизосомах, который участвует во внутриклеточном разрушении чужеродного антигена.

Мимикрия (подобие) — одна из многих причин развития аутоиммунных процессов. Доказано, что некоторые инфекционные возбудители имеют структуры (эпитопы), подобные антигенным детерминантам тканей хозяина. Образовавшиеся после иммунного ответа антитела и цитотоксические Т-лимфоциты за счет перекрестных реакций могут повреждать собственные ткани.

Митоген лаконоса — белок растительного происхождения (лектин), который является В-клеточным митогеном. Пролиферация В-клеток под влиянием митогена лаконоса зависит от Т-лимфоцитов.

Митоген — субстанция, вызывающая неспецифическую пролиферацию лимфоцитов; например, фитогемагглютинин, конканавалин А, митоген лаконоса.

Множественная миелома — плазмоклеточная опухоль, которая приводит к повышению уровня моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и увеличению содержания в моче свободных легких цепей, так называемых белков Бенс-Джонса.

Молекулы адгезии (адгезивные молекулы) — белковые молекулы, которые экспрессируются на поверхности клеток крови и, в частности, клеток иммунной системы, а также на поверхности эндотелиальных и эпителиальных клеток и помогают клеткам воспаления осуществлять кооперацию между собой и миграцию в очаг воспаления. Различают несколько семейств молекул адгезии: селектины, интегрины и др.

Монокины — цитокины, синтезируемые макрофагами-моноцитами и принимающие участие в регуляции, активации, пролиферации и дифференцировке Т- и В-клеток и других типов лимфоцитов.

Моноклональные антитела — антитела, продуцируемые одним единственным В-клеточным клоном, получившим название гибридома. Принадлежат к одному классу Ig и имеют единую антигенсвязывающую специфичность.

Моноклеарных фагоцитов система — система, в которую входят моноциты крови и тканевые макрофаги.

Моноциты — моноклеарные фагоциты, которые обнаруживаются в периферической крови и являются предшественниками тканевых макрофагов.

Мукозассоциированная лимфоидная ткань — (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками) — лимфоидная ткань, присутствующая в слизистой оболочке дыхательных путей, пищевого канала и мочевых путей.

Нейтрофилы — основная часть циркулирующих, фагоцитирующих полиморфонуклеарных гранулоцитов, характеризующихся тем, что они раньше других попадают в ткани при развитии воспалительного ответа. Кроме того, обладают способностью осуществлять антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Носитель — любая молекула, которая после связывания с неиммуногенной молекулой (например, гаптенем) придает последней иммуногенные свойства.

Опсонизация — покрытие антигена опсоином для усиления фагоцитоза.

Опсонин — субстанции, усиливающие фагоцитоз: прежде всего, иммуноглобулины, активированный 3-й компонент комплемента (С3b) и др.

Опухольнекротизирующий фактор (**ОНФ-α** и **ОНФ-Р**) — два родственных цитокина, которые продуцируются прежде всего моноцитами-макрофагами и названы так за их способность осуществлять цитотоксический эффект на определенные опухолевые клетки. Обладает **плейотропным** иммунорегуляторным и провоспалительным эффектом. Продуцируются также Т-лимфоцитами.

Опухольэмбриональные антигены — антигены, которые экспрессируются в норме на определенных этапах развития эмбриона. Однако, при достижении эмбрионом соответствующего этапа дифференцировки они перестают экспрессироваться и вновь могут появиться у взрослых при развитии опухолей. Примером таких опухольэмбриональных антигенов является а-фетопротеин.

Памяти клетки — клоны Т- и В-клеток, образовавшиеся в течение первичного иммунного ответа; способны распознавать антиген, вызвавший их образование, и отвечать на него по типу вторичного иммунного ответа.

Память иммунологическая — характеристика специфического иммунного ответа, заключающаяся в том, что повторное попадание в организм специфического антигена индуцирует развитие иммунного ответа по вторичному типу, который характеризуется более быстрым и в более высоких титрах, чем при первичном иммунном ответе, появлением антител, а также Т-лимфоцитов-киллеров.

Пейеровы бляшки — элементы лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником в виде отдельных **лимфоидных** узелков, расположенных главным образом в тонкой кишке.

Первичный иммунный ответ — сравнительно слабый иммунный ответ, который развивается при первом контакте наивных лимфоцитов с конкретным антигеном.

Первичный **иммунодефицит** — нарушение функции иммунной системы, обусловленное генетическими дефектами в различных звеньях иммунитета. Различают пять больших групп первичных иммунодефицитов:

- 1) обусловленные нарушениями в Т-системе;
- 2) в В-системе;
- 3) комбинированные (нарушения в Т-системе и В-системе);
- 4) в системе фагоцитов;
- 5) в системе комплемента.

Переключение класса иммуноглобулинов — генетически обусловленная способность В-лимфоцитов переключать продукцию иммуноглобулинов с одного класса на другой, например, переключение продукции **IgM** на продукцию **IgG**. Специфичность иммуноглобулина при этом не изменяется.

Перфорин — молекула, продуцируемая гранулами цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, которая, подобно 9-му компоненту С9 комплемента, формирует поры в мембране клеток-мишеней, приводя к их разрушению.

Плазматическая клетка — конечный этап антигенной дифференцировки В-лимфоцитов; активно секретирует большое количество антител.

Плейотропный эффект — способность вещества воздействовать на различные клетки, вызывая самые разнообразные эффекты. Например, веществом с плейотропным эффектом является опухольнекротизирующий фактор.

Поликлональная сыворотка — антисыворотка, содержащая большое количе-

ство иммуноглобулинов, которые продуцировались различными клонами В-лимфоцитов.

Поликлональные активаторы — агенты, которые обладают способностью стимулировать активацию (пролиферацию) различных типов клеток, например В-лимфоцитов. Особенностью таких неспецифических поликлональных активаторов является наличие мембраны с жесткой структурой и большое количество повторяющихся одинаковых антигенных детерминант на мембране.

Презентация (представление) антигенная — процесс, во время которого определенные антигенпредставляющие клетки в организме экспрессируют антиген на своей клеточной поверхности в форме, которую способны распознать лимфоциты.

Примирование — процесс, в течение которого наступает первичная сенсибилизация к конкретному антигену.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет — иммунный ответ, основную роль в осуществлении которого играют лимфоциты; характеризуется антигенной специфичностью и памятью.

Простагландины — жирные кислоты, которые образуются из арахидоновой кислоты; способны усиливать проницаемость сосудов и вызывать лихорадку; могут как стимулировать, так и ингибировать иммунный ответ.

Протеосома — ферментный комплекс, содержащий протеолитические ферменты и находящийся в цитоплазме клеток; участвует в процессировании (переваривании) цитозольных белков. Переваренные белки в виде пептидов загружаются в пептидсвязывающую бороздку молекул гистосовместимости класса I и подаются на поверхность клетки для презентации Т-лимфоцитам-киллерам/супрессорам (CD8+).

Процессинг (переваривание) антигена — действие, в результате которого клетка доводит большую молекулу белкового антигена до формы пептида, насчитывающего несколько аминокислотных последовательностей. Внутриклеточные цитозольные белки перевариваются (процессируются) под влиянием протеосомальных ферментов и затем загружаются в пептидсвязывающие бороздки антигенов гистосовместимости класса I; точно также процессируются и вирусные белки. Такие пептиды называются эндогенными, они подаются на поверхность клетки в сочетании с ГКГ класса I и распознаются Т-лимфоцитами-киллерами (CD8+ клетки).

Чужеродный экзогенный материал, который попадает в клетку, подвергается процессированию (перевариванию) в эндосомальной части клетки под влиянием лизосомальных ферментов. После процессирования пептид загружается в пептидсвязывающую бороздку антигенов гистосовместимости класса II и затем подается на поверхность для распознавания Т-лимфоцитами-хелперами (CD4+ клетки).

Реакция трансплатат против хозяина — развивается в результате того, что донорские Т-лимфоциты, имеющиеся в пересаженном органе или тканях, например костном мозге, распознают антигены хозяина (реципиента) и атакуют их, приводя в конечном итоге к развитию тяжелой патологии.

Ревматоидный фактор — аутоантитела M, G и A-классов, направленные к Fc-фрагменту IgG.

Респираторный взрыв — усиление метаболизма кислорода, которое наблюдается в фагоцитирующих клетках после их активации. О степени кислородного взрыва, следовательно, о кислородном метаболизме фагоцитирующих клеток, можно судить по так называемому НСТ-тесту.

Рецептор — молекула на поверхности клетки, обладающая способностью связывать специфические белки или пептиды.

Розетка — частицы или клетки, прикрепляющиеся к поверхности лимфоцита и образующие вместе с ним характерную фигуру розетки, например, эритроциты барана вокруг человеческих Т-лимфоцитов. Эта реакция положена в основу так называемой реакции розеткообразования для определения количества Т-лимфоцитов. Основана на том, что на поверхности Т-лимфоцитов имеются рецепторы к эритроцитам барана (по новой номенклатуре — CD₂ структуры).

CD-антиген — переводится как "кластер дифференцировки" (cluster of differentiation), обозначает молекулы, имеющиеся на поверхности клеток, которые могут быть идентифицированы при помощи определенной группы моноклональных антител. Например, рецептор к эритроцитам барана на поверхности лимфоцитов может быть выявлен с помощью моноклональных антител, и такая молекула получила название CD2.

CD3 — комплекс, состоящий из γ , δ , ϵ , ζ , η -цепей, который представляет собой неотъемлемую часть антигенраспознающего Т-клеточного рецептора. Необходим для передачи (трансдукции) сигнала после связывания с антигеном в ядро Т-клетки.

CD4 — гликопротеин, имеющийся на поверхности Т-лимфоцитов хелперов, который распознает молекулы ГКГ класса II на антигенпредставляющих клетках. Относится к так называемым ко-стимуляционным адгезивным молекулам.

CD8 — гликопротеин, имеющийся на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов; распознает молекулы ГКГ класса I на клетках-мишенях. Также относится к ко-стимуляционным адгезивным молекулам.

Секреторный иммуноглобулин — иммуноглобулин, имеющий в своем составе секреторный компонент, обнаруживается в различных секретах организма, представляет собой основной защитный фактор местного иммунитета. Различают секреторные IgA и IgM.

Секреторный компонент — составная часть секреторных IgA и IgM, которая отсутствует у сывороточных IgA и IgM. Продуцируется эпителиальной (но не плазматической) клеткой слизистых оболочек. Соединяется с IgA и IgM при их транспортировке через эпителий слизистых оболочек. Секреторный компонент защищает IgA и IgM от действия протеолитических ферментов, имеющихся на слизистых оболочках.

Сингенный — генетическая идентичность. Для животных, например, генетически идентичными являются "чистые" линии мышей; для человека — однояйцевые близнецы.

Синглетный кислород — токсическая форма кислорода (O₂), продуцируемая фагоцитами.

Смешанная лимфоцитарная реакция (MLC) — пролиферативный ответ Т-клеток, который индуцируется под влиянием В-клеток, экспрессирующих аллогенные молекулы ГКГ. Обычно имеет в виду метод *in vitro*.

Соединяющая цепь (goint-цепь) — молекула, участвующая в формировании структуры IgM и секреторного IgA.

Соматическая гипермутация — усиление скорости точечных мутаций в генах переменных регионов иммуноглобулинов; наблюдается после антигенной стимуляции и действует как механизм увеличения разнообразия антител.

Стволовая гемопоэтическая клетка — клетка, являющаяся родоначальником всех клеток крови; находится в костном мозге у млекопитающих.

Суперантиген — антиген, который реагирует с Т-клеточным распознающим рецептором CD4+ лимфоцитов, минуя традиционный механизм презентации с помощью пептидсвязывающих бороздок молекул ГКГ. Это приводит к стимуляции большего количества Т-клеток, чем при стимуляции антигеном, который подвергается процессированию и традиционной презентации Т-лимфоцитам. Описан также суперантиген для В-лимфоцитов.

Супероксидный **радикал** — токсическая форма кислорода (O_2^-), продуцируемая фагоцитами.

Тафтсин — тетрапептид, образующийся из γ -глобулина; обладает хемотаксическими и опсонизирующими свойствами.

"I-зависимый антиген — антиген, требующий участия Т-лимфоцитов-хелперов при развитии продукции антител на этот антиген.

Т-независимый антиген — антиген, способный вызвать продукцию антител в отсутствие Т-лимфоцитов-хелперов.

Тимоциты — стволовые клетки, развивающиеся в тимусе; являются предшественниками Т-лимфоцитов.

Тимус — первичный (центральный) лимфоидный орган, в котором происходит антигеннезависимая дифференцировка (созревание) Т-лимфоцитов. Обладает способностью продуцировать гормоны, например, тимозины, которые участвуют в регуляции функций иммунной системы.

Тканевые базофилы (тучные клетки) — клетки тканей, содержащие гранулы, которые по своей функции напоминают базофилы крови (см. Базофилы).

Т-лимфоцит α , β — одна из основных популяций лимфоцитов, которая развивается в тимусе, секретирует лимфокины и участвует в регуляции иммунного ответа, а также принимает непосредственное участие в специфических иммунных защитных реакциях. Имеет на своей поверхности Т-клеточный антигенраспознающий рецептор, состоящий из α - и β -цепей в сочетании с CD3 молекулой.

Т-клеточный антигенраспознающий рецептор — представляет собой гетеродимер, который состоит из двух цепей α - и β -, каждая из которых имеет константную и переменную зоны.

Т-лимфоцит цитотоксический — Т-лимфоцит-киллер, обычно CD8+ клетка, которая способна разрушать клетку-мишень после распознавания на ней чужеродного пептида в комплексе с молекулами ГКГ.

Т-лимфоциты γ , δ — Т-лимфоциты, у которых в антигенраспознающем рецепторе имеются цепи γ , δ - вместо обычных α -, β -. Такие Т-лимфоциты получили название интраэпителиальных, поскольку основное место их нахождения в организме — эпителий слизистых оболочек.

Т-лимфоциты-хелперы (CD4+ клетки) — субпопуляция Т-лимфоцитов, которая оказывает помощь в реализации специфического иммунного ответа по гуморальному либо клеточному пути. В настоящее время различают Т-лимфоциты-хелперы 1-го и 2-го типа. Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа участвуют и оказывают помощь в развитии Т-клеточных иммунных реакций, продуцируя ИЛ-2, гамма-интерферон, ОНФ α ; Т-лимфоциты хелперы 2-го типа участвуют в реализации гуморальных реакций, продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Кроме того, продуцируя ИЛ-10, они способны подавлять функцию Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа. Такую же супрессорную функцию по отношению к Т-хелперам 2-го типа осуществляет гамма-интерферон. На поверхности Т-лимфоцитов-хелперов находится CD4 маркер. Хелперные Т-лимфоциты распознают антиген, который презентруется молекулами гистосовместимости класса II.

Токсоид — химически или физически измененный токсин, который теряет свои токсические свойства, но продолжает оставаться иммуногенным.

Толерантность — состояние специфической иммунологической неотвечаемости на собственные (self) антигены организма, которая развивается в процессе созревания иммунной системы.

Толероген — антиген, используемый для индукции толерантности. Довольно часто способность вызывать толерантность зависит в большей степени от способа введения, чем от других свойств молекулы. Под способом введения подразумевается путь поступления в организм и концентрация толерогена. Различают понятие толерантности высокой и низкой дозы.

Трансгенный — термин, обозначающий факт переноса генов, полученных в одном организме, в другой. Такие гены включаются в ДНК хозяина.

Трансгенные мыши — мыши, имеющие в организме специфические гены, обычно человеческие, которые перенесены в мышинный геном.

Тромбоцитактивирующий фактор — фосфолипид, высвобождающийся различными типами клеток, включая тканевые базофилы. Обладает иммунорегуляторными эффектами по отношению к лимфоцитам и моноцитам-макрофагам, а также является причиной агрегации и дегрануляции тромбоцитов.

Фаголизосома — внутриклеточная вакуоль, которая образуется после слияния фагосомы и лизосомы (см. Фагосома; Лизосома).

Фагоциты — клетки, включая моноциты-макрофаги, а также нейтрофилы, которые специализируются по поглощению клеточного материала эндогенного и экзогенного происхождения.

Фибробласт — клетка соединительной ткани, которая продуцирует коллаген и играет важную роль в заживлении ран.

Фитогемагглютинин — растительный лектин, белок растительного происхождения, который действует как Т-клеточный митоген (см. Митоген; Конканавалин А).

Хелперные факторы — молекулы, продуцируемые Т-лимфоцитами-хелперами, способствующие развитию иммунного ответа.

Хемотаксис — направленная миграция клеток в ответ на продукцию определенных хемотаксических факторов.

Цитокины — общее название белков низкой молекулярной массы, которые продуцируются разными клетками и способны стимулировать или подавлять дифференцировку, пролиферацию или функцию иммунных клеток. Являются медиаторами межклеточных взаимодействий.

Шарнирная область — участок аминокислот между Fab- и Fc-регионами иммуноглобулинов, который позволяет молекуле иммуноглобулинов быть подвижной при ее контакте с антигеном, благодаря чему обеспечивается более прочное связывание иммуноглобулиновой молекулы с антигеном.

Экзотоксин — патогенный белок, секретируемый бактериальной клеткой.

Эндосомы — внутриклеточные везикулы (пузырьки), с помощью которых эндцитированный (поглощенный) материал транспортируется к лизосомам.

Эндотоксин — липополисахарид, является компонентом клеточной стенки некоторых видов грамотрицательных бактерий, обладает иммуностимулирующими свойствами.

Эндцитоз — поглощение клеткой чужеродного материала при помощи инвагинации плазматической мембраны, что приводит к развитию внутриклеточ-

наго пузырька с включенным в него поглощенным чужеродным материалом. В процессах эндоцитоза принимает участие рецептор к Fc-фрагменту IgG.

Эозинофилы — класс гранулоцитов, которые содержат гранулы, заполненные химическими веществами, способными повреждать паразитов, а также ферментами, вызывающими развитие воспалительных реакций. Одним из веществ, способных повреждать паразитов, являются катионные белки.

- **Эпитоп** — участок антигена (антигенная детерминанта), который распознается антигенраспознающим рецептором с последующим развитием специфического иммунного ответа.

Эпштейна–Барра вирус — возбудитель инфекционного мононуклеоза и лимфомы Беркитта. Поражает В-лимфоциты за счет связывания с рецептором к СЗв, который имеется на поверхности В-лимфоцита.

Fab-фрагмент (антигенсвязывающий) — фрагмент иммуноглобулинов, который связывает антиген. У IgG имеются два Fab-фрагмента, которые содержат обе легкие цепи, и N-концевые части обеих тяжелых цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками. Fab-фрагменты определяют валентность иммуноглобулинов, т. е. то количество антигена, которое может связать данный конкретный иммуноглобулин.

Рецептор к Fc-фрагменту Ig — на клеточной поверхности многих клеток имеется рецептор, который специфически связывается с Fc-фрагментом различных классов иммуноглобулинов.

Fc-фрагмент — кристаллизующийся (константный) фрагмент, не способный связывать антиген. В его состав входят C-концевые части обеих тяжелых цепей иммуноглобулинов. Функциональное значение Fc-фрагмента состоит в связывании с Fc-рецептором, который имеется на мембране многих клеток; в связывании с C1q-компонентом комплемента, что приводит к активации комплемента по классическому пути, а также в реализации транспорта IgG через плаценту к плоду.

HLA (human leukocyte antigens) — главный комплекс гистосовместимости (ГКГ) человека.

HLA-рестрикция (ограничение) по антигенам ГКГ — иммунологический феномен, заключающийся в том, что Т-клетки распознают процессированный чужеродный антиген только в том случае, если он презентуется собственными (аутологичными) HLA-молекулами.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беклемишев Н. Д. Иммунопатология и иммунорегуляция. — М.: Медицина, 1986. — 156 с.
2. Белозеров Е. С., Мошкевич В. С., Шортанбаев А. А. Клиническая иммунология и аллергология. — Алма-ата: Кайнар, 1992. — 408 с.
3. Бережная Н. М., Бобкова Л. П., Петровская И. А., Ялкуп С. И. Аллергология. — К.: Наукова думка, 1986. — 447 с.
4. Билинский Б. Т., Володько Н. А., Шпарык Я. В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. — К.: Наукова думка, 1991. — 246 с.
5. Вершигора А. Е. Основы иммунологии. — К.: Вища школа, 1980. — 503 с.
6. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармакус Принт. 1998. — 252 с.
7. Дранник Г. Н. и соавт. Иммуитет и инфекция при пересадке почки. — К.: Здоров'я, 1986. — 248 с.
8. Дранник Г. Н., Гриневиц Ю. А., Дызык Г. М. Иммуотропные препараты. — К.: Здоров'я, 1994. — 250 с.
9. Дранник Г. Н., Дызык Г. М. Генетические системы крови человека и болезни. — К.: Здоров'я, 1990. — 198 с.
10. Забриски Дж. Б., Инга М. А., Вилларрил Г. Клиническая иммунология сердца. — М.: Медицина, 1984. — 279 с.
11. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. — М.: Медицина, 1983. — 207 с.
12. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте / Под ред. Р. А. Фоке. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
13. Ирвинг Л. Вейсман, Лерой Е. Худ, Уильям Б. Вуд. Введение в иммунологию. — М.: Высшая школа, 1983. — 159 с.
14. Клиническая иммунология и аллергология: В 3-х т. / Под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1986.
15. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е. И. Соколова. — М.: Медицина, 1998. — 272 с.
16. Кормейн Р. Х., Асгар С. С. Иммунология и болезни кожи. — М.: Медицина, 1983. — 255 с.
17. Кулага В. В., Романенко И. М. Алергічні захворювання шири. — К.: Здоров'я, 1997. — 256 с.
18. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.

19. *Лефковитс И., Пернис Б.* Методы исследований в иммунологии. — М.: Мир, 1981. — 485 с.
20. *Макинодан Т., Юнис Э.* Иммунология и старение. — М.: Мир, 1980. — 277 с.
21. *Мешикова Р. Я., Ковальчук Л. В., Коновалова М. И.* Клиника, диагностика, лечение некоторых форм иммунодефицитов и аллергических заболеваний с основами организации службы клинической иммунологии. — Смоленск: Полиграмма, 1995. — 174 с.
22. *Пал Ошват.* Аллергические и иммунологические болезни детского возраста. — Будапешт: Изд. Академии наук Венгрии, 1983. — 249 с.
23. *Петров Р. В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
24. *Плейфер Джек.* Наглядная иммунология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — 96 с.
25. *Покровский В. И., Авербах М. М., Литвинов В. П., Рубцов И. В.* Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1979. — 279 с.
26. *Поляк А. И., Тимошѳвская И. А.* Разберемся с аллергией. — Ростов-на-Дону: АО "Книга", 1996. — 364 с.
27. *Пучковская Н. А., Шульгина Н. С., Минев М. Г., Игнатов Р. К.* Иммунология глазной патологии. — М.: Медицина, 1983. — 207 с.
28. *Пыцкий В. И.* и др. Аллергические заболевания / 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Триада-Х, 1999. — 470 с.
29. *Ройт А.* Основы иммунологии. — М.: Мир, 1991. — 327 с.
30. *Сапин М. Р., Этинген Л. Е.* Иммунная система человека. — М.: Медицина, 1996. — 304 с.
31. *Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов* / Под ред. И. М. Ганджи. — К.: Здоров'я, 1985. — 279 с.
32. *Стручков В. И., Недвицкая Л. М., Прозоровская К. Н., Саидханов А. С.* Клиническая иммунология в хирургии. — Т.: Медицина, 1987. — 270 с.
33. *Тернер-Уорвик М.* Иммунология легких. — М.: Медицина, 1982. — 336 с.
34. *Трунова Л. А.* Иммунология репродукции. — Новосибирск: Наука, 1984. — 157 с.
35. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И.* Экологическая иммунология. — М.: Изд. ВНИРО, 1995. — 219 с.
36. *Чеботарев В. Ф.* Эндокринная регуляция иммуногенеза. — К.: Здоров'я, 1979. — 157 с.
37. *Daniel Vervloet, Michel Pradal, Michel Castelain.* Drug Allergy. — Pharmacia & Upjohn, 1999. — 323 p.
38. *Daniel P. Stites, Adda I. Terr, Tristram G. Parslow.* Medical Immunology. — Appleton & Eange, Stanford, Connecticut, 1997. — 900 p.
39. *Frank M. Graziano, Robert F. Lemanske.* Clinical Immunology. — Williams/Wilkins, 1989. — 319 p.
40. *Gabriel Virella, Marcel Dekker.* Medical Immunology. — Marcel Dekker Inc., 1998. — 651 p.
41. *Helen Chapel, Mansel Haeney.* Essentials of Clinical Immunology. — Blackwell Science, 1993. — 336 p.
42. *Ivan Roitt.* Essentials Immunology. — Oxford: Blackwell Scientific publications, 1994. — 448 p.
43. *John Bradley, Jim McCluskey.* Clinical Immunology. — Oxford University Press, 1997. — 572 p.