

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Н. А. СТЕПАНОВА, Ф. И. ВИСМОНТ

**НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАКТИВНОСТИ
(ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616–092.19–097 (075.8)
ББК 52.54 я 73
С 79

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 20.01.2010 г., протокол № 5

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. М. К. Недзьведь; канд. мед. наук, доц.
Д. А. Черношей

Степанова, Н. А.

С 79 Нарушения иммунологической реактивности (патофизиологические аспекты) :
учеб.-метод. пособие / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2010. –
44 с.

ISBN 978–985–528–121–5.

Рассматриваются классификация, этиология и патогенез типовых нарушений иммунологической реактивности. Приводятся современные данные об иммунодефицитных состояниях, общих проявлениях иммунологической недостаточности, толерантности, о механизмах развития аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Предназначено для студентов 2–3-го курсов всех факультетов.

УДК 616–092.19–097 (075.8)
ББК 52.54 я 73

ISBN 978–985–528–121–5

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — антиген

БАВ — биологически активные вещества

ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа

ГКГС — главный комплекс гистосовместимости

ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИД — иммунодефицит

ИЛ — интерлейкин

МРС-А — медленно реагирующая субстанция анафилаксии

НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный

РФ — ревматоидный фактор

СКВ — системная красная волчанка

ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

Тх — Т-хелперы

ОВИН — общий переменный иммунодефицит

ФНО — фактор некроза опухолей

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

Ig — иммуноглобулин

HLA — Human Leucocytes Antigen (антиген лейкоцитов человека)

НК — естественные киллеры

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Возросший интерес к проблеме нарушения иммунологической реактивности в последние десятилетия определяется существенным ростом патологии, ассоциированной с нарушениями деятельности иммунной системы (иммунодефицитные состояния, аллергические заболевания, аутоиммунные, опухолевые процессы, инфекции иммунной системы и др.). Патологию иммунной системы изучает клиническая иммунология, которая занимает одно из центральных мест среди медико-биологических дисциплин.

Учебно-методическое пособие разработано с целью оптимизации учебного процесса и предлагается для самостоятельной подготовки студентов к лабораторному занятию по теме: «Реактивность организма и ее роль в патологии».

Целесообразность выпуска данного издания обусловлена изложением в доступной для студентов форме вопросов, не нашедших соответствующего отражения в учебной литературе по патологической физиологии.

Цель занятия: сформировать представление о причинах, механизмах развития, основных проявлениях нарушений иммунологической реактивности и их значении в патологии.

Задачи занятия:

- рассмотреть общие закономерности развития и классификацию нарушений иммунологической реактивности;
- изучить причины, механизмы развития, основные проявления, принципы диагностики и лечения иммунодефицитных состояний, аллергических реакций, аутоиммунных заболеваний.

Контрольные вопросы по смежным дисциплинам:

1. Структура и функции иммунной системы. Иммунный ответ. Виды иммунитета.
2. Неспецифические факторы защиты организма. Эпителиальные барьеры, НК-клетки, тучные клетки, базофилы. Система комплемента, структура, функции, пути активации. Фагоцитоз.
3. Понятие об антигенах. Главный комплекс гистосовместимости. Механизм представления антигенов. Процесс элиминации антигена из организма.
4. Гуморальный иммунный ответ. Иммуноглобулины, классы, характеристика, структура и функции.
5. Клеточный иммунный ответ. Субпопуляции Т-лимфоцитов, характеристика. Основные феномены клеточного иммунного ответа.
6. Особенности противовирусного, противогрибкового, противоопухолевого, трансплантационного иммунитета.

7. Аллергические реакции. Виды гиперчувствительности, классификация по Джеллу и Кумбсу.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Иммунологическая реактивность, общая характеристика. Понятие о неспецифической резистентности.

2. Нарушение функции иммунной системы. Классификация иммунопатологических состояний.

3. Иммунодефициты. Первичные (наследственные), вторичные (приобретенные) иммунодефициты, проявления. Общие принципы диагностики и лечения иммунодефицитных состояний.

4. Аллергия, определение понятия. Экзо- и эндогенные аллергены, их виды. Классификация аллергических реакций. Значение наследственной предрасположенности к аллергии. Понятие о параллергии.

5. Аллергия медиаторного типа. Патогенез, иммунная стадия. Патохимическая стадия аллергических реакций медиаторного типа. Биологически активные вещества, эффекты, механизмы инактивации.

6. Патофизиологическая стадия аллергических реакций медиаторного типа. Нарушение функции органов и систем. Принципы диагностики и лечения аллергических реакций медиаторного типа.

7. Цитотоксические, иммунокомплексные аллергические реакции. Гиперчувствительность замедленного типа. Принципы диагностики и лечения.

8. Аутоиммунные заболевания, значение в патологии человека, классификация. Механизмы нарушения иммунной толерантности и возникновения иммунной аутоагрессии. Принципы диагностики и терапии аутоиммунных заболеваний.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Способность организма противостоять внешним воздействиям и сохранять при этом постоянство внутренней среды связана как с функционированием механизмов неспецифической защиты, так и с возможностью развивать высокоспециализированную форму реакции — иммунный ответ. Иммунная система играет важную роль в сложном механизме адаптации человеческого организма, обеспечивая сохранение антигенного гомеостаза, нарушение которого может быть обусловлено проникновением в организм чужеродных антигенов или спонтанной мутацией. Механизмы, направленные на элиминацию чужеродного агента, чрезвычайно разнообразны. При этом можно выделить два понятия: «неспецифические факторы защиты» и «иммунологическая реактивность».

Под **неспецифической резистентностью** понимают способность организма противостоять действию чужеродных агентов выработанными в процессе эволюции стереотипными механизмами. Они первыми защищают организм, давая ему время на формирование полноценного иммунного ответа. Защищенность организма от инфекций зависит от степени проницаемости для патогенных микроорганизмов кожи и слизистых, наличия в их секретах бактерицидных субстанций, кислотности желудочного содержимого. Механизмы неспецифической резистентности разделяют на клеточные и гуморальные. Клеточные реакции представлены фагоцитозом, который осуществляют, в основном, нейтрофилы и макрофаги. К гуморальным факторам относятся система комплемента, лизоцим, белки острой фазы воспаления, интерфероны и др. Все эти механизмы относятся к неспецифическим факторам защиты потому, что существуют вне зависимости от присутствия или отсутствия возбудителя. Однако несмотря на неспецифичность фагоцитоза, макрофаги участвуют в переработке антигена (АГ), в кооперации Т- и В-лимфоцитов при иммунном ответе, т. е. в специфических формах реагирования на чужеродные субстанции. Аналогично выработка комплемента не является специфической реакцией на антиген, но классический путь активации системы комплемента инициируется комплексом антиген–антитело.

Иммунологическая реактивность — это способность организма отвечать на действие антигена специфическими по отношению к нему клеточными и гуморальными реакциями.

Эта способность обусловлена существованием двух видов иммунных клеток: Т-лимфоцитов, которые непосредственно реагируют с антигеном и осуществляют клеточные иммунные реакции, и В-лимфоцитов, превращающихся под действием антигена в плазматические клетки, которые вырабатывают иммуноглобулины, ответственные за гуморальные иммунные реакции. Т- и В-лимфоциты несут на своей поверхности специфические рецепторы для распознавания антигенов.

При поступлении антигенных веществ в организм осуществляется:

- презентация и распознавание антигена;
- размножение Т- и В-лимфоцитов клона, несущего рецепторы или продуцирующего антитела против этого антигена, заканчивающееся образованием субпопуляций лимфоцитов и антител;
- специфическое взаимодействие субпопуляций Т-лимфоцитов и антител с антигеном;
- образование комплексов антиген–антитело с участием лейкоцитов крови, биологически активных веществ, ускоряющих инактивацию антигена в организме;
- формирование иммунной памяти;

– предупреждение и угнетение выработки антител против компонентов собственного организма, т. е. индукция и поддержание иммунной толерантности к своим антигенам.

Клеточный иммунный ответ. Т-лимфоциты различаются по наличию маркерных антигенов (сейчас насчитывают уже более 10 типов Т-клеток). По способности к взаимодействиям с антигеном и другими лимфоцитами выделяют основные субпопуляции Т-лимфоцитов:

– Т-хелперы, помогающие другим Т- и В-лимфоцитам реагировать на антиген (выделяют нескольких типов: Тх1, Тх2, Тх3, Тх17);

– Т-регуляторы (супрессоры), тормозящие реакцию других лимфоцитов;

– Т-киллеры, индуцирующие апоптоз в клетках-мишенях путем выделения цитотоксических лимфокинов, экспрессии на поверхности рецепторов «смерти» или выработки перфоринов (гранзимов).

Гуморальный иммунный ответ. В антигензависимый период В-лимфоциты крови и периферических органов иммунной системы стимулируются антигеном и оседают в В-зонах селезенки и лимфатических узлов (в фолликулах и центрах размножения), где претерпевают бласттрансформацию: из малых лимфоцитов превращаются в большие размножающиеся клетки, а затем в плазматические. В плазматоцитах происходит синтез иммуноглобулинов, которые поступают в кровь. У человека образуется пять классов антител (иммуноглобулинов): IgD, IgM, IgG, IgA, IgE. Специфичность взаимодействия с антигеном достигается соответствием активного центра антитела детерминанте антигена. Благодаря совокупности механизмов, обеспечивающих мутацию и разнообразие переменных участков, их рекомбинацию, организм реагирует на огромное количество разнообразных антигенов.

Высокая степень ответа на антиген обусловлена одновременным развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций различных типов, а также поликлональностью иммунного ответа на конкретный антиген. Этот эффект объясняется кооперацией макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, размножением клеток клонов при стимуляции антигеном. Развитие эффективного иммунного ответа возможно только в кооперации с клетками микроокружения: эндотелием сосудов, клетками стромы (дендритные, тучные клетки, фибробласты, макрофаги и т. д.), которые формируют цитокиновый фон и участвуют в формировании очага воспаления. В качестве медиаторов кооперации при иммуногенезе вырабатываются интерфероны α , β , γ , фактор некроза опухолей (ФНО), хемокины, интерлейкины, а также колониестимулирующие факторы и факторы роста эпидермиса, гранулоцитов, макрофагов, сосудов, нервов.

Эффективность разрушения антигенов, ассоциированных с клетками, в процессе иммунных реакций обусловлена факторами, способными уби-

вать соответствующие клетки. Реакции киллинга включают: индукцию апоптоза клеток-мишеней Т-киллерами, продукцию цитотоксических цитокинов, антителозависимую клеточную цитотоксичность, комплементзависимую цитотоксичность.

По отношению к потенциальным антигенам своего организма развивается иммунная толерантность (специфическая переносимость, ареактивность). Она формируется в течение всей жизни. При этом в результате мутаций генов в организме образуются новые клоны Т- и В-лимфоцитов, в т. ч. и те, которые способны реагировать со своими антигенами. В вилочковой железе такие клоны Т-лимфоцитов элиминируются. Запретные клоны В-лимфоцитов, нетолерантные к антигенам своего организма, или тормозятся по типу высокодозовой толерантности, или остаются незаторможенными. Оказалось, что у здоровых людей часть В-лимфоцитов не толерантна к антигенам своего организма. Однако аутоиммунный процесс при этом не возникает, т. к. без Т-хелперов В-лимфоциты не стимулируются антигеном.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Как и любая система организма, иммунная подвержена развитию патологических процессов. Основу иммунопатологии составляет неспособность иммунной системы выполнять присущие ей в норме защитные функции. Патология может касаться различных уровней и звеньев иммунной системы. Нарушения ее функций могут проявляться в виде гипер-, гипо-, дисфункции, в изменениях толерантности к антигенам.

Гиперфункция иммунной системы может развиваться: при поступлении в организм стимуляторов иммунного ответа; при наследственных изменениях синтеза антител, обуславливающих усиленный иммунный ответ на какой-либо антиген; при нарушении регуляторных влияний внутри иммунной системы, характеризующихся дефицитом торможения. Особое место занимает гиперфункция при формировании опухолей из клеток иммунокомпетентной ткани.

При **гипофункции иммунной системы** развиваются иммунодефицитные состояния.

При **дисфункции иммунной системы** в организме создаются условия для развития аллергии.

Дисфункция может развиваться вследствие нарушения дифференцирования или кооперации лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток. Например, у лиц со снижением функции Тх1 может быть увеличена реакция В-лимфоцитов и выработка антител класса IgE, что вызывает разви-

тие аллергических реакций (в частности, при бронхиальной астме). Дисфункция иммунной системы иногда сочетается с гипофункцией.

Классификация типовых нарушений иммунологической реактивности. К ним относятся:

- иммунодефициты;
- аллергия;
- аутоиммунные заболевания;
- патологическая толерантность;
- реакция «трансплантат против хозяина».

Патологическая толерантность заключается в «терпимости» системы иммунобиологического надзора к чужеродным антигенам, что может проявляться в отношении антигенов бактерий, вирусов, клеток злокачественных опухолей. Такое нарушение может возникать вследствие иммунодефицитов, повышения активности Т-супрессоров, антигенной перегрузки иммунной системы. Состояние индуцированной толерантности используют в случаях пересадки органов для предупреждения отторжения трансплантата.

Реакция «трансплантат против хозяина» развивается при трансплантации реципиенту тканей донора, содержащих лимфоциты (например, костного мозга, селезенки), и характеризуется повреждением организма хозяина. Помимо нарушения функции иммунной системы, развиваются анемия, тромбоцитопения, дистрофические изменения в почках, печени, ЖКТ, коже, мышцах.

ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Имунодефициты (ИД) — это изменения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. При ИД снижение функциональной активности основных компонентов иммунной системы ведет к нарушению защиты организма от микробов и проявляется в повышенной инфекционной заболеваемости.

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) иммунодефицитные состояния.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОДЕФИЦИТОВ ПО МКБ–10

Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

D80 Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител

D80.1 Несемейная гипогаммаглобулинемия

D80.2 Избирательный дефицит иммуноглобулина А (IgA)

D80.3 Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G (IgG)

D80.4 Избирательный дефицит иммуноглобулина М (IgM)

D80.5 Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М (IgM)

D80.6 Недостаточность антител с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией

- D80.7 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей
- D80.8 Другие иммунодефициты с преимущественным дефектом антител
- D80.9 Иммунодефицит с преимущественным дефектом антител неуточненный
- D81 Комбинированные иммунодефициты
 - D81.1 Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток
 - D81.2 Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким или нормальным содержанием В-клеток
 - D81.3 Дефицит аденозиндезаминазы
 - D81.4 Синдром Незелофа
 - D81.5 Дефицит пуриноклеозидфосфорилазы
 - D81.6 Дефицит молекул класса I главного комплекса гистосовместимости
 - D81.7 Дефицит молекул класса II главного комплекса гистосовместимости
 - D81.8 Другие комбинированные иммунодефициты
 - D81.9 Комбинированный иммунодефицит неуточненный
- D82 Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами
 - D82.1 Синдром Ди Георга
 - D82.2 Иммунодефицит с карликовостью за счет коротких конечностей
 - D82.3 Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванного вирусом Эпштейна–Барр
 - D82.4 Синдром гипериммуноглобулина E (IgE)
 - D82.8 Иммунодефицит, связанный с другими уточненными значительными дефектами
 - D82.9 Иммунодефицит, связанный со значительным дефектом, неуточненный
- D83 Обычный переменный иммунодефицит
 - D83.1 Общий переменный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток
 - D83.2 Общий переменный иммунодефицит с аутоантителами к В- и Т-клеткам
 - D83.8 Другие общие переменные иммунодефициты
 - D83.9 Общий переменный иммунодефицит неуточненный
- D84 Другие иммунодефициты
 - D84.1 Дефект в системе комплемента
 - D84.8 Другие уточненные иммунодефицитные нарушения
 - D84.9 Иммунодефицит неуточненный

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные ИД связаны с генетическими дефектами в развитии иммунной системы, которые рано или поздно приводят к тем или иным проявлениям иммунологической недостаточности. По данным литературы, описано около 80 форм первичных ИД, из них более 30 являются самостоятельными нозологическими единицами. В зависимости от локализации дефекта в том или ином звене системы иммунитета выделяют следующие первичные ИД:

- I. *Дефицит гуморального иммунитета:*
 - сцепленная с X-хромосомой гипо-, агаммаглобулинемия (Брутона);
 - общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипо-гаммаглобулинемия);

- транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (медленный иммунологический старт);

- избирательный дефицит иммуноглобулинов.

II. *Дефицит клеточного звена иммунитета:*

- синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса);

- хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых оболочек.

III. *Комбинированные T- и B-иммунодефициты:*

- тяжелый комбинированный иммунодефицит;

- атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар);

- синдром Вискотта–Олдрича.

IV. *Нарушения неспецифической резистентности:*

1. *Дефицит системы фагоцитов:*

- хронический гранулематоз;

- синдром Чедиака–Хигаси;

- синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба);

- дефицит экспрессии молекул адгезии.

2. *Дефицит системы комплемента:*

- дефицит факторов системы комплемента;

- врожденный ангионевротический отек.

Клиническая картина первичных ИД имеет общие черты:

- рецидивирующие и хронические инфекции дыхательных путей, придаточных пазух носа, кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии; гнойно-воспалительные заболевания;

- нарушения в периферической крови: лейко-, тромбоцитопении, анемии;

- аутоиммунные расстройства: артриты, склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит;

- аллергические реакции в виде экземы, отека Квинке;

- опухоли и лимфопролиферативные заболевания;

- пороки развития;

- расстройства пищеварения, диарейный синдром, синдром мальабсорбции.

Наряду с общими чертами, клинические проявления имеют различия. Ниже приведены проявления наиболее часто встречающихся форм первичных ИД.

Дефекты гуморального звена иммунитета

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 70 % всех первичных ИД. Наиболее харак-

терными клиническими проявлениями гуморальных ИД являются повторные, длительно текущие бронхо-легочные инфекции, а также кишечные и системные, инфекции кожи. Как правило, инфекционный синдром у больных впервые проявляется после 6–12 месяцев жизни, в период полного катаболизма материнского IgG.

Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона). Заболевание встречается редко (1:1 000 000), имеет рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Болеют только мальчики. При этом заболевании пре-B-клетки не способны дифференцироваться в зрелые В-лимфоциты. Характерно отсутствие циркулирующих В-клеток и низкие уровни всех Ig.

Больные страдают рецидивирующими инфекциями, вызываемыми пневмококками, стафилококками и другими пиогенными бактериями. Первично поражаются легкие, придаточные пазухи носа. В клинической картине отмечается лихорадка, синдром мальабсорбции, конъюнктивиты, поражения ЦНС (энцефалиты), аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования. Имеют место кожные поражения: экзема, дерматомиозит.

Общий переменный иммунодефицит (ОВИН). Термин используется для названия группы синдромов, характеризующихся дефектом синтеза антител. Распространенность ОВИН варьирует от 1:50 000 до 1:200 000. Наблюдается снижение уровня IgM, IgA, IgG. Количество В-лимфоцитов в норме или несколько уменьшено. Часто обнаруживаются дефекты функции Т-лимфоцитов. Таким образом, снижение выработки иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, т. е. ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом.

Клинически проявляется рецидивирующими инфекциями бронхо-легочной системы. Среди больных с ОВИН высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. Кроме того, наблюдаются различные аутоиммунные нарушения в виде гемоцитопений (пернициозной, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении), артрита и др.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей. Такое состояние встречается у грудных детей с 3 месяцев и обычно проходит к 1,5–4 годам. Снижение уровня Ig обусловлено тем, что материнские IgG, которые ребенок получил через плаценту, к данному возрасту уже катаболизировались, а выработка собственных IgG «запаздывает».

Заболевание характеризуется тем, что здоровый ребенок внезапно, без видимых причин, начинает болеть рецидивирующими пиогенными инфекциями. Отмечалось наличие неизменных лимфатических узлов и миндалин.

Селективный дефицит иммуноглобулинов. Встречается селективная недостаточность IgA, IgM, IgG, IgE классов. Как правило, у пациентов отмечается низкая устойчивость к бактериальным и вирусным инфекциям. Иногда выявляется сочетание низких уровней IgA и IgG на фоне повышенного содержания IgM.

Недостаточность IgA. Значительное снижение сывороточного IgA отмечается, в среднем, с частотой 1:500–700. Предположительно дефект — результат нарушения созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов.

Наиболее характерные проявления — инфекции ЛОР-органов и бронхо-легочного тракта, а также аллергические и аутоиммунные состояния. В целом заболевание имеет хороший прогноз.

Дефекты клеточного звена иммунитета

Синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса). Заболевание развивается вследствие дисэмбриогенеза: нарушения развития тимуса, щитовидной и паращитовидных желез. Обнаруживается лимфоцитопения, снижение количества и функции Т-лимфоцитов. Число В-лимфоцитов в пределах нормы, однако, способность продуцировать антитела на определенные антигены снижена из-за отсутствия Т-хелперов.

Синдром Ди Джорджи проявляется рецидивирующими вирусными, паразитарными, некоторыми бактериальными инфекциями и микозами. Обычно уровень сывороточных иммуноглобулинов у больных не нарушен. Характерно также нарушение функции паращитовидных желез — снижение уровня ионов кальция сопровождается развитием судорог — одного из ранних симптомов заболевания. При внешнем осмотре у ребенка обнаруживают дисморфию лица: неправильно сформированные и низко посаженные уши, антимонголоидный разрез глаз. Зачастую имеются и другие пороки развития: атрезия пищевода, недоразвитие почек и мочеточников, полых вен. Могут наблюдаться психические отклонения.

Хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых оболочек. Характеризуется хроническим поражением кожи, ногтей, слизистых оболочек, волосистой части головы, вызванным грибами рода *Candida*. В основе заболевания лежит уникальный дефект реагирования Т-звена иммунитета: на фоне нормального количества и нормального пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на фитогемагглютинин отмечается резкое снижение их способности активироваться и продуцировать лимфокины в присутствии антигена *Candida albicans*. При этом ответ на другие антигены может быть не нарушен. Характерны аутоиммунные эндокринные заболевания.

Комбинированные иммунодефициты с нарушением клеточного и гуморального иммунитета

Для комбинированных ИД, кроме инфекционного синдрома, характерна повышенная частота аутоиммунных заболеваний, в частности, нейтро-, тромбоцитопений, артритов, нефритов и др. Кроме того, больные с большей частотой подвержены онкологическим заболеваниям, особенно лимфопролиферативного происхождения.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — наиболее серьезное заболевание из группы дефектов, которое проявляется в первые месяцы жизни. ТКИН представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Критериями диагноза для всех форм ТКИН является гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, значительное снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов. В зависимости от формы заболевания число В-лимфоцитов варьирует от нулевых до нормальных значений, однако во всех случаях их функция резко нарушена.

К типичным проявлениям относится задержка физического развития, хроническая диарея, тяжелая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее поражение респираторного тракта в виде пневмоцистных пневмоний. Обычно больные умирают на первом году жизни от осложнений вирусных, бактериальных, протозойных инфекций или сепсиса.

Атаксия–телеангиэктазия (синдром Луи-Бар). Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и проявляется нарушением функции Т- и В-лимфоцитов. Снижен уровень IgA, IgE и IgG₂. Наблюдается гипоплазия тимуса, селезенки, лимфатических узлов, миндалин.

Характерна телеангиэктазия кожных покровов и глаз, прогрессирующая мозжечковая атаксия, рецидивирующие инфекции бронхо-легочной системы вирусной и бактериальной природы, бронхоэктатическая болезнь, повышенный уровень альфа-фетопротейна. В перспективе — поражение нервной, эндокринной, сосудистой систем, злокачественные опухоли. У половины больных отмечается отставание в умственном развитии, заторможенность, адинамия. Некоторые доживают до 20 и даже 40 лет.

Синдром Вискотта–Олдрича. Тип наследования рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой. Болеют мальчики, редко доживая до 10 лет. Обнаруживается умеренная лимфоцитопения, угнетение клеточного иммунитета, нарушение продукции IgM. Уровень IgG обычно в норме, уровень IgA и IgE повышен. Количество В-лимфоцитов, как правило, в норме.

Для синдрома характерна триада: экзема, тромбоцитопения, частые пиогенные инфекции, начинающиеся, как правило, с 6 месяцев жизни. Впоследствии развиваются аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, геморрагический синдром. С возрастом возможна стабилизация состояния, но тромбоцитопения сохраняется.

Дефицит системы фагоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Все молекулярные дефекты вызывают дисфункцию НАДФ-оксидазы, что ведет к нарушению образования кислородных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга. Для больных характерны инфекции, вызванные, в основном, каталазапродуцирующими микроорганизмами (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла), с поражением легких, кожи, подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени, а также с формированием воспалительных гранулем и абсцессов.

Синдром Чедиака–Хигаси (Шедьяка–Хигаси). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание характеризуется нарушением подвижности фагоцитов и патологией дегрануляции. Проявляется рецидивирующими бактериальными инфекциями, альбинизмом (гипопигментацией кожи, волос, глаз), светобоязнью, нистагмом, помутнением роговицы. Характерно появление нейтрофилов с гигантскими цитоплазматическими гранулами. Обычно ребенок живет не более 7 лет. Причиной гибели являются рано возникающие опухоли (лимфомы) либо тяжелые бактериальные инфекции.

Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба). Выявляется нарушение хемотаксиса нейтрофилов при сохранении их поглотительной и переваривающей активности. При этом уровень сывороточного IgE резко повышен, что может сопровождаться эозинофилией. По современным данным, один из главных дефектов этой патологии заключается в том, что T_H1 не могут продуцировать γ -интерферон. Это приводит к повышению функции T_H2 и гиперпродукции IgE.

Заболевание характеризуется рецидивирующими, так называемыми холодными стафилококковыми абсцессами, хронической экземой, воспалением среднего уха. Абсцессы называются холодными из-за отсутствия нормальной воспалительной реакции.

Дефекты системы комплемента

Дефекты системы комплемента являются наиболее редкой разновидностью первичных ИД (1–3 %). Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов системы комплемента. Наиболее часто встречается дефицит C2-компонента. Дефекты ранних фракций комплемента

(C1–C4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки. Дефекты терминальных компонентов (C5–C9) предрасполагают к развитию тяжелых инфекций, вызванных представителями рода *Neisseria*. Дефицит C3-компонента часто сопровождается тяжелыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом. Некоторые больные с дефицитом C2, C4, C9 не имеют никаких клинических проявлений.

Ангионевротический отек. В основе заболевания лежит снижение концентрации и/или активности C1-ингибитора — практически единственного ингибитора системы комплемента, а также калликреин-кининовой системы. Тип наследования аутосомно-кодминантный. Частота инфекционных проявлений у больных может быть несколько повышена, однако основным симптомом являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией. В патогенезе отеков лежит образование вазоактивных веществ, отличных от гистамина, в связи с чем терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами при этом состоянии неэффективна.

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные ИД — это нарушения в иммунной системе, не являющиеся результатом генетических дефектов. Иммунологическая недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему.

I. *По скорости развития* вторичные ИД подразделяются на следующие:

- острые (обусловлены острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и др.);
- хронические (развиваются на фоне хронических воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений, опухолей и т. д.).

II. *По локализации дефекта:*

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

Этиология и патогенез вторичных иммунодефицитов

Инфекционные заболевания:

- *вирусные инфекции* (СПИД, корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, герпес, вирусные гепатиты);

– **бактериальные инфекции** (стафилококковая, пневмококковая, менингококковая, туберкулез и др.);

– **протозойные инвазии и гельминтозы** (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т. д.).

При бактериальных инфекциях экзо- и эндотоксины микроорганизмов способны подавлять фагоцитоз, влиять на внутриклеточные биохимические процессы. Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывают вирусные инфекции, около 90 % которых сопровождается транзиторной иммунодепрессией. Некоторые вирусы могут непосредственно поражать лимфоциты (вирус Эпштейна–Барр, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция). Важную роль в развитии вторичных ИД при инфекционных заболеваниях играет нарушение механизмов иммунорегуляции.

Нарушения питания:

– **дефицит белка** (голодание, недостаточное содержание в пище, нарушение всасывания, нефротический синдром);

– **дефицит микроэлементов** (железо, цинк, медь, селен);

– **дефицит витаминов** (ретинол, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, фолиевая кислота).

При недостаточном поступлении с пищей белков, витаминов, минеральных веществ может наблюдаться снижение количества лимфоцитов и уровня Ig, нарушение функции Т-лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности. Иммунная функция нормализуется при восстановлении пищевого баланса.

Дефицит железа приводит к нарушению выработки лимфокинов Т-лимфоцитами, подавлению активности миелопероксидазы нейтрофилов, снижению продукции гидроксильных радикалов и появлению склонности к рецидивирующим инфекциям.

При недостаточном поступлении в организм цинка снижается пролиферативная активность лимфоцитов. Этот микроэлемент необходим для нормального функционирования гранулоцитов и НК-клеток.

При нехватке меди может наблюдаться снижение фагоцитарной активности, нейтропения.

Дефицит селена и магния может стать причиной снижения уровня иммуноглобулинов.

Травмы и хирургические вмешательства. Тяжелые травмы и операции протекают со снижением функции иммунной системы. Это связано с нарушением обмена веществ и интоксикацией организма, а отчасти с тем, что во время травм или операций надпочечники выделяют большие количества гормонов, которые угнетают функцию иммунной системы.

При механической травме степень подавления защитных сил организма, в целом, пропорциональна объему повреждения тканей. Продукты, выделяемые некротизированными клетками, вызывают активацию моно-

цитов и макрофагов. В результате указанные клетки секретируют в избытке провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ФНО и др.), поступающие в системный кровоток и вызывающие транзиторное состояние «иммунного паралича» (апоптоз клеток-мишеней, экспрессирующих рецепторы фактора некроза опухолей, снижение экспрессии АГ-представляющих молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса на моноцитах и макрофагах). Связанные с травмой иммунные дефекты могут проявляться в лимфопении, снижении выработки цитокинов и активности НК-клеток, угнетении хемотаксиса и фагоцитоза.

При обширных ожогах (35–90 % площади кожи) основным механизмом, ответственным за развитие абсолютной лимфопении и иммунной гипореактивности, связан с активацией апоптоза. Развивается дефицит специфического иммунного ответа (подавление функции и пролиферации Т-лимфоцитов). Дополнительным фактором риска вторичной инфекции является нарушение функции барьеров (кожа) и фагоцитирующих клеток.

Инттоксикации.

Эндогенные инттоксикации (почечная и печеночная недостаточность). При таких инттоксикациях циркулирующие токсические вещества вызывают нарушение иммунного ответа. У больных с нефротическим синдромом потеря иммуноглобулинов и белков комплемента увеличивает частоту бактериальных инфекций. Пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, характеризуются подавлением функций Т-лимфоцитов, угнетением синтеза антител и активности нейтрофилов, нарушением функции рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Некоторые из иммунных дефектов объясняются повреждением клеток иммунной системы при прохождении через диализные мембраны.

При печеночно-клеточной недостаточности нарушение метаболических процессов приводит к повышению уровня эндогенных глюкокортикоидов. Кроме того, шунтирование крови в обход портальной системы уменьшает фагоцитарные возможности клеток Купфера.

Экзогенные инттоксикации (хронический алкоголизм). Длительное употребление этанола приводит к подавлению всех видов и реакций иммунитета.

Внешние повреждающие факторы.

Физические факторы (ионизирующие, электромагнитные, ультрафиолетовые излучения, высокая и низкая внешняя температура). Ионизирующая радиация вызывает нарушение клеточного деления, мутации и активацию апоптоза в клетках иммунной системы, вследствие чего развивается повышенная восприимчивость к инфекциям. Дозозависимое снижение количества циркулирующих в кровотоке лимфоцитов наблюдается уже в первые сутки после облучения.

Лабораторные животные после ультрафиолетового облучения характеризуются повышенной чувствительностью к инфекциям, что объясняется нарушением иммунных функций кожи, в частности, угнетением функции дендритных клеток.

Химические вещества. Некоторые ксенобиотики с доказанным или вероятным иммунотоксичным действием в отношении людей и животных перечислены ниже.

Полициклические ароматические углеводороды оказывают следующий эффект:

- бензпирены уменьшают образование антител;
- бензантрацены снижают активность цитотоксических Т-лимфоцитов;
- бензол вызывает лимфопению.

Полигалогенированные ароматические углеводороды:

- полихлорированные бифенилы уменьшают активность Т-лимфоцитов;
- полихлорированные дибензофураны и полихлорированные бензодиоксины подавляют клеточный иммунитет.

Ароматические амины:

- бензидин подавляет клеточный иммунитет.

Ксенобиотики с эффектами эстрогенов:

- диэтилстильбэстрол подавляет активность НК-клеток и образование антител.

Пестициды:

- хлорорганические соединения (в т. ч. дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ)) вызывают лимфопению;
- фосфорорганические соединения вызывают атрофию вилочковой железы, уменьшают активность Т-лимфоцитов, подавляют образование антител;
- метилизоцианат увеличивает количество Т-лимфоцитов, но подавляет их активность.

Содержащие металлы органические соединения:

- метилированная ртуть угнетает активность системы комплемента;
- диметилнитрозамин подавляет образование антител.

Тяжелые металлы:

- мышьяк, кадмий, медь, золото, железо, свинец, цинк подавляют кроветворение в костном мозге, вызывают лимфопению;
- асбест подавляет все виды иммунитета.

Токсины грибов:

- охратоксин (продуцируются грибами *Aspergillus ochraceus* и *Penicillium viridicatum*) подавляет образование антител;

– трихотецены (продуцируются грибами *Fusarium sporotrichiella*) подавляют клеточный и гуморальный иммунитет, вызывают агранулоцитоз.

Ятрогенные факторы. Угнетение функции иммунной системы может быть следствием применения химиопрепаратов, цитостатиков, кортикостероидной терапии.

Стрессовые воздействия (психические травмы, физические перегрузки). При стрессовых воздействиях надпочечники выделяют большие количества гормонов, которые подавляют функцию иммунной системы. Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, подавляют выработку так называемых «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО), которые участвуют в механизмах иммунного ответа.

Злокачественные опухоли, лимфопролиферативные процессы. В механизмах иммуносуппрессии при развитии злокачественных новообразований имеет значение повышение уровня глюкокортикоидов в крови. Наиболее выраженное снижение иммунитета наблюдается в случае злокачественных заболеваний крови (лейкозы, лимфомы, тимома, лимфогранулематоз и др.). На фоне лейкоза количество иммунных клеток в крови может увеличиваться в десятки, сотни и тысячи раз, однако эти клетки не могут обеспечить нормальную иммунную защиту организма.

Нарушения обмена веществ (сахарный диабет, ожирение). При сахарном диабете снижаются адгезивные и бактерицидные свойства лейкоцитов, нарушается хемотаксис, недостаточность микроциркуляции приводит к изъязвлению кожных покровов, вследствие чего развивается предрасположенность к грибковым и бактериальным инфекциям.

У больных с ожирением наблюдается ИД, преимущественно связанный с нарушением функции Т-лимфоцитов и фагоцитоза, поэтому повышена частота грибковых и стрептококковых кожных заболеваний.

Физиологические ИД. Снижение иммунной защиты у лиц старческого возраста, беременных женщин и детей связано с возрастными и физиологическими особенностями организма этих категорий людей.

Беременность. У беременных повышена частота инфекционных заболеваний, контролируемых клеточным иммунным ответом (например, грибковых инфекций). Депрессия клеточного иммунитета, очевидно, имеет физиологический смысл, т. к. снижает вероятность отторжения плода, экспрессирующего отцовские АГ. Одним из факторов иммуносуппрессии может быть прогестерон, который подавляет пролиферацию лимфоцитов *in vitro*. На поздних сроках беременности снижается содержание Т-хелперов, НК-клеток.

Старение. Снижение секреторной активности слизистых оболочек, потеря эластичности тканей, вегетативная дисфункция способствуют увеличению частоты инфекций дыхательной и мочеполовой систем. У пожи-

рых людей менее выражено повышение содержания в крови лейкоцитов при инфекциях, обычно снижена фагоцитарная активность, что может приводить к незавершенному фагоцитозу. Слабая выраженность температурной реакции связана со снижением выработки провоспалительных цитокинов.

С возрастом увеличивается количество циркулирующих незрелых Т-лимфоцитов, что отражает нарушение тимусзависимой дифференцировки вследствие инволюции вилочковой железы. У пожилых также снижен Т-клеточный ответ на митогены, аллоантигены и специфические АГ. Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) обычно подавлена или отсутствует. При инфицировании *M. tuberculosis* в возрасте до 55 лет анергию наблюдают в 10 % случаев, старше 55 лет — в 30 %.

По мере старения нарастает титр аутоантител, снижается титр специфических антител, количество В-лимфоцитов существенно не меняется. По-видимому, снижение ответа на чужеродные АГ — результат недостаточной активности Т-хелперов, потому что ответ В-лимфоцитов на поликлональные активаторы сохранен в достаточной степени. Вакцинация пожилых менее эффективна по сравнению с молодыми. Увеличение частоты злокачественных новообразований при старении связывают с нарушением иммунного надзора.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Диагностика иммунодефицитных состояний основывается на данных клинических и лабораторных исследований. Для оценки иммунитета необходимо исследовать основные компоненты иммунной системы, принимающие участие в защите организма. Изучается общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, субпопуляции Т-лимфоцитов, количество В-лимфоцитов, показатели фагоцитарной активности, состояние системы комплемента, уровень некоторых цитокинов.

Гуморальный иммунитет оценивается по уровню иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE) и тестам специфического антителообразования. Для выявления нарушений клеточного звена иммунитета применяются кожные тесты замедленной гиперчувствительности, оценивается специфический ответ Т-клеток и макрофагов на антиген.

Лечение определяется этиологией ИД, степенью повреждения иммунной системы, клиническими проявлениями и должно базироваться на данных иммунологических исследований в динамике. Лечение вторичного ИД начинают с устранения причины его возникновения.

1. *Заместительная терапия.* Применяются иммуноглобулины для внутривенного введения. В некоторых случаях (ферментопатии) возможна генотерапия. В тяжелых случаях оправдана пересадка костного мозга.

2. *Стимулирующая терапия.* Используются препараты, стимулирующие образование в организме клеток и факторов иммунной защиты (например, колониестимулирующих факторов, интерлейкинов, индукторов интерферона), а также иммуномодуляторы (препараты, влияющие на регуляцию иммунного ответа).

3. *Химиотерапия.* Применяются антибиотики, противогрибковые, противовирусные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений.

АЛЛЕРГИЯ

Аллергия — патологически повышенная специфическая чувствительность организма к веществам с антигенными свойствами, проявляющаяся качественно измененной реактивностью и характеризующаяся комплексом нарушений, возникающих при гуморальных и клеточных иммунных реакциях. Это чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета также называют гиперчувствительностью.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИИ

Этиология. Причиной аллергии могут быть самые различные вещества с антигенными свойствами (аллергены). Аллергены разделяют на экзо- и эндогенные.

Среди экзогенных аллергенов выделяют:

- 1) инфекционные: бактерии, вирусы, грибы;
- 2) пыльцевые: пыльца растений, пух тополя, одуванчик, амброзия, хлопок;
- 3) поверхностные (эпиаллергены);
- 4) бытовые: домашняя и библиотечная пыль, продукты жизнедеятельности домашнего клеща;
- 5) пищевые: коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыбы, крабы, омары, злаковые;
- 6) лекарственные: лечебные сыворотки, антибиотики;
- 7) химические.

Эндогенные аллергены подразделяются на следующие:

- а) естественные (первичные): хрусталик и сетчатка глаза, ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез;
- б) вторичные (приобретенные), индуцированные из собственных тканей вследствие повреждений или связанные с действием на клетку микроорганизмов (например, комплекс вирус–клетка).

Аллергенами могут быть полные антигены и неполные (гаптены). Последние вызывают аллергию, соединяясь с макромолекулами или клетками организма.

Аллергия может развиваться при действии на организм физических факторов и веществ, которые являются не антигенами, а только факторами, вызывающими появление антигенов. В данном случае физические факторы (тепло, холод, радиация) и химические вещества индуцируют в организме образование аллергенов из молекул организма путем демаскирования скрытых антигенных детерминант или образования новых антигенных детерминант в результате денатурации молекул.

По классификации, предложенной R. A. Cooke (1930), в зависимости от времени появления реакции после контакта с аллергеном, различают аллергические реакции немедленного типа (*гиперчувствительность немедленного типа — ГНТ*) и замедленного (*гиперчувствительность замедленного типа — ГЗТ*). В первом случае реакция развивается в течение 15–30 мин, во втором — время появления симптомов варьирует от нескольких часов до 1–2 дней. Эта классификация существует и в настоящее время, однако она не отображает всего многообразия проявлений аллергии.

Патогенез. Разнообразные по клиническим проявлениям аллергические реакции имеют общие патогенетические механизмы. Различают три стадии аллергических реакций: иммунную, биохимическую (патохимическую) и патофизиологическую, или стадию функциональных и структурных нарушений.

Иммунная стадия начинается при первой встрече организма с аллергеном и заканчивается взаимодействием антитела с антигеном. В этот период происходит сенсibilизация организма, т. е. повышение чувствительности и приобретение способности реагировать на повторное введение антигена аллергической реакцией. Первое введение аллергена называется сенсibilизирующим, повторное же, непосредственно вызывающее проявление аллергии, — разрешающим.

Сенсibilизация бывает активной и пассивной. Первая развивается при иммунизации антигеном, когда в ответ включается собственная иммунная система. Механизмы активной сенсibilизации следующие:

- распознавание антигена, кооперация макрофагов с Т- и В-лимфоцитами, выработка плазматическими клетками гуморальных антител (иммуноглобулинов) или образование сенсibilизированных лимфоцитов (Т-эффекторов);

- распределение антител (IgE) в организме и фиксация их на клетках-мишенях (тучных клетках и базофильных гранулоцитах) или взаимодействие иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) либо Т-эффекторов с антигенами, если к моменту развития сенсibilизации они еще присутствуют в организме.

На 7–14-й день после введения аллергена в сенсibilизирующей дозе организм приобретает к нему повышенную чувствительность.

Пассивная сенсibilизация осуществляется в неиммунизированном организме при введении в него сыворотки крови, содержащей антитела, или клеточной взвеси с сенсibilизированными лимфоцитами, полученными от активно сенсibilизированного данным антигеном донора. При этом состояние повышенной чувствительности развивается через 18–24 ч. Столько времени нужно для распределения антител в организме и фиксации их на клетках.

Сущность патохимической стадии заключается в активации или образовании биологически активных веществ (БАВ), которое начинается уже с момента соединения антигена с антителом.

Патофизиологическая стадия характеризуется структурными и функциональными нарушениями со стороны органов и систем организма, которые определяют проявления аллергии.

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Кумбс и Джелл (1968) описали 4 типа аллергических реакций, в последнее время ряд авторов указывают на существование реакций 5-го типа.

Тип I (реагиновый, анафилактический, медиаторный)

Иммунная стадия. Первое проникновение в организм антигена (аллергена) вызывает синтез антител IgE (реагинов), которые сорбируются на мембранах базофилов/тучных клеток. При повторном попадании в организм специфического аллергена, последний связывается с IgE на мембране базофила/тучной клетки, что приводит к дегрануляции этих клеток с высвобождением БАВ.

Патохимическая стадия. В результате дегрануляции базофилов/тучных клеток высвобождаются: гистамин, серотонин, гепарин, хемотаксические факторы, ферменты (триптаза, пероксидаза, кислые гидролазы). Выделение медиаторов приводит к увеличению проницаемости сосудов, усиливает хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов. Кроме того, синтезируются метаболиты арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины, тромбоксан), фактор активации тромбоцитов, активируется калликреин-кининовая система. Включение гемокоагуляционных механизмов и образование тромбов микрососудистого ложа локализует очаг проникновения аллергена в организм. Действие БАВ сопровождается разрушением эпителия, развитием отека и серозного воспаления, гиперсекрецией слизи, сокращением бронхов.

К этому типу реакций относят анафилаксию общую и местную. Общая бывает при анафилактическом шоке. Местная может проявляться в форме крапивницы, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, отека Квинке.

Тип II (цитотоксический)

Иммунная стадия. При гиперчувствительности II типа повреждение клеток-мишеней обусловлено взаимодействием антител с антигенами, которые являются компонентами клетки или сорбированы на ней. Аллергическая реакция начинается в результате прямого повреждающего действия на клетки антител (IgM и IgG), комплексы антиген–антитело активируют систему комплемента и эффекторные клетки (нейтрофилы, макрофаги).

Патохимическая стадия. Активация комплемента сопровождается опсонизацией, 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 активации свободнорадикального 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.

Тип III (иммунокомплексный)

Иммунная стадия. Комплекс антиген–антитело образуется в крови и межклеточной жидкости. Роль преципитирующих антител выполняют IgM и IgG. Микропреципитаты сосредотачиваются вокруг сосудов и в сосудистой стенке. Иммунные комплексы активируют комплемент, а посредством него — выработку других активных веществ, хемотаксис и фагоцитоз, в результате образуется лейкоцитарный инфильтрат. Гиперчувствительность III типа развивается при появлении большого количества иммунных комплексов или при нарушении их элиминации ретикулоэндотелиальной системой.

Патохимическая стадия. В результате соединения антигена и антитела образуется циркулирующий иммунный комплекс, который при его фиксации в микроциркуляторном русле приводит к активации комплемента, высвобождению лизосомальных ферментов, образованию кининов, супероксидных радикалов, высвобождению гистамина, серотонина, повреждению эндотелия и агрегации тромбоцитов. Нарушение микроциркуляции усиливает повреждение ткани, вплоть до некроза. При этом типе реакций в очаге воспаления вначале преобладают нейтрофилы, затем макрофаги и, наконец, лимфоциты.

Примером реакций III типа является сывороточная болезнь, местные реакции по типу феномена Артюса, экзогенные аллергические альвеолиты (легкие фермера), гломерулонефрит, некоторые варианты лекарственной и пищевой аллергии, аутоиммунная патология.

Тип IV (реакции замедленной гиперчувствительности)

Иммунная стадия. Главная особенность реакций замедленного типа состоит в том, что они не зависят от наличия антител. С антигеном взаимодействуют Т-лимфоциты, которые распознают антигенные детерминанты с высокой степенью специфичности с помощью рецепторов, в состав которых входит антиген ГКГС (МНС — от англ. major Histocompatibility complex). Реакция замедленной гиперчувствительности не менее специфична по отношению к антигену, чем реакция с иммуноглобулинами, благодаря наличию у Т-лимфоцитов рецепторов, способных специфически взаимодействовать с антигеном. Однако в ткани, где происходит эта реакция, среди множества клеток, разрушающих антиген и ткань, обнаруживается только несколько процентов Т-лимфоцитов, способных специфически реагировать с антигеном. Данный факт стал понятен после открытия особых веществ, выделяемых Т-лимфоцитами, — лимфокинов. Благодаря им, иммунные Т-лимфоциты даже в небольшом количестве становятся организаторами разрушения антигена другими лейкоцитами крови.

Патохимическая стадия. Во время повторного контакта с антигеном (аллергеном) цитотоксические (сенсibilизированные) Т-лимфоциты выделяют БАВ (лимфокины), которые управляют функцией других лейкоцитов и оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени. К таким БАВ относятся:

- фактор, угнетающий миграцию макрофагов (обладает способностью усиливать фагоцитоз и участвует в образовании гранулем);
- митогенные факторы (вызывают пролиферацию клеток);
- хемотаксические факторы;
- гранулоцитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы;
- лимфотоксины (повреждают клетки-мишени);
- интерфероны.

Выделяющиеся из сенсibilизированных Т-лимфоцитов цитокины активируют и привлекают в очаг воспаления клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Повреждение клеток и тканей обусловлено:

- прямым цитотоксическим действием Т-лимфоцитов на клетки-мишени (через образование пор в клеточной мембране, что вызывает набухание и гибель клетки, или посредством инициации апоптоза);
- цитотоксическим действием Т-лимфоцитов за счет неспецифических факторов: провоспалительных цитокинов, лизосомальных ферментов и иных цитотоксических веществ (NO, оксиданты), продуцируемых активированными клетками моноцитарно-макрофагального ряда.

Все эти процессы приводят к формированию очага воспаления, в результате чего аллерген отграничивается от окружающих тканей гранулемой.

При аллергических реакциях IV типа среди клеток, инфильтрирующих очаг воспаления, преобладают макрофаги, затем следуют Т-лимфоциты и, в последнюю очередь, нейтрофилы.

Примером гиперчувствительности замедленного типа являются: аллергия, формирующаяся при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, лепра, бруцеллез), микозах, протозойных инфекциях; контактный дерматит, некоторые аутоиммунные заболевания.

Тип V (антирецепторный)

При этом типе аллергии образуются антитела, способные реагировать с рецепторами на поверхности клеток, предназначенными для гормонов или медиаторов. Эти антитела могут стимулировать, экранировать или вызывать деструкцию рецепторов. В качестве примера этого типа аллергических реакций чаще всего приводится аутоиммунный механизм развития Базедовой болезни, приводящий к гиперфункции щитовидной железы. Предполагается, что этот тип аутоаллергии имеет значение в механизмах формирования инсулинорезистентности при сахарном диабете.

ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Важную роль в механизмах развития аллергии и иммунного воспаления имеют следующие процессы:

1. **Дегрануляция тканевых базофилов**, на которых сорбированы IgE. Процесс происходит при присоединении к иммуноглобулинам антигена. При этом выделяются две группы БАВ:

1) синтезируемые заранее: гистамин, гепарин, серотонин, факторы хемотаксиса, различные ферменты (протеазы, кислые гидролазы и др.);

2) образующиеся в процессе дегрануляции из компонентов мембраны: лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, фактор активации тромбоцитов; появляющиеся при активации калликреин-кининовой системы: каллидин и брадикинин.

Гистамин (через рецепторы H_1) и серотонин повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение мышц бронхов, кишечника, матки, появление боли, зуда, жжения. В то же время действие гистамина на рецепторы типа H_2 оказывает противоположный эффект.

Гепарин препятствует свертыванию крови, тормозит выработку антител, хемотаксис.

Широким спектром биологических эффектов обладают эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и др.), которые являются продуктами перекисного окисления арахидоновой кислоты.

Лейкотриены являются мощными бронхоконстрикторами, стимулируют хемотаксис, повышают проницаемость микрососудов, экссудацию

плазмы и секрецию слизи в дыхательных путях. Лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 образуют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (МРС-А).

Из *тромбоксанов* наиболее известен тромбоксан A_2 , который обладает сильным сосудосуживающим эффектом, вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Простагландины обладают разнообразными биологическими эффектами: простагландин $F_{2\alpha}$ вызывает сужение сосудов, спазм неисчерченной мышечной ткани матки, бронхов, в то же время простагландины группы E являются вазодилататорами, повышают проницаемость сосудов, расслабляют бронхиальную мышцу.

Фактор активации тромбоцитов повышает сосудистую проницаемость, вызывает бронхоспазм, способствует выработке активных форм кислорода и эйкозаноидов.

Брадикинин повышает проницаемость сосудов, снижает тонус и их расширение, вызывает спазм неисчерченной мышечной ткани некоторых органов, является медиатором боли.

2. Активация системы комплемента. Активный комплемент обладает ферментной активностью, он способен повреждать мембраны микроорганизмов и тканевых клеток, вызывая при этом освобождение новых БАВ, активировать фагоцитоз, протеолитические ферменты крови, фактор Хагемана, дегрануляцию тканевых базофилов, выработку интерлейкинов. Часть фракций комплемента — $C3a$ и $C5a$ — являются анафилотоксинами, которые вызывают дегрануляцию базофилов и тучных клеток, стимулируют хемотаксис, секрецию протеолитических ферментов. Их действие сопровождается увеличением проницаемости сосудов и сокращением гладкой мускулатуры.

3. Активация фактора Хагемана (XII фактора свертывающей системы крови). Активированный фактор Хагемана, в свою очередь, активирует свертывающую систему крови, комплемента и протеолитические ферменты крови.

4. Активация протеолитических ферментов крови (трипсиногена, профибринолизина, калликреиногена, кислых гидролаз). Биологическая активность этих ферментов проявляется в способности расщеплять белки на полипептиды, повреждать клетки тканей, разрушать фибрин, угнетать процессы свертывания.

5. Активация и освобождение протеолитических ферментов тканей (катепсинов и тканевой гиалуронидазы).

6. Накопление продуктов разрушения клеток крови и тканей.

МЕХАНИЗМЫ ИНАКТИВАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В организме существуют механизмы защиты органов-мишеней от действия БАВ.

Угнетение секреции БАВ: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) тормозит дегрануляцию тканевых базофилов, кортизон ингибирует образование лизосомальных ферментов. Гистамин через рецепторы H_2 тормозит активность Т-киллеров, секрецию лимфоцитами лимфокинов.

Действие ингибиторов БАВ: ингибирование всех протеолитических ферментов крови: трипсина, фибринолизина, калликреина, системы комплемента. Ингибитором протеолитических ферментов лизосом лейкоцитов и кининовой системы является α_2 -макроглобулин; α_1 -антитрипсин — ингибитор трипсина и хемотрипсина. Антитромбин III и α_2 -антиплазмин ингибируют протеолитические ферменты крови, тормозя системы коагуляции, фибринолиза и комплемента. Имеются ингибиторы выработки эйкозаноидов: липомодулин ингибирует фосфолипазу А, освобождающую арахидоновую кислоту из липидов мембран, гепарин является ингибитором широкого спектра действия.

Инактивация и разрушение БАВ. Имеются системы разрушения всех БАВ. Эту функцию выполняют ферменты соответствующей специфичности: гистаминаза, холинэстераза, карбоксипептидазы, протеазы; ферменты разрушения всех эйкозаноидов. Ферменты антиоксидантной защиты: супероксиддисмутаза (внутриклеточный фермент) и церулоплазмин (в крови и межклеточной жидкости) — инактивируют свободные радикалы.

Особое место в системах инактивации и разрушения БАВ занимают эозинофилы, выделяющие гистаминазу, арилсульфатазу, особый «большой белок эозинофилов», с помощью которого они инактивируют самые разнообразные вещества.

Защита клеток-мишеней от действия БАВ с помощью их контррегуляторных гормонов-антагонистов (адреналина, кортизола). Интенсивность выработки БАВ зависит от количества образующихся комплексов антиген–антитело, от состояния и наследственно обусловленных возможностей систем, вырабатывающих БАВ. Эти системы по функциональным возможностям, а иногда и качественно, неодинаковы в разных организмах. Следовательно, у двух индивидуумов с аналогичными характеристиками иммунной стадии выраженность аллергической реакции в биохимической стадии может быть различной.

Существование механизмов инактивации БАВ показывает, что аллергическая реакция в организме развивается тогда, когда выработка БАВ под действием комплексов антиген–антитело превышает возможности систем обезвреживания и защиты клеток или когда антитела и Т-киллеры непосредственно повреждают клетку. Если БАВ вырабатывается больше, чем может быть обезврежено, наблюдается тенденция к лавинообразному

нарастанию аллергического процесса и развитию шока. Это связано со способностью одних БАВ активировать образование других без участия комплекса антиген–антитело. Этим, по-видимому, можно объяснить развитие тяжелых аллергических реакций на сравнительно малые разрешающие дозы антигена.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ, ИЛИ СТАДИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Структурные и функциональные нарушения в органах при аллергии (патофизиологическая стадия) могут развиваться в результате прямого повреждения клеток лимфоцитами-киллерами и гуморальными антителами, действия БАВ, индуцированных комплексом антиген–антитело, а также появляться как реакция на первичные аллергические изменения в каком-либо органе.

Система кровообращения. При аллергии может изменяться работа сердца, понижаться артериальное давление, повышаться проницаемость сосудов. Возможно развитие внезапной асистолии, которую в эксперименте удастся вызвать введением брадикинина. Снижение артериального давления обусловлено, в основном, действием брадикинина и ацетилхолина, а также гистамина, серотонина и некоторых простагландинов. Серотонин и брадикинин повышают проницаемость сосудов так, что при аллергии во многих случаях развивается отек. Наряду с расширением сосудов наблюдается их спазм в некоторых органах. Так, у кроликов аллергическая реакция проявляется в виде спазма сосудов легких.

Система дыхания. Кинины, серотонин и гистамин вызывают сокращение неисчерченной мышечной ткани бронхов. В сокращении бронхиальной мышцы особое значение имеет МРС-А. Спазм бронхов, а также отек слизистой дыхательных путей, гиперсекреция слизи приводят к нарушению вентиляции легких, кислородному голоданию. Могут развиваться такие симптомы, как чихание, заложенность носа.

Система гемостаза. При аллергии может активироваться свертывающая система крови посредством активации фактора Хагемана, противосвертывающая — вследствие освобождения гепарина, фибринолитическая — в результате превращения профибринолизина в фибринолизин. Суммарный эффект нарушения свертываемости крови неодинаков на разных уровнях кровеносного русла. При анафилактическом шоке кровь, полученная из аорты и крупных сосудов, имеет пониженную свертываемость, в то время как в капиллярных сосудах наблюдается тромбоз.

Нервная система. Гистамин и кинины являются медиаторами болевой чувствительности. Они вызывают боль, жжение, зуд при воздействии в очень малых количествах.

Заболевания, при которых развиваются аллергические реакции, приведены в приложении.

ПАРААЛЛЕРГИЯ

Выделяют аллергические реакции истинные и ложные. Истинные вызываются иммунными механизмами и взаимодействием антигенов с антителами. По современным данным, ложная аллергическая реакция (**парааллергия**) — это реакция, по проявлениям сходная с аллергией, но отличающаяся отсутствием иммунной стадии и реакции антиген–антитело. Сходство парааллергических реакций с аллергией объясняется тем, что вещества, вызывающие парааллергию, оказывают непосредственное токсическое влияние на клетки тканей и могут усиливать (минуя взаимодействие с антителами) выработку БАВ, которые обуславливают клинические проявления аллергии. Парааллергию способны вызывать вещества, под действием которых происходит дегрануляция тканевых базофилов: микроорганизмы и их токсины, крупномолекулярные коллоиды и др. В качестве примера можно привести холодовую аллергию.

Значение наследственной предрасположенности. По наследству передаются структура и основные свойства иммуноцитов, систем выработки и дезактивации БАВ, что определяет наследственную предрасположенность к аллергии. Однако для возникновения аллергического заболевания требуется действие аллергена, без которого наследственная предрасположенность не реализуется.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ

Диагностика. Сбор аллергологического анамнеза является основой диагностики аллергических состояний. В некоторых случаях в общем анализе крови выявляется увеличение количества эозинофилов. Высокий сывороточный уровень IgE характерен для атопических процессов. Важное диагностическое значение имеют кожные пробы с аллергеном или «прик»-тесты. В настоящее время выпускается большое количество разнообразных иммуноферментных диагностических наборов для определения специфических IgE в сыворотке или других биологических жидкостях. Для оценки ГЗТ используют patch-тесты или внутрикожные пробы.

Лечение. Если сенсibilизация уже произошла, и аллергическое заболевание начало развиваться, возможны следующие способы воздействия:

1. Изоляция организма от потенциального аллергена.
2. Специфическая гипосенсибилизация — снижение чувствительности организма к аллергену путем введения больному в малых дозах того аллергена, к которому имеется повышенная чувствительность. Наилучшие результаты такой специфической иммунотерапии отмечаются при

лечении аллергических заболеваний реактивного типа (поллиноз, атопическая бронхиальная астма, крапивница и др.). Благоприятный эффект связывают с образованием блокирующих антител, которые соединяются с поступающим в организм аллергеном и тем самым предупреждают его контакт с IgE.

Гипосенсибилизацию по Безредке применяют при введении чужеродных лечебных сывороток. Механизм гипосенсибилизации заключается в подборе малой дозы антигена для повторного введения, так что вырабатываемые БАВ инактивируются организмом, и антитела будут связаны антигеном без аллергии.

3. Подавление выработки антител. Этого можно добиться применением иммунодепрессантов, тормозящих клеточное деление и белковый синтез, а также специфических антилимфоцитарных антител.

4. Блокирование выделения и инактивация биологически активных соединений. С этой целью вводят препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тучных клетках, ингибиторы протеолитических ферментов, вещества, связывающие гистамин, серотонин и другие БАВ, применяют противовоспалительные средства.

5. Защита клеток от действия БАВ (антигистаминные препараты блокируют H_1 -гистаминные рецепторы), а также коррекция функциональных нарушений в органах и системах (наркоз защищает нервную систему, спазмолитические средства уменьшают степень сужения бронхов и других органов).

6. Использование плазмафереза для удаления из организма аллергенов, антител, продуктов тканевой деградации, медиаторов воспаления, иммунных комплексов.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоиммунные заболевания продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной медицины.

Аутоиммунный процесс (аутоиммунитет) — это форма иммунного ответа, индуцированная аутоантигенами в условиях нормы и патологии.

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: избавляют от дефектных структур, выводят продукты метаболизма, обеспечивают idiotипический контроль и другие физиологические процессы. Ввиду относительно низких титров аутоантител, а также благодаря быстрому эндоцитозу комплексов антитело–рецептор, эти аутоантитела не способны вызывать повреждения собственных клеток. В норме иммунная система сдерживает аутореактивность лимфоцитов при помощи регуля-

торных механизмов. При их нарушении происходит утрата толерантности по отношению к собственным антигенам. Как следствие, избыток аутоантител и/или повышение активности цитотоксических клеток приводит к развитию заболевания. В настоящее время описано очень большое количество аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что иммунная система при соответствующих условиях может развить иммунный ответ против любого аутоантигена.

В широком смысле понятие «аутоиммунные болезни» включает все расстройства, в этиологии и/или патогенезе которых в качестве первичных либо вторичных компонентов участвуют аутоантитела и/или ауто-сенсibilизированные лимфоциты.

Аутоиммунные заболевания протекают хронически, потому что аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. Механизм аутоиммунного разрушения клеток включает как специфические антитела различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способные реагировать на собственные антигены. Все аутоиммунные расстройства включают воспалительный процесс как один из ведущих патогенетических механизмов их возникновения. В последние годы в развитии аутоиммунного повреждения клеток и тканей большое внимание уделяют провоспалительным цитокинам, а также включению механизмов апоптоза. Не исключено, что в патогенезе аутоиммунного заболевания могут сочетаться нескольких механизмов.

В одних случаях нарушение толерантности является первичным и может быть причиной развития заболевания, в других, особенно при длительных хронических заболеваниях (например, хронический пиелонефрит, хронический простатит и др.), — вторичным и может быть следствием заболевания, замыкая «порочный круг» патогенеза. Нередко у одного больного развивается несколько аутоиммунных заболеваний, особенно это относится к аутоиммунным эндокринопатиям.

Аутоиммунные заболевания могут ассоциироваться с лимфоидной гиперплазией, злокачественной пролиферацией лимфоидных и плазматических клеток, иммунодефицитными состояниями.

К аутоиммунным заболеваниям относятся: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, герпетиформный дерматит, псориаз, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом), сахарный диабет I типа (инсулинзависимый), гломерулонефрит, антифосфолипидный синдром и др.

Аутоиммунные заболевания делят на две группы:

1) органоспецифические: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона и др.;

2) органонеспецифические (системные): системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.

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. При индукции толерантности на определенных этапах развития (созревания) иммунной системы происходит элиминация (разрушение) тех Т- и В-лимфоцитов, которые обладают аутореактивностью — способностью реагировать с аутоантигенами. 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 элиминации соответствующих клонов клеток не происходит. При нарушении гистогематического барьера и попадании антигенов в кровоток собственные иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные и запускают весь механизм иммунного ответа.

3. Теория расстройства иммунологической регуляции:

А. Снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Считается, что Т-лимфоциты-супрессоры подавляют способность В-лимфоцитов вырабатывать 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.

Б. Нарушение функции Т-лимфоцитов-хелперов. В частности, при ее повышении могут создаваться условия, благоприятные для инициации ответа со стороны аутореактивных В-лимфоцитов на собственные антигены, даже при нормальной функции Т-супрессоров. Существует гипотеза, согласно которой в основе аутоиммунной патологии лежат расстройства иммунной регуляции, обусловленные нарушением выработки соответствующих цитокинов Т-лимфоцитами-хелперами.

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 антигенов (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 выработка аутоантител против собственных Ig — результат нарушения процесса распознавания «своего», и это являлось либо причиной, либо симптомом заболевания. Однако впоследствии многие исследователи обнаружили антииммуноглобулины в сыворотке крови здоровых лиц, исходя из чего предположили, что выработка антииммуноглобулинов представляет собой физиологический, а не патологический процесс. На этой основе была разработана модель иммунной системы, в которой контрольно-регулирующие 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*. Идиотип–антиидиотипические взаимодействия обуславливают возможность как стимуляции, так и супрессии лимфоцитов под влиянием антиидиотипических антител. С учетом этих данных становится ясно, что антиидиотипический ответ, развивающийся одновременно с обычным иммунным, стимулирует или угнетая последний в зависимости от тех или иных обстоятельств, обеспечивает его саморегуляцию по типу обратной связи.

Из сказанного ясно, что нарушение идиотип–антиидиотипических взаимодействий будет способствовать развитию аутоиммунных заболеваний.

5. Теория поликлональной активации В-лимфоцитов. Обнаружено, что некоторые вещества способны индуцировать активацию В-лимфоцитов, которая приводит к их пролиферации и выработке антител. Как правило, последние относятся к иммуноглобулинам класса М. Если поликлональной активации подверглись аутореактивные В-лимфоциты, продуцирующие аутоантитела, возможно развитие аутоиммунного заболевания.

В качестве поликлональных активаторов В-лимфоцитов могут выступать: липополисахарид, очищенный белок туберкулина, протеин *A Staphylococcus aureus*, малярийный плазмодий, микоплазма, некоторые вирусы и их компоненты (Эпштейна–Барр, кори), Fc-фрагмент иммуноглобулинов, некоторые цитокины, вырабатываемые Т-лимфоцитами и макрофагами и др.

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. При классическом

варианте антигенного распознавания Т-хелпер активируется под влиянием взаимодействия Т-клеточного антигенраспознающего рецептора и пептида, который презентруется антигенпредставляющей клеткой в ассоциации с молекулой ГКГС класса II.

Активация Т-лимфоцитов-хелперов под влиянием суперантигенов происходит совсем по-другому. В этом случае суперантиген не поглощается клеткой и не подвергается обычному перевариванию (процессингу) с образованием пептида. При этом суперантиген минует этот необходимый для специфического распознавания этап и неспецифически связывается с вариабельной частью бета-цепи Т-клеточного распознающего рецептора вне его антигенспецифической зоны. Происходит своеобразное перекрестное связывание молекул ГКГС антигенпредставляющей клетки с Т-клеточным распознающим рецептором. При этом стимуляция не зависит от антигенной специфичности молекул комплекса HLA (Human leucocytes antigen) и Т-клеточного распознающего рецептора. В случае такого механизма активации Т-лимфоцитов-хелперов возможна одновременная активация их большого количества.

Суперантигены обнаружены у *Staphylococcus aureus* (энтеротоксины А, В, С), *Streptococcus pyogenes* (эритрогенный токсин, токсины А, В, С, D), *Mycoplasmae arthritis*.

Рассматриваются три возможных механизма участия суперантигенов в развитии аутоиммунных нарушений: активация аутореактивных Т-лимфоцитов, аутореактивных В-лимфоцитов, антигенпредставляющих клеток.

7. Теория молекулярной мимикрии. Термин «мимикрия» в свое время был предложен для объяснения подобия, идентичности антигенных детерминант некоторых микроорганизмов антигенным детерминантам хозяина.

Согласно *первому варианту теории*, микроорганизмы экспрессируют множество антигенов, которые подобны (если не идентичны) антигенам хозяина. Следовательно, аномальный ответ на инфекцию может быть важным пусковым механизмом для многих аутоиммунных заболеваний. Например, стрептококк имеет общие антигенные детерминанты с миозином и белком сарколеммы. Установлено, что такие заболевания, как острый гломерулонефрит, ревматизм, часто возникают после перенесенной стрептококковой инфекции. Микобактерии имеют антигены, сходные с хрящевой тканью; в вирусе гепатита В есть участки, идентичные миелину и т. д.

Таким образом, иммунитет к инфекционным агентам довольно часто имеет иммунологический компонент в виде либо иммунных комплексов, либо цитотоксических Т-лимфоцитов. Отсюда следует, что, развивая противoinфекционный ответ, иммунная система должна «выбирать» силу,

с которой будет защищаться: ответ должен быть достаточным для элиминации возбудителя, но безвредным для организма. Этот баланс зависит от многих условий: степени выраженности и продолжительности инфекции, повреждающего действия патогена и степени иммунного ответа, количества и значимости тех клеток хозяина, которые были разрушены при попытке элиминации внутриклеточного возбудителя.

Согласно *второму варианту теории* молекулярной мимикрии, собственные антигены хозяина могут модифицироваться под влиянием различных факторов: инфекционных агентов (длительно воздействующих), свободных радикалов, монооксида азота, ксенобиотиков, лекарственных средств, факторов окружающей среды (ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, низкие температуры). В результате таких воздействий аутоантигены изменяются и распознаются иммунной системой как чужеродные. Вырабатываемые аутоантитела и цитотоксические лимфоциты связываются не только с модифицированными аутоантигенами, но и с истинными аутоантигенами за счет перекрестной реактивности (мимикрии).

Однако следует учитывать, что далеко не всегда аутоиммунный ответ (особенно в виде выработки гуморальных аутоантител после инфекционных заболеваний) заканчивается развитием аутоиммунного заболевания.

В иммунологических механизмах повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях принимают участие все те эффекторные механизмы, 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.

Значение наследственной предрасположенности. Согласно современным данным, существует генетически детерминированная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний. В эксперименте получены линии крыс, мышей и цыплят, у которых передается способность развивать аутоиммунные заболевания (например, «спонтанно-волчаночные» мыши). У человека такая предрасположенность контролируется, по меньшей мере, шестью генами, находящимися на разных хромосомах. Установлено, что большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируется с наличием у человека HLA: DR2, DR3, DR4 и DR5. В табл. представлены некоторые аутоиммунные заболевания, антигены, на которые развивается иммунный ответ, и HLA-антигены, достоверно чаще встречающиеся при данном заболевании.

Доказано также, что аутоиммунные заболевания намного чаще развиваются у женщин, чем у мужчин (например, частота встречаемости системной красной волчанки выше в 6–9 раз). Считается, что в данном случае важную роль играют половые гормоны. По данным литературы, пик заболеваемости аутоиммунной патологией у женщин приходится на

периоды гормональных изменений: пубертатный, ранний послеродовой, но чаще всего климактерический (40–55 лет).

Таблица

Зависимость развития аутоиммунных заболеваний от наличия определенных HLA-антигенов (Г. Н. Дранник, 2003; с сокр.)

Болезнь	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA-антиген
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, инсулиновый рецептор, тирозинфосфатаза и клетки поджелудочной железы*	DR3, DR4
Рассеянный склероз	Основной белок миелина*	DR2, DR4
Тяжелая миастения	Рецептор к ацетилхолину*	DR3
Пернициозная анемия	H+/K+-АТФаза, внутренний фактор*, париетальные клетки желудка	DR5
Псориаз вульгарный	Неизвестен	DR7
Ревматоидный артрит	Fc-фрагмент IgG*, коллаген, кальпастан	DR7, DR21
Системная красная волчанка	Двухспиральная ДНК*, кардиолипин, факторы свертывания	DR3, DR2
Витилиго	Тирозиназа	DR4

* Антигены, причинная роль которых в развитии аутоиммунного заболевания доказана.

Ниже перечислены некоторые болезни, при которых аутоиммунный механизм играет основную роль в патологическом процессе.

Аутоиммунные гемоцитопении (тромбоцитоз, лейкопения, агранулоцитозы, гемолитические анемии) обычно являются заболеваниями идиопатической природы, но могут быть спровоцированы приемом лекарственных препаратов (хинин, сульфаниламиды, тетрациклин, индометацин и др.). Разрушение клеток крови является следствием выработки антитромбоцитарных, антилейкоцитарных, антиэритроцитарных антител и развития аутоаллергии цитотоксического типа.

Пернициозная анемия развивается в результате дефицита внутреннего фактора желудка — переносчика витамина В₁₂. Дефицит может быть вызван аутоиммунным разрушением обкладочных клеток (атрофический гастрит) или образованием аутоантител непосредственно к внутреннему фактору.

Эндокринопатии. В основе патогенеза Базедовой болезни (диффузного токсического зоба) лежит стимуляция антителами рецепторов к тиреотропину на клетках щитовидной железы, что приводит к развитию тиреотоксикоза. Можно считать установленной аутоиммунную природу

тиреоидита Хашимото, при котором повреждение тиреоцитов обусловлено выработкой аутоантител. Обычно обнаруживаются антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Считается, что аутоиммунные механизмы играют важную роль в развитии сахарного диабета 1-го типа и болезни Аддисона (хронической недостаточности надпочечников).

Встречаются аутоиммунные полигландулярные синдромы, характеризующиеся развитием у одного больного первичных гипокортицизма, гипотиреоза или тиреотоксикоза, гипогонадизма; сахарного диабета 1-го типа, миастении. Этим проявлениям нередко сопутствуют витилиго, алопеция, пернициозная анемия.

Рассеянный множественный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением неврологических функций, обусловленных демиелинизирующим процессом в центральной нервной системе. В иммунопатогенезе принимают участие клеточные и гуморальные факторы иммунитета, а одним из специфических антигенов, против которого направлен аутоиммунный ответ, является основной белок миелина.

Злокачественная миастения характеризуется нарушением нервно-мышечной передачи, развитием прогрессирующей слабости и быстрой утомляемостью скелетных мышц, что связано с разрушением аутоантителами постсинаптических рецепторов к ацетилхолину. Предполагают, что антигены, индуцирующие аутоиммунный ответ, расположены в тимусе, поскольку у большинства больных тяжелой миастенией выявляется гиперплазия тимуса.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное системное заболевание, которое характеризуется диффузным поражением соединительной ткани и сосудов. При СКВ обнаруживается увеличение титра аутоантител (IgG), циркулирующих иммунных комплексов, изменение выработки цитокинов, а также дефекты системы комплемента. За счет различных нарушений в иммунной системе создаются условия для персистенции в высоких титрах циркулирующих иммунных комплексов. Они откладываются в тканях (например, в клубочках почки или в сосудах кожи), активируют комплемент, хемотаксис полиморфонуклеарных лейкоцитов, инициируют высвобождение медиаторов воспаления, повреждение сосудов и развитие васкулита. Образование аутоантител к клеткам крови приводит к развитию лейко-, лимфо-, тромбоцитопении и анемии.

Ревматоидный артрит — это системное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов. Начало заболевания связывают со стимуляцией Т-лимфоцитов. Активированные Т-лимфоциты продуцируют лимфокины, под влиянием которых стимулируются другие лейкоциты. В результате вырабатывается

большое количество цитокинов и ростовых факторов, что приводит к активации фибробластов, остеокластов, нейтрофилов, макрофагов; пролиферации эндотелиальных клеток. В синовиальной жидкости пораженных суставов обнаруживается высокое содержание иммунных комплексов, в состав которых входит ревматоидный фактор (РФ). Они активируют систему комплемента, что приводит к привлечению нейтрофилов, активации фагоцитоза, выделению протеолитических ферментов, свободных радикалов, лейкотриенов. В конечном итоге все это приводит к повреждению хряща. РФ представляет собой антитела (IgM, A, G), направленные против Fc-фрагмента IgG. РФ не является строго специфичным, он выявляется при других хронических и аутоиммунных заболеваниях (например, при СКВ), иногда встречается у здоровых лиц.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагноз основывается на клинической картине и данных лабораторных исследований (определение уровня специфических антител).

При лечении проводится:

1. При органоспецифических заболеваниях — коррекция функционального состояния органа, по отношению к которому развилась аутоиммунная агрессия (лечение хронических воспалений), или его удаление, если коррекция неэффективна (удаление щитовидной железы при Базедовой болезни).

2. Иммуносуппрессивная терапия.

3. Освобождение от аутоантител и продуктов аутоиммунных реакций (плазмаферез).

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Патологическая физиология* : учеб. / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. М., 2006. С. 91–135.
2. *Патофизиология* : учеб. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. Томск : изд-во Томского ун-та, 2001. С. 150–181.

Дополнительная

1. *Зайчик, А. Ш.* Основы общей патологии. Ч. 1. Основы общей патофизиологии : учеб. пособие для студ. мед. вузов / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. СПб. : ЭЛБИ, 1999. 624 с.
2. *Долгих, В. Т.* Основы иммунопатологии : учеб. пособие для вузов / В. Т. Долгих. Омск : Феникс, 2007. 320 с.
3. *Дранник, Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 604 с.
4. *Лолор, Г.* Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолор, Т. Фишер, Д. Адельман ; пер. с англ. М. : Практика, 2000. 806 с.
5. *Патофизиология* : учеб. для студ. вузов : в 3 т. / под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. М. : Академия, 2006. Т. 1. 272 с.
6. *Патофизиология* в рисунках, таблицах и схемах / под ред. В. А. Фролова, Г. А. Дроздовой, Д. И. Билибина. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 392 с.
7. *Соколов, Е. И.* Клиническая иммунология : рук. для врачей / Е. И. Соколов. М. : Медицина, 1998. 272 с.
8. *Хаитов, Р. М.* Клиническая аллергология / Р. М. Хаитов. М. : МЕД-пресс-информ, 2002. 624 с.
9. *Хаитов, Р. М.* Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. М. : Медицина, 2002. 536 с.
10. *Ярилин, А. А.* Основы иммунологии / А. А. Ярилин. М. : Медицина, 1999. 607 с.

Примеры аллергических реакций

Тип	Заболевания
Реагиновый (I тип)	Анафилактические: анафилактический шок. Атопические: атопическая бронхиальная астма; аллергический ринит; атопический дерматит; крапивница и отек Квинке
Цитотоксический (II тип)	Гемолиз эритроцитов донора при переливании несовместимой крови; гемолитическая болезнь новорожденных; аутоиммунная гемолитическая анемия; синдром Лайела (эпидермальный некролиз); злокачественная миастения
Иммунокомплексный (III тип)	Иммунокомплексные проявления при инфекционных заболеваниях; сывороточная болезнь; феномен Артюса; герпетический дерматит; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; узелковый периартериит; тиреоидит Хашимото
ГЗТ (IV тип)	Образование гранул при лепре, туберкулезе, сифилисе и других инфекционных заболеваниях; контактный дерматит; отторжение трансплантата
Антирецепторный (V тип)	Базедова болезнь

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы	4
Общая характеристика иммунологической реактивности.....	5
Общие закономерности нарушений иммунологической реактивности.....	8
Иммунодефициты.....	9
Классификация иммунодефицитов по МКБ–10.....	9
Первичные иммунодефициты	10
Вторичные иммунодефициты	16
Общие принципы диагностики и лечения иммунодефицитов.....	21
Аллергия	22
Этиология и патогенез аллергии.....	22
Типы аллергических реакций.....	24
Значение биологически активных веществ в патогенезе аллергических реакций	27
Механизмы инактивации биологически активных веществ	28
Патофизиологическая стадия, или стадия функциональных и структурных нарушений	30
Парааллергия.....	31
Принципы диагностики и лечения аллергии.....	31
Аутоиммунные заболевания.....	32
Принципы диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний	40
Литература.....	41
Приложение	42

Учебное издание

Степанова Наталья Александровна
Висмонт Франтишек Иванович

**НАРУШЕНИЯ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ
(ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 21.01.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,27. Тираж 50 экз. Заказ 106.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.