

Бажора Ю.И., Гончарук С.Ф.



Клиническая иммунология и аллергология

3-е издание, переработанное и дополненное

Бажора Ю. И., Гончарук С. Ф.

MFN 163557

Клиническая иммунология и аллергология

3-е издание, переработанное и дополненное

Одесса
Пресс-курьер
2015

УДК 577.27.083.32(075.8)

ББК 52.523.25я73

Б 168

Авторы:

Ю. И. Бажора – заведующий кафедрой клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии Одесского национального медицинского университета, д.мед.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины

С. Ф. Гончарук – профессор кафедры клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии Одесского национального медицинского университета, д.мед.н., профессор

Рецензенты:

И. Я. Господарский – зав. кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и общего ухода за больными Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбаческого, д.мед.н., профессор

В. Т. Германов – профессор кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии, аллергологии и медицинской генетики Луганского государственного медицинского университета, д.мед.н., профессор

Бажора Ю. И., Гончарук С. Ф.

Б 168 Клиническая иммунология и аллергология. учебное пособие. 3-е изд., перераб. и дополн. /Ю. И. Бажора, С. Ф. Гончарук – Одесса: Пресс-курьер, 2015. – 288 с. ISBN 978-966-2512-48-9

В третьем издании учебного пособия изложены все темы дисциплины «клиническая иммунология и аллергология» в соответствии с типовой учебной программой, утвержденной МЗ Украины в 2013 г. Учитывая клиническую направленность программы, в каждой теме излагаются, в основном, вопросы диагностики, особенности патогенеза и течения заболеваний и др. Для улучшения освоения материала книга содержит много иллюстраций, тестовые задания и контрольные вопросы. Для русскоговорящих иностранных студентов и преподавателей медицинских вузов III–IV уровней аккредитации.

Утверждено и рекомендовано к изданию ЦКМС Одесского национального медицинского университета (протокол № 2 от 15 октября 2014 г.).

ISBN 978-966-2512-48-9

© Бажора Ю. И., Гончарук С. Ф., 2015

Содержание:

Предисловие	9
Перечень сокращений.....	11
Предмет и задачи клинической иммунологии и аллергологии	12
Тема 1. Структура и принципы функционирования иммунной системы	15
1.1. Строение и функции иммунной системы	15
1.2. Приобретенный и врожденный иммунитет	17
1.3. Главный комплекс гистосовместимости	21
1.4. Клеточный иммунитет	23
1.5. Гуморальный иммунитет	41
1.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового	55
оды исследования.	
Понятие об иммунограмме.	
Основные правила оценки иммунного статуса.....	60
2.1. Иммунологический анамнез.....	60
2.2. Клинические и инструментальные методы оценки состояния иммунной системы.....	62
2.3. Синдромы дисфункции иммунной системы.....	63
2.4. Лабораторные методы оценки состояния иммунной системы.....	66
2.5. Иммунограмма: показания к назначению и интерпретация результатов.....	73
2.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	76

Тема 3. Иммуитет и инфекционный процесс.	
ВИЧ-инфекция	80
3.1. Характер течения и этапы патогенеза инфекционного процесса.....	80
3.2. Антибактериальный иммунитет	81
3.3. Противовирусный иммунитет и защита против многоклеточных паразитов.....	85
3.4. ВИЧ/СПИД	90
3.5. Критерии лабораторной оценки течения инфекционных воспалительных процессов.....	93
3.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	100
Тема 4. Врожденные иммунодефицитные состояния.....	105
4.1. Определение - иммунодефицитное состояние	105
4.2. Классификации врожденных иммунодефицитных состояний.....	105
4.3. Критерии диагностики врожденных иммунодефицитных состояний	112
4.4. Диагностика и лечение отдельных врожденных иммунодефицитов	114
4.5. Принципы лечения врожденных иммунодефицитов	118
4.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	118
Тема 5. Приобретенные иммунодефицитные состояния ..	123
5.1. Приобретенный (вторичный) иммунодефицит ...	123
5.2. Критерии диагностики вторичных иммунодефицитных состояний.....	124

5.3. Диагностика и лечение отдельных вторичных иммунодефицитов	127
5.4. Основные принципы назначения иммуотропной терапии.....	131
5.5. Общие рекомендации по назначению иммуотропной терапии.....	135
5.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	139
Тема 6. Основы трансплантационного иммунитета	145
6.1. Понятие о трасплантационном иммунитете. Виды трансплантантов.....	145
6.2. Реакции отторжения трансплантата	146
6.3. Пред - и посттрансплантационный мониторинг .	148
6.4. Принципы профилактики и лечения реакций отторжения трансплантанта	151
6.5. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	152
Тема 7. Противоопухолевый иммунитет	156
7.1. Классификация онкогенов. Причины возникновения опухолей.....	156
7.2. Противоопухолевая иммунная защита организма	157
7.3. Факторы иммунорезистентности опухолей и опухолевых клеток	162
7.4. Иммунодиагностика опухолей.....	164
7.5. Принципы иммунотерапии и иммунопрофилактики опухолей	168

7.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	175
Тема 8. Реакции гиперчувствительности.	
Аллергические (не атопические) заболевания	179
8.1. Классификация реакций гиперчувствительности.....	179
8.2. Патогенез реакций гиперчувствительности.....	180
8.3. Диагностика и лечение отдельных аллергических (не атопических) заболеваний.....	190
8.4. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	192
Тема 9. Аутоиммунные болезни	196
9.1. Понятие аутоиммунной реакции и аутоиммунного заболевания.....	196
9.2. Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний.....	197
9.3. Классификация и перечень основных аутоиммунных заболеваний	198
9.4. Критерии диагностики и принципы лечения аутоиммунных заболеваний	201
9.5. Диагностика и лечение отдельных аутоиммунных заболеваний.....	207
9.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	212
Тема 10. Аллергические (атопические) болезни.....	216
10.1. Этиология и патогенез аллергических и псевдоаллергических реакций	216

10.2. Критерии диагностики аллергических заболеваний.....	218
10.3. Противоаллергическая терапия.....	229
10.4. Диагностика и лечение отдельных аллергических заболеваний.....	234
10.5. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты для практического занятия и итогового модульного контроля.....	252
Ответы на тесты	257
Приложения	
Приложение 1. Лауреаты Нобелевской премии в области биологии и медицины (иммунология и аллергология)	258
Приложение 2. Иммуноотропные препараты, разрешенные к применению в Украине	260
Приложение 3. Некоторые современные препараты для иммунотерапии	273
Глоссарий.....	279
Литература.....	285

Предисловие

Настоящее учебное пособие предназначено для русскоговорящих иностранных студентов медицинских ВУЗов Украины III – IV уровней аккредитации, изучающих дисциплину «Клиническая иммунология и аллергология». В нем изложены основные темы программного материала, согласно типовой программе, утвержденной Центральной методической комиссией по высшему медицинскому образованию МЗ Украины, 2013 г. В отличие от учебников по иммунологии пособие не предназначено для обучения студентов современным постулатам и последним достижениям иммунологии. Авторы сознательно ограничили объем теоретической информации, исходя из лимита учебных часов, отведенных на изучение дисциплины. Поэтому книга больше ориентирована на знакомство с прикладными аспектами иммунологии и аллергологии. При этом акцент сделан на вопросы патогенеза, диагностики, клинического течения заболеваний, принципы диагностики и лечения иммунопатологических состояний. Книга иллюстрирована рисунками и таблицами, что значительно облегчает усвоение студентами учебного материала. Таблицы и рисунки частично заимствованы из различных учебных и электронных изданий и ресурсов по иммунологии и использованы в книге исключительно для учебных целей. В соответствии с требованиями кредитно-модульной системы организации учебного процесса, особое внимание уделяется внеаудиторной самостоятельной работе студентов. Поэтому каждая тема учебного пособия включает такие разделы, как тестовые задания и контрольные вопросы для

самооценки уровня усвоения теоретического материала и умения его использовать в практической деятельности. Приведенный перечень теоретических вопросов и практических навыков - важный ориентир для студентов при подготовке к практическим занятиям и итоговому модульному контролю. В списке рекомендуемой литературы для более углубленного изучения клинической иммунологии и аллергологии приведены наиболее авторитетные издания. Авторы заранее благодарны за дружеский совет и пожелания по исправлению неточностей и недостатков.

Перечень сокращений

- CD** – кластеры дифференцировки клеток иммунной системы
- C1-C9** – компоненты системы комплемента
- ИЛ** – интерлейкин
- ИНФ** – интерферон
- Ig** – иммуноглобулин
- ИФА** – иммуноферментный анализ
- КСФ** – колониестимулирующий фактор
- МНС (HLA)** – главный комплекс гистосовместимости
- НСТ** – нитросиний тетразолий
- НК** – натуральные (естественные) киллеры
- ТФР** – трансформирующий фактор роста
- ФНО** – фактор некроза опухоли
- ЦИК** – циркулирующие иммунные комплексы

Предмет и задачи клинической иммунологии и аллергологии

Клиническая иммунология – раздел иммунологии, которая изучает функционирование иммунной системы человека в условиях нормы и патологии.

Задачи клинической иммунологии:

1) исследование иммунной системы в условиях нормально функционирующего человеческого организма;

2) исследование функционирования иммунной системы при заболеваниях различных органов и систем организма (болезни внутренних органов, инфекционные болезни, осложнения после хирургических вмешательств и др.);

3) исследование особенностей функционирования иммунной системы при иммунопатологических состояниях (иммунодефицитные состояния, аутоиммунные, аллергические, онкологические заболевания и др.);

4) исследование инфекций иммунной системы (ВИЧ);

5) развитие методов диагностики и оценки иммунного статуса;

6) разработка новых и совершенствование существующих методов выявления иммунопатологических состояний;

7) разработка и совершенствование методов и средств иммунотерапии и иммунопрофилактики.

В настоящее время, эксперты ВОЗ выделяют пять групп болезней, непосредственно связанных с нарушением функционирования и патологией иммунной системы:

- первая группа — болезни, вызванные недостатком иммунной системы (первичные и вторичные иммунодефициты);

- вторая группа — болезни, вызванные чрезмерной реакцией иммунной системы (аутоиммунные, аллергические);
- третья группа — инфекции иммунной системы с локализацией возбудителя в иммунокомпетентных клетках;
- четвертая группа — опухоли иммунной системы;
- пятая группа — болезни иммунных комплексов.

В последние десятилетия, в связи с появлением новых высокоточных методов иммунодиагностики, эффективных иммуностропных препаратов и расширением представлений об иммунопрофилактике, клиническая иммунология получила широкое распространение. Сегодня она является активно развивающейся областью научных исследований в сфере медицины и биологии. Успехи в исследовании генома человека, совершенствование методов определения различных генов и кодируемых ими антигенных структур и факторов иммунной защиты организма позволяют говорить о формировании нового направления в медицине – **иммуногенетики**.

Аллергология – раздел клинической медицины (врачебная специальность), которая изучает вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аллергических заболеваний. Аллергология тесно связана с клинической иммунологией, поскольку аллергические реакции представляют собой гипериммунные реакции, в связи с этим изучение клинической иммунологии и аллергологии объединено в рамках одной учебной дисциплины.

Термин **аллергия** специалисты трактуют двояко. Врачи – клиницисты к **аллергическим заболеваниям** обычно относят такие заболевания как бронхиальная астма, атопический дерматит, анафилактический шок, аллергический ринит и т.д., в патогенезе которых ведущая роль принадлежит пер-

вому типу реакцій гіперчувствительності – анафілактичному. Тодя как с позиций фундаментальной теоретической медицины под аллергией понимают патологические состояния, которые вызываються всеми типами реакцій гіперчувствительності. При этом для характеристики заболеваний, вызванных первым типом реакцій гіперчувствительності, используется термин – **атопия**.

Тема 1. Структура и принципы функционирования иммунной системы

1.1. Строение и задачи иммунной системы

Иммунная система — специализированная система клеток, тканей и органов, основными компонентами которой являются **центральные** (тимус и костный мозг) и **периферические** органы (селезенка, лимфатические узлы, групповые лимфатические фолликулы кишечника – пейеровы бляшки, миндалины), кровеносные и лимфатические сосуды (рис. 1.1.).-

В морфологическом аспекте иммунную систему рассматривают как совокупность клеток (лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса и др.) и гуморальных факторов (комплемент, лизоцим и др.).

Функционирование иммунной системы осуществляется в неразрывном единстве с другими системами организма, в первую очередь с нервной и эндокринной, что позволяет говорить о **нейро-иммунно-эндокринной регуляции организма**. Данные системы можно условно охарактеризовать как системы – «быстрого реагирования» на изменяющиеся условия внешней среды и изменения гомеостаза организма. Однако в рамках этих процессов каждая из названных систем имеет свою специализацию.

Главная функция иммунной системы – поддержание постоянства клеточного и гуморального гомеостаза организма.

Основные задачи (функции):

1) защита организма от генетически чужеродных внешних агентов;

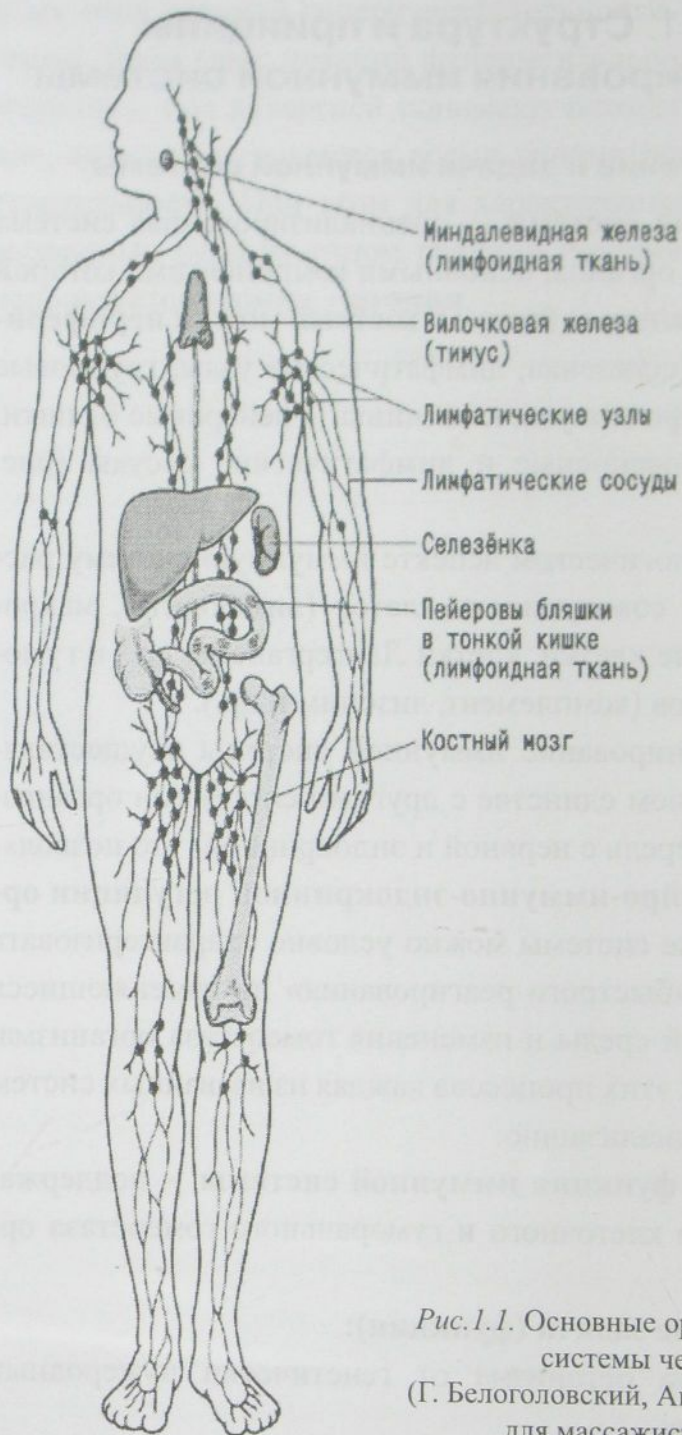


Рис. 1.1. Основные органы иммунной системы человека
(Г. Белоголовский, *Анатомия человека для массажистов*, 2007)

2) утилизация собственных клеток организма, поврежденных в результате воспалительно – деструктивных процессов в организме (травма, воспаление) или погибших в результате апоптоза;

3) уничтожение собственных клеток организма, подвергшихся генетическим мутациям (атипичных клеток).

Иммунная система, как и большинство других систем организма, в процессе выполнения своих задач стремится к сбалансированному функционированию – **иммунологическому равновесию**. В связи с этим, функции различных клеток и гуморальных факторов, при непосредственном участии в иммунных реакциях могут дублироваться или усиливаться за счет других защитных иммунных механизмов. При функциональном сбое какого – либо звена (фактора) иммунной системы в иммунный ответ немедленно включаются звенья (факторы) дублирующие либо компенсирующие его деятельность.

1.2. Приобретенный и врожденный иммунитет

Иммунный ответ заключается в распознавании генетического чужеродного агента (или собственного агента, распознанного как чужеродный) и в возникновении реакций, направленных на его уничтожение.

Иммунный ответ может быть неспецифическим (неспецифический или врожденный иммунитет) и специфическим (специфический или адаптивный иммунитет).

Неспецифическая резистентность осуществляется тесно взаимодействующими клеточными и гуморальными факторами: макрофагами, нейтрофилами, комплементом, лизоцимом, пропердином и др. Факторами неспецифической

резистентности также являются **физиологические барьеры** (кожа, слизистые оболочки организма) и их секреты, оказывающие бактерицидное действие и удаляющий чужеродные агенты со слизистой оболочки. Физиологические секреты — слюна, желудочный сок, пищеварительные ферменты во взаимодействии с нормальной микрофлорой ротоглотки и кишечника подавляют рост и размножение патогенных микроорганизмов.

Неспецифический иммунитет обеспечивает первую линию защиты от чужеродных агентов и осуществляется несколькими видами клеток и гуморальных факторов (система комплемента, белки острой фазы воспаления и др.). Моноциты, тканевые и альвеолярные макрофаги — разрушают чужеродные агенты посредством **фагоцитоза** (рис. 1.2.). Нейтрофилы и тучные клетки — важнейшие компоненты реакции воспаления. Естественные киллеры (натуральные киллеры) уничтожают инфицированные вирусами или неопластическим процессом клетки собственного организма.

Клетки Купфера выстилают кровеносные синусоидальные капилляры печени, а **синовиальные А-клетки** полости суставов.

Концентрация клеток иммунной системы в очаге воспаления обеспечивается путём **хемотаксиса и миграции клеток**. Проникнув в ткани, иммунокомпетентные клетки мигрируют в направлении очага инфекции под влиянием химического притяжения, называемого хемотаксисом. Фагоцитам свойственно активно мигрировать по градиенту концентрации определенных (хемотаксических) соединений.

Главные характеристики приобретенного иммунитета (специфического иммунитета) — образование спе-



Рис.1.2. Основные фазы фагоцитоза и уничтожение бактерии
(источник: <http://www.medvuz.com/noz/ch8.php>)

цифических антител, наличие иммунологической памяти, участие Т-киллеров и обучаемость. Обучение и память осуществляются по законам клональной селекции – возникновение клонов клеток, готовых к последующей встрече с идентичным (специфичным) антигеном. **Клональная селекция** — пролиферация клеток, вызванная специфическим антигеном. Вторичная иммунная реакция по сравнению с первичной всегда более быстрая и выраженная.

Защитные реакции специфического иммунитета:

- **нейтрализация** (связывание антител с антигеном в иммунный комплекс);

- **фагоцитоз** иммунного комплекса;

- **цитотоксические реакции.**

Цитотоксические реакции и апоптоз. Цитотоксические реакции – эффекторный иммунный механизм, направленный против клеток, которые слишком велики для фагоцитоза. Клетка-мишень распознается специфическими антителами и посредством антигенспецифических рецепторов взаимодействует с цитотоксическими Т-клетками (Т-киллерами). Т-киллеры выделяют *перфорины*, которые образуют поры в оболочке клеток – мишеней и *гранзимы*, которые вызывают лизис клеток-мишеней. Цитотоксические Т-лимфоциты также способны включать программу самоуничтожения клетки-мишени (процесс апоптоза). **Апоптоз** – генетически запрограммированный процесс гибели клетки, физиологически предназначенный для обновления клеток различных тканей и органов и поддержания клеточного гомеостаза. Генетический контроль за процессом апоптоза осуществляет ген p53.

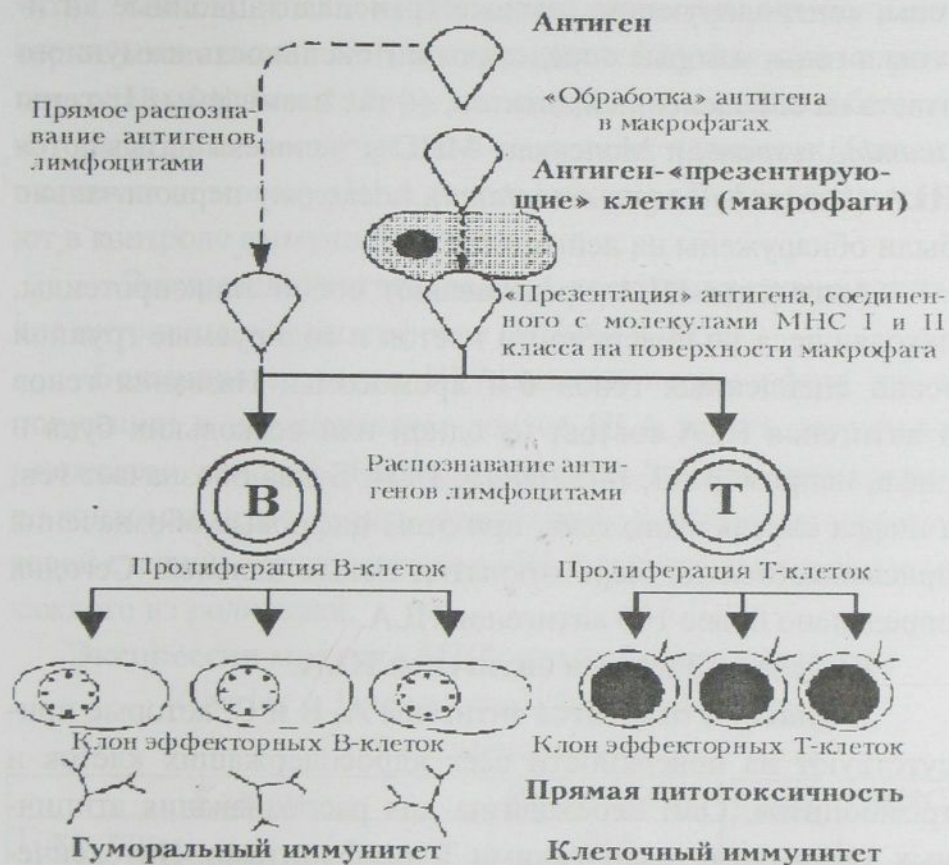


Рис. 1.3. Общая схема специфического иммунного ответа
(источник: <http://pathology.dn.ua>)

1.3. Главный комплекс гистосовместимости

Главный комплекс гистосовместимости — это группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродного антигена и развитии иммунного ответа.

Главные молекулы гистосовместимости — семейство гликопротеинов, кодируемое генами, которые составляют **главный комплекс гистосовместимости (МНС — major histocompatibility complex)**. В пределах МНС локализованы

гены, контролирующие главные трансплантационные антигены и гены, которые определяют интенсивность иммунного ответа на определенный антиген, — так называемые **Ir-гены** (*immune response*). Молекулы МНС у человека называются **HLA** (*human leucocyte-associated*), поскольку первоначально были обнаружены на лейкоцитах.

Антигены HLA представляют собой гликопротеиды, находящиеся на поверхности клеток и кодируемые группой тесно сцепленных генов 6-й хромосомы. Названия генов и антигенов HLA состоят из одной или нескольких букв и цифр, например A3, B45, DR15, DQ4. Буква обозначает ген, а цифра аллель этого гена, при этом цифровые обозначения присваиваются по мере открытия новых аллелей. Сегодня определено более 100 антигенов HLA.

Выделяют **3 класса антигенов HLA**.

К классу I относятся антигены A, B и C, которые присутствуют на поверхности всех ядросодержащих клеток и тромбоцитов. Они необходимы для распознавания атипичных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) распознают клетки-мишени лишь при наличии на их поверхности антигенов HLA класса I собственного генотипа.

Класс II — антигены DR, DP и DQ присутствуют на поверхности В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток, т.е. на иммунокомпетентных клетках. Их функция — обеспечение взаимодействия между Т-лимфоцитами и макрофагами в процессе иммунного ответа. Т-хелперы распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами HLA класса II и появления этого комплекса на поверхности макрофага.

Гены HLA класса III, контролируют выработку некоторых компонентов комплемента (C4 и C2), фактора некроза опухолей (ФНО α и ФНО β), т.е. контролируют синтез белков, которые принимают участие в иммунных процессах. Однако в отличие от молекул HLA класса I и класса II они не участвуют в контроле иммунного ответа.

Экспрессию антигенов HLA клетками регулируют такие цитокины, как интерферон (ИНФ γ) и ФНО.

Большинство генов HLA высоко полиморфны, т.е. в популяции в определенном локусе HLA может встречаться множество аллелей. Наследование HLA-генов происходит по кодоминантному типу, при котором у потомства в одинаковой степени экспрессируются HLA-аллели, полученные от каждого из родителей.

Экспрессия молекул MHC различными клетками

(Charles A. Janeway et al., Immunobiology, 1999 с изменениями)

Клетки	Класс I MHC	Класс II MHC
T- клетки	+++	+
B- клетки	+++	+++
Макрофаги	+++	++
Другие антигенпрезентирующие клетки	+++	+++
Эпителиальные клетки тимуса	+	-
Нейтрофилы	+++	+++

1.4. Клеточный иммунитет

Жизнедеятельность и функционирование клеток иммунной системы обеспечивает рецепторный аппарат (молекулы, расположенные на поверхности клеток), который различен у разных видов клеток.

Рецепторные молекулы:

- собирают информацию снаружи клетки и передают её внутрь
- регулируют поступление в клетку различных веществ
- служат для коммуникации с другими клетками
- взаимодействуют с цитокинами и хемокинами
- связываются с антигенами (толл-подобные рецепторы (TLR) распознают чужеродные антигены и подают сигнал тревоги).

Рецепторы являются своеобразным «замком, открывающим клетку» - инициируют и поддерживают внутри нее различные биохимические реакции, которые регулируют практически все этапы и процессы жизнедеятельности клетки: созревание, дифференцировку, функциональную активность, старение, апоптоз. С помощью хемокиновых рецепторов клетки мигрируют. Рецепторный аппарат может меняться на протяжении жизни клетки, а количество рецепторов на родственных клетках (одного клона) может различаться.

Определяя рецепторный аппарат клетки мы можем охарактеризовать ее по целому ряду параметров: идентификация, зрелость, функциональная активность, переход в преапоптозное состояние и т.д.

Клетки иммунной системы идентифицируют по поверхностным маркерам CD-молекулам (CD от англ. Cluster of differentiation – кластер дифференцировки) с помощью моноклональных антител к данным маркерам. Каждая клетка экспрессирует на своей поверхности определенные CD – молекулы, по которым можно идентифицировать данную клетку.

ку. Процесс идентификации клеток иммунной системы называется **иммунофенотипированием**. Различают несколько способов иммунофенотипирования: использование моноклональных антител для обнаружения кластеров дифференцировки; использование стрептавидин-биотиновой ферментной метки; метод розеткообразования (считается устаревшим). Моноклональные антитела (Нобелевская премия, 1984 год - Kuhler and Milstein за разработку технологии получения моноклональных антител) широко используются в медицине для иммунодиагностики и иммунотерапии (Приложение 1). Моноклональные антитела принадлежат к одному классу иммуноглобулинов (как правило, IgG) и строго специфичны к определенной антигенной детерминанте.

Клеточная экспрессия наиболее часто диагностируемых CD молекул

CD1	кортикальные тимоциты, дендритные клетки (в т.ч. и клетки Лангерганса)
CD3	Т-клетки
CD4	Т-хелперы
CD8	Т-цитотоксические (супрессоры)
CD14	моноциты
CD15	гранулоциты
CD16	НК-клетки
CD18	лимфоидные и миелоидные клетки
CD19	предшественники В-клеток и В-клетки
CD20	предшественники В-клеток, зрелые В-клетки
CD21	зрелые В-клетки
CD22	В-клетки
CD25	Регуляторные клетки — активированные Т-, В-клетки и макрофаги

CD28	активированные Т (в особенности CD4 ⁺) лимфоциты
CD34	предшественники гемопоэтических клеток, эндотелиальные клетки
CD44R	эритроциты
CD45	лейкоциты
CD45RA	«наивные» Т-клетки
CD45RO	Т-клетки памяти
CD56	НК-клетки
CD61	тромбоциты

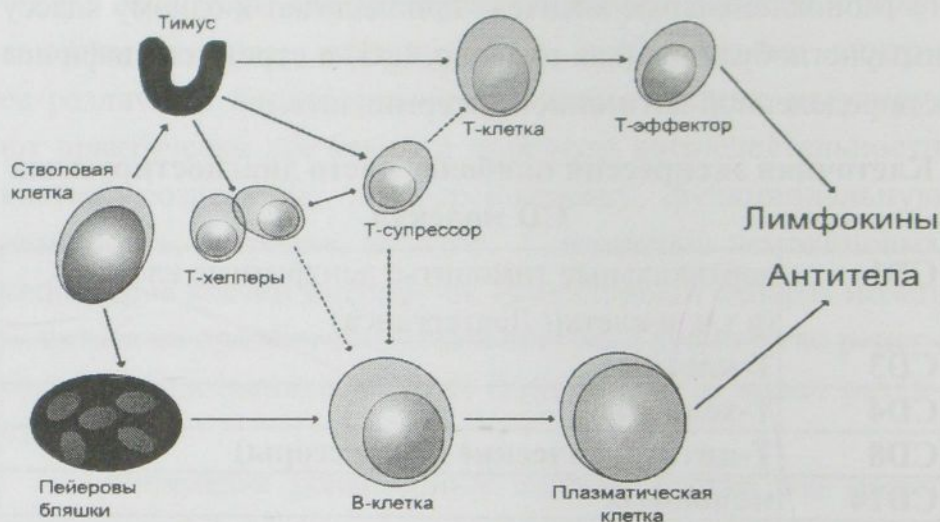


Рис. 1.4. Схема трансформации иммунокомпетентных клеток (источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

Антигенпрезентирующие клетки. Для инициации специфического иммунного ответа необходимо распознавание антигена Т-лимфоцитом, при этом антиген должен быть обработан и подготовлен для распознавания. Этот процесс осуществляют антигенпрезентирующие клетки.

Антигенпрезентирующая клетка поглощает антиген → её ферменты разрушают антиген на меньшие фрагменты (процессинг) → эти фрагменты транспортируются на поверхность антигенпрезентирующей клетки и связываются с молекулой МНС II класса → рецепторы Т-клетки теперь могут распознать антиген, связанный с молекулой МНС и связаться с ним (рис. 1.5). К **антигенпрезентирующим клеткам** относятся: макрофаги; дендритные клетки; фолликулярные дендритные клетки; клетки Лангерганса.

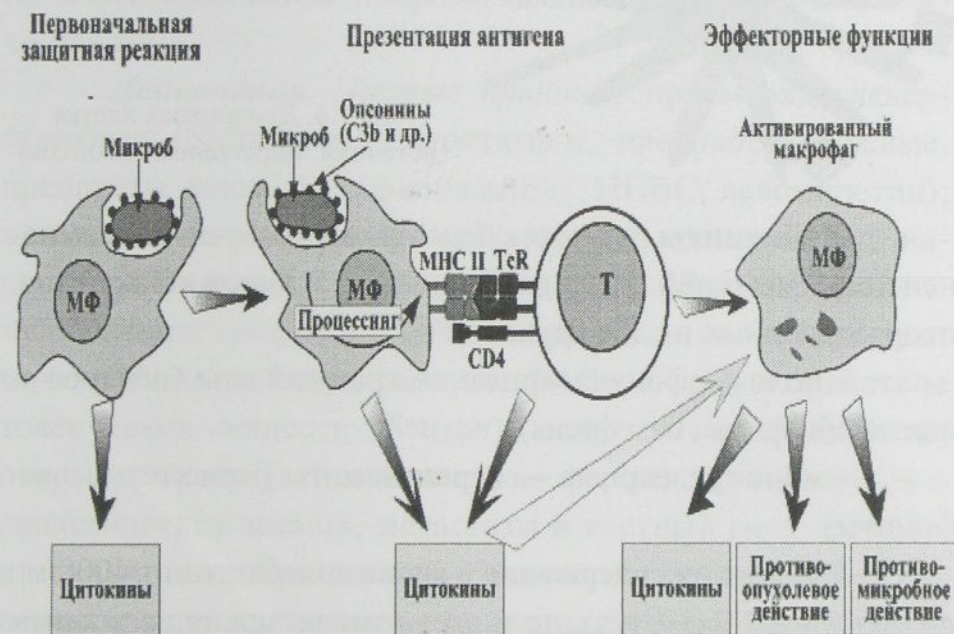


Рис. 1.5. Роль макрофагов в иммунном ответе
(источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

МФ – макрофаг; МНС II – антигены главного комплекса гистосовместимости II класса; Т – Т-лимфоцит;
С3b – компонент комплемента; CD4 – Т-хелпер

Дендритные клетки (рис. 1.6) наиболее важны в процессе представления антигена Т-клеткам (**антигенпре-**

зентация). Расположены они в слизистых оболочках и коже. Главная функция — захватить антиген в тканях, мигрировать в региональные лимфатические узлы и активизировать Т-клетки.

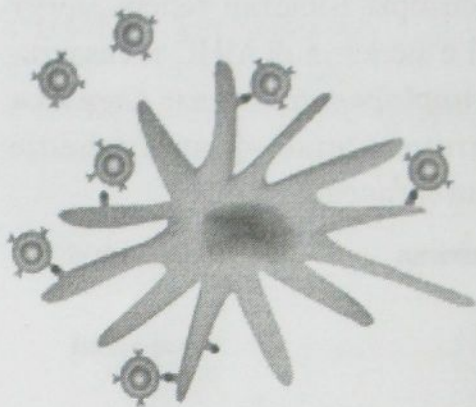


Рис. 1.6. Дендритная клетка
(источник: <http://zemskov.com.ua>)

Лейкоциты являются основными клеточными компонентами иммунной системы. Выделяют 5 типов лейкоцитов, подразделенных на две группы:

- полиморфонуклеарные — гранулоциты (нейтрофилы; эозинофилы; базофилы);
- мононуклеарные — агранулоциты (моноциты; лимфоциты).

В норме их содержание в крови колеблется от 4000/мл до 9000/мл ($4-9 \times 10^9$ г/л), но может изменяться под влиянием большого числа факторов.

Лейкоцитоз. Физиологический: после приема пищи (через 2-3 часа); физическое перенапряжение; во второй половине беременности; в предменструальном периоде; после продолжительных температурных воздействий (обычно горячая или холодная ванны); может возникать после выраженных эмоций. **Патологический:** Частые причины: большинство инфекционных заболеваний (исключая те, что сопрово-

ждаются лейкопенией); воспалительные процессы различной этиологии (бактерии, грибы, вирусы), в т.ч. и хирургические заболевания. *Редкие причины:* обширные травмы и ожоги; значительная кровопотеря; прием лекарств (глюкокортикоиды, препараты наперстянки, адреналин и др.); приступ подагры; некроз различных тканей (инфаркт миокарда, легких, почек); злокачественные новообразования; гемобластозы (лейкоз, лимфогранулематоз); влияние токсических веществ (яд насекомых, окись углерода, мышьяк); уремия и диабетическая кома.

Лейкопения. *Частые причины:* прием ряда лекарственных препаратов (цитостатики, противосудорожные, препараты золота, сульфаниламиды, НПВС, левомецетин); некоторые инфекционные заболевания; коллагенозы; нарушение функции щитовидной железы. *Редкие причины:* заболевания, сопровождающиеся спленоmegалией (цирроз печени, болезнь Гоше, синдром Фелти и др.); воздействие токсических веществ (бензол); острая лучевая болезнь; острые лейкозы (лейкопеническая форма); пернициозная и апластическая анемия; метастазы в костный мозг злокачественных новообразований; болезнь Аддисона, аплазия и гипоплазия красного костного мозга; кахексия, авитаминоз, голодание.

Для диагностики существенное значение имеет не только наличие лейкоцитоза и лейкопении, но и дифференциация их вариантов – за счет преимущественного повышения или снижения количества отдельных видов клеток: нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов.

Мононуклеарные фагоциты. Главные функции – *фагоцитоз и антигенпрезентация.* Мононуклеарные фа-

гоциты (**моноциты**) циркулируют в крови в течение 1,5 – 5 суток, затем мигрируют в ткани (трансформируясь в **тканевые макрофаги**) или легочные альвеолы (трансформируясь в **альвеолярные макрофаги**). Количество моноцитов в тканях более чем в 25 раз превышает количество циркулирующих. Содержание **моноцитов** в крови в норме составляет 2-8% ($0,05 - 0,8 \times 10^9$ г/л).

Моноцитоз является одним из *диагностических критериев* инфекционного мононуклеоза и поражения моноцитарного ростка костного мозга (острый монобластный и миеломонобластный лейкозы; хронические моноцитарный, миеломоноцитарный и миелолейкоз; лимфогранулематоз). Может также отмечаться при: инфекционных заболеваниях (инфекционный эндокардит, вялотекущий сепсис, грибковые, риккетсиозные и протозойные инфекции (малярия, лейшманиоз), активные формы туберкулеза, сифилис, бруцеллез); коллагенозах (СКВ, ревматоидный артрит); системных васкулитах (узелковый периартериит); саркоидозе; раке легкого; опухоли надпочечника, язвенном колите. **Моноцитопения** может выявляться при тяжелых септических заболеваниях и апластических анемиях.

Нейтрофилы составляют большинство среди лейкоцитов крови и происходят от тех же ранних клеток-предшественников, что и моноциты. Подобно моноцитам нейтрофилы мигрируют в ткани и осуществляют фагоцитоз, но в отличие от моноцитов не обладают способностью к антигенпрезентации. Содержание нейтрофилов в крови у взрослых колеблется в норме 45 – 70% ($1,8 - 7,9 \times 10^9$ г/л).

Нейтрофилез. Частые причины: острые (обострение хронических) воспалительные заболевания; инфекционные

заболевания; «физиологические нейтрофилии» (умеренные физические нагрузки и психоэмоциональные стрессы); состояние после оперативного вмешательства; беременность (с середины 2-го триместра); лактация. *Редкие причины*: некроз различных тканей (ожоги, инфаркт миокарда, легких, почек); коматозное состояние (азотемическая, диабетическая комы); узелковый периартериит; хронический миелоидный лейкоз; истинная полицитемия; язвенный колит; прием лекарственных препаратов (кортикотропин, глюкокортикоиды, адреналин, препараты наперстянки, гепарин и др.); кровотечения; интоксикации (бактериальные токсины, свинец, вакцины, змеиный яд, отравление ртутью, этиленгликолем, инсектицидами и др.); эпилепсия; злокачественные новообразования.

Нейтропения. *Частые причины*: некоторые инфекционные заболевания; прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, амидопирин, бутадиион, бруфен, левомецетин, цефалоспорины и др.). *Редкие причины*: угнетение гранулоцитопоза (цитостатики, бензол, анилин, ионизирующее излучение); витамин В₁₂ – дефицитная и апластическая анемия; лейкоз; иммунный агранулоцитоз (лекарственная аллергия); тиреотоксикоз; спленомегалия; коллагенозы (ревматоидный артрит, СКВ); генетически обусловленные нейтропении (доброкачественная наследственная, Костмана, циклическая).

Тканевые макрофаги (I.Roitt et al., Иммунология, 2004)

орган	название/участок	функции/свойства
костный мозг	стромальный макрофаг	взаимодействует с гемапозитичными клетками
печень	клетки Купфера	утилизация клеток и белковых комплексов крови
селезенка	макрофаги красной пульпы тельца белой пульпы макрофаги краевой зоны	утилизация стареющих фагоцитов и В-клеток в стадии апоптоза
лимфатические узлы	подкапсульные макрофаги медуллярные макрофаги	взаимодействуют с циркулирующей лимфой
тимус	тимический макрофаг	утилизация клеток на стадии апоптоза
кишечник	тонкая пластинка	эндоцитоз
легкое	альвеолярный макрофаг	уничтожение макрочастиц
мозг	микроглия в сосудистой оболочке	взаимодействует с цереброспинальной жидкостью
кожа	клетки Лангерганса	захват антигена
репродуктивный трактат	яичник, яичко	утилизация умирающих клеток
эндокринные органы	надпочечник, щитовидная железа, поджелудочная железа и т.д.	метаболический гомеостаз
кость	остеокласты	реконструкция кости

Эозинофилы образуются в костном мозге, там же происходят все стадии дифференцировки до зрелой клетки. В крови циркулируют 10 часов, затем мигрируют в ткани (100–500 тканевых эозинофилов на 1 эозинофил крови), где живут 48 часов и гибнут после дегрануляции. Эозинофилы контролируют содержание гистамина и других биологически активных веществ в крови, нейтрализуя избыточное их количество (за счет выделения гистаминазы и арилсульфатазы), способны тормозить высвобождение гистамина базофилами. Принимают участие в процессе защиты организма при паразитарных инфекциях – уничтожение многоклеточных паразитов путем внеклеточного цитолиза (комплексное воздействие на объект цитолиза продуктов «респираторного взрыва» и содержимого гранул эозинофилов). В норме относительное содержание эозинофилов в крови составляет 1-5%. Абсолютное содержание в норме колеблется от 50 до 350 клеток в 1 мкл ($0,5 - 3,5 \times 10^9$ г/л).

Эозинофилия. Различают *степени эозинофилии*: *незначительная* (до 15-20%); *умеренная* (15-50%); *выраженная* (более 50%).

Наиболее частые причины:

- атопические болезни (обычно *незначительная*)
- лекарственная аллергия — антибиотики, ацетаминофен, нитрофураны, фенитоин, ранитидин, цитостатики и др. (*незначительная*, в случае генерализованной реакции может быть *умеренная*)
- паразитарные инвазии — токсокароз, трихинеллёз, эхинококкоз, малярия, шистозомоз, филяриоз, стронгилоидоз, описторхоз, анкилостомидоз, аскаридоз, лямблиоз, тропическая эозинофилия и др. (чаще *незначительная*, на этапе тканевого прохождения паразита *выраженная*)

- у лиц с повышенной сенсibiliзацией организма в периоде реконвалесценции воспалительных заболеваний (бактериальных инфекций), особенно после массивной антибиотикотерапии (*незначительная*)

- ряд заболеваний кожи — микозы, пузырчатка (*незначительная или умеренная*)

Менее частые причины:

- болезни соединительной ткани – узелковый периартериит, ревматоидный артрит (особенно осложненный васкулитами), острая ревматическая лихорадка (*от незначительной до выраженной*)

- гемобластозы и вызванные ими вторичные эозинофилии — острые лейкозы, хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, миелодиспластический синдром, эритремия, эссенциальная тромбоцитемия, системный мастоцитоз (*от умеренной до выраженной*)

- злокачественные новообразования, особенно с метастазами и/или с очагами некроза (*незначительная или умеренная*)

- скарлатина в период развернутой картины (*незначительная*)

- ваготония с экссудативными процессами (*незначительная*)

- псориаз (*незначительная*)

- цирроз печени (*незначительная*)

- состояние после лучевой терапии или перитонеального диализа (*незначительная*)

- легочные эозинофилии — бронхолегочный аспергиллез, экзогенный аллергический альвеолит, синдром Леффлера, острая и хроническая эозинофильная пневмония, син-

дром Чардж – Стросса, гистиоцитоз X, саркоидоз) (*от незначительной до выраженной*)

- аллергическая реакция на химические вещества — силикат алюминия, серосодержащие соли, латекс и др. (*незначительная или умеренная*)

Редкие причины:

- наследственная эозинофилия (*умеренная*)

- неоплазия (лимфома Ходжкина) (*умеренная или выраженная*)

- мезентериальная эозинофилия (*умеренная*)

- идиопатический гиперэозинофильный синдром (эндокардит Леффлера, болезнь Беккера, фибропластический пристеночный эндокардит) (*умеренная*)

- дерматит герпетический Дюринга, пемфигус (*выраженная*)

- синдром Вискотт – Олдрича (*умеренная*)

- реакция отторжения трансплантата почки (*умеренная*)

- воздействие токсинов — синдром «токсичного масла» (употребление в пищу рапсового масла), синдром эозинофилии–миалгии (длительный прием в больших дозах L-триптофана) (*незначительная или умеренная*).

Эозинопения (менее $0,05 \times 10^9$ г/л): воспалительные заболевания (продромальный период и период разгара); интоксикации; тяжелые инфекционные заболевания (брюшной тиф, туберкулез); пернициозная анемия; синдром Кушинга.

Базофилы принимают активное участие в развитии аллергических реакций немедленного типа. Базофилы крови и их аналоги в тканях — тучные клетки, содержат большое количество биологически активных веществ (гистамин

– почти 10% массы гранул клетки, гепарин, медленно реагирующая субстанция аллергии, тетрапептиды и др.), которые стимулируют развитие воспалительных реакций. Благодаря базофилам яды насекомых или животных сразу блокируются в тканях и не распространяются по всему телу.

Диагностически значимо определение базофилов в начальной стадии миелоидного лейкоза, когда отмечается резкое увеличение их количества параллельно с эозинофилией (эозинофильно-базофильная ассоциация). *Повышение* содержания базофилов может отмечаться у женщин в предменструальном периоде, при лекарственной аллергии (острой крапивнице), лечении эстрогенами, введении чужеродного белка (вакцинации чужеродными сыворотками), истинной полицитемии, дефиците железа, раке легких, гемофилии, хроническом язвенном колите, гипотиреозе и ветряной оспе. *Снижение* содержания базофилов может наблюдаться в период разгара острых инфекционных заболеваний, гипертиреозе, синдроме Кушинга.

Лимфоциты – специализированные клетки, способные реагировать с ограниченной группой структурно сходных антигенов, за счет наличия соответствующих мембранных рецепторов, специфических для детерминант различных антигенов. Каждый клон лимфоцитов отличается от другого клона структурой антигенсвязывающего центра рецепторов, способных реагировать только на определенный набор антигенов. Лимфоциты различаются также по функциональным свойствам: В-лимфоциты и Т-лимфоциты. В норме содержание лимфоцитов меняется в зависимости от возраста – количество лимфоцитов у детей младшего возраста колеблется в пределах 9×10^9 г/л (40-65%), а у взрослых 4×10^9 г/л (20-40%).

Лимфоцитоз: вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция); период реконвалесценции после воспалительных заболеваний бактериальной этиологии; инфекционные заболевания (коклюш, бруцеллез, брюшной тиф, туберкулез); хронический лимфолейкоз; тиреотоксикоз; акромегалия; B_{12} -дефицитная анемия. **Лимфопения:** первичные и вторичные иммунодефицитные состояния; длительный прием глюкокортикоидов и иммунодепрессантов; кахексия; злокачественные новообразования; лимфогранулематоз, лимфосаркома; обострение хронического миелолейкоза; СПИД.

Основные классы Т-лимфоцитов: Т – клетки иммунологической памяти, Т-хелперы, Т-супрессоры (цитотоксические), Т-киллеры. Т-лимфоциты выполняют в организме две функции: регуляторную и эффекторную.

Регуляторная функция **Т-лимфоцитов** заключается в регуляции специфического иммунного ответа (рис. 1.7 и 1.8). **Т-клетки иммунологической памяти** (долгоживущие Т-лимфоциты) хранят информацию о предыдущих контактах с конкретным антигеном. Количество клеток в каком-либо клоне Т-лимфоцитов памяти в значительной степени определяет «фоновый уровень» факторов иммунной защиты организма (содержание специфических антител или Т-киллеров) от соответствующего антигена.

Т-хелперы запускают специфический иммунный ответ и поддерживают его на необходимом для уничтожения антигена уровне.

Т-хелперы 1-го типа – инициируют специфический клеточный иммунный ответ (клеточно-зависимую цитотоксичность), направленный против внутриклеточных патоген-

нов (в основном вирусы) и атипичных клеток, и поддерживают его на необходимом уровне. *Т-хелперы 2-го типа* стимулируют к дифференцировке антителообразующие клетки (В-лимфоциты → плазматические клетки) в ответ на антигенный стимул. Они отвечают за регуляцию иммунной защиты от внеклеточных патогенов (грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы). *Т-хелперы 17-го типа* – участвуют в защите от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов, в аутоиммунных процессах и регуляции противоопухолевого иммунного ответа.

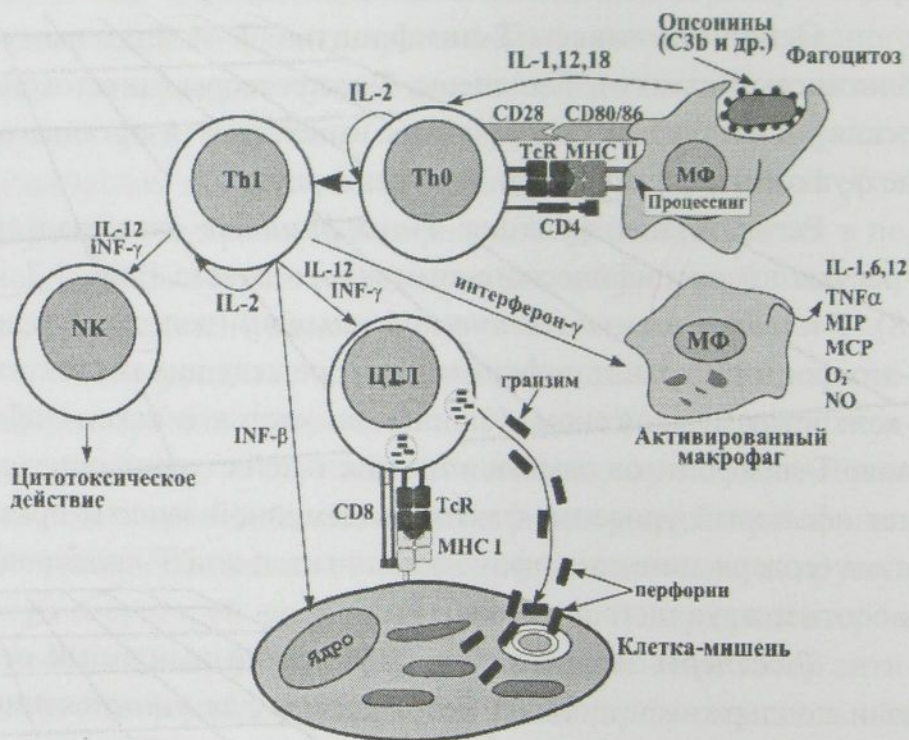


Рис. 1.7. Схема клеточного иммунного ответа, с регуляцией цитокинами (источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

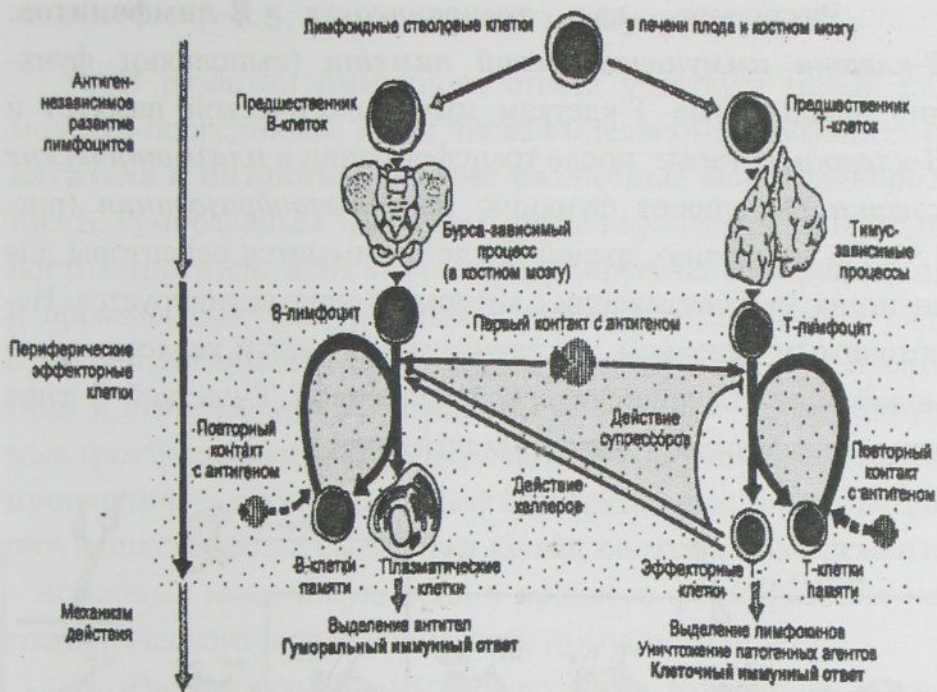


Рис. 1.8. Схема образования Т- и В-лимфоцитов и их участия в клеточном и гуморальном иммунитете (источник: <http://www.medvuz.com/noz/ch8.php>)

Т-супрессоры способны угнетать иммунный ответ. Большинство Т-супрессоров идентифицируют как цитотоксические Т-клетки.

Считается, что отношение Т-хелперы/Т-супрессоры (**индекс иммунорегуляции** – норма от 1,5 – 3) определяет интенсивность развития специфического иммунного ответа. Однако ряд специалистов высказывают сомнения в диагностической значимости данного показателя.

Основной функцией эффекторных **Т-лимфоцитов** — **Т-киллеров** является цитотоксичность в отношении чужеродных клеток либо клеток собственного организма, зараженных вирусом или атипичных.

Различают две разновидности В-лимфоцитов: *В-клетки иммунологической памяти* (выполняют функции аналогичные Т-клеткам иммунологической памяти) и *В-клетки*, которые после трансформации в *плазматические клетки* выполняют функцию *антителообразования* (рис. 1.9). На мембранах зрелой В-клетки имеются рецепторы для антигена, при связывании с которым клетка активируется. Необходимым условием для активации В-клетки является взаимодействие со специфической хелперной Т-клеткой 2 типа или выделяемыми Т-хелпером цитокинами.

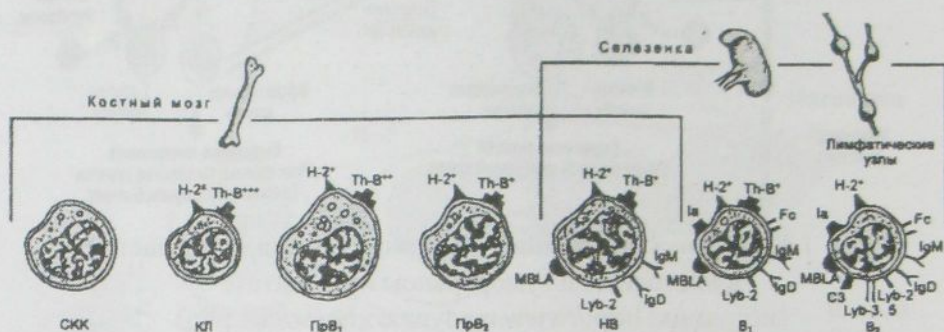


Рис. 1.9. СКК-стволовая кроветворная клетка;

КЛ- коммитированный лимфоцит, общий для Т и В-клеточного путей развития; ПрВ1 -предшественник В-клеток I типа; ПрВ2 — предшественник В-клеток II типа; НВ- незрелые В-лимфоциты; В1-В-лимфоциты I типа; В2- В-лимфоциты II типа
(источник: <http://www.medvuz.com/noz/ch8.php>)

НК – клетки. Естественные (натуральные) киллеры разрушают раковые клетки и зараженные вирусом клетки путем фагоцитоза или синтеза веществ, которые могут уничтожать клетки — мишени.

Нулевые клетки — раннее поколение лимфоцитов, не имеющих антигенов дифференцирования Т- и В-клеток.

1.5. Гуморальный иммунитет

В развитии иммунного ответа участвует целый ряд молекул-посредников, в том числе выделяемые лимфоцитами **антитела и цитокины**, а также **различные белки сыворотки**. К гуморальным факторам неспецифической резистентности относятся: **лейкины** – продуцируемые нейтрофилами и проявляющие бактерицидное действие в отношении ряда бактерий; **лизоцим** — продуцируемый моноцитами, макрофагами и лизирующий бактерии; **бетта-лизины** – продуцируемые тромбоцитами бактерицидные факторы сыворотки крови; **пропердин** — обеспечивающий бактерицидные, вируснейтрализующие свойства сыворотки крови; **система комплемента** – играющая важнейшую роль в процессе формирования неспецифического и специфического иммунного ответа.

В механизмах иммунорегуляции важнейшее значение имеют **цитокины** (полипептиды или гликопротеиды), которые обеспечивают *межклеточное взаимодействие клеток иммунной системы в процессе иммунного ответа* (рис.1.10). Они оказывают влияние на процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и функциональную активность клеток. Каждый цитокин служит индуктором экспрессии каскада других цитокинов и/или их рецепторов.

Цитокины разделяют на несколько групп: **интерлейкины** (ИЛ); **интерфероны** (ИНФ); **фактор некроза опухоли, колониестимулирующие** (гемопозитические) цитокины, **хемотоксины**. Различают также цитокины:

- стимулирующие иммунный ответ (ИЛ-1,2,4,5,6,12,15 КСФ, ФНО α)

- угнетающие иммунный ответ (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста ТФР β , РАИЛ (рецепторный антагонист ИЛ-1))

- гемопоэтические цитокины (ИЛ-3,7, три колоние-стимулирующих фактора (КСФ) – гранулоцитарно-макрофагальный, моноцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный).
- провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1,6,8, ИЛ-17, ИЛ-23).

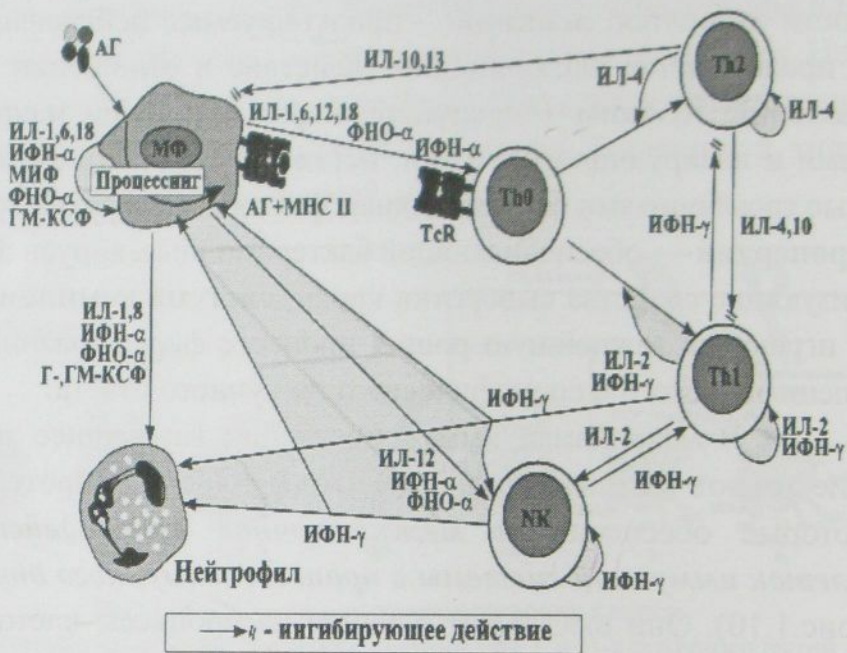


Рис. 1.10. Схема участия цитокинов в обеспечении межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток (источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

Интерфероны (ИИФ) — группа цитокинов с анти-вирусными свойствами, способными к усилению и изменению иммунного ответа. Одну группу интерферонов (ИИФа и ИИФβ) синтезируют клетки, инфицированные вирусами. Другой тип интерферона (ИИФγ) выделяют активированные Т-клетки и NK-клетки. ИИФγ активизирует макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки, формирование сосудистого эндо-

теля, дифференцировку В-клеток, синтез ИЛ1 и ИЛ2. Интерфероны способствуют приобретению противовирусной устойчивости незараженными вирусом клетками организма.

Интерлейкины (ИЛ) — большая группа цитокинов, синтезируемых в основном лимфоцитами, а также мононуклеарными фагоцитами или другими тканевыми клетками. Интерлейкины обладают разнообразными функциями, но большинство их стимулирует процессы деления или дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Каждый интерлейкин действует на отдельную, ограниченную группу клеток, экспрессирующих специфичные для данного ИЛ рецепторы.

Колониестимулирующие факторы (КСФ) (*гранулоцитарно-макрофагальный, моноцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный*) участвуют в регуляции процессов дифференцировки стволовых клеток костного мозга и клеток предшественников лейкоцитов крови. Они стимулируют рост и воспроизводство определенных видов клеток крови в костном мозге. Балансом различных КСФ в определенной мере обусловлено соотношение между различными типами образующихся в костном мозге лейкоцитов. Некоторые КСФ стимулируют дальнейшую дифференцировку клеток и вне костного мозга.

Другие цитокины. Среди них значительную роль играют факторы некроза опухолей (ФНО α и ФНО β) и трансформирующий фактор роста β (ТФР β). Они выполняют разнообразные функции: медиаторы воспаления и цитотоксических реакций; усиливают хемотаксис нейтрофилов и моноцитов; стимулируют активность нейтрофилов и др.

Основные интерлейкины

Название	Секретируют	Мишени	Функции
ИЛ-1 α ИЛ-1 β	макрофаги, В-, Т-клетки, эндотелий, фибробласты	Т-, В-клетки, эндотелий макрофагов, клетки тканей	медиаторы воспаления, моделируют действия Т- и В-клеток, макрофагов, адгезию лейкоцитов
ИЛ-2	Т-клетки	Т-клетки	стимулирует Т-супрессоры, рост Т-клеток, дифференцировку В-клеток
ИЛ-3	Т-клетки, стволовые клетки	-	стимулирует гемопоэз
ИЛ-4	Т-клетки	В-клетки, Т-клетки	стимулирует продукцию и рост В-клеток, рост тучных клеток, экспрессию молекул МНС II на В-клеток и макрофагах, увеличивает синтез IgG1 и IgE
ИЛ-5	Т-клетки	В-клетки	активизирует ацидофильные гранулоциты и В-клетки, стимулирует рост В-клеток, увеличивает синтез IgA
ИЛ-6	Т- и В-клетки, фибробласты, макрофаги	В-клетки, гепатоциты	способствует дифференцировке В-клеток в плазматические и секретию антител; увеличивает продукцию острофазовых белков гепатоцитами

ИЛ-7	моноциты, стромальные клетки костного мозга	пре-В-клетки, Т-клетки	стимулирует рост и дифференцировку В-клеток, зрелых Т-клеток, ингибирует миграцию нейтрофилов из очага инфекции
ИЛ-8	моноциты	нейтрофилы, Т-клетки, базофилы, кератиноциты	стимулирует хемотаксис нейтрофилов и Т-клеток, стимулирует активность гранулоцитов
ИЛ-9	Т-клетки	—	привлекает нейтрофилы в очаг инфекции, фактор роста Т-клеток
ИЛ-10	Т-клетки	Т-хелперы I типа	ингибирует синтез цитокинов Т-хелперами I типа
ИЛ-11	стромальные клетки костный мозг фибробласты	гемопоэтические предшественники остеокласты	стимулирует созревание гемопоэтических клеток, синтез КСФ, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов
ИЛ-12	моноциты	Т-клетки	стимулирует дифференцировку CD4 ⁺ -клеток в Т-хелперы I типа
ИЛ-13	активизированные Т-клетки	моноциты, В-клетки	ингибирует продукцию воспалительных монокинов, стимулирует рост и дифференцировку В-клеток
ИЛ-14	Т-клетки	—	фактор роста В-клеток, ингибирует продукцию иммуноглобулинов

ИЛ-15	моноциты, эпителий, мышцы	Т-клетки, активизированные В-клетки	биоактиватор ИЛ-2, стимулирует пролиферацию активированных В-и Т-клеток
ИЛ-16	ацидофильные гранулоциты, CD8 ⁺ -клетки	CD4 ⁺ Т-клетки	хемопритяжение CD4 ⁺ -клеток
ИЛ-17	CD4 ⁺ -клетки	эпителий, фибробласты, эндотелий	CD34 ⁺ предшественники стимулируют секрецию ИЛ-6, ИЛ-8, КСФ, ПГ2, увеличивает экспрессию ICAM-1
ИЛ-18	макрофаги, гепатоциты, кератиноциты	кофактор стимуляции Т-хелперов 1 типа	увеличивает активность НК-клеток, вызывает продукцию ИНФγ
ИЛ-21	Т-клетки, тучные клетки	Т-, В-клетки, тучные клетки, ацидофильные гранулоциты, гепатоциты	вызывает образование белков острой фазы
ИЛ-22	активизированные клетки	Т-хелперы 2 типа	ингибирует продукцию ИЛ-4
ИЛ-23	активизированные дендритные клетки	Т-клетки памяти	вызывает пролиферацию Т-клеток памяти и продукцию умеренных уровней ИНФγ

ИЛ-27	активизированные антигенпрезентирующие клетки, активизированные дендритные клетки	NK – клетки, наивные CD4 ⁺ -клетки, тучные клетки, моноциты	начальный активатор Т-хелперного 1 типа ответа, мощное противоопухолевое действие
-------	---	--	---

Другие важные цитокины

Название	Экспрессируется	Мишень	Функции
Фактор ингибции миграции	Т-клетки, макрофаги	макрофаги	ингибирует миграцию макрофагов из очага воспаления
Фактор активизирующий макрофаги	Т-клетки, макрофаги	макрофаги	стимулирует фагоцитарную активность макрофагов путем увеличения их лизосомной активности
Интерферон — α (ИНФ α)	лейкоциты эпителий, фибробласты	клетки тканей	антивирусное действие, стимуляция NK-клеток, индукция МНС I класса, антипролиферативное действие
Интерферон — β (ИНФ β)	лейкоциты эпителий, фибробласты	клетки тканей, лейкоциты	антивирусное действие, индукция МНС I класса, стимуляция NK-клеток, антипролиферативное действие

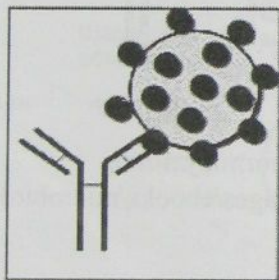
Интерферон — γ (ИНФ γ)	Т-клетки, НК-клетки эпителий, фибробласты	лейкоциты, клетки тканей, Т-хелперы 2 типа	активирует антивирусные белки, Т-клетки и макрофаги вызывает экспрессию молекул МНС II класса на макрофагах
Колониестимулирующие факторы (КСФ)	макрофаги фибробласты	стволовые клетки	стимулируют рост и дифференцировку колоний гранулоцитов и макрофагов из предшествующих клеток костного мозга
Трансформирующий фактор роста — β (ТФР β)	—	клетки других типов	ингибирование активности В-, Т- и НК-клеток
Фактор некроза за опухолью — α (ФНО α)	макрофаги, тучные клетки, лимфоциты	макрофаги, гранулоциты, клетки тканей	регулирует другие иммунные клетки, эндотелиальная активация, продукция лизиса клеток — мишеней
Фактор некроза опухоли — β (ФНО β)	лимфоциты	клетки других типов	регулирует активность других иммунных клеток, вызывает лизис клеток — мишеней

Хемокины – вещества, которые за счет своей видовой специфичности и изменения концентрации в разных органах и тканях обеспечивают миграцию клеток иммунной системы. Хемокины выступают в роли своеобразного «магнита» - притягивая либо отталкивая клетки иммунной системы.

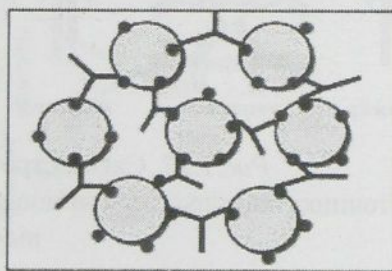
Антителообразующие плазматические клетки продуцируют **антитела** — молекулы **иммуноглобулинов (Ig)**, белков, способных взаимодействовать с соответствующими антигенами (рис. 1.11). Каждая В-клетка (предшественник плазматической клетки) запрограммирована продуцировать и секретировать антитела только одной специфичности.

Схема взаимодействия антигена с антителами

Специфическая фаза



Неспецифическая фаза



● - антиген;

Y H - антитела.

Рис. 1.11. Схема взаимодействия антигена с антителами.

(источник: <http://collegemicrob.narod.ru/immunology/>)

Существует 5 классов Ig – IgA, IgG, IgM, IgE, IgD каждый из которых обладает определенными эффекторными функциями. Молекула Ig-мономера состоит из двух легких цепей (L) и двух тяжелых (H) полипептидных цепей (рис. 1.12 и 1.13). Легкие цепи у всех классов Ig одинаковы и опреде-

ляют специфичность Ig к определенному антигену, тогда как тяжелые цепи определяют принадлежность Ig к определенному классу. В молекуле Ig выделяют также переменную и константную части. Переменная часть – активный центр, обладающий сродством к конкретной антигенной детерминанте, что определяет специфичность Ig. Константная часть, а именно Fc – фрагмент обуславливает принадлежность Ig к определенному классу.

Иммуноглобулин А составляет 10-15% от всех Ig сыворотки крови (*сывороточный*). **Секреторный IgA** присутствует в секретах (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, слюна, слеза, молозиво и материнское молоко).

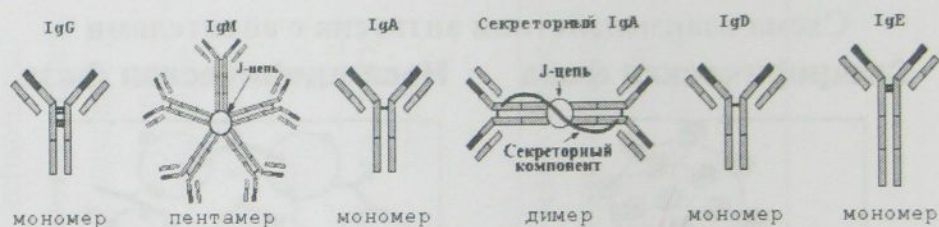


Рис. 1.12. Схема строения иммуноглобулинов

(источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

Секреторный IgA (sIgA) представлен в виде димера, состоящего из двух молекул IgA и секреторного компонента (рис. 1.12). Сывороточный IgA, выходя из кровотока (период полувыведения из крови около 5 суток), проникает через эпителиальный слой и соединяется с секреторным компонентом, который синтезируется в эпителиальных клетках (благодаря такому строению sIgA не разрушается под действием собственных ферментов). Образовавшийся sIgA остается на поверхности эпителиальной клетки или в слое слизи, и выполняет неспецифическую защитную функцию. В организм

новорожденных sIgA поступает с молозивом матери, защищая их бронхолегочной и желудочно-кишечный тракты до тех пор, пока не сформируются собственные механизмы образования sIgA и собственная микрофлора (рис. 1.14).

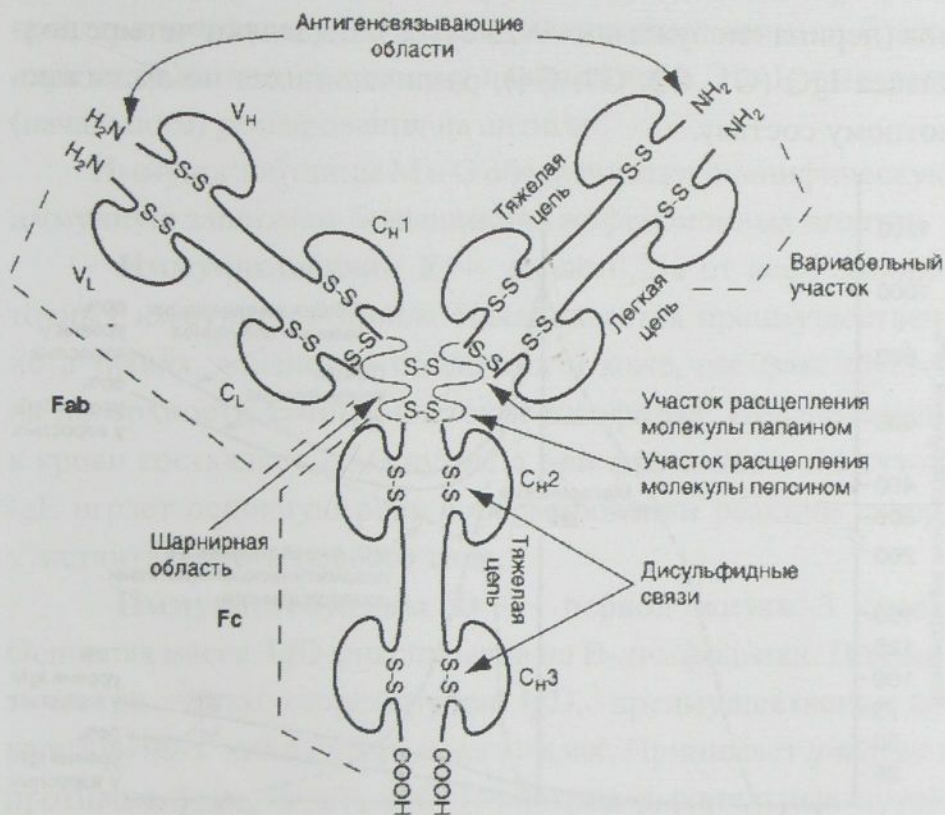


Рис. 1.13. Структура молекулы иммуноглобулина и ее фрагментов, полученных при ферментативном расщеплении. Классы и подклассы иммуноглобулинов различаются количеством дисульфидных связей между цепями. V_H — переменные области тяжелых цепей; V_L — переменные области легких цепей; C_H1—C_H3 — константные области тяжелых цепей; C_L — константные области легких цепей; H — тяжелая цепь; L — легкая цепь. Полимеры IgM и IgA не показаны (они образуются при соединении нескольких молекул иммуноглобулина в области Fc-фрагментов)

(источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/23a.php>)

Иммуноглобулин G составляет 75% всех Ig сыворотки крови человека. Молекулярная масса обеспечивает возможность проникновения через плаценту от матери к плоду (рис. 1.14). IgG наиболее долгоживущий из всех иммуноглобулинов (период «полужизни» 9-23 суток). Выделяют четыре подкласса IgG (G1, G2, G3, G4), различающихся по аминокислотному составу.

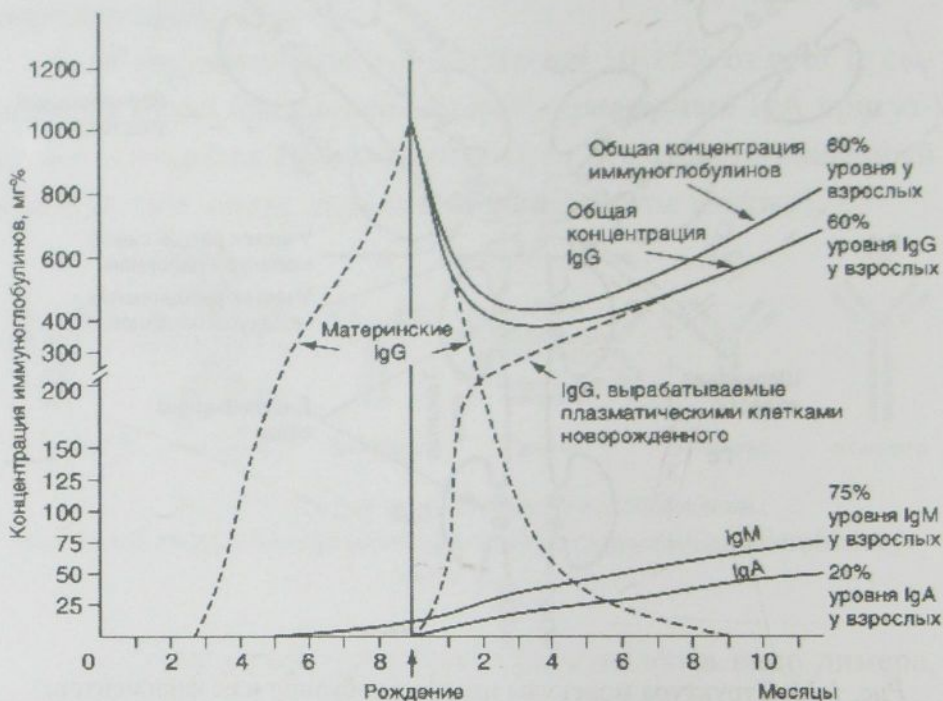


Рис. 1.14. Динамика уровня иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) в сыворотке плода и ребенка грудного возраста. У плода и новорожденного в сыворотке присутствуют только материнские IgG.

Через 9 мес материнские IgG исчезают. IgM и IgA, присутствующие в крови ребенка, вырабатываются его собственными плазматическими клетками, поскольку эти антитела не проникают через плаценту. E. R. Stiehm. Immunoglobulins and antibodies. In: E. R. Stiehm, V. A. Fulginiti (eds.), Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia: Saunders, 1973. (источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/23a.php>)

Иммуноглобулин М — эволюционно самый старый Ig (период «полужизни» около 5 суток), содержание в сыворотке крови составляет 5-10% от общего количества Ig. IgM — пентамер, его антигенсвязывающие участки имеют слабое сродство к антигену, но успешно связывают антиген благодаря их большому количеству на пентамере. Это Ig быстрого (начального) реагирования на антиген.

Иммуноглобулины М и G обеспечивают специфическую иммунную защиту от большинства инфекционных агентов.

Иммуноглобулин Е — около 0,2% от всех сывороточных иммуноглобулинов. Накапливается преимущественно в тканях, слизистых оболочках и коже, где фиксируется на поверхности тучных клеток и базофилов. Период жизни в крови составляет 2,5-3 суток, а при фиксации — 14 суток. IgE играет основную роль в формировании реакции гиперчувствительности первого типа.

Иммуноглобулины D — период жизни 3 суток. Основная масса IgD фиксирована на В-лимфоцитах. Плазматические клетки, секретирующие IgD, преимущественно локализованы в миндалинах и аденоидах. Принимает участие в противоинфекционной защите верхних дыхательных путей. Комплекс IgD-микрорганализм способен активизировать базофилы и В-лимфоциты. За счет этого IgD может регулировать синтез антител и активность воспалительных процессов. Имеются данные об участии IgD в аутоиммунных реакциях.

Белки системы комплемента служат медиаторами фагоцитоза, регулируют воспалительную реакцию и, взаимодействуя с антителами, участвуют в иммунной защите организма. В систему комплемента входят около двух десятков сывороточных белков, общая функция которых состоит

в регуляции воспаления. Компоненты комплемента взаимодействуют между собой и с другими элементами иммунной системы. Ряд микроорганизмов активирует систему комплемента по **альтернативному пути или лектиновому (маннозному)** — механизм врожденного, неспецифического иммунитета. В результате чего компоненты комплемента связываются с поверхностью микробов, что приводит в последующем к фагоцитозу данных микроорганизмов. Когда система комплемента принимает участие в реакциях специфического приобретенного иммунитета, она активируется по **классическому пути**.

Активация комплемента — это каскад реакций, в котором каждый предшествующий компонент действует на последующей стадии.

Система комплемента активируется комплексом антиген-антитело в такой последовательности: C1, C4, C2 и C3, C5, C6, C7, C8, C9. Комплемент вызывает бактериолиз, стимулирует фагоцитоз, вызывает изменения в клеточной мембране, активирует факторы, участвующие в воспалительных реакциях, что ведет к повреждению клеток. Биологические свойства комплемента:

- C1-C4 — нейтрализация вирусов;
- C1-C5 — образование гистамино-высвобождающих факторов (анафилатоксинов), усиление реакций фагоцитоза;
- C5-C9 — участие в реакциях цитолиза, бактериолиза, в реакциях отторжения трансплантата.

Лизоцим — это специфический фермент, который разрушает стенки бактерий. В больших количествах лизоцим содержится в слюне, чем объясняются ее антибактериальные свойства.

Трансферин – это белок, который конкурирует с бактериями за захват определенных веществ (например, железа), необходимых для их развития. В результате этого рост и размножение бактерий замедляется.

С-реактивный белок (СРБ), активируется в результате попадания в кровь чужеродных агентов. Присоединение этого белка к бактериям делает их уязвимыми для клеток иммунной системы. Благодаря такому связыванию (опсонизация) фагоциты начинают более активно поглощать пневмококки.

1.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Задачи клинической иммунологии и аллергологии. Структура и функции иммунной системы.
2. Различия между специфическим и неспецифическим иммунным ответом. Апоптоз (понятие и роль в функционировании организма).
3. Антигенпрезентация: роль в формировании иммунного ответа. Антигенпрезентирующие клетки.
4. Фагоцитоз: роль в реализации неспецифического и специфического иммунного ответа.
5. Гуморальные факторы неспецифической иммунной защиты организма.
6. Киллерные клетки: основные типы, их функции и особенности.
7. Гранулоциты: функции и роль в иммунном ответе. Диагностическая значимость при различных патологических состояниях.

8. Агранулоциты: функции и роль в иммунном ответа. Диагностическая значимость при различных патологических состояниях.

9. Система комплемента. Биологические последствия активации системы комплемента. Пути активации.

10. В-лимфоциты: маркеры и функции. Диагностическая значимость при различных патологических состояниях.

11. Т-лимфоциты: виды и основные маркеры. Диагностическая значимость при различных патологических состояниях.

12. Иммуноглобулины: структура, функция, классы. Диагностическая значимость при различных патологических состояниях.

13. Цитокины: основные классы и их функции.

14. Главный комплекс гистосовместимости человека. Классы антигенов и их роль в формировании иммунного ответа.

Практические навыки:

1. Оценка состояния иммунного статуса организма на основе данных лейкограммы и иммунограммы.

2. Иммунограмма: основные показатели (см. приложение 1).

3. Методы определения количества и функциональной активности клеток иммунной системы (см. приложение 1).

4. Методы определения показателей гуморального иммунитета (см. приложение 1).

Тесты:

1. Одним из различий между специфическим и неспецифическим иммунным ответом является:

- А. Участие макрофагов
- В. Участие системы комплемента
- С. Выработка интерферонов
- Д. Выработка специфических антител
- Е. Выработка острофазовых белков

2. Специфический иммунный ответ регулируют:

- А. В — клетки
- В. Т — клетки
- С. Антигенпрезентирующие клетки
- Д. Нейтрофилы
- Е. Клетки селезенки

3. Гуморальный специфический иммунный ответ:

- А. Результат производства антител плазматическими клетками
- В. Результат активации Т- киллеров
- С. Результат активации нейтрофилов
- Д. Часть врожденного иммунного ответа
- Е. Происходит в тимусе.

4. Антигенные детерминанты Т- клеток — это области, которые:

- А. Связаны с IgM и IgD на поверхности В — клеток
- В. Связаны с рецепторами Fc на макрофагах
- С. Связаны с антигенами МНС, представленными Т — клетками и для которых присутствуют определенные рецепторы Т-клетки
- Д. Связаны с рецепторами на полинуклеарных лейкоцитах
- Е. Связаны с «доменом смерти» лимфоцитов

5. Центральные органы иммунной системы:

- A. Тимус и печень
- B. Костный мозг и тимус
- C. Тимус и селезенка
- D. Селезенка и костный мозг
- E. Тимус и лимфатические узлы

6. Натуральные киллерные (NK) клетки:

- A. Вырабатываются в костном мозге
- B. Вырабатываются в селезенке
- C. Вырабатываются в слизистых оболочках
- D. Вырабатываются в печени
- E. Вырабатываются в коже

7. Главная функция дендритных клеток:

- A. Фагоцитоз
- B. Опсонизация
- C. Выработка интерферонов
- D. Антигенпрезентация
- E. Хемотаксис

8. Т — хелперы:

- A. Имеют на поверхности CD1 детерминанты
- B. Имеют на поверхности CD4 детерминанты
- C. Имеют на поверхности CD8 детерминанты
- D. Имеют на поверхности CD14 детерминанты
- E. Имеют на поверхности CD19 детерминанты

9. Т — лимфоциты:

- A. Имеют на поверхности CD56 детерминанты

- В. Имеют на поверхности CD3 детерминанты
- С. Имеют на поверхности CD18 детерминанты
- Д. Имеют на поверхности CD15 детерминанты
- Е. Имеют на поверхности CD22 детерминанты

10. С каким иммуноглобулином соединяется секреторный компонент:

- A. IgA
- B. IgM
- C. IgG
- D. IgE
- E. IgD

Тема 2. Иммунологические методы исследования. Понятие об иммунограмме. Основные правила оценки иммунного статуса

Иммунная система функционирует в соответствии с определенными биологическими законами, сформировавшимися в процессе филогенеза. Важными принципами функционирования являются: тесная кооперация с другими системами организма, прежде всего с нервной и эндокринной (нейро-иммунно-эндокринная регуляция); самоорганизация и целесообразность (выбор приоритетности механизма иммунного ответа, его выраженности и продолжительности); синхронность и согласованность работы разных звеньев и механизмов; возможность дублирования функций неполноценно функционирующих звеньев или механизмов; наличие функциональных резервов. Поэтому оценку состояния иммунного статуса следует проводить комплексно, используя весь арсенал методов обследования: анамнез; клинические, инструментальные (диагностические пробы) и лабораторные методы.

2.1. Иммунологический анамнез

Иммунологический анамнез проводится с целью выявления возможных дисфункций иммунной системы и дифференцируется в зависимости от жалоб пациента и предполагаемого наличия конкретной патологии (аллергические, онкологические и аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния, иммунопатология репродукции и т.д.).

Общая схема сбора иммунологического анамнеза предусматривает:

1) выявление особенностей семейного анамнеза: наличие у близких родственников (родители, братья и сестры, бабушки и дедушки, тети и дяди) аллергических, аутоиммунных, онкологических, лимфопролиферативных заболеваний, патологии эндокринной системы, склонности к частым респираторным вирусным заболеваниям, рецидивирующим бактериальным и грибковым инфекциям;

2) наличие у пациента хронических заболеваний различных органов и систем, особенности их течения;

3) перенесенные ранее инфекционные заболевания, патологические состояния и оперативные вмешательства (травмы, ожоги, отравления химическими веществами, тонзиллэктомия и др.), особенности их течения и эффективность проведенной терапии;

4) контакт с вредными экологическими факторами (производственная вредность, условия проживания);

5) особенности жизнедеятельности, способные повлиять на формирование иммунопатологического состояния (стрессовые ситуации, физическое перенапряжение, частая смена климатических поясов, вредные привычки, гиподинамия, нерациональное питание и др.);

6) особенности температурной реакции при респираторных вирусных инфекциях (отсутствие повышения температуры либо длительный постинфекционный субфебрилитет);

7) наличие патологических синдромов и состояний (стойкая анемия, лихорадка неясной этиологии, длительная диарея, потеря веса тела неясного генеза, частые проявления герпетической инфекции, лимфаденопатия и др.);

8) частые острые бактериальные/грибковые инфекции или обострения очагов хронической инфекции (синуситы, отиты, остеомиелит, фурункулез и др.);

9) особенности проводимой длительной курсовой терапии (лучевая и химиотерапия, прием глюкокортикостероидов, антибиотиков, контрацептивов, противовоспалительных и иммуностропных препаратов, гомеопатических средств и биологически активных добавок);

10) патологические реакции (аллергия, гипертермия, осложнения) на прием лекарственных препаратов и вакцинацию.

2.2. Клинические и инструментальные методы оценки состояния иммунной системы

Данные методы обследования используют дифференцированно в зависимости от предполагаемого наличия различной патологии.

К ним относятся:

1) физикальное и инструментальное обследование (ультразвуковая диагностика) органов иммунной системы (селезенка, тимус, лимфатические узлы), осмотр миндалин;

2) осмотр состояния кожных покровов и видимых слизистых (высыпания, геморрагии и др.);

3) обследование состояния нервной, сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, пищеварительной, эндокринной, выделительной систем и опорно-двигательного аппарата (в зависимости от предполагаемых заболеваний и патологических состояний);

4) выявление злокачественных новообразований и очагов хронической инфекции;

5) диагностические пробы у пациента (элиминационные, провокационные, тесты пассивного переноса).

Диагностические пробы проводятся с целью установления аллергена или фактора, оказывающего негативное влияние на иммунную систему.

Элиминационные пробы. На определенное время исключают контакт пациента с предполагаемыми причинно-значимыми факторами (аллергены, химические вещества, средства бытовой химии, косметики и др.) и затем оценивают изменение его состояния.

Провокационные пробы. Используются для идентификации причинно-значимого аллергена (он вводится непосредственно в «шоковый орган» - кожа, слизистая носа, конъюнктивы или бронхов). Реакцию оценивают при наличии клинических проявлений, при помощи клинко-функциональных (ринопневмотахометрия, спирография) и лабораторных тестов (тест Ясиновского – тест торможения миграции лейкоцитов в полости рта, лейко- и тромбопения при пищевой аллергии). Разновидностью провокационных проб являются пробы с туберкулином (проба Манту), бруцеллином и др.

2.3. Синдромы дисфункции иммунной системы

При наличии нарушений функционирования иммунной системы выделяют четыре синдрома иммунных нарушений: инфекционный, лимфопролиферативный, аллергический и аутоиммунный.

Инфекционный синдром обычно диагностируется при следующих заболеваниях: *хронические рецидивирующие инфекции (бактериальные инфекции ЛОР-органов, бронхолегочной системы, кожи, гениталиев и др.; вирусы герпес-группы), хронические гепатиты, паразитарные инфекции.*

Клинически он характеризуется наличием: длительно-го субфебрилитета; лихорадки неясной этиологии; лимфаденопатии; частой заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями (более 4-х в год у взрослых) со склонностью к развитию бактериальных осложнений; склонностью к генерализованному течению инфекционных заболеваний; стойкой диарее; вегето-сосудистой дистонии с преобладанием ваготонии; нарушением микробиоценоза кишечника, носоглотки и влагалища с преобладаем микотических проявлений.

Лимфопролиферативный синдром диагностируют при наличии: *X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома* – болезнь Дункана (спленомегалия, гиперплазия всех групп лимфатических узлов с явлениями лимфаденитов, частые бактериальные инфекции, перенесенный мононуклеоз); *опухолях иммунной системы* (лимфомы – Т- и В-клеточные, лимфосаркома, болезнь Ходжкина, саркома Капоши); *лимфолейкозе, лимфаденопатиях воспалительной природы* (лимфадениты, лимфангоиты); *злокачественных метастазах в лимфатические узлы.*

Основной клинический симптом – увеличение лимфатических узлов. Однако увеличение лимфатических узлов возможно также *при активном иммунном ответе на антиген* (значительное увеличение числа лимфоцитов и макрофагов в региональных лимфатических узлах). Основной лабораторный критерий – существенное повышение количества лимфоцитов на фоне лейкоцитоза или лейкопении.

По особенностям этиопатогенеза различают две формы лимфопролиферативного синдрома – лимфаденопатия воспалительной или опухолевой природы. **Признаки вос-**

палительных лимфаденопатий: лимфатические узлы (увеличены незначительно или умеренно; незначительной или умеренной плотности; болезненны при пальпации; обычно подвижны и не спаяны между собой); кожные покровы над ними часто гиперемированы; иногда наблюдается лимфангоит; чаще увеличены регионарные лимфатические узлы.

Признаки опухолевых лимфаденопатий: лимфатические узлы (чаще значительно увеличены, умеренной плотности или плотные, безболезненны при пальпации; обычно спаяны между собой и образуют пакеты); кожные покровы над ними не гиперемированы.

Дополнительные методы диагностики: биопсия лимфатического узла (с гистологическим исследованием); определение активности щелочной фосфатазы в крови; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; рентгенография легких и костей скелета; лимфография. *По показаниям используют:* компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости; диагностическую лапаротомию со спленэктомией или лапароскопию с биопсией внутрибрюшных лимфатических узлов; сцинтиграфию костного мозга, печени, селезенки.

Аллергический синдром характеризуется наличием: *бронхиальной астмы; аллергического ринита и риносинусита; поллиноза; крапивницы; отека Квинке; атопического или контактного дерматита; лекарственной аллергии; аллергической реакции на химические вещества.*

Аутоиммунный синдром диагностируют при наличии: аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром склеродермия, Шегрена, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, аутоиммунная

абортивная болезнь, болезнь Аддисона, миастения Гравис, рассеянный склероз и др.); иммунные лейкопении и тромбоцитопении; гемолитические анемии, шизофрения, тяжелое течение климактерического синдрома.

2.4. Лабораторные методы оценки состояния иммунной системы

Существует несколько подходов к дифференцировке показателей иммунограммы. Различают: иммунологические тесты 1-го и 2-го уровня; показатели клеточного и гуморального иммунитета; количественные (определение абсолютного и относительного содержания клеток иммунной системы) и функциональные (определение функциональной активности клеток иммунной системы) показатели.

Основные показатели иммунограммы

Тесты I уровня:

Клеточное звено. Количественные: определение относительного и абсолютного числа лейкоцитов, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в периферической крови; определение относительного и абсолютного количества Т (CD3, E-РОК) - и В (CD19 - CD 22, EAC-РОК) - лимфоцитов.

Функциональные: определение фагоцитарной активности лейкоцитов: фагоцитарный индекс (ФИ); количество активных фагоцитов (ФА).

Гуморальное звено: определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G).

Тесты II уровня:

Клеточное звено. Количественные: определение субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (Т-хелперы (CD4);

Т-цитотоксические — супрессоры (CD8)); НК-клеток (натуральные киллеры), К- и ЕК-клеток.

Функциональные: реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ); реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ); определение окислительно-восстановительной активности нейтрофилов — тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ); оценка рецепторного аппарата фагоцитов (МКАТ); оценка различных этапов фагоцитоза (и его завершенность); оценка адгезивной способности нейтрофилов; определение миграции и хемотаксиса фагоцитирующих клеток.

Гуморальное звено: определение уровня общего IgE; определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); определение содержания комплемента — общей гемолитической активности (и его различных компонентов); определение содержания цитокинов; определение уровней аутоантител к различным органам и тканям.

Характеристика некоторых методов определения

Клеточное звено:

Определение субпопуляций лимфоцитов: 1) использование моноклональных антител для обнаружения кластеров дифференцировки - CD (метод мембранной иммунофлуоресценции на проточных цитофлуориметрах); 2) метод цитохимического окрашивания с использованием стрептавидин — биотиновой ферментной метки при визуальной оценке в световом микроскопе и др.); 3) методы розеткообразования с эритроцитами барана и мыши.

Реакция торможения миграции лейкоцитов в крови — позволяет оценить способность Т-лимфоцитов к выработке лимфокинов в ответ на антигенную стимуляцию. Позволяет

in vitro определять сенсibilизацию клеток человека к различным аллергенам.

Реакция спонтанной бластной трансформации лимфоцитов — способность лимфоцитов к трансформации без стимуляции. Исследование выполняют для оценки функциональной активности Т-лимфоцитов.

Стимулированная реакция бластной трансформации лимфоцитов с митогенами (ФГА, КонА) характеризует функциональную способность Т-лимфоцитов к трансформации и размножению под воздействием антигенов, аллергенов и митогенов.

Спонтанный тест с НСТ (нитросиний тетразолий) позволяет оценить состояние кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов (гранулоцитов) крови *in vitro*. Он характеризует состояние и степень активации внутриклеточной НАДФ-Н-оксидазной антибактериальной системы.

Активированный тест с НСТ позволяет оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Тест используют для выявления резервных возможностей внутриклеточных систем фагоцитов.

Определение фагоцитарной активности нейтрофилов:

- 1) фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество микробов, поглощённых одним нейтрофилом крови;
- 2) фагоцитарный показатель - относительное количество нейтрофилов (выраженное в процентах), участвующих в фагоцитозе;
- 3) количество активных фагоцитов - абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови;
- 4) индекс завершённости фагоцитоза - отражает переваривающую способность фагоцитов.

Гуморальное звено:

Определение содержания иммуноглобулинов (метод радиальной иммунодиффузии по Манчини; ИФА; радиоиммунологический метод; турбодиметрический метод; хемилюминисцентный) – оценивает содержание разных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови;

Определение титра комплементарной активности (по 50% или 100% гемолизу) – оценивает активность компонентов комплемента при его активации по классическому и альтернативному пути.

Возможности современной диагностической аппаратуры для лабораторных исследований

1. Проточный цитофлюориметр

1) иммунофенотипирование (определение субпопуляций клеток в периферической крови, образцах ткани и клеточных суспензиях);

2) анализ ретикулоцитов (автоматический подсчет ретикулоцитов в цельной крови);

3) анализ гемопоэтических клеток (дифференциация гемобластозов). Подсчет CD34+ НРС (гемопоэтические клетки-предшественники) – «золотой стандарт» в оценке количества кроветворных клеток;

4) анализ параметров клеточного цикла (ДНК-цитометрия) – измерение количества ДНК в клетке, S-фазы и дискриминации дуплетов;

5) анализ внутриклеточных цитокинов;

6) анализ апоптоза (количество клеток, находящихся на различных этапах апоптоза);

7) мобилизация внутриклеточного кальция (определение внутриклеточного Ca²⁺);

- 8) оценка активности внутриклеточных ферментов и рН;
- 9) типирование опухолей (в том числе солидных опухолей) с использованием тканеспецифичных маркеров.

2. Иммуноферментный анализатор (автоматический, полуавтоматический, планшетный)

1) диагностика инфекций: гепатит А (антитела к ВГА), гепатит В (HBsAg, HBeAg, анти-HBsAg, анти-HBeAg, анти-HBcAg), гепатит С (антитела к ВГС), хламидиоз (антигены, IgG, IgA, IgM), трихомониаз (IgM), токсоплазмоз (IgG, IgM), лямблиоз, аденовирус (IgG, IgM), кандидозы, аспергиллез, болезнь Лайма, цитомегаловирус (IgG, IgM), вирус Эпштейна-Барра (IgG, IgM), вирус иммунодефицита человека 1,2 (антитела), вирус простого герпеса (IgG, IgM), вирус опоясывающего герпеса (IgG, IgM), вирус кори (IgG, IgM), вирус гриппа А,В (IgA, IgG, IgM), вирус парагриппа 1,2,3 (IgA, IgG, IgM), вирус паротита (IgA, IgG, IgM), вирус краснухи (IgG, IgM), кампилобактериоз (IgG, IgM), полиомиелит, дифтерия (IgG), эхинококкоз (IgG), сифилис (IgG, IgM), иерсиниоз, столбняк;

2) определение опухолевых маркеров (альфа-фетопротеин, карциноэмбриональный антиген, простатоспецифический антиген, СА-125, СА-15-3, СА-19-9, СА-242, ферритин, ХГЧ, NSE, тканевой полипептидный антиген, бета-2-микроглобулин, UBC - рак мочевого пузыря);

3) определение функционирования желез внутренней секреции:

- щитовидной железы (трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, антитела к микросомальным антигенам тиреоцитов);

- кортизол, тестостерон, андростендион, прогестерон, адреналин, мелатонин, серотонин, СТГ, эстрадиол, эстриол, АКТГ, кальцитонин;

4) определение репродуктивной функции (пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), антитела к сперме);

5) аллергологические исследования (общий Иг Е, антитела к аллергенам, гистамин);

6) диагностика аутоиммунных и системных заболеваний (ревматоидный фактор, С-реактивный белок, антистрептолизин – О (АСЛО), антитела к ДНК и РНК (dsDNA, гистоны, SS-A, SS-B, RNP, Scl-70, Sm, Jo-1));

7) оценка гемостаза (протеин С, PAI-1, Д-димер, тканевый активатор плазминогена, комплекс t-PA-PA-1, плазминогенгликозилированный, u-плазминоген, scu-плазминоген, плазмин, а-антиплазмин, фибриноектин, витронектин).

3. Иммунологический хемилюминесцентный анализатор

1) диагностика аутоиммунных и ревматических заболеваний (определение антител к нативной ДНК; антистрептолизин О; ревматоидный фактор; С-реактивный белок; определение антител к экстрагируемым ядерным антигенам);

2) определение компонентов комплемента (С1 ингибитор, С3, С4 в сыворотке крови);

3) онкомаркеры (РЭА (раково-эмбриональный антиген), АФП, ПСА, ПСА своб., 3-я генерация ПСА, СА 125, СА 15-3, СА 19-9, ПКФ (простатическая кислая фосфатаза), цитокератин));

4) сердечно-сосудистые маркеры (креатининкиназа-МБ, креатининкиназа-МБ турбо, тропонин I, тропонин I турбо, миоглобин, миоглобин турбо);

5) цитокины (IL6, IL8, IL-1b, IL2R, TNF-a (фактор некроза опухоли), LBP (липополисахарид связывающий протеин));

6) функция щитовидной железы (общий Т3, свободный Т3, общий Т4, свободный Т4., ТСГ (тироксинсвязывающий глобулин), ТТГ, 3-я генерация ТТГ, АТ-ТГ, АТ-ТПО (антитела к пероксидазе тиреоцитов), ТГ, тест поглощения тиреоидных гормонов);

7) репродуктивные гормоны (эстрадиол, неконъюгированный эстрадиол, прогестерон, общий тестостерон, ЛГ, ФСГ, ХГЧ, ХГЧ турбо, пролактин, ДГЭА-SO4, ГСПГ (глобулин связывающий половые гормоны), свободный бета-ХГЧ);

8) инфекционные заболевания (CMV IgG, Rubella IgG, Rubella IgM, Toxoplasma IgG, Toxoplasma IgM, H. Pilory IgG, Anti-HBs, HbsAg, HbsAg подтверждающий, Anti-HBc, Anti-HBc IgM, Lyme IgG (IgG к болезни Лайма));

9) диабет (С-пептид, инсулин);

10) метаболиты костной ткани (паратиреоидный гормон, паратиреоидный гормон турбо, маркер резорбции костей);

11) аллергия (общий IgE, специфические IgE к различным аллергенам)

12) лекарственный мониторинг (теофиллин, дигитоксин, дигоксин, карбамазепин, фенитоин, вальпоривая кислота, фенобарбитал);

13) анемия (В12, фолиевая кислота, ферритин, эритропоэтин);

14) наркотические вещества (кокаин, опиаты, каннабиноиды, метаболиты никотина, амфетамин, метамфетамин);

15) другие анализы (АКТГ, b-2-микроглобулин, С-реактивный белок, альбумин, СТГ, кортизол).

2.5. Иммунограмма: показания к назначению и интерпретация результатов

Показания к исследованию иммунного статуса пациента

1. Подозрение на первичный или вторичный иммунодефицит .
2. Частые вирусные респираторные инфекции с постоянным развитием бактериальных осложнений
3. Рецидивирующие бактериальные инфекции (отиты, синуситы, пневмонии, фурункулез, остеомиелит)
4. Септические состояния
5. Часто рецидивирующие хронические соматические заболевания
6. Длительный субфебрилитет невыясненной этиологии
7. Лимфаденопатия
8. Затяжное или нетипичное течение воспалительных и инфекционных заболеваний, которые плохо поддаются антибиотикотерапии
9. Часто рецидивирующие микозы с затяжным течением, резистентные к противогрибковой терапии
10. Частые рецидивы герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек
11. Аутоиммунные заболевания
12. Аллергические заболевания

13. Подозрение на синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) или ВИЧ – инфицирование

14. Онкологические заболевания

15. Обследование реципиентов до и после трансплантации органов

16. Обследование пациентов перед серьезными оперативными вмешательствами или при осложненном течении послеоперационного периода

17. Обследование пациентов с нарушенной репродуктивной функцией

18. Контроль терапии цитостатиками, иммунодепрессантами и иммуномодуляторами.

Рекомендации при интерпретации

результатов иммунограмм

(Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.):

1. Полноценный клинический анализ иммунограммы может быть проведен лишь в комплексе с оценкой клинической картины заболевания у данного пациента и данных его анамнеза. Делать клинический вывод на основании лишь иммунограммы нельзя, так как одни и те же изменения показателей иммунограммы могут наблюдаться при принципиально разных патологических процессах.

2. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, нежели оценка любого показателя в отдельности. Одинаковые изменения определенного показателя в разные фазы острого воспалительного процесса могут рассматриваться как благоприятный и неблагоприятный признак.

3. Реальную информацию об изменениях иммунограммы дают значительные нарушения показателей в иммунограмме (40-50% от нормы и более). В связи с лабильностью

показателей иммунограммы их незначительные колебания возможны у совершенно здоровых лиц.

4. Клинические данные играют решающую роль, а иммунограмма несет вспомогательное диагностическое и прогностическое значение. Отсутствие сдвигов в иммунограмме при наличии клинической картины патологии требует изучения функции компонентов отдельных звеньев иммунной системы.

5. Анализ иммунограммы в динамике (особенно в сопоставлении с клинической динамикой) более информативен с точки зрения как диагностики, так и прогноза течения заболевания, помогает избежать ошибочного трактования.

6. Диагностическое и прогностическое значение имеют индивидуальные показатели нормы у данного пациента (с учетом возраста и наличия сопутствующих хронических заболеваний, действия вредных факторов, медикаментозной терапии).

7. Первоочередное значение при оценке иммунограммы имеет соотношение показателей иммунограммы, а не их абсолютные значения.

8. При оценке показателей иммунограммы следует учитывать возможность их колебаний, в связи с принятием пищи, физическими нагрузками, ощущением страха, временем суток.

9. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы и клинической картины заболевания (синдром диссоциации) свидетельствует о неблагоприятном развитии процесса.

10. Чем выше антигенность чужеродного фактора и больше зона его проникновения, тем ярче будет воспалительный процесс. Поэтому более выраженными должны быть и

сдвиги в иммунограмме, что будет свидетельствовать в пользу адекватности реакции иммунной системы. Отсутствие указанных изменений в лейко- и иммунограмме – неблагоприятный симптом, который свидетельствует о неадекватности работы иммунной системы.

2.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Иммунологический анамнез: основные положения
2. Клинические и инструментальные методы исследования иммунной системы. Виды диагностических проб
3. Характеристика синдромов иммунных нарушений (дисфункций)
4. Количественные и функциональные иммунологические тесты
5. Современные методы оценки иммунного статуса. Основные определяемые показатели
6. Основные показания для назначения иммунологического обследования

Практические навыки:

1. Уметь собрать иммунологический анамнез
2. Оценить состояние иммунной системы по результатам клинического и инструментального обследования
3. Провести дифференциальную диагностику основных синдромов иммунных дисфункций
4. Знать основные правила трактовки иммунограмм

Тесты:

1. О подозрении на наличие нарушений функционирования иммунной системы не свидетельствуют жалобы на:

- А. Длительную диарею
- В. Боль в мышцах после физической нагрузки
- С. Длительный постинфекционный субфебрилитет
- Д. Стойкую анемию
- Е. Лимфаденопатию

2. О наличии инфекционного синдрома у взрослых может свидетельствовать частота заболеваемости ОРВИ более:

- А. Двух раз в год
- В. Трех раз в год
- С. Четырех раз в год
- Д. Пяти раз в год
- Е. Шести раз в год

3. Какой из синдромов не относится к синдромам иммунных нарушений (дисфункций):

- А. Аутоиммунный
- В. Инфекционный
- С. Лимфопролиферативный
- Д. Гастроинтестинальный
- Е. Аллергический

4. Признаком опухолевой лимфаденопатии является:

- А. Безболезненность при пальпации
- В. Гиперемия кожных покровов над лимфатическими узлами
- С. Подвижность лимфатических узлов

Д. Лимфангоит

Е. Незначительная плотность лимфатических узлов

5. К функциональным иммунологическим тестам первого уровня относится определение:

А. CD3-клеток

В. В-лимфоцитов

С. Фагоцитарного индекса

Д. Иммуноглобулинов

Е. Моноцитов

6. К количественным иммунологическим тестам первого уровня относится определение:

А. Циркулирующих иммунных комплексов

В. CD8-клеток

С. реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ)

Д. реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)

Е. CD22-клеток

7. Оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов позволяет:

А. Спонтанная РБТЛ

В. Спонтанный НСТ-тест

С. РТМЛ

Д. Стимулированная РБТЛ

Е. Активированный НСТ-тест

8. Для дифференциации гемобластозов «золотым стандартом» в оценке количества кроветворных клеток является подсчет клеток:

- A. CD15+
- B. CD21+
- C. CD26+
- D. CD34+HPC
- E. CD56+

9. Какой критерий является показанием для назначения иммунограммы:

- A. Остеопороз
- B. Аутоиммунные заболевания
- C. Рецидивирующие бактериальные инфекции
- D. Длительный субфебрилитет неясной этиологии
- E. Частые рецидивы герпетической инфекции кожи и

слизистых оболочек

10. Какой показатель отражает переваривающую способность фагоцитов:

- A. Фагоцитарный индекс
- B. Фагоцитарный показатель
- C. Показатель завершенности фагоцитоза
- D. НСТ-тест
- E. Количество активных фагоцитов

Тема 3. Иммуитет и инфекционный процесс. СПИД/ВИЧ

3.1. Характер течения и этапы патогенеза инфекционного процесса

Инфекционный процесс – комплекс физиологических и патологических реакций организма хозяина, развившийся в ответ на проникновение патогенных микроорганизмов.

Характер течения инфекционного заболевания определяется вирулентной способностью микроорганизма и состоянием иммунной системы организма хозяина. Патогенные микроорганизмы выделяют ряд факторов, которые способны обеспечить их существование в организме хозяина: ферменты *гиалуронидаза* и *нейраминидаза* обеспечивают проникновение патогена и его распространение в организме; *адгезины* (фимбрии, фибриллы и другие структуры адгезии бактерий или белки капсида вируса) обеспечивают прикрепление к клеткам тканей организма хозяина; *экзо- и эндотоксины* нарушают гомеостаз организма хозяина (снижают способность организма к сопротивлению); *пептидогликаны* (один из основных структурных элементов микробной стенки) в большом количестве чрезмерно активируют иммунокомпетентные клетки → ингибция иммунных реакций; *капсулы и капсулоподобные структуры* микроорганизмов препятствуют их фагоцитозу; *молекулы ингибирующие действие цитокинов*.

Выделяют несколько этапов патогенеза инфекционного процесса (Игнатов П.Е., 2002):

- колонизация и проникновение (прикрепление возбудителя к клеткам- мишеням и проникновение через естественные барьеры);

- защита от реакций иммунитета (комплекс генетически детерминированных механизмов, с помощью которых возбудитель нейтрализует (или подавляет) защитные реакции организма);

- распространение (прорыв региональных лимфоидных барьеров и распространение возбудителя во внутренней среде организма хозяина);

- воспаление (неспецифические реакции воспаления, адаптивные реакции организма (лихорадка, диарея, кашель), реакции адаптивного иммунитета, которые развиваются в ответ на токсины и антигены возбудителя или на собственные поврежденные белки);

- выздоровление или хронизация инфекционной болезни (усиление специфического иммунного ответа и снижение интенсивности (или полное прекращение) неспецифических воспалительных реакций).

3.2. Антибактериальный иммунитет

Обеспечивает защиту организма, путем уничтожения микробных – патогенных и условно-патогенных агентов (рис.3.1). Факторами неспецифической защиты являются естественные биологические барьеры (кожа, слизистые оболочки) и система местной иммунной защиты слизистых оболочек (секреторный IgA, лизоцим, нейтрофилы, тканевые макрофаги и др.)

Основную массу бактерий, которые проникли через естественные барьеры организма в его внутреннюю среду, уничтожают *фагоциты* (путем фагоцитоза, реже внеклеточного и контактного цитолиза) и *система комплемента* (цитоллиз) (рис.3.2). В антибактериальной защите также участвуют *НК – клетки*, особенно при инфицировании внутриклеточными возбудителями.

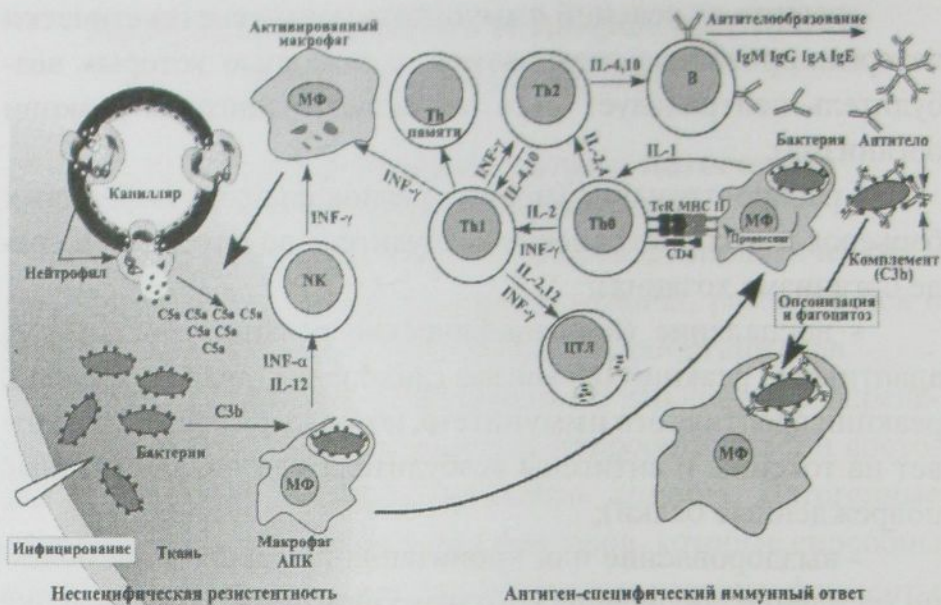


Рис. 3.1. Схема антибактериального иммунного ответа

(источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

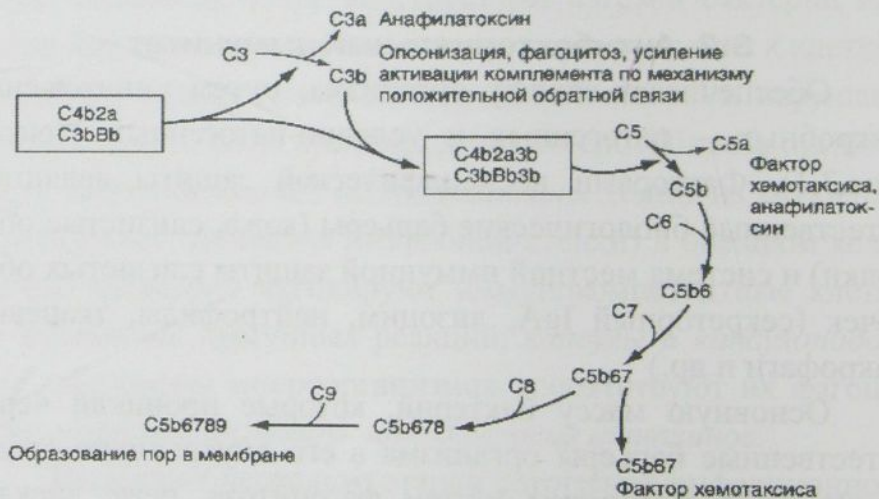


Рис. 3.2. Формирование мембраноатакующего комплекса комплемента.

N. A. Soter, K. F. Austen. Effector systems of inflammation.

In: T. B. Fitzgerald et al. (eds.), Dermatology in General Medicine.

McGraw-Hill Book Company, 1979

(источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/23a.php>)

Нейтрализацию бактерий в организме также обеспечивают *антибактериальные антитела* (рис. 3.3 и 3.4). Антитела вызывают растворение или агглютинацию бактерий. В их присутствии совершается также переход вирулентных форм микробов в невирулентные. Для более точного установления срока инфицирования при повышенном содержании IgM и IgG, проводится тест на определение авидности IgG. *Авидность* - это степень прочности связи антигена и антител. Низкоавидные антитела встречаются при первичной инфекции, высокоавидные антитела - при перенесенной в прошлом инфекции или реинфекции. Основные бактериальные антигены указаны на рис. 3.5.

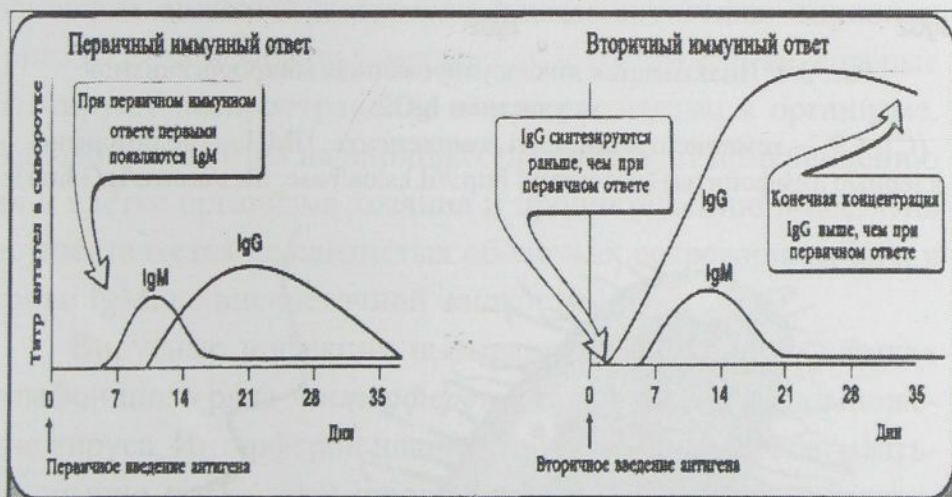


Рис. 3.3. Антителообразование при первичном и вторичном иммунном ответе. (источник: <http://collegemicrob.narod.ru/immunology>)

В защите организма от инфекций с внутриклеточной персистенцией возбудителя важная роль отводится *цитотоксическим Т-лимфоцитам*. Подавлять рост возбудителя внутри клеток организма также может ИНФγ. В борьбе с разными инфекционными возбудителями механизм антибактериального иммунитета различается.

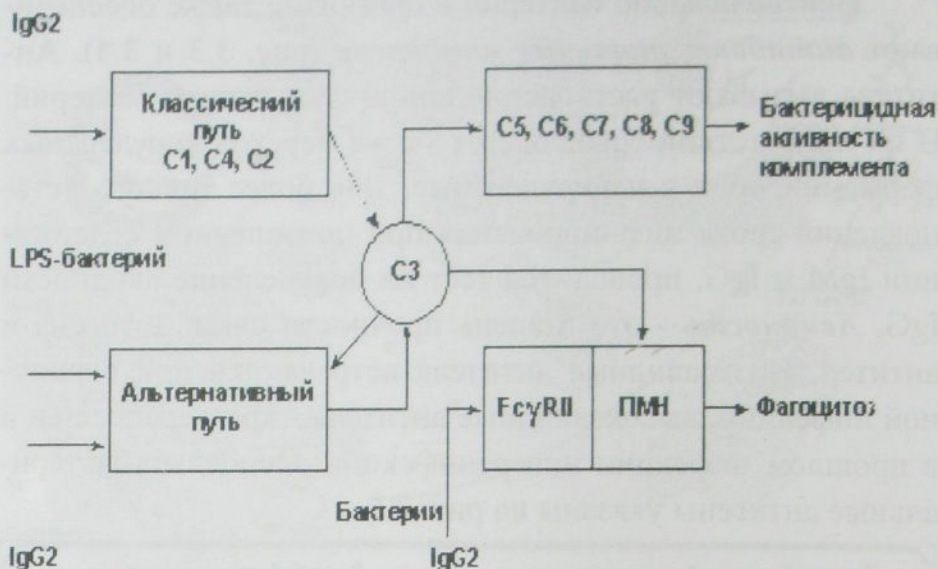


Рис. 3.4. Инактивация инкапсулированных микроорганизмов с участием IgG2.

(C1–C9 — компоненты системы комплемента; ПМН — полиморфно-ядерные лимфоциты) (источник: http://il.ks.ua/base_files/archive/IgG.htm)

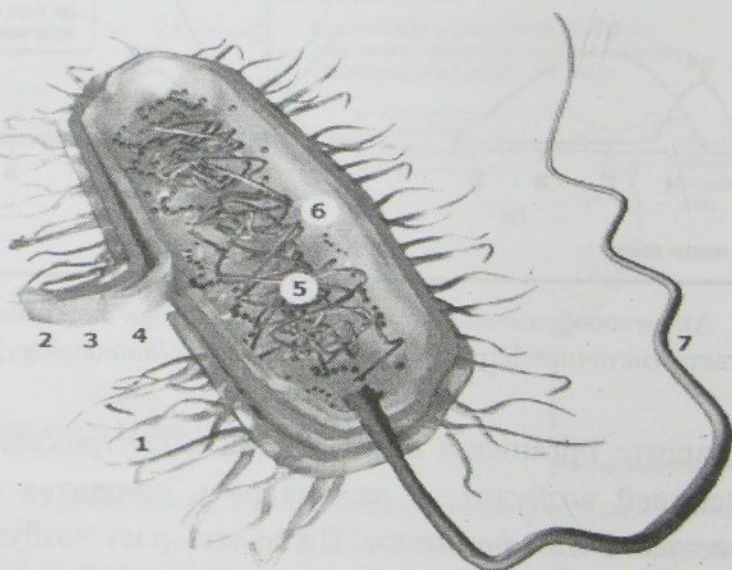


Рис. 3.5. Основные антигены бактерий: О-антиген (3 — клеточная стенка); Н-антиген (7 — жгутик); К-антиген (2 — капсула) (источник: <http://collegemicrob.narod.ru/immunology/antigen.html>)

3.3. Противовирусный иммунитет и защита против многоклеточных паразитов

Противовирусный иммунитет

Обеспечивается рядом механизмов нейтрализации вирусов антителами, фагоцитоза вирусных частиц, подавления размножения вируса в организме и др. (рис. 3.6).

T-киллеры уничтожают зараженные вирусами клетки организма, препятствуя дальнейшему размножению вируса.

Важное значение в процессах противовирусного иммунного ответа играют *противовирусные антитела*, в основном антитела к поверхностным антигенам вирионов (рис. 3.7) или мембраны зараженной вирусом клетки, которые блокируют распространение вирусных частиц в организме. Адсорбция антител на вирионах препятствует прикреплению их к клетке организма хозяина и проникновению в неё. Она осуществляется на слизистых оболочках секреторным IgA, в крови IgM, во внеклеточной жидкости IgG.

Вирусные инфекции вызывают образование в клетках лимфоидного ряда *интерферона*, подавляющего размножение вируса. Интерферон начинает интенсивно вырабатываться обычно на 3-4 день после развития вирусного заболевания. При этом важным фактором усиления его образования является повышение температуры тела выше 38⁰ С.

Комплемент-опосредованный лизис и комплемент-зависимое усиление фагоцитоза вирусных агентов также являются важными механизмами противовирусного иммунного ответа.

Фагоциты также способны уничтожать вирусные агенты, однако согласно современным представлениям, фагоци-

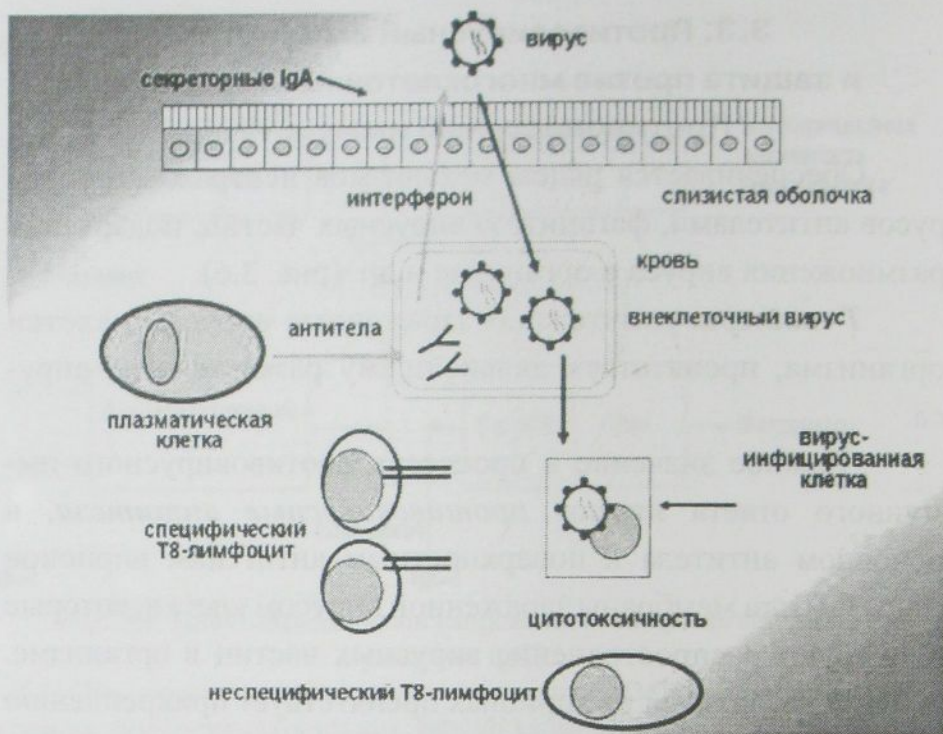


Рис. 3.6. Схема противовирусного иммунного ответа
 (источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

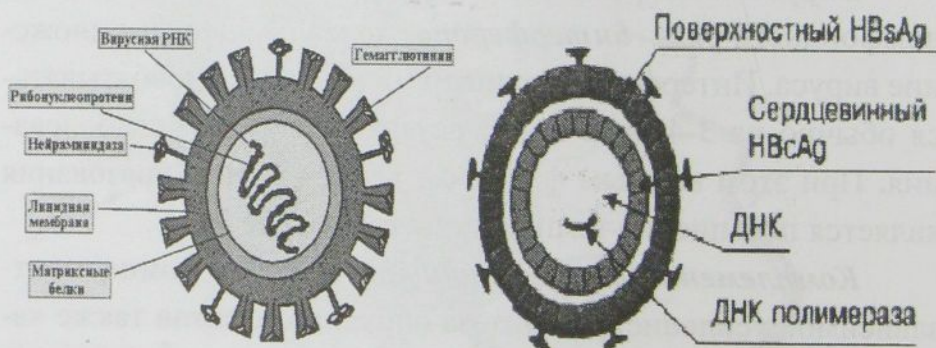


Рис. 3.7. Антигены вирусов гриппа (слева) и гепатита В (справа) поверхностные (V-антигены) и сердцевинные (S-антигены).
 (источник <http://collegemicrob.narod.ru/immunology/antigen.html>)

тоз не является ведущим механизмом защиты организма от вирусных инфекций.

В последние годы активно проводятся исследования по изучению природы и механизмов функционирования внутриклеточных факторов подавления размножения вируса инфицированной клетки.

Защита против многоклеточных паразитов

Её обеспечивают *эозинофилы*, выделяя МВР («главный основной белок»), и *нейтрофилы*, выделяя дефензины в непосредственной близости от паразитов (*внеклеточной цитоллиз*). Лизис паразитарных клеток и их опсонизацию осуществляют *компоненты комплемента* (С3b). *Макрофаги* путем фагоцитоза уничтожают мелких и внутриклеточных паразитов. Секретируемый Т-лимфоцитами *ИНФγ* ингибирует размножение паразитов в ряде соматических клеток (гепатоциты и др.).

В обеспечение защиты от паразитарных инфекций важная роль принадлежит *антителам* классов IgE, IgG и IgA (при гельминтозах), которые адсорбируются на поверхности эозинофилов, макрофагов, NK-клеток, базофилов и тучных клеток. При этом обеспечивается антигенспецифическая, а следовательно и более интенсивная дегрануляция иммунокомпетентных клеток и *контактный цитоллиз пораженных* клеток лейкоцитами, усиливаются механизмы фагоцитоза и «респираторного взрыва» фагоцитов, происходит активация комплемента по классическому пути на поверхности паразита и нейтрализация токсинов, выделяемых гельминтами.

Макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки способны к контактному цитолизу пораженной паразитом клетки. Цитотоксические Т-лимфоциты способны уничтожать клетки, зараженные внутриклеточными паразитами.

Фазы иммунного ответа

(Charles A. Janeway et al., Immunobiology, 1999 с изменениями)

Иммунный ответ	Немедленный (0-4 часа)	Ранний (4-96 часов)	Поздний (после 96 часов)
	неспецифический, врожденный; нет иммунной памяти; нет специфических Т-клеток	неспецифический и специфический; индуцируемый; нет иммунной памяти; нет специфических Т-клеток	специфический; индуцируемый; есть иммунная память; есть специфические Т-клетки
Барьерные функции	кожа, эпителий	местное воспаление (C5a)	секреторный IgA; IgE на тучных клетках
Ответ на внеклеточные патогены	фагоциты; альтернативный путь активации комплемента	Маннан-связывающий лектин; С-реактивный белок; Т-клетки; антитела В-клеток; система комплемента	IgG; IgM; классический путь активации комплемента

<p>Ответ на Внутри-клеточные патогены</p>	<p>макрофаги</p>	<p>активизированные НК-клетки; макрофаги активированные ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, ИЛ-12</p>	<p>Т-клетки активирующие макрофаги с помощью ИНФγ</p>
<p>Ответ на зараженные вирусом клетки</p>	<p>НК-клетки</p>	<p>ФНОα, ФНОβ; НК-клетки активированные ИЛ-12</p>	<p>цитотоксические Т-клетки; ИНФγ</p>

3.4. ВИЧ/СПИД

СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) является конечной стадией инфицирования ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), который вызывает серьезные повреждения иммунной системы. Вирус атакует иммунную систему (CD4-клетки), что приводит к снижению защиты против различных угрожающих жизни инфекций и развитию онкологических заболеваний. Различные микроорганизмы (бактерии, грибы, паразиты и вирусы), которые обычно не вызывают серьезных заболеваний у людей со здоровой иммунной системой смертельно опасны у людей, больных СПИДом.

ВИЧ обнаруживается в слюне, слезах, ткани нервной системы и спинномозговой жидкости, крови, сперме, вагинальной жидкости и грудном молоке. Передается обычно через кровь, сперму, вагинальные выделения и грудное молоко.

Пути передачи:

- через сексуальный контакт (оральный, вагинальный или анальный секс);
- через кровь (переливание крови или совместное использования игл);
- от матери к ребенку (беременная женщина может передать вирус ребенку во время беременности через их общее кровообращение, или кормящая мать может передать его своему ребенку через грудное молоко).

Заражение ВИЧ-инфекцией может протекать бессимптомно или с гриппоподобными симптомами (лихорадка, сыпь, боль в горле и увеличение лимфатических узлов), обычно в первые 2-4 недели после заражения вирусом - **острый ретровирусный синдром**. Инфицированные ВИЧ могут не иметь никаких симптомов в течение 10 и более лет, но могут

передавать инфекцию другим в течение всего бессимптомного периода. Если инфекция не леченная, иммунная система постепенно ослабевает и развивается СПИД. Острая ВИЧ-инфекция прогрессирует со временем (как правило, от нескольких недель до месяцев) от бессимптомной ВИЧ-инфекции до симптоматической ВИЧ-инфекции. Позже, она прогрессирует в СПИД (развернутая стадия ВИЧ-инфекции с количеством CD4-клеток ниже 200 клеток/мм³) Люди со СПИДом имеют повышенную восприимчивость к оппортунистическим инфекциям. Общие симптомы: лихорадка, сыпь, потливость (особенно в ночное время), увеличение лимфатических узлов, слабость, потеря веса.

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, человеку может быть *поставлен диагноз СПИД*, если он является ВИЧ-инфицированным и имеет количество CD4-клеток в крови ниже 200 клеток/мм³, даже при отсутствии оппортунистических инфекций. СПИД также может быть диагностирован, если у пациента развивается одна из оппортунистических инфекций или онкологическое заболевание в сочетании с различным снижением содержания CD4-лимфоцитов:

- сочетание CD4-клеток ниже 350 клеток/мм³ с вирусом простого герпеса, опоясывающего герпеса, саркомы Капоши, неходжинской лимфомы, туберкулеза;

- сочетание CD4-клеток ниже 200 клеток/мм³ с кандидозным эзофагитом, пневмоцистной или грибковой пневмонией;

- сочетание CD4-клеток ниже 100 клеток/мм³ со СПИД-Довским слабоумием, криптококковый менингитом, прогрессирующей мультифокальной лейко-энцефалопатией, токсоплазмозным энцефалитом, синдромом истощения.

- сочетание CD4-клеток ниже 50 клеток/мм³ с цитомегаловирусной инфекцией, туберкулезом.

Лечение. Заключается в высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) – сочетание нескольких антиретровирусных препаратов, которая замедляет прогрессирование заболевания. Лечение также включает в себя профилактические мероприятия и активное лечение оппортунистических инфекций. Антиретровирусная терапия подавляет репликацию вируса ВИЧ в организме. Включает, как правило, не-нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы и два аналога нуклеозида ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин или тенофовир и ламивудин или эмтрицитабин). Комбинации препаратов, которые включают в себя ингибиторы протеазы, используются при неэффективности данных сочетаний.

HAART не излечивает ВИЧ, но очень эффективна на протяжении последних 12 лет. Считается, что если уровни ВИЧ снижаются, а уровень CD4-клеток остается высоким (выше 200 клеток/мм³), прогноз продолжительности жизни может быть значительно улучшен. Однако пациенты получающие HAART, с подавленными уровнями ВИЧ-прежнему остаются источниками инфицирования.

При использовании HAART проводят тщательно наблюдение за пациентом на предмет возможных побочных эффектов. Анализы крови (измерение CD4-клеток и вирусной нагрузки ВИЧ) проводят каждые 3 месяца.

Изучается клиническая эффективность других противовирусных препаратов. Иногда для лечения СПИДа в сочетании с анемией и при выраженной лейкопении используют факторы роста (эритропоэтин и филграстим).

3.5. Критерии лабораторной оценки течения инфекционных воспалительных процессов

Поскольку противoinфекционную защиту организма обеспечивает преимущественно иммунная система, то динамика ее показателей при инфекционном воспалительном процессе является важнейшим критерием состояния пациента, отображает эффективность проводимой терапии и прогноз заболевания. Наиболее существенными показателями инфекционного воспаления являются изменение содержания клеток в крови, сдвиг ядерной формулы нейтрофилов (лейкоцитарной формулы) и увеличение скорости оседания эритроцитов. Для более углубленной характеристики состояния организма, течения и прогноза заболевания используют индексную оценку (соотношение клеток определенных типов).

Изменение содержания иммунокомпетентных клеток в крови

Лейкоцитоз. Является ранним признаком воспалительного заболевания. Повышение содержания лейкоцитов часто на 12-24 часа опережают появление лихорадки. Выраженность лейкоцитоза зависит от патогенности возбудителя, тяжести воспалительного процесса и реактивности организма. Нормальное содержание лейкоцитов или лейкопения при инфекционных заболеваниях, которые обычно сопровождаются лейкоцитозом, являются неблагоприятными признаками, особенно лейкопения с ядерным сдвигом влево в периоде разгара инфекционного заболевания. Лейкоцитоз при инфекциях, которые обычно сопровождаются лейкопенией, свидетельствует о возникновении осложнений. **Лейкопения:** грипп, корь, краснуха, бруцеллез, брюшной тиф, обострение вирусного гепатита.

Нейтрофилез: инфекции вызванные бактериями, грибами, простейшими, риккетсиями, некоторыми вирусами, спирохетами. Нейтрофилез, особенно при ядерном сдвиге влево, на фоне нормального содержания лейкоцитов или лейкопении является признаком тяжелого процесса. **Нейтронения:** грипп, ветряная оспа, корь, краснуха, вирусный гепатит В, брюшной тиф, малярия, паратиф, туляремия, бруцеллез, туберкулез. Нейтронения часто наблюдается при тяжелом течении воспалительного процесса.

Эозинофилия: паразитарные, глистные и протозойные инвазии (лямблиоз, эхинококкоз, аскаридоз, трихинеллез, стронгилоидоз, описторхоз, токсокароз и.т.д.); острый период некоторых инфекционных заболеваний (скарлатина, ветряная оспа, туберкулез, инфекционный мононуклеоз, гонорея). **Эозинопения:** начальная фаза воспалительного процесса; тяжелые гнойные инфекции. Эозинопения в сочетании с лейкопенией свидетельствует о низкой сопротивляемости организма. Эозинопения в послеоперационном периоде характерна для пациентов в тяжелом состоянии.

Базофилия: ветряная оспа (иногда).

Лимфоцитоз: инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, коклюш, респираторные вирусные инфекции, токсоплазмоз, герпес, краснуха, ВИЧ-инфекция. **Лимфопения:** острый период инфекционного воспаления; миллиарный туберкулез; СПИД. Лимфопения при туберкулезе считается неблагоприятным признаком.

Моноцитоз: инфекции (вирусной, грибковой, протозойной и риккетсиозной этиологии), а также период реконвалесценции после острых инфекций; туберкулез; сифилис;

бруцеллез. Моноцитоз при туберкулезе свидетельствует об активном распространении процесса. Для оценки течения туберкулеза используют соотношение моноциты/лимфоциты (в норме 0,3-1,0), которое в активную фазу болезни может превышать 1,0, а при выздоровлении снижается. **Моноцитопения:** пиогенные инфекции.

Ядерный сдвиг лейкоцитарной формулы - изменение нормального процентного соотношения лейкоцитов нейтрофильного ряда: сегментоядерных, палочкоядерных; метамиелоцитов (юных); миелоцитов; промиелоцитов; миелобластов. В зависимости от направленности сдвига различают сдвиги лейкоцитарной формулы влево (при увеличении числа молодых и незрелых форм нейтрофилов) и вправо (при увеличении в основном за счет количества сегментоядерных нейтрофилов).

Сдвиг лейкоцитарной формулы влево отмечается при острых инфекционных заболеваниях и воспалительных процессах. Однако также характерен для: ацидоза и коматозных состояний; интоксикаций; физического перенапряжения; начальной стадии хронического миелолейкоза; метастазов злокачественных новообразований; миелопролиферативных заболеваний (хронический миелолейкоз, эритремия, миелофиброз; острые лейкозы).

Различают **регенеративный и дегенеративный типы** сдвига лейкоцитарной формулы влево.

Для **регенеративного сдвига** характерно увеличение количества палочкоядерных и юных нейтрофилов на фоне лейкоцитоза, что обычно наблюдается при инфекционных и воспалительных заболеваниях. Выделяют также **лейкемоидные реакции** (появление в крови кроме метамиелоцитов

миелоцитов, промиелоцитов и иногда миелобластов, как правило, на фоне резко выраженного лейкоцитоза). Лейкемоидные реакции могут наблюдаться при: тяжелом течение инфекционного процесса (сепсис, перитонит, бактериальная пневмония и др.) на фоне высокого уровня сопротивляемости организма; туберкулезе; истощении миелоидного ростка костного мозга (после длительного выраженного лейкоцитоза); остром гемолизе; злокачественных опухолях, особенно с метастазами в костный мозг.

Дегенеративный сдвиг характеризуется увеличением (различной степени выраженности) содержания палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов обычно при снижении числа сегментоядерных нейтрофилов на фоне признаков дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра клеток, что свидетельствует об угнетении кроветворения. Отмечается при тяжелых инфекционных заболеваниях и гнойно-септических процессах, которые протекают с выраженной интоксикацией. Может сопровождаться лейкоцитозом (сальмонеллез; дизентерия; перитонит; уремическая и диабетическая кома) или лейкопенией (вирусные инфекции; тифопаратифозные заболевания).

Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо (когда среди нейтрофилов преобладают зрелые формы с 5-6 сегментами, вместо трех, индекс сдвига менее 0,04) при инфекционных заболеваниях, как правило, отмечается при благоприятном течение заболевания. В тоже время, может отмечаться и у здоровых людей (около 20%), а также при: мегалобластной анемии; болезнях почек и печени; состоянии после переливания крови; лучевой болезни; полицитемии; В12-дефицитной анемии.

Неспецифическим показателем воспалительного процесса является **скорость оседания эритроцитов (СОЭ, ESR)** – показатель скорости разделения крови на слои за 1 час: верхний прозрачный (плазма крови) – оценивается в мм; нижний (осевшие эритроциты и другие клетки крови). Величина СОЭ зависит от электростатического заряда эритроцитов, который уменьшается из-за адсорбции на их поверхности белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, альфа-1-антитрипсин и др.), что приводит к «склеиванию» эритроцитов и ускоренному оседанию.

Повышение СОЭ: воспалительные и инфекционные заболевания; интоксикации; травмы; состояние после операционных вмешательств; анемии; злокачественные новообразования; заболевания почек (нефротический синдром); прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, эстрогены); беременность, менструация, послеродовой период.

Снижение СОЭ: серповидноклеточная анемия, сфероцитоз; эритремия; симптоматические эритроцитозы. Увеличение СОЭ при острых воспалительных и инфекционных заболеваниях регистрируется позднее, чем лейкоцитоз (чаще через сутки).

Индексная оценка состояния организма

и течения инфекционного воспалительного процесса

Индекс нагрузки (ИН) (Лебедев К.А. и др., 1987) (индекс нагрузочных тестов розеткообразования – *соотношение E-РОЛ/Е-РОН*) - отражает напряженность функционирования иммунной системы (особенно показан при обследовании с целью выявления хронического процесса в стадии ремиссии заболевания). Степень снижения при остром воспалительном процессе зависит от силы воспалительного процесса и сопротивляемости организма (в очень тяжелых случаях

при развитии декомпенсации работы иммунной системы ИН может ↑ на стадии развернутых клинических проявлений). У больных хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии часто <2. В периоде обострения хронического заболевания: при хорошей сопротивляемости организма остается на том же уровне; при сниженной эффективности работы иммунной системы ИН↑. Значения у здоровых людей: дети младшего возраста – 70% (1,6-2,3); 90% (1,5-2,5); взрослые среднего возраста – 70% (2,0 -2,6); 90% (1,9-3,0); 95% (1,7-3,5%); 95% (1,4-2,9); старше 70 лет – 70% (2,0-3,2); 90% (2,1-3,5); 95% (2,2-4,0).

Индекс сдвига нейтрофилов (ИС) (Г. Д. Даштаянц, 1982) (отношение всех несегментированных форм нейтрофилов к сегментированным) – критерий тяжести течения острого инфекционного заболевания и прогноза его исхода. Рассчитывается по формуле:

$$\text{индекс сдвига нейтрофилов} = (M + Y + P) / C,$$

в которой М - количество миелоцитов, Ю - количество юных нейтрофилов, П - количество палочкоядерных нейтрофилов, С - количество сегментоядерных нейтрофилов.

В норме составляет 0,05-0,08. Тяжесть степени заболевания по индексу сдвига: тяжелая степень - индекс от 1,0 и выше; средней степени - индекс 0,3-1,0; легкая степень - индекс не более 0,3.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) который отражает остроту воспаления в организме и реакцию на эндогенную интоксикацию, и рассчитывается по формуле Я. Я. Кальф-Калифа (1941):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \times \text{миелоциты} + 3 \times \text{юные} + 2 \times \text{палочкоядер.} + \text{сегментоядер.}) (\text{плазмоциты} + 1)}{\text{-----} (\text{моноциты} + \text{лимфоциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

Нормальные значения ЛИИ - 0,5 – 1,5. При вирусной инфекции ЛИИ за счет лимфоцитоза снижается, а при воспалительных процессах иной этиологии – повышается. Повышение ЛИИ происходит за счет снижения лимфоцитов и эозинофилов и увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов и плазматических клеток. Повышение ЛИИ до 4 - 9 свидетельствует о значительной эндогенной интоксикации. Высокий лейкоцитоз и повышение ЛИИ до 10-20 и более служит признаком септического шока. Лейкопения с высоким ЛИИ является плохим прогностическим признаком. При неотложных состояниях индекс можно использовать в 1-2 сутки заболевания.

Динамика иммунограммы при нормальном развитии воспалительного процесса (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 2002, в сокращенном варианте):

Инкубационный период: часто ↓ процентного содержания Т-лимфоцитов

Продромальный период: ↓ относительного содержания эозинофилов; ↓ абсолютного и относительного количества базофилов; ↓ относительного количества Т-лимфоцитов; ↑ содержания 0-клеток; существенное ↓ индекса нагрузки.

Начальные проявления клинической картины заболевания: лейкоцитоз; относительный нейтрофилез; сдвиг ядерной формулы нейтрофилов влево; дальнейшее ↓ числа эозинофилов и Т-лимфоцитов и ↑ 0-клеток; некоторое повышение относительного содержания Т-хелперов за счет ↓ Т-цитотоксических лимфоцитов (коррелирует с тяжестью процесса); ↑ фагоцитарной активности нейтрофилов; наиболее низкие значения индекса нагрузки.

Развернутая клиническая картина заболевания: лейкоцитоз; ↑ количества моноцитов (в середине стадии или на

5-7-е сутки с начала клинических проявлений); ближе к концу стадии относительное количество нейтрофилов нормализуется (или ↓), ↑ относительного содержания лимфоцитов; сдвиг ядерной формулы нейтрофилов сохраняется (или ↑); в начале или середине стадии ↑ СОЭ); ↑ фагоцитарная активность нейтрофилов (важнейший критерий благоприятно развивающегося воспалительного процесса).

Кризис заболевания с последующим регрессом клинических проявлений: нормализация относительного содержания эозинофилов (ранний благоприятный признак); ↑ относительного количества В-лимфоцитов; ↑ числа Т-цитотоксических лимфоцитов по отношению к Т-хелперам; нормализация Т-лимфоцитов и 0-клеток; ↓ количества лейкоцитов; нормализуется сдвиг ядерной формулы нейтрофилов; сохраняется повышенное СОЭ; начинает ↑ индекс нагрузки.

Реконвалесценция: сниженное количество Т-лимфоцитов и повышенное содержание 0-клеток (критерий незаконченности процесса); повышенный уровень В-лимфоцитов; ↓ СОЭ; постоянная тенденция к ↑ индекса нагрузки.

3.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Факторы, выделяемые патогенными микроорганизмами в организме хозяина: виды и характеристика их воздействия на функционирование макроорганизма.
2. Этапы патогенеза инфекционного процесса. Факторы антибактериальной иммунной защиты организма.

3. Противовирусный иммунный ответ.
4. Механизмы защиты организма от многоклеточных паразитов.
5. Основные лабораторные показатели, характеризующие течение инфекционного воспалительного процесса.
6. Динамика иммунограммы при нормальном течении воспалительного процесса.
7. Типы ядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево: характеристика и причины.

Практические навыки:

1. Трактовка изменения содержания гранулоцитов и агранулоцитов при инфекционном воспалительном процессе. Дифференциальная диагностика с другими патологическими состояниями.

2. Оценка выраженности ядерного сдвига лейкоцитарной формулы при инфекционном воспалительном процессе. Дифференциальная диагностика с другими патологическими состояниями.

3. Оценка скорости оседания эритроцитов при инфекционном воспалительном процессе.

4. Индексная оценка состояния организма и течения инфекционного заболевания: виды основных индексов, их расчет и интерпретация изменений.

Тесты:

1. Адгезины, выделяемые патогенными микроорганизмами обеспечивают:

А. Проникновение через защитные барьеры макроорганизма

- В. Адгезию эритроцитов
- С. Угнетение выработки специфических антител
- Д. Прикрепление патогенов к клеткам тканей макроорганизма

Е. Ингибицию защитных иммунных реакций

2. Специфическую иммунную защиту против патогенных микроорганизмов обеспечивают:

- А. Система комплемента
- В. Макрофаги
- С. Натуральные киллеры
- Д. Иммуноглобулины классов Е и А
- Е. Иммуноглобулины классов М и G

3. Уничтожают зараженные вирусом клетки организма, препятствуя его дальнейшему размножению:

- А. В-лимфоциты
- В. Тканевые макрофаги
- С. Т-киллеры
- Д. Компоненты системы комплемента
- Е. Т - хелперы

4. Защиту организма от паразитарных инфекции преимущественно обеспечивают:

- А. Базофилы
- В. Эозинофилы
- С. Т - хелперы 2 типа
- Д. В - лимфоциты
- Е. Моноциты

5. Наличие лейкоцитоза обычно характерно для:

- А. Кори
- В. Краснухи
- С. Менигококковой инфекции
- Д. Бруцеллеза
- Е. Брюшного тифа

6. Наличие в общеклиническом анализе крови лейкопении в сочетании с эозинопенией является признаком:

- А. Разгара течения заболевания
- В. Начала реконвалесценции
- С. Не имеющим существенного значения
- Д. Высокой сопротивляемости организма патогену
- Е. Низкой сопротивляемости организма патогену

7. Нейтрофилез с выраженным ядерным сдвигом влево на фоне лейкопении при инфекционном воспалительном процессе является признаком:

- А. Быстрого выздоровления
- В. Развития осложнений
- С. Адекватности проводимой терапии
- Д. Тяжелого течения заболевания
- Е. Благоприятного прогноза

8. Для пациентов с коклюшем характерно наличие:

- А. Эозинофилии
- В. Лимфоцитоза
- С. Базофилии
- Д. Моноцитоза
- Е. Нейтрофилеза

9. Какой показатель общеклинического анализа крови у пациента с наличием бактериального воспалительного процесса, изменяется позже других на протяжении заболевания:

- A. Количество лейкоцитов
- B. Количество нейтрофилов
- C. Количество лимфоцитов
- D. Количество палочкоядерных нейтрофилов
- E. Скорость оседания эритроцитов

10. Нормализация содержания каких клеток у пациента с активным воспалительным процессом является ранним благоприятным признаком:

- A. Базофилов
- B. Эозинофилов
- C. Нейтрофилов
- D. Лимфоцитов
- E. Моноцитов

Тема 4. **Врожденные иммунодефицитные состояния**

4.1. Определение - иммунодефицитное состояние

Иммунодефицитное состояние (иммунодефицит) – нарушение функционирования иммунной системы, в виде стойкого уменьшения количественных или функциональных иммунологических показателей и снижения сопротивляемости организма инфекционным агентам.

Все иммунодефицитные состояния делятся на две большие группы:

- первичный (врожденный, наследственно обусловленный, генетически обусловленный) иммунодефицит
- вторичный (приобретенный) иммунодефицит

4.2. Классификации врожденных иммунодефицитных состояний

Наследственно обусловленное иммунодефицитное состояние возникает в результате генетически детерминированных дефектов созревания и дифференцировки клеток или секреции гуморальных факторов иммунной системы. Различия в клинической тяжести разных синдромов определяется уровнем возникновения дефекта (рис. 4.1).

В настоящее время **идентифицировано около 80 врожденных иммунодефицитов.**

Классификация форм первичной специфической иммунологической недостаточности (ВОЗ, 1980):

1. Тяжелые комбинированные иммунодефициты: а) ретикулярная дисгенезия; б) «швейцарский тип»; в) недостаточность аденазиндезаминазы (АДА); г) тяжелые комбинированные иммунодефициты с В-лимфоцитами.

2. Гипоплазия тимуса (синдром Ди-Джорджи).
3. Недостаточность пурииннуклеотидфосфорилазы.
4. Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар).
5. Иммунодефицит с тимомой.
6. Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона).
7. Недостаточность транскобаламина II.
8. Избирательная недостаточность Ig A.
9. Изолированная недостаточность других классов Ig.
10. Недостаточность секреторного компонента молекулы Ig A.
11. Недостаточность Ig с повышением уровня Ig M.
12. Недостаточность Ig с выработкой Ig M и без В-гамма и В-альфа клеток.

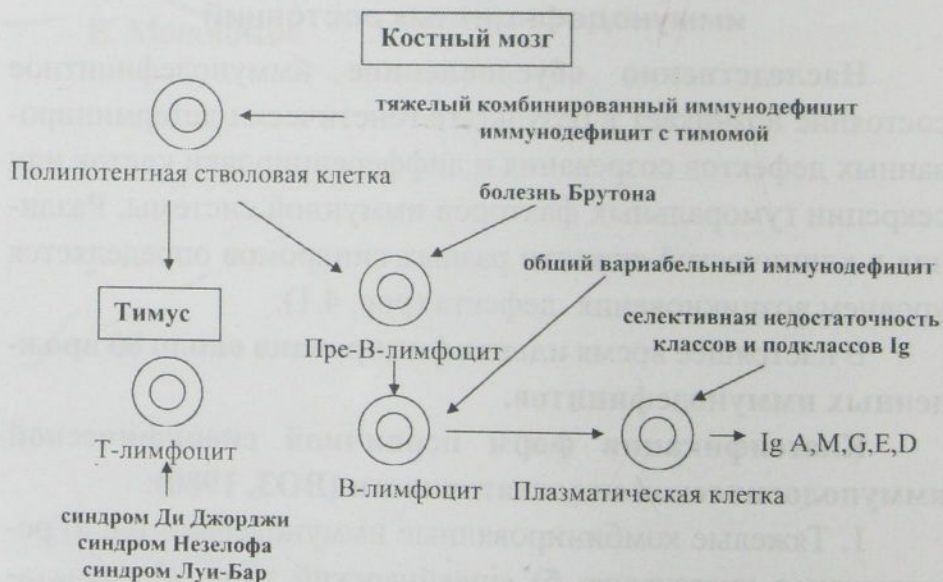


Рис. 4.1. Уровни возникновения дефекта при первичных иммунодефицитных состояниях

13. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей.
14. Недостаточность антител с нормальным или повышенным уровнем иммуноглобулинов в крови.
15. Недостаточность каппа-цепей.
16. Синдром Вискотта-Олдрича.
17. Вариабельные формы иммунологической недостаточности (общие и не классифицированные): а) преимущественно недостаточность Ig; б) преимущественно недостаточность Т-клеток.

Классификация первичных иммунодефицитных состояний по нарушению функции звеньев иммунной системы (5 групп):

1. Недостаточность гуморального В-клеточного звена иммунитета;
2. Недостаточность Т-клеточного звена;
3. Дефицит функций фагоцитов;
4. Дефицит компонентов комплемента;
5. Комбинированные иммунодефицитные состояния (недостаточность нескольких звеньев иммунологической реактивности).

Основные виды В-клеточной недостаточности: X – сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона); селективная (избирательная) недостаточность IgA; недостаточность подклассов IgG, иммунодефицит с гиперпродукцией IgM; общий вариабельный иммунодефицит; транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста; болезнь Гедона-Шейдегера; синдром Блюма.

Основные виды Т-клеточной недостаточности: дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы (апластическая анемия Дайемонда-Блекфана); врожденная аплазия тимуса (синдром

Ди Джорджи); алимфоцитоз (синдром Незелофа); метафизарная дисплазия Кьюсика; хронический слизисто-кожный кандидоз.

Дефицит функций фагоцитов: хронический гранулематоз; постоянная наследственная нейтропения; периодическая нейтропения; недостаточность адгезии лейкоцитов (синдром «ленивых лейкоцитов»); синдром Чедиака-Хигаси (Чедиака-Стейнбринка-Хигаси); циклическая нейтропения; персистирующая нейтропения; синдром Швахмана; дефицит миелопероксидазы; синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба).

Дефицит компонентов комплемента клинически проявляется в виде ночной гемоглинурии, ангиоэдемы (врожденный ангионевротический отёк) – сосудистый отек (дефицит С1-ингибитора), высокой заболеваемости системной красной волчанкой (дефицит компонентов С1g, С1r, С1s, С4, С2), сниженной резистентностью по отношению к нейссериям (дефицит компонентов С5, С6, С7, С8, фактора D и пропердина), возбудителям гнойных инфекционных заболеваний (дефицит компонента С3, фактора В или I).

Основные виды комбинированных иммунодефицитов: тяжелый комбинированный иммунодефицит (ретикулярная дисгенезия; лимфоцитоз (швейцарский тип)); недостаточность аденазиндезаминазы; тяжелые комбинированные иммунодефициты с В-лимфоцитами); синдром Вискотта-Олдрича; иммунодефицит с тимомой (синдром Гуда); атаксия и телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар).

Первичные иммунодефициты
(Charles A. Janeway et al., Immunobiology, 1999)

Синдром дефицита	Особенность нарушений	Иммунный дефект	Восприимчивость
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	дефицит АДА	отсутствие Т- или В-клеток	общая
	дефицит ПНФ	отсутствие Т- или В-клеток	общая
	Х-связанные, дефицит цепи γ_c	отсутствие Т-клеток	общая
	аутосомальные, дефект восстановления ДНК	отсутствие Т- или В-клеток	общая
Синдром Ди Джорджи	аплазия тимуса	переменное число Т- и В-клеток	общая
дефицит МНС I класса	мутации ТАР	отсутствие CD8-клеток	к вирусам
дефицит МНС II класса	недостаточная экспрессия молекул МНС II класса	отсутствие CD4-клеток	общая

синдром Вискотта-Олдрича	X-связанные, дефект WASP гена	дефект полисахаридов антител	к инкапсулированным внутри-клеточным бактериям
общий варибельный иммунодефицит	неизвестны; MHC-связанные	дефект продукции антител	к внеклеточным бактериям
X-связанная агаммаглобулинемия	потеря V κ тирозинкиназы	отсутствие В-клеток	к внеклеточным бактериям, вирусам
X-связанный гипер-IgM синдром	дефект CD40 лиганда	отсутствие изогиа переключения	к внеклеточным бактериям
избирательный IgA и / или дефицит IgG	неизвестны; MHC-связанные	отсутствие синтеза IgA	к респираторным инфекциям
дефициты фагоцитоза	много различных	утрата фагоцитарной функции	к внеклеточным бактериям и грибам
дефициты комплемента	много различных	потеря определенных компонентов комплемента	к внеклеточным бактериям, особенно к <i>Neisseria</i> spp.
дефект NK-клеток	неизвестны	потеря функции натуральных киллеров	к вирусам герпеса

3. measured results qualitatively and quantitatively	4.1.1. system	4.1.2. system response	4.1.3. system response
open response	rise time	rise time	rise time
step response	settling time	settling time	settling time
impulse response	bandwidth	bandwidth	bandwidth

4.3. Критерии диагностики врожденных иммунодефицитных состояний

Настораживающие признаки первичного иммунодефицита у детей и взрослых подробно сформулированы в *открытом письме ученых - иммунологов к медицинским работникам России* (источник - сайт Благотворительного фонда помощи детям с нарушениями иммунитета «Подсолнух» fond@fondpodsolnuh.ru):

«Настораживающие признаки первичного иммунодефицита у детей:

1. Положительные данные о наследственном анамнезе по ПИД.
2. Восемь или более гнойных отитов в течение года.
3. Два или более тяжелых синусита в течение года.
4. Две или более пневмонии в течение года.
5. Антибактериальная терапия, проводимая более 2 месяцев, без эффекта.
6. Осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит).
7. Нарушения переваривания в период грудного возраста, с или без хронических поносов.
8. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей.
9. Две или более генерализованные инфекции (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис).
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых у детей старше 1 года жизни.
11. Хроническая реакция трансплантат-против-хозяина (например: неясные эритемы у детей грудного возраста).

12. Рецидивирующая системная инфекция, вызванная атипичными микобактериями (не только однократные шейные лимфадениты).

Настораживающие признаки

первичных иммунодефицитов у взрослых:

1. Частые гнойные отиты (не менее 3-4 раз в течение одного года).
2. Частые синуситы, протекающие в тяжелой форме.
3. Тяжелое течение бронхо-легочной патологии с частыми рецидивами.
4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
5. Необходимость в длительной иногда внутривенной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев и дольше).
6. Перенесенные не менее 2 раз глубокие инфекции, такие как менингит, остеомиелит, сепсис.
7. Атипичное течение гематологических заболеваний.
8. Атипичное течение аутоиммунных заболеваний.
9. Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.
10. Рецидивирующие оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.)
11. Повторные диареи.
12. Наличие у родственников первичных иммунодефицитов, ранних смертей от тяжелых инфекций или одного из вышеперечисленных симптомов.»

4.4. Диагностика и лечение отдельных врожденных иммунодефицитов

Селективный (избирательный) дефицит IgA - самый распространенный вид первичного иммунодефицита (отсутствие или низкий уровень в крови IgA) – примерно у 1 из 500 – 700 людей европейского происхождения. Может наследоваться и по доминантному и по рецессивному типу. **Клиника:** частые бронхиты; хроническая диарея; рецидивирующие инфекции полости рта; конъюнктивит; отиты; пневмонии; синуситы; инфекции кожи; бронхоэктазы; бронхиальная астма. **Диагностика:** генетические исследования; наличие отягощенного семейного анамнеза - дефицит IgA; определение уровней IgA, IgG, IgM, подклассов IgG в крови. **Лечение:** специального лечения не требует (дебатируется вопрос об эффективности препаратов иммуноглобулинов). У некоторых больных без лечения постепенно формируются нормальные уровни IgA. Инфекционные заболевания требуют назначения антибиотиков. Рекомендован прием: эхинацеи; препаратов цинка; пробиотиков; витаминов А, В₆, Е.

Транзиторная гипогаммоглобулинемия детского возраста – после 6 месяцев уровни IgG и IgA в крови остаются низкими. Временный дефицит, который обычно исчезает в возрасте 2-4 лет, в редких случаях сохраняется до 6 лет. **Клиника:** рецидивирующие отиты; бронхиты; синуситы; бактериальные инфекции (пневмония, инфекции кожи, менингит). **Диагностика:** определение уровней IgG и IgA в крови. **Лечение:** специальной терапии обычно не проводят (дебатируется вопрос об эффективности препаратов иммуноглобулинов). Инфекционные заболевания требуют назначения антибиотиков. Рекомендован прием: пробиотиков; прополиса.

Болезнь Брутона (X – сцепленная агаммаглобулинемия) – мутации в гене, кодирующем тирозинкиназу – фермента необходимого для созревания В-лимфоцитов и расположенном в Хq21.3-22. Болеют мужчины. **Клиника:** тяжелые угрожаемые жизни непрерывно рецидивирующие бактериальные инфекции (кожи, отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии, остеомиелиты и др.), начиная с 3-9 месяцев; задержка роста; маленькие миндалины; прогрессирующая неврологическая симптоматика (напоминает дерматомиозит); высокий риск анемии, заболеваний почек. **Диагностика:** генетические исследования; семейный анамнез; низкие уровни Ig в крови. **Лечение:** препараты иммуноглобулинов, особенно IgG; антибиотики; пересадка костного мозга.

Синдром Ди Джорджи – наследственное заболевание с отсутствием части ДНК на 22 хромосоме (22q11.2 синдром отсутствия). **Клиника:** гипокальциемия (недоразвитие паращитовидных желез); врожденные аномалии строения неба и ушных раковин; врожденные пороки сердца (особенно крупных сосудов, выходящих из сердца); может быть типичное строение лица (маленькая челюсть, маленькие уши с неправильными сгибами, необычный разрез глаз, маленький рот, нос картошкой и квадратным кончиком); гипотония; сниженная обучаемость; низкий рост; высокий риск развития в детстве шизофрении и аутоиммунных заболеваний (гемолитическая анемия, ювенильный ревматоидный артрит); склонность к инфекционным заболеваниям (редко опасным для жизни). **Диагностика:** возможен дородовой диагноз при наличииотягощенной наследственности или отклонений на УЗИ; генетические исследования. **Лечение:** зависит от выраженности нарушений. Кардиохирургиче-

ские операции. Введение препаратов кальция и паратгормона. Пересадка тимуса.

Синдром Чедиака-Хигаси – наследуется по аутосомно-рецессивному типу. *Клиника*: альбинизм кожи и волос; необъяснимые приступы лихорадки; рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции с высокой лихорадкой; светобоязнь. *Диагностика*: генетические исследования; тромбоцитопения; нейтропения; лимфогистиоцитарная пролиферация в печени, селезенке и костном мозге. *Лечение*: пересадка костного мозга; антибиотикотерапия инфекционных заболеваний.

Ангиоэдема (врожденный ангионевротический отек) - наследуется по аутосомно-доминантному типу. *Клиника*: отеки подкожных тканей (лица - но не периорбитальные или периоральные; головы, конечностей, ягодиц, передней брюшной стенки, гениталий - длительностью 2-5 дней); отеки слизистой оболочки – органов брюшной полости (абдоминальные боли) и гортани (длительностью 2-3 суток). Для отеков характерно отсутствие признаков воспаления. *Диагностика*: генетические исследования; семейный и индивидуальный анамнез; снижение содержания C1 – ингибитора, иногда C2 и C4 – компонентов. *Лечение*: введение плазменного C1-ингибитора (рекомбинантный C1-ИНГ) и свежзамороженной плазмы; препараты андрогенов (даназол, оксиметалон); ε – аминокaproновая кислота.

Синдром Луи-Бар – аутосомно-рецессивное заболевание с недоразвитием тимуса. *Клиника*: прогрессирующая мозжечковая атаксия с раннего детства; прогрессирующая телангиэктазия конъюнктивы и области лица; особенность глазных движений (по типу офтальмоплегии); постепенное

формирование видимых расширений периферических сосудов; рецидивирующие инфекции бронхо-легочной системы с формированием бронхоэктазов; задержка полового созревания; высокий риск развития лимфом. *Диагностика*: генетические исследования; УЗИ – тимуса; определение показателей Т-клеточного иммунитета и уровня IgA в крови (отсутствует или снижен у 70%). *Лечение*: иммуноглобулин (при наличии показаний); ЛФК; логопедия; витаминотерапия в высоких дозах.

Синдром Вискотта – Олдрича - вызван дефектом (мутацией) гена, который расположен на коротком плече X хромосом (Xp11.22-p11.23) и кодирует Белок Синдрома Вискотта – Олдрича – компонент лимфоцитов и тромбоцитов. Болеют мужчины. *Клиника*: частые вирусные и бактериальные инфекции (отиты, пневмонии, менингит); экзема; тромбоцитопения; склонность к кровотечениям; высокий риск возникновения лейкемии или лимфомы. Иногда отмечается анемия и спленомегалия. *Диагностика*: определение в крови Белка Синдрома Вискотта – Олдрича; тромбоцитопения; низкие уровни Ig в крови. *Лечение*: препараты иммуноглобулинов; пересадка костного мозга; иногда спленэктомия. Назначение антибиотиков при инфекциях. При кровотечениях переливание тромбоцитов.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ретиккулярная дисгенезия; «швейцарский тип»; недостаточность аденазиндезаминазы; тяжелые комбинированные иммунодефициты с В-лимфоцитами) - генетически детерминированные заболевания, с серьезными клеточными дефектами. Частота встречаемости – 1:20000 – 1:50000. *Клиника*: хроническая диарея; рецидивирующий кандидоз

ротоглотки и кожи; рецидивирующие плохо поддающиеся лечению пневмонии; истощение и задержка физического развития; лимфатические узлы маленькие (либо отсутствуют); миндалины не обнаруживаются; отсутствие тимуса. *Лечение*: пересадка тимуса; препараты иммуноглобулинов.

4.5. Принципы лечения врожденных иммунодефицитов

- 1) заместительная терапия препаратами тимических гормонов (синтетические аналоги) и иммуноглобулинов;
- 2) терапия колониестимулирующими факторами (синтетическими аналогами) и миелопидами;
- 3) пересадка костного мозга и фетального тимуса;
- 4) лечение сопутствующих инфекционных заболеваний.

4.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Классификации иммунодефицитных состояний.
2. Первичные иммунодефицитные состояния с нарушениями в гуморальном (В-клеточном) звене: основные синдромы, особенности клинического течения, диагностика, принципы терапии.
3. Первичные иммунодефицитные состояния с нарушениями в Т-клеточном звене: основные синдромы, особенности клинического течения, диагностика, принципы терапии.
4. Комбинированные первичные иммунодефицитные состояния: основные синдромы, особенности клинического течения, диагностика, принципы терапии.

5. Первичные иммунодефицитные состояния с дефицитом функций фагоцитов: основные синдромы, особенности клинического течения, диагностика, принципы терапии.

6. Первичные иммунодефицитные состояния с недостаточность системы комплемента: особенности клинического течения, диагностика, принципы терапии.

Практические навыки:

1. Провести сбор анамнеза и осмотр пациентов с подозрением на наличие первичных иммунодефицитных состояний.

2. Избирательный дефицит IgA (особенности клинического течения, диагностика, принципы лечения).

3. Вариабельная гипогаммаглобулинемия (особенности клинического течения, диагностика, принципы лечения).

4. Синдром Вискотта-Олдрича (особенности клинического течения, диагностика, принципы лечения).

5. Синдром Ди Джорджи (особенности клинического течения, диагностика, принципы лечения).

6. Синдром Луи-Бар (особенности клинического течения, диагностика, принципы лечения).

7. Болезнь Брутона (особенности клинического течения, диагностика, принципы лечения).

Тесты:

1. Настораживающим признаком первичного иммунодефицита у детей является неэффективность антибактериальной терапии бактериальных инфекций, проводимой в течение:

А. 2 недель

- В. 1 месяца
- С. 1,5 месяцев
- Д. 2 месяцев
- Е. 2,5 месяцев

2. Настораживающим признаком первичного иммунодефицита у детей является количество острых отитов, перенесенных за год более:

- А. 4 раз
- В. 5 раз
- С. 6 раз
- Д. 7 раз
- Е. 8 раз

3. Настораживающим признаком первичного иммунодефицита у детей являются, перенесенные более двух раз в течение года:

- А. Острый бронхит
- В. Острый обструктивный бронхит
- С. Пневмония
- Д. Ларинготрахеит
- Е. Тонзиллит

4. Какое заболевание относится к первичным иммунодефицитам с нарушениями в гуморальном звене иммунного ответа:

- А. Синдром Ди Джорджи
- В. Дефицит адгезии лейкоцитов
- С. Синдром Вискотта-Олдрича
- Д. Общий вариабельный иммунодефицит
- Е. Синдром Луи-Бар

5. Какое заболевание относится к первичным иммунодефицитам с нарушениями в Т-клеточном звене иммунного ответа:

- А. Общий переменный иммунодефицит
- В. Дефицит адгезии лейкоцитов
- С. Синдром Ди Джорджи
- Д. Синдром Вискотта-Олдрича
- Е. Синдром Луи-Бар

6. Какое заболевание относится к первичным иммунодефицитам с комбинированными нарушениями:

- А. Х-сцепленная агаммаглобулинемия
- В. Синдром Вискотта-Олдрича
- С. Общий переменный иммунодефицит
- Д. Синдром Ди Джорджи
- Е. Дефицит адгезии лейкоцитов

7. Для какого заболевания характерно наличие гипокальциемии новорожденных и врожденных аномалий лица, ушных раковин и сердца:

- А. Синдром Бакли
- В. Синдром Вискотта-Олдрича
- С. Болезнь Брутона
- Д. Синдром Луи-Бар
- Е. Синдром Ди Джорджи

8. Настораживающим признаком первичного иммунодефицита у взрослых является атипичное течение:

- А. Аутоиммунных заболеваний
- В. Аллергических заболеваний

- С. Нефрологических заболеваний
- Д. Эндокринных заболеваний
- Е. Кардиологических заболеваний

9. Наличие какого признака не характерно для иммунодефицитных состояний:

- А. Рецидивирующие гнойные инфекции
- В. Рецидивирующий кандидоз
- С. Некорректируемая диарея
- Д. Уменьшение количества базофилов крови
- Е. Уменьшение количества лимфоцитов крови

10. Наличие рецидивирующих бактериальных инфекций, экземы и тромбоцитопении характерно для:

- А. Синдром Бакли
- В. Синдром Ди Джорджи
- С. Болезнь Брутона
- Д. Синдром Луи-Бар
- Е. Синдром Вискотта-Олдрича

Тема 5. Приобретенные иммунодефицитные состояния

5.1. Приобретенный (вторичный) иммунодефицит

Вторичный иммунодефицит – стойкие функциональные нарушения или патологические изменения иммунной системы, которые возникли в результате жизнедеятельности человека под влиянием тяжелых заболеваний или неблагоприятного воздействия экзогенных факторов.

Международная классификация болезней Десятого пересмотра трактует вторичный иммунодефицит как нарушения иммунитета, возникшие в результате соматических и других болезней, а также прочих факторов.

Ряд специалистов выделяют также **транзиторный иммунодефицит**, трактуя его как кратковременные нарушения иммунной системы, которые возникли в результате тяжелых заболеваний, обширных травм или воздействия экзогенных факторов. При этом под **вторичными иммунодефицитами** они подразумевают стойкие нарушения иммунного статуса, сформировавшиеся в течение длительного времени.

Причины вторичных иммунодефицитов. В соответствии с критериями ВОЗ вторичные иммунодефициты могут формироваться при *острых вирусных инфекциях* - кори, краснухе, гриппе, эпидемическом паротите, ветряной оспе, вирусном гепатите, *персистирующих вирусных инфекциях* - хроническом гепатите В, С, цитомегаловирусной и герпетической инфекции, *врожденных инфекциях* - вирусных (краснуха, цитомегаловирус, герпес), токсоплазмозе и т.д., а также при *других инфекционных заболеваниях* (лепра, ту-

беркулез, сифилис, пневмококковая, менингококковая и стафилококковая инфекции).

В качестве других причин вторичных иммунодефицитов чаще всего называют: *нарушения питания (голодание, недостаточное или несбалансированное), кишечного всасывания и обмена веществ* (сахарный диабет, гипотиреоз, уремия, гипоксия, нефротический синдром); *последствия применения медикаментов* (иммуносупрессоры, антибиотики, противогрибковые препараты, противотуберкулезные препараты, кортикостероиды и др.); *длительный контакт с токсическими химическими веществами; алкоголизм и наркомания; ВИЧ – инфекция; онкологические заболевания; радиационное поражение; стрессовые ситуации; обширные оперативные вмешательства; возрастные изменения иммунной системы* (старение).

Классифицируют вторичные иммунодефицитные состояния также как и первичные (**5 групп**):

1. Недостаточность гуморального В-клеточного звена иммунитета;
2. Недостаточность Т-клеточного звена;
3. Дефицит функций фагоцитов;
4. Дефицит компонентов комплемента;
5. Комбинированные иммунодефицитные состояния (недостаточность нескольких звеньев иммунологической реактивности).

5.2. Критерии диагностики вторичных иммунодефицитных состояний

Нарушения в различных звеньях иммунной системы сопровождаются преимущественной восприимчивостью к

разным инфекционным агентам. Воспалительные процессы дыхательных путей, кожи, костей, суставов, вызванные бактериальными возбудителями (стафилококк, стрептококк, пневмококк) чаще встречаются при дефектах *гуморального иммунитета*, а склонность к вирусным, паразитарным и грибковым заболеваниям и поражениям микобактериями туберкулеза — *при недостаточности клеточного иммунитета* (Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев, 1992). В качестве одного из признаков *недостаточности В-клеточного звена* иммунной системы называют гиперплазию лимфоидных тканей. Рецидивирующие бактериальные инфекции характерны для пациентов с *дефицитом функций фагоцитов*. О наличии *недостаточности Т-клеточного звена* могут свидетельствовать: тяжелые осложнения после детских инфекций; хронический персистирующий кандидоз кожи и слизистых оболочек, плохо поддающийся терапии; снижение количества в лейкограмме лимфоцитов при наличии лимфоцитов малого размера (меньше 10 мкм).

О вероятности иммунодефицитного состояния чаще всего свидетельствуют:

1. Рецидивирующие гнойные воспалительные заболевания (фурункулез, лимфадениты, рожистое воспаление, пневмонии, отиты, синуситы и др.).

2. Рецидивирующая экзема или кандидоз кожи и слизистых оболочек, плохо поддающиеся лечению.

3. Пародоксальные температурные реакции организма (отсутствие повышения температуры при вирусных и бактериальных инфекциях; лихорадочные состояния неуточненной этиологии при отсутствии клинических проявлений и изменений лабораторных показателей; длительно сохраняю-

щийся субфебрилитет после респираторных вирусных инфекций).

4. Повышенная заболеваемость респираторными вирусными инфекциями, с частыми осложнениями и клиническими проявлениями герпетической инфекции.

5. Атипичный характер течения инфекционных и соматических заболеваний (затяжное, хронизация, множественные осложнения, неэффективность терапии).

6. Тяжелые воспалительные заболевания, вызванные рядом патогенных (пневмония гемофильной, синегнойной, легионеллезной, пневмоцистной этиологии) или условно-патогенных (кишечная палочка, протей) микроорганизмов.

7. Лимфоаденопатия (регионарная или генерализованная) неуточненной этиологии, длящаяся более 2-3 месяцев.

8. Длительная диарея, которая плохо поддается коррекции.

При вторичных иммунодефицитах указанные клинические проявления нередко сопровождаются клинической симптоматикой вегетативных дисфункций: общая и мышечная слабость; снижение умственной и физической работоспособности; повышенная утомляемость; повышенная потливость; нарушения сна; повышенная раздражительность; периодические головные боли, миалгии и артралгии; склонность к гипотонии и обморокам.

Для пациентов, преимущественно детей, характерна неадекватная реакция организма на вакцинацию (особенно живыми вакцинами).

В лейкограмме может отмечаться снижение содержания отдельных клеток - лейкопения, нейтропения, лимфопения. При воспалительных заболеваниях часто наблюдается несо-

ответствие между характером (или периодом) течения заболевания и динамикой лейкограммы.

При наличии данных клинических признаков у пациента необходимо провести исследование состояния иммунного статуса. При этом основанием для диагностики иммунодефицитного состояния является наличие в иммунограммах (выполненных в динамике – как минимум дважды, с интервалом в один месяц) стойкого существенного снижения содержания иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, активно фагоцитирующие клетки и др.), иммуноглобулинов различных классов (чаще А и G) или компонентов комплемента, а также функциональных показателей (фагоцитарный индекс, НСТ – тест и др.).

5.3. Диагностика и лечение отдельных вторичных иммунодефицитов

отдельные положения клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с иммунными заболеваниями (Приказ МЗ Украины № 626 от 08.10.2007 г.).

Послевирусный синдром утомляемости – повышенная утомляемость, которая формируется после перенесенной вирусной инфекции и не исчезает после отдыха и сна, что приводит к значительному снижению умственной и физической работоспособности. **Критерии диагностики. Главные критерии:** постоянная усталость больше месяца после перенесенной вирусной инфекции, которая не исчезает после отдыха и настолько выражена, что снижает среднюю физическую и умственную активность больше чем на 50%; необходимо исключить другие заболевания, которые могут привести к появлению данных симптомов (психические, онколо-

гические заболевания, алкоголизм, наркоманию, токсикоманию, туберкулез, аутоиммунные, аллергические и эндокринные заболевания, грибковые, бактериальные, протозойные инфекции, злоупотребление лекарствами, саркоидоз); дифференцировать с эссенциальным синдромом утомления (исключение поствирусного генеза). **Симптоматические критерии:** умеренная лихорадка или озноб; боль и «першение» в горле; болезненность лимфатических узлов; мигрирующие артралгии, не связанные с воспалением суставов; миалгии; немотивированная общая мышечная слабость; появление генерализованной головной боли; фотофобия; временная утрата полей зрения; обмороки; чрезмерная раздражительность; трудности мышления; неспособность сосредоточиться; депрессия; нарушения сна. **Критерии физикального обследования** (доктор должен установить как минимум дважды с интервалом не меньше одного месяца): невысокая лихорадка ($37,6 - 38,6^{\circ}\text{C}$ – орально или $37,8 - 38,8^{\circ}\text{C}$ ректально); неэкссудативный фарингит; увеличенные или чувствительные при пальпации передние, заднешейные или паховые лимфоузлы. *Диагноз достоверно подтвержден при наличии 2 главных, 6 симптоматических и 2 физических критериев.* **Лечение:** иммуноглобулин для в/в введения 1 раз/месяц в течение 3–х месяцев; противовирусная терапия (по показаниям); иммуностимуляторы на основании данных иммунограммы; НПВС; антидепрессанты (при развитии депрессивных состояний); физиотерапия (электросон).

Неуточненное увеличение лимфатических узлов (лимфоаденопатия эссенциальная) – патологический синдром, основное проявление которого – увеличение лимфатических узлов (локальное или генерализованное) не извест-

ного генеза на протяжении 2 месяцев и больше. **Критерии диагностики:** анамнез (инфекционный, бытовой/профессиональный контакт с насекомыми/животными, воздействие вредных факторов – ионизирующее излучение, УФО, канцерогены, кремний, бериллий, употребление медикаментов, проведение вакцинаций); проявления лимфаденопатии (локализация, размеры, консистенция, болезненность, подвижность лимфатических узлов и состояние кожи над ними); суставной и миалгический синдромы; длительный субфебрилитет/лихорадка; синдром усталости; исключение синдрома вторичной лимфаденопатии (инфекционные болезни – острое течение или стадия обострения хронического течения, в т.ч. туберкулез, ВИЧ-инфекция/СПИД, аутоиммунные и гематологические заболевания, опухоли, саркоидоз, иммунодефициты, редкие заболевания). **Лечение:** симптоматическая терапия; жаропонижающие препараты; ненаркотические анальгетики; НПВС.

Другие неуточненные иммунодефицитные нарушения – это синдромы, не ассоциированные с ВИЧ и первичными иммунодефицитами, которые характеризуются стойкими клиническими признаками, выраженными стойкими изменениями количественных и функциональных показателей иммунной системы и могут иметь приобретенный характер и сформироваться на фоне ранее нормального иммунного ответа. Обусловлены длительным применением цитостатиков, препаратов моноклональных антител, иммуносупрессивных цитокинов, воздействием лучевой терапии, тяжелых и длительных стрессов, активной репликацией лимфотропных вирусов. **Критерии диагностики. Клинические:** затяжной острый, подострый, часто рецидивирующий, вялотекущий

хронический (без стойкой ремиссии) и атипичный характер течения инфекционных и соматических заболеваний; неэффективность этиотропного лечения инфекционных болезней и патогенетического лечения соматических болезней; активизация вялых (латентных) инфекций с формированием системных клинических проявлений с преимущественным поражением нервной системы; системные микозы; длительный субфебрилитет/гипертермия (больше одного месяца); региональная лимфоаденопатия (больше двух месяцев); хронический лимфаденит; синдром хронической усталости, артралгический и миалгический синдромы; пиодермия, фурункулезы, абсцессы, флегмоны; интерстициальные пневмонии, отиты (дважды в течение года); развитие остеомиелита, менингита, сепсиса; длительная регенерация ран (больше одного месяца); развитие иммунозависимых комбинированных осложнений аутоиммунных (в т.ч. системные васкулиты), аллергических (в т.ч. многоформная эритема), иммунопролиферативных (в т.ч. системная лимфоаденопатия); необычная реакция на живые, ослабленные вакцины, обострения инфекционных заболеваний и формирование аллергических, аутоиммунных осложнений после вакцинации; исключение других возможных причин иммунодефицита (первичных иммунодефицитов, генетических заболеваний, ВИЧ-инфекции). *Лабораторные критерии:* лимфоцитоз/лимфопения, моноцитоз; уменьшение числа и нарушения функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, НК – клеток; уменьшение количества и нарушения функциональной активности клеток нейтрофильно-моноцитарного звена; отрицательная туберкулиновая проба; нормальные или незначительно повышенные (меньше, чем в 4 раза) уровни специфических антител после

вакцинации против гриппа и других инфекций (через 3 месяца). *Лечение*: ограничение или исключение воздействия на больного иммуносупрессивных факторов; этиотропное лечение инфекционного синдрома; противовирусные препараты и иммуноглобулинотерапия при активации лимфотропных вирусных инфекций. При отсутствии клинического эффекта дополнительное назначение иммуностропных препаратов (на основе заключения врача-иммунолога) длительностью 1-12 месяцев.

5.4. Основные принципы назначения иммуностропной терапии Иммунореабилитация и иммунопрофилактика

На протяжении всей истории человечества используются средства, оказывающие влияние на функционирование иммунной системы (фитоотвары и настойки, употребление в пищу продуктов пчеловодства и животного происхождения и др.). Прогресс медицинской науки и фармации существенно расширил арсенал используемых в клинической практике высокоэффективных препаратов, регулирующих состояние иммунного гомеостаза (цитокины, моноклональные антитела, вакцины, сыворотки и др.). В тоже время, подходы к назначению иммуностропной терапии сегодня существенно различаются и широко дискутируются. Значительно различаются классификации и подходы к назначению иммуностропной терапии в зависимости от традиций национальной медицины и различных научных медицинских школ. По разному трактуется используемая терминология (терапия: иммуностропная; иммунофармако-; иммуномодулирующая; иммунокорректирующая; иммуноактивирующая и т.д.). К сожалению,

данная ситуация привела к необоснованному, часто неадекватному назначению иммуностимулирующих препаратов в клинической практике врачами разных специальностей. Актуальным является разработка стандартизированных подходов к назначению данной терапии.

Виды терапевтических воздействий на иммунную систему

Имуностимулирующая терапия – использование в лечебных или профилактических целях лекарственных препаратов, воздействующих на функциональное состояние иммунной системы.

Имуностимуляция – воздействие на иммунную систему с целью активация её функционального состояния и стимуляции иммунных реакций.

Имуносупрессия – воздействие на иммунную систему с целью угнетения её функционального состояния и торможения патологических иммунных реакций.

Имунопрофилактика – воздействие на иммунную систему с целью предупреждения развития заболевания, обострения хронических патологических процессов и развития осложнений.

Имунореабилитация – воздействие (медикаментозное или немедикаментозное) на иммунную систему с целью восстановления нарушенной функциональной активности.

Различают виды иммунотерапии (имунопрофилактики):

- **специфическая** – изменение интенсивности специфического иммунного ответа на конкретный антиген (патоген, аллерген);

- **неспецифическая** – изменение интенсивности неспеци-

ифического иммунного ответа на антиген за счет изменения функционального состояния иммунной системы.

Также различают иммунотерапию (иммунопрофилактику):

1) Активная:

- *специфическая* – использование различных схем введения антигена или рекомбинантных модификаций антигена в организм;

- *неспецифическая* – использование химических препаратов, адъювантов (Фрейнда, БЦЖ и др.) и т.д.

2) Пассивная:

- *специфическая* – использование специфических (в т.ч. моноклональных) антител;

- *неспецифическая* – использование препаратов иммуноглобулинов, цитокинов, тимических факторов, трансплантация костного мозга.

Систематизация иммунотропной терапии и групп иммунотропных препаратов в Украине

Профессор Г. Н. Дранник (2006) в зависимости от эффекта воздействия на иммунную систему выделяет: 1) иммуностимулирующую терапию (при первичных и вторичных иммунодефицитах, которые сопровождаются рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями); 2) иммуносупрессивную терапию (лечение аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний и при трансплантации органов и тканей); 3) иммуномодулирующую терапию (показана для здоровых людей, которые перенесли психоэмоциональное напряжение или максимальные физические нагрузки).

Профессор В. В. Чопяк (2009) разделяет назначение иммунотропной терапии в зависимости от этапности оказания

медицинской помощи: 1) иммунотерапия – целевая помощь; 2) иммунореабилитация – общая помощь; 3) иммунопрофилактика – целевая и общая помощь, выделяя следующие группы препаратов:

1. Целевые иммунологические препараты для иммунотерапии:

- сыворотки;
- иммуноглобулины, особенно внутривенные формы;
- интерфероны;
- препараты, полученные путем генной терапии;
- моноклональные антитела;
- ингибиторы киназ (протеин-, липид-, тирозин-, серинкиназы – Syk, STAT, Jak, Ras, Zap, MAPK);
- синтетические препараты (ингибиторы синтеза нуклеотидов – метотрексат, кальциневрина – циклоспорин, цитокинов – азатиоприн, антиметаболиты – талидамид);
- микроРНК, олигонуклеотиды;
- противовирусные препараты.

2. Целевые иммунологические препараты для иммунотерапии и иммунореабилитации:

- антицитокиновые растительные препараты (зинаксин);

3. Целевые иммунологические препараты для иммунопрофилактики и иммунотерапии:

- вакцины, в т.ч. адьюванты, стабилизаторы, липосомы, иммуностимулирующие комплексы, виросомы, цитокины, антагонисты TLR, нуклеотидные вакцины, нуклеиновокислотные вакцины, покс-, адено-, альфа-вирусы;
- аллерговакцины (рекомбинатные, Т-пептидные, Th1-стимулирующие, антиген-стимулирующие комплексы, анти-IgE, адьюванты);

4. Общие иммунологические препараты для иммунотерапии и иммунореабилитации:

- глюкокортикоиды;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- ингибиторы АПФ;
- ингибиторы гистамина;
- адьюванты (лиганды TLR, полиэлектролиты);
- физиологические белки, полипептиды, пептиды;
- стимуляторы выработки интерферона;
- индукторы интерферонов.

5. Общие иммунологические препараты для иммунореабилитации и иммунопрофилактики:

- метаболиты (витамины, микроэлементы);
- адаптогены и биостимуляторы (синтетические и растительные);
- клиренсные препараты (энтеросорбенты);
- пробиотики и эубиотики.

Систематизация групп иммуностропных препаратов приведена в Государственном формуляре лекарственных средств (см. Приложение 2), который ежегодно обновляется и дополняется.

5.5. Общие рекомендации по назначению иммуностропной терапии

Единые рекомендации по назначению иммуностропной терапии отсутствуют и дискутируются, что обусловлено низким уровнем доказательности эффективности целого ряда препаратов (как правило, широко назначаемых практикующими врачами). Главным образом, это касается назначения иммуностимулирующих препаратов, используемых

при вторичных иммунодефицитных состояниях или у пациентов с целью иммунореабилитации и неспецифической иммунопрофилактики. Тогда как применение иммуносупрессивной (аутоиммунные, онкологические, аллергические заболевания) или заместительной терапии (первичные иммунодефициты), противовирусных препаратов (ВИЧ, герпес, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр), а также активной специфической иммунопрофилактики достаточно регламентировано.

В 2000 году рабочая группа экспертов России и стран СНГ предложила рекомендации по использованию иммунотропных препаратов (Сепиашвили Р.И, 2000):

1. Не назначать иммунотропные препараты без исследования иммунного статуса.

2. Противопоказано назначение иммунотерапии в случае выявления отклонений в иммунном статусе и при отсутствии клинических проявлений иммунопатологии (в таком случае рекомендуется проведение динамического мониторинга показателей иммунного статуса).

3. Применение иммунотропных препаратов без оценки иммунного статуса возможно исключительно в профилактических целях: при прогнозе эпидемии какого-либо инфекционного заболевания (например, гриппа), перед проведением планового хирургического вмешательства, больным СПИДом и ВИЧ-инфицированным, тяжелым онкологическим больным.

В дополнение к данным рекомендациям необходимо уточнить несколько положений:

1. Не всегда наличие нарушений показателей иммунограммы позволяет назначить адекватную иммунотропную

терапию. При оценке иммунограммы следует учитывать: период заболевания (острый, реконвалесценции, ремиссия); степень тяжести; проводимую терапию (антибиотики и др.); возраст и пол пациента; сезонные изменения и др. Зачастую рутинные показатели однократного исследования позволяют сделать лишь ориентировочные диагностические выводы. Более полную информацию для назначения иммунотерапии дает выполненная в динамике иммунограмма (особенно в периоде ремиссии заболевания) при наличии устойчивых выраженных изменений показателей.

2. Иммуностимулирующая терапия (иммунореабилитация) не должна противопоставляться этиотропной терапии, а лишь дополнять её при наличии клинико-лабораторных показаний.

3. Иммуностимулирующая терапия обычно не назначается при наличии у пациента аллергических или аутоиммунных заболеваний либо при соответствующих сдвигах в иммунограммах.

4. Выбор препарата зависит от механизма действия, тяжести состояния пациента, стадии заболевания, степени выраженности нарушений иммунной системы, и должен быть обоснован с учетом показаний и возможных побочных эффектов.

5. Можно использовать несколько иммуностимуляторов, воздействующих на разные звенья иммунной системы, однако с учетом принципа «иммунологического равновесия». Более оправданной является комбинация специфической и неспецифической иммунотерапии, а также назначение препаратов с различным механизмом действия (стимуляция фагоцитарного звена, противовирусной защиты и др.).

6. Дискуссионным является положение о раннем назначении иммунотерапии в острый период инфекционных заболеваний в комплексе с этиотропной терапией. Хотя эффективность иммунотерапии часто выше в остром периоде, чем в периоде ремиссии. Следует учитывать тяжесть состояния пациента и интенсивность лечения (иммунотропные эффекты других препаратов) во избежание неадекватной реакции иммунной системы (в случае напряжения её функциональных резервов) и полипрогмазии. При тяжелом течении острых заболеваний активная иммунотерапия противопоказана.

7. Иммунопрофилактика должна проводиться с учетом сезонности обострений заболевания или в наиболее неблагоприятные для заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями периоды года (октябрь-ноябрь и февраль-март).

8. Использование иммунотропных препаратов может вызывать побочные эффекты и аллергические реакции, особенно при длительном и необоснованном применении.

9. Эффективность иммунотерапии существенно повышается при одновременном использовании дезинтоксикационных препаратов (в т.ч. и сорбентов).

10. Иммунотерапия назначается в комплексе с рекомендациями по нормализации жизнедеятельности пациента (режим питания и полноценность диеты, исключение стрессовых ситуаций и т.д.), витаминотерапией, про- и эубиотиками и др.

11. При проведении иммунотерапии рекомендуется мониторинг изменений иммунологических показателей, поскольку клиническая эффективность не всегда соответствует нормализации иммунологических показателей.

12. Выбор препарата (комбинаций препаратов) для повторных курсов иммуностимулирующей терапии проводится с учетом эффективности ранее проводимого у данного пациента лечения, поскольку на прием иммуностропных часто отмечается индивидуальная реакция.

В заключении следует отметить, что адекватное и эффективное назначение иммуностропной терапии предусматривает наличие у врача знаний о закономерностях функционирования иммунной системы и понимания об осторожности и взвешенности использовании иммуностропных препаратов. К сожалению, современные методы диагностики не позволяют в полной мере оценить состояние адаптационных резервов иммунной системы у конкретного пациента. Тогда как у многих пациентов можно достичь нормализации показателей иммунной системы путем санирования очагов хронической инфекции в организме или корректно подобранной этиотропной терапией острых и хронических заболеваний.

5.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

7. Вторичные иммунодефицитные состояния: причины, особенности клинического течения, диагностика, принципы терапии.

8. Синдром лимфаденопатии: этиология; особенности клинического течения; диагностика; дифференциальная диагностика; принципы терапии и профилактики.

9. Синдром повышенной утомляемости: этиология; особенности клинического течения; диагностика; диффе-

ренциальная диагностика; принципы терапии и профилактики.

1. Понятия: иммунотерапия, иммуностимуляция, иммуносупрессия, иммунореабилитация, иммунопрофилактика. Различия между ними.

2. Активная и пассивная иммунотерапия и иммунопрофилактика.

3. Какие виды иммунотерапии выделяются в зависимости от эффекта воздействия на иммунную систему (по Г.Н.Драннику).

4. Как разделяется назначение иммуотропной терапии в зависимости от этапности оказания медицинской помощи (по В. В. Чопяк).

5. Общие рекомендации по назначению иммунотерапии.

6. Механизм действия препаратов на основе моноклональных антител.

Практические навыки:

1. Показания для назначения препаратов интерферонов.

2. Показания для назначения природных и синтетических индукторов интерферонов.

3. Показания для назначения препаратов бактериального происхождения.

4. Показания для назначения адаптогенов растительного происхождения.

5. Назначьте курс иммунопрофилактики ребенку, часто болеющему респираторными вирусными инфекциями, со сниженным содержанием ИгА и ИгG в крови.

6. Назначьте курс иммунотерапии пациенту с выраженными нарушениями в фагоцитарном звене иммунной системы.

7. Назначьте курс иммунотерапии пациенту после перенесенной тяжелой пневмонии без выраженных нарушений иммунного статуса.

8. Назначьте курс иммунотерапии пациенту с нарушениями в Т-клеточном звене иммунного ответа (абсолютное и относительное снижение содержания Т-лимфоцитов, за счет Т-хелперов).

Тесты:

1. Гнойные воспалительные процессы в организме, вызванные бактериальной кокковой флорой, преимущественно встречаются при:

А. недостаточности гуморального В-клеточного звена иммунитета

В. недостаточности Т-клеточного звена

С. дефиците функций фагоцитов

Д. дефиците факторов комплемента

Е. комбинированных иммунодефицитных состояниях

2. Склонность к вирусным, паразитарным и грибковым заболеваниям и поражениям микобактериями туберкулеза обычно наблюдается при:

А. недостаточности гуморального В-клеточного звена иммунитета

В. недостаточности Т-клеточного звена

С. дефиците функций фагоцитов

Д. дефиците факторов комплемента;

Е. комбинированных иммунодефицитных состояниях

3. Сниженная резистентность по отношению к нейссериям чаще наблюдается при:

А. недостаточности гуморального В-клеточного звена иммунитета

В. недостаточности Т-клеточного звена

С. дефиците функций фагоцитов

Д. дефиците факторов комплемента;

Е. комбинированных иммунодефицитных состояниях

4. Воздействие на иммунную систему с целью предупреждения развития заболевания, обострения хронических патологических процессов и развития осложнений называется:

А. Иммуностимуляция

В. Иммуномодуляция

С. Иммунореабилитация

Д. Иммунопрофилактика

Е. Иммуносупрессия

5. Для здоровых людей, которые перенесли психоэмоциональное напряжение или максимальные физические нагрузки показано назначение препаратов для:

А. Иммуносупрессии

В. Иммуномодуляции

С. Иммуностимуляции

Д. Иммунопрофилактики

Е. Иммуноактивации

6. Применение иммуностропных препаратов без оценки иммунного статуса возможно исключительно в профилактических целях:

- А. Больным с пневмонией
- В. При ухудшении состояния больных с дизентерией
- С. При прогнозе эпидемии гриппа
- Д. Больным с хроническим холециститом
- Е. Перенесшим операцию на мочевом пузыре

7. К группе каких иммуностропных препаратов относится виферон:

- А. Иммуноглобулины
- В. Интерфероны
- С. Интерлейкины
- Д. Индукторы интерферонов
- Е. Препараты растительного происхождения

8. Какой препарат не относится к препаратам бактериального происхождения:

- А. Респиброн
- В. Лиастен
- С. Иммудон
- Д. Иммунофан
- Е. Рибомунил

9. Какой препарат оказывает прямое стимулирующее воздействие на фагоцитирующие клетки и природные киллеры, и оказывает детоксикационное действие:

- А. Полиоксидоний
- В. Лаферобион

- С. Тиролон
- Д. Тималин
- Е. Кагоцел

10. Какой препарат ингибирует образование и высвобождение провоспалительных цитокинов Т-клетками и тучными клетками:

- А. Инфликсимаб
- В. Пимекролимус
- С. Эверолимус
- Д. Такролимус
- Е. Азатиоприн

Тема 6. Основы трансплантационного иммунитета

6.1. Понятие о трансплантационном иммунитете. Виды трансплантатов

Трансплантационная иммунология получила свое развитие с середины 40-х годов прошлого столетия, когда английский иммунолог П. Медавар с учениками при пересадке кожного лоскута от одних кроликов другим обнаружил антитела у реципиента, специфичные к антигенам донора.

Трансплантационный иммунитет - это комплекс гипериммунных реакций, который возникает в ответ на пересадку органа или ткани от генетически отличающейся особи. Он обусловлен наличием ряда антигенов:

- антигены МНС;
- антигены эритроцитов системы АВ0 и Rh;
- малый комплекс антигенов гистосовместимости, кодируемый Y-хромосомой.

Виды трансплантатов (рис. 6.1)

Ауто трансплантат (аутографт) – собственная ткань донора, пересаженная ему же.

Изотрансплантат (синтрансплантат, синграфт) – орган или ткань, пересаженные сингенному (т.е. имеющему тот же генотип индивидууму - однойяйцевому близнецу).

Алло трансплантат (аллографт) – орган или ткань, пересаженные между аллогенными индивидуумами, т.е. между представителями одного и того же вида, имеющими разный генотип. Например, трансплантация от одного человека к другому.

Ксенотрансплантат (ксенографт) – орган или ткань,

пересаженные от представителя одного биологического вида представителю другого вида.

Аутотрансплантат

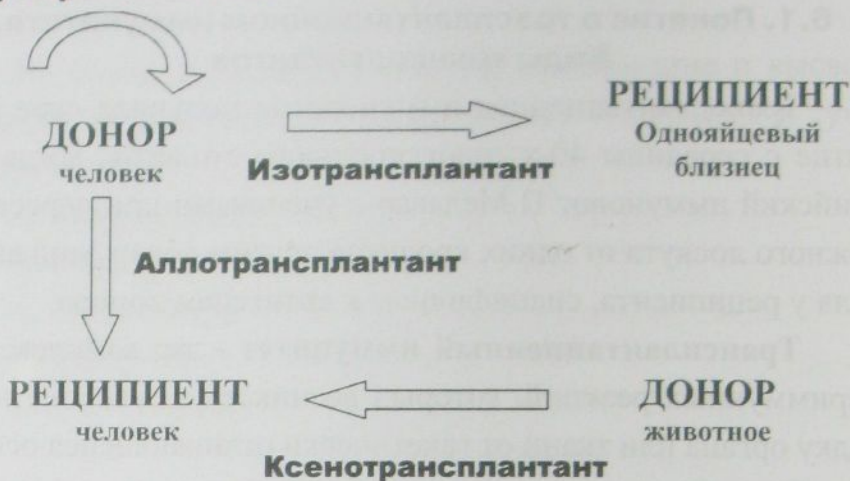


Рис. 6.1. Виды трансплантатов

6.2. Реакции отторжения трансплантата

Механизмы отторжения трансплантата

Повышенная чувствительность к пересаженной ткани возникает примерно через 1—2 нед. после трансплантации и сохраняется в течение от 1 мес. до нескольких лет. Отторжение трансплантата - это иммунологическая реакция: она высокоспецифичная, осуществляется лимфоцитами, причем вторичный ответ более интенсивный, чем первичный.

После пересадки ткани или органа от донора к реципиенту может развиваться реакция отторжения по двум механизмам:

- «**хозяин против трансплантата**»;
- «**трансплантат против хозяина**» - развивается на фоне глубоких иммунодефицитных состояний, при пересадке красного костного мозга.

Типы реакций отторжения:

- **раннее отторжение трансплантата.** Основной механизм отторжения – клеточно-опосредованный. Иммуный ответ вызывает разрушение трансплантата в течение нескольких дней - месяцев. Гистологически характеризуется мононуклеарной клеточной инфильтрацией трансплантата, кровоизлияниями и отеком. Из-за гипоксии нередко развивается фиброз.

- **позднее отторжение трансплантата.** Проявляется в основном у пациентов с иммунодефицитным состоянием. Патоморфология отличается от раннего отторжения тем, что вовлекается эндотелий сосудов, происходит его пролиферация с последующим сужением просвета сосудов, что приводит к ишемии и некрозу трансплантата.

- **гипериммунное (сверхострое) отторжение трансплантата.** Развивается вследствие наличия у реципиента предварительной сенсибилизации к антигенам тканей донора, так называемых **предсуществующих антител**. Антитела взаимодействуют с антигенами HLA донора, находящимися на эндотелии трансплантата. Образовавшиеся комплексы активируют комплемент, который повреждает эндотелий и тромбоциты, приводя к тромбозу сосудов трансплантата. Процесс некроза начинается сразу после пересадки и не предотвращается приемом иммуносупрессантов.

Развитие реакции отторжения состоит из **трех этапов:**

Этап I: **распознавание.** В распознавании участвуют предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов и предшественники хелперных и воспалительных Т-клеток (Th0). После распознавания антигена клетки этих типов мигрируют

в ближайшую лимфоидную ткань, чаще в регионарные лимфатические узлы.

Этап 2: **созревание и накопление**. В периферической лимфоидной ткани происходит созревание, дифференцировка и накопление клеток эффекторов реакции отторжения – Т-киллеров и плазматических клеток, продуцирующих специфические антитела.

Этап III: **разрушение**. В разрушение и отторжение трансплантата участвуют CD8 Т-клетки, CD4 Т-клетки воспаления (Th1), специфические иммуноглобулины, активированные макрофаги и натуральные киллеры.

6.3. Пред- и посттрансплантационный мониторинг

Подобрать донора, полностью совместимого с реципиентом по антигенам HLA, весьма сложно. Вероятность найти полностью совместимого донора составляет от 1:1000 до 1:1 000 000 в зависимости от распространенности того или иного антигена HLA. Вероятность подбора полностью совместимого донора среди родных братьев и сестер составляет 1:4.

Оценка совместимости донора и реципиента по антигенам HLA:

- определяют антигены HLA реципиента и донора;
- определяют антигены системы АВ0 реципиента и донора;
- исключают сенсibilизацию реципиента антигенами HLA донора;
- проводят пробу на индивидуальную совместимость.

Определение антигенов HLA реципиента

1. Лимфоцитотоксический тест (основной метод): к сывороткам против разных антигенов HLA добавляют куль-

туру исследуемых лимфоцитов, после инкубации добавляют комплемент, затем к лимфоцитам добавляют краситель, окрашивающий только живые клетки. Результат оценивают по относительному числу погибших лимфоцитов.

Оценка результатов лимфоцитотоксического теста

(A. Zachary, G. Teresi. ASHI Laboratory Manual, 1990)

Число погибших клеток, %	Результат
0-10	Отрицательный
11-20	Сомнительный
21-50	Слабо положительный
51-80	Положительный
81-100	Резко положительный

2. Молекулярно-генетические методы - исследование ДНК (типирования генов HLA класса II): а). Анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов; б). Определение специфических олигонуклеотидных последовательностей; в). ПЦР (получение большого количества копий фрагментов ДНК с определенной нуклеотидной последовательностью).

3. Клеточные методы. После распознавания чужеродного антигена начинается пролиферация Т-лимфоцитов. Этот процесс можно воспроизвести *in vitro* в смешанной культуре лимфоцитов, состоящей из лимфоцитов донора и реципиента. Если донор и реципиент несут разные антигены HLA класса II, в смешанной культуре отмечается пролиферация.

Выявление сенсибилизации реципиента антигенами HLA донора

Определение антител к антигенам HLA.

1. Коэффициент серопозитивности - отношение числа образцов лимфоцитов, вызывающих положительную

реакцию, к общему числу образцов в панели, выраженное в процентах. Коэффициент серопозитивности отражает риск сверхострого отторжения трансплантата, взятого от случайного донора. Если коэффициент серопозитивности превышает 80%, трансплантация возможна только от донора, полностью совместимого с реципиентом по антигенам HLA.

2. Серологические методы выявляют в сыворотке реципиента следующие антитела:

а. Антитела к антигенам HLA класса I: HLA-A, HLA-B и HLA-C. Эти антигены присутствуют на поверхности лимфоцитов и моноцитов.

б. Антитела к антигенам HLA класса II: HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Эти антигены присутствуют на поверхности моноцитов и В-лимфоцитов.

Проба на индивидуальную совместимость

Цель исследования — выявить антитела, которые могут реагировать с антигенами HLA донора и вызвать сверхострое отторжение трансплантата. К лимфоцитам донора добавляют сыворотку реципиента (*лимфоцитотоксический тест*). Положительный тест свидетельствует о высоком риске не только сверхострого, но и острого и хронического отторжения трансплантата.

Иммунологические исследования после трансплантации

У всех больных перенесших трансплантацию проводится регулярно диагностика отторжения трансплантата. Из методов наиболее часто используется определение абсолютного числа Т-лимфоцитов в крови и биопсия.

6.4. Принципы профилактики и лечения реакций отторжения трансплантата

Иммунносупрессивную терапию проводят всем больным до и после трансплантации. Исключение составляют случаи, когда донор и реципиент являются однойцевыми близнецами.

Современные подходы к иммунносупрессивной терапии предусматривают одновременное использование нескольких иммунодепрессантов и их назначение до и после трансплантации для профилактики и лечения отторжения трансплантата. В качестве *иммунодепрессантов* применяются глюкокортикоиды, иммуносупрессанты (азатиоприн, антилимфолин-Кр, батриден, кризанол, циклоспорин, ауранофин, такролимус, муромонаб-CD3, сиролимус), иммуноглобулины (антилимфоцитарный иммуноглобулин и антимоноцитарный иммуноглобулин). Для профилактики отторжения трансплантата используют *препараты моноклональных антител*: Алефацепт, Базилик симаб, Натализумаб. Эти препараты препятствуют активации иммунного ответа или блокируют эффекторные механизмы иммунитета.

Используют также методы, способствующие возникновению иммунологической толерантности реципиента к антигенам донора:

- 1) переливание реципиенту цельной крови донора;
- 2) переливание лейкоцитарной массы донора и облучение лимфоидных органов реципиента (неспецифическая иммуносупрессия);
- 3) комбинацию этих методов с иммуносупрессивной терапией.

6.5. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Классификация трансплантатов
2. Механизмы реакций отторжения. Типы реакций отторжения
3. Виды реакций отторжения. Этапы реакций отторжения
4. Понятие о «предсуществующих» антителах
5. Предтрансплантационный мониторинг
6. Особенности пред- и посттрансплантационного иммунологического контроля

Практические навыки:

1. Уметь назначить методы предтрансплантационного мониторинга
2. Провести дифференциальную диагностику реакций отторжения трансплантата и инфекционных осложнений после трансплантации.
3. Знать методы и лекарственные препараты для предупреждения развития реакций отторжения трансплантата.

Тесты:

1. Пересадка органа или ткани от донора одного биологического вида реципиенту того же биологического вида:
 - A. Аутотрансплант
 - B. Изотрансплант
 - C. Имплант

D. Аллотрансплантат

E. Хемотрансплантат

2. Аутоотрансплантат – пересадка органа либо ткани:

A. Внутри одного биологического вида

B. Этому же донору

C. От генетически однородной особи

D. От одного биологического вида другому

E. От однояйцевого близнеца

3. Какой тип реакций отторжения протекает по механизму 4-го типа реакций гиперчувствительности:

A. Раннее

B. Замедленное

C. Позднее

D. Острое

E. Сверхострое

4. Наличие у реципиента «предсуществующих» антител к антигенам тканей донора приводит к развитию следующей реакции отторжения трансплантата:

A. Позднее

B. Замедленное

C. Раннее

D. Острое

E. Сверхострое

5. Механизм отторжения трансплантата - «трансплантат против хозяина» может развиваться у реципиента с наличием:

- A. Аутоиммунного заболевания
- B. Нормальным функционированием иммунной системы
- C. Наследственной аллергической предрасположенностью
- D. Выраженным иммунодефицитным состоянием
- E. Полного несовпадения с антигенами HLA донора

6. При подборе донора основным является совпадение донора и реципиента по антигенам:

- A. MHC
- B. ABO
- C. Резус - фактора
- D. ABO и резус - фактора
- E. Малого комплекса гистосовместимости

7. Предтрансплантационная подготовка заключается в назначении следующей терапии:

- A. Иммуностимулирующей
- B. Иммуномодулирующей
- C. Иммуносупрессивной
- D. Иммунопрофилактики
- E. Иммуноактивирующей

8. Наиболее благоприятные показатели лимфоцитотоксического теста для проведения трансплантации:

- A. Отрицательный
- B. Сомнительный
- C. Слабо положительный
- D. Положительный
- E. Резко положительный

9. Какова последовательность стадий реакции отторжения трансплантата:

А. Накопление и созревание; распознавание; разрушение

В. Накопление и созревание; разрушение; распознавание

С. Разрушение; накопление и созревание; распознавание

Д. Распознавание; накопление и созревание; разрушение

Е. Распознавание; разрушение; накопление и созревание

10. Какой наиболее надежный метод диагностики отторжения трансплантата после пересадки:

А. Определение числа Т-лимфоцитов

В. Ультразвуковое исследование

С. Биопсия

Д. Определение антигенов МНС

Е. Рентгенологическое исследование

Тема 7. Противоопухолевый иммунитет

7.1. Классификация онкогенов. Причины возникновения опухолей

За сутки в организме здорового человека образуется около 10 миллионов атипичных клеток. Данный процесс ускоряется под воздействием ионизирующего излучения и токсичных химических веществ. Уничтожение атипичных клеток является одной из основных задач иммунной системы. В условиях нормального функционирования она успешно справляется с этой задачей. Однако наличие иммунологических нарушений, особенно Т-клеточного звена, приводит к возникновению и росту опухолей. Например, у лиц пожилого возраста, когда снижается функциональная активность Т-клеток (Т-киллеров) увеличивается число онкологических заболеваний.

Агенты, вызывающие образование любых опухолей называются **онкогенами**. Онкогены, способствующие злокачественной трансформации, называются **канцерогенами**.

Выделяют 4 группы онкогенов:

1. Химические.

1) канцерогенные вещества:

- соединения, вероятно вызывающие образование злокачественной опухоли или увеличения частоты ее возникновения (вызывают изменения в ДНК или индуцируют хромосомные аберрации);

- соединения эпигенетического действия (вызывают изменения в белках, регулирующих рост клетки);

- соединения, которые действуют синергически с вирусами (экспрессия онкогенов);

- 2) пищевые онкогены;
- 3) онкогены - гормоны (эстрогены).

2. Физические.

- 1) ультрафиолетовое излучение
- 2) радиоактивное излучение (рентгеновское, радиоизотопов)

3. Вирусные.

- 1) онкогенные РНК - вирусы (ретровирусы, онкорнавирусы);
- 2) онкогенные ДНК-вирусы (вирусы папилломы, EBV, гепатита В)

4. **Генетические** (унаследованная потеря одного или нескольких генов супрессии опухолей).

Причины возникновения опухолей:

- иммунологическая толерантность;
- отсутствие протективных опухолевых антигенов;
- генетически детерминированная слабая реакция на опухолевые антигены;
- недостаточность иммунного надзора со стороны тимуса;
- индуцирование опухолью периферической селекции Т-лимфоцитов и нарушение функций клеток иммунной системы в опухолевом очаге;
- дисбаланс цитокинов, которые продуцируются инфильтрирующими опухоль моноцитами и лимфоцитами.

7.2. Противоопухолевая иммунная защита организма

По чувствительности к ответу иммунной системы выделяют:

1. Высокоиммунночувствительные опухоли (меланома, рак почки и мочевого пузыря).

2. Среднеиммунночувствительные опухоли (лимфомы, рак толстой кишки).

3. Низкоиммунночувствительные опухоли (рак легких и молочной железы).

В реакциях противоопухолевого иммунитета принимают участие: Т-киллеры, мононуклеары и другие антигенпрезентирующие клетки (в т.ч. и дендритные), естественные киллеры (NK-клетки), LAK-клетки, Т-хелперы I типа путем синтеза фактора некроза опухоли, специфические антитела (рис. 7.1).

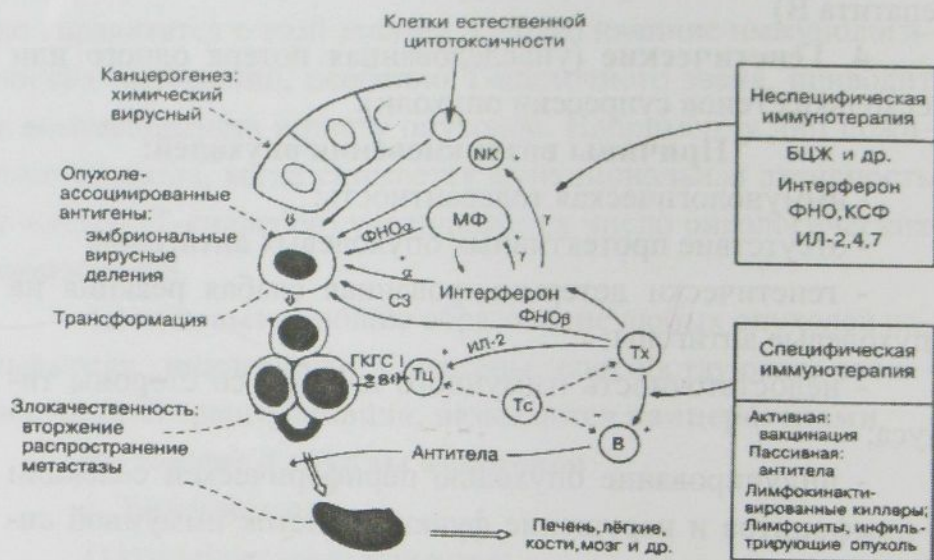


Рис. 7.1. Противоопухолевый иммунитет (по J. H. L. Playfair, 1998).
(источник: <http://www.cellitel.com/onko.html>)

Иммунный ответ организма на наличие опухоли происходит в такой последовательности:

- мононуклеарная клеточная инфильтрация опухоли;
- продукция антител и появление цитотоксических Т-лимфоцитов;

- активация естественных киллеров и макрофагов.

В случаях выраженной *моноклеарной клеточной инфильтрации* стромы опухоли происходит сравнительно медленный рост опухоли. Опухоли с полным отсутствием в строме клеток иммунной системы растут быстрее и рано дают метастазы.

Первичное распознавание опухолевых клеток осуществляют *антигенпрезентирующие клетки*. Они активируются в ответ на появление антигенов опухолевых клеток (рис.7.2). Данные молекулы содержатся в поверхностных структурах клеток организма, но экранированы от распознавания. Однако при злокачественной трансформации часть экранирующих молекул теряется. Антигены высвобождаются и с ними реагируют рецепторы макрофагов.

Главным фактором противоопухолевой защиты организма являются цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры), которые различают специфические антигены опухолей в присутствии молекул HLA I класса.

Механизмы уничтожения опухолевых клеток Т-киллерами:

1. Т-киллер связывается рецептором антигенного распознавания с комплексом пептид - HLA I класса опухолевой клетки для чего необходимы ионы Mg → выделение повреждающего белка - перфорины → мономеры перфорины встраиваются в мембрану опухолевой клетки и в присутствии ионов Ca полимеризуются → образуются сквозные каналы («перфориновые поры»).

Через «перфориновые поры» опухолевой клетки:

- поступают ферменты Т-киллеров - гранзимы → лизис опухолевой клетки;

- поступает избыток воды → осмотический лизис;

- происходит потеря клеткой активных метаболитов и нарушается ионная асимметрия между цитоплазмой и тканевой жидкостью → подавляется жизнедеятельность опухолевой клетки.

2. Взаимодействие Fas - лиганда цитолеммы Т-киллера с молекулой Fas опухолевой клетки → индукция апоптоза опухолевой клетки.

Один Т-киллер способен уничтожить 3-4 опухолевых клетки, после чего в нем истощаются запасы энергии и перфоринов, и он погибает.

В противоопухолевой защите участвуют также **Т-хелперы I типа** → синтез *факторов некроза опухоли* → взаимодействие с рецепторами опухолей (рецептор 55) → индуцируется апоптоз опухолевой клетки, или выделения γ -интерферона → стимулирует естественные киллеры и макрофаги + угнетение ангиогенеза новообразования + усиливает экспрессию опухолью молекул HLA I класса.

Естественные (NK) киллеры благодаря неспецифичности распознавания способны убивать опухолевые клетки без предварительной сенсibilизации к опухолевым антигенам. Они имеют лектиновые рецепторы, распознающие углеводные остатки, которые высвобождаются в опухолевых клетках. Проявляют свой эффект только при условии подавлении экспрессии молекул HLA I класса опухолевой клеткой.

LAK - клетки (лимфокином активированные киллеры). Уничтожают опухолевые клетки без предварительного распознавания специфических антигенов опухолевых клеток, также для них необязательно отсутствие молекул HLA I

класса на клетке - мишени. Образуются из «нулевых» лимфоцитов под влиянием ИЛ -2.

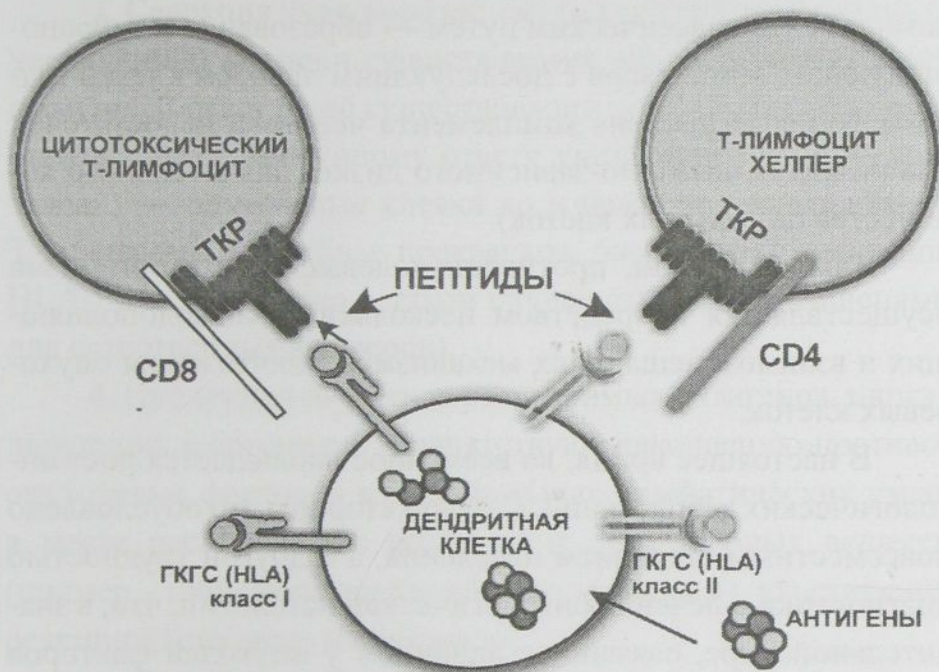


Рис. 7.2. Участие дендритной клетки в представлении опухолеассоциированных антигенов.

(источник: Балдуева И.А. Журнал Практическая онкология. – 2001. – №4)

Специфические антитела. Для формирования эффективного иммунного ответа на антиген необходимо 4-5 дней. Антигены опухоли взаимодействуют с В-лимфоцитом → активация В-лимфоцита → презентация иммуногенному пептиду (который предстает собой фрагмент антигена на плазматической мембране в составе молекул HLA II класса) → выделение Т-хелпером (прошедшим антигенспецифичную активацию макрофагом) ИЛ-2 → В-лимфоцит дифференцируется в плазматическую клетку → секреция антигенспецифических антител, которые связываются с антигенами опухоли.

левой клетки и визуализируют её для иммунокомпетентных клеток + формирование иммунных комплексов с активацией комплемента классическим путем → образование мембрано-атакующих комплексов с последующим лизисом клетки (однако фоновый уровень комплемента человека недостаточен для развития антитело-зависимого лизиса значительного количества опухолевых клеток).

Таким образом, противоопухолевая защита организма осуществляется посредством нескольких взаимодополняющих и взаимозамещающих механизмов уничтожения опухолевых клеток.

В настоящее время, во всем мире наблюдается рост онкологических заболеваний. С одной стороны это обусловлено повсеместным старением населения, а с другой трудностью диагностики и лечения онкологической патологии, что, в значительной мере, связано с наличием у опухолей факторов иммунорезистентности.

7.3. Факторы иммунорезистентности опухолей и опухолевых клеток

1. Низкая иммуногенность антигенов опухолей (происходят из собственных клеток организма – сохраняется иммунологическая толерантность).

2. Изменение структуры антигенов при опухолевой прогрессии (во время роста опухоли накапливаются генетические отличия опухолевых клеток, находящихся в разных условиях пролиферации → постоянное появление новых поверхностных антигенов, которые не успевают распознавать Т-киллеры). Возникает дисбаланс между скоростью пролиферации опухолевых и иммунокомпетентных клеток (интен-

сивность опухолевой пролиферации часто превышает скорость накопления противоопухолевых иммунных факторов).

3. Селекция иммунорезистентных опухолевых клеток. С увеличением времени существования опухоли уменьшается иммунный ответ на её существование (клетки наиболее чувствительные к иммунному ответу уничтожаются на ранних этапах) → опухолевые клетки во избежание распознавания Т-киллерами способны прекращать экспрессию антигенов HLA I класса (однако в таком случае становятся мишенями для естественных киллеров).

4. Продукция опухолью растворимых антигенов, циркулирующих в организме (препятствуют накоплению противоопухолевых факторов в региональных лимфатических узлах в месте расположения опухоли) и супрессорных веществ (пример - трансформирующий фактор роста β), угнетающих реакции клеточного иммунитета.

5. Быстрый катаболизм антител на мембране опухолевых клеток. Опухолевая клетка может отсоединять свои поверхностные антигены при атаке со стороны антител → комплекс антиген-антитело покидает мембрану опухолевой клетки раньше чем происходит активация комплемента → значительно уменьшается эффективность иммунных реакций + обеспечивается блокада рецепторов антигенного распознавания иммунокомпетентных клеток (защищает опухолевые клетки от Т-киллеров).

6. Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов (некоторые опухоли экспрессируют FasL, которой способен индуцировать апоптоз в Fas - позитивных клетках (Т-киллеры) → они погибают при взаимодействии с опухолевыми клетками).

7. Экспрессия опухолевыми клетками «рецепторов-ловушек» (TRAIL-3, TRAIL-4) которые по структуре соответствуют молекулам, осуществляющим апоптоз клетки, но не имеют домена смерти. Они активируются Т - киллерами с целью уничтожения опухолевых клеток путем апоптоза, но это приводит лишь к усилению синтеза белков, которые стимулируют пролиферацию клеток опухоли.

8. Использование опухолью макрофагов в роли своеобразного «троянского коня». Опухолевые клетки секретируют белок, подавляющий миграцию макрофагов → макрофаги, инфильтрирующие опухоль теряют свою подвижность → лишены способности передавать информацию об обнаруженной опухоли Т-хелперам + опухоль использует неподвижный макрофаг для синтеза активатора плазминогена → благодаря чему опухолевые клетки получают возможность проникать в кровеносное русло и распространяться в организме.

Таким образом, опухолевые клетки находятся на особом положении в организме, поскольку отличаются от типичных клеток наличием факторов иммунорезистентности и особенностями метаболизма, что затрудняет борьбу с ними. В тоже время, данные отличия можно использовать для иммунодиагностики опухолей, в т.ч. и на ранних стадиях.

7.4. Иммунодиагностика опухолей

Антигены опухолевых клеток:

1. Онкофетальные антигены (в нормальных условиях обнаруживаются в крови плода и отсутствуют у взрослых). Присутствуют в индуцированных химическими веществами и вирусиндуцированных опухолях. В фетальных клетках присутствуют в виде полипептидов (обеспечивают клеткам

особенно эффективный метаболизм). В опухолевых клетках представлены гликопротеинами.

2. Специфические опухолевые антигены (присутствуют только на опухолевых клетках). Антигены генетических семейств MAGE и BAGE.

3. Растворимые опухолевые антигены.

4. Углеводы (набор углеводов опухолевых клеток отличается от нормальных клеток и является маркером опухоли).

Методы иммунодиагностики опухолей

1. *Иммунофенотипирование гемобластозов.*

2. *Иммуногистохимический диагноз.*

3. *Радиоиммунное определение локализация метастазов* (с помощью моноклональных антител, меченных изотопами).

4. *Определение онкомаркеров* – растворимых антигенов опухоли (для ранней диагностики первичной опухоли и ее метастазов, а также мониторинга эффективности лучевой и химиотерапии). Дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной, вне зависимости от локализации опухолевого очага, можно на основе количественных отличий в содержании опухолевого маркера в сыворотке крови,

При отсутствии онкологической патологии уровень онкомаркеров, как правило, не превышает нормальных значений концентрации. Однако, при обширных воспалительных процессах (любой этиологии), которые сопровождаются активной репарацией, может отмечаться незначительное повышение уровня онкомаркеров определенного типа. В связи с этим, для онкологической диагностики обычно используют определение комбинации онкомаркеров.

Наиболее часто определяемые онкомаркеры

Название	Диагностическая значимость	Обнаруживаются при опухолях
Альфа-фетопротеин (АФП)	первичная карцинома печени, метастазы в печень	карцинома яичника, яичка, желудка, толстой кишки, поджелудочной и молочной железы, бронхиальные опухоли
РЭА (раково-эмбриональный антиген)	карцинома пищеварительного тракта	карцинома легких, молочной железы, злокачественные опухоли соединительнотканного происхождения
Нейрон-специфическая енолаза (НСЕ)		мелкоклеточная карцинома легких, опухоли нервной системы
Муциноподобный раковый антиген (СА-15,3)	карцинома молочных желез	карцинома печени, поджелудочной железы, яичников и матки
Простатспецифический антиген (ПСА)	карцинома предстательной железы (наиболее чувствительный маркер)	карцинома прямой и сигмовидной кишки, почек, печени
Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)	карцинома яичника, плаценты, яичек, матки	

CA 125	карцинома яичников	карцинома матки, молочной железы, поджелудочной железы, прямой кишки и желудка
CA 19-9	карцинома желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника	карцинома желчного пузыря и желчных путей, печени, молочной железы, яичника, матки
CA 15-3	карцинома молочной железы	
CA 242		карцинома поджелудочной железы, толстой и прямой кишки
ТРА сук	эпителиально-клеточная карцинома	
UBC II	карцинома мочевого пузыря	
TPS	карцинома простаты, яичников	карцинома гастроинтестинальная
Tumor M2-РК метаболический онкомаркер (маркер степени агрессивности злокачественной опухоли)	ранняя диагностика опухолей и возникновения метастазов (карцинома почки, легкого, молочной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы, колоректальная)	

Комбинации онкомаркеров:

Орган/заболевание	Маркеры		
	СА 72-4	РЭА	
желудок	СА 72-4	РЭА	
прямая и сигмовидная кишка	РЭА	СА 19-9	
легкие	СА 19-9	РЭА	АФП
яичник, шейка матки	СА 72-4	СА-125	б-ХГЧ
матка	АФП	б-ХГЧ	
рак молочной железы	РЭА	СА 15-3	
поджелудочная железа	СА 125	СА 19-9	
рак печени	АФП	СА 19-9	
предстательная железа (аденома, хронический простатит, рак)	ПСА	ПСА	
мочевой пузырь	СА 15-3	б-ХГЧ	

Скрининговый метод диагностики - определение онкофетальных маркеров: α-фетопротеина (при гепатоцеллюлярной карциноме) и раково-эмбрионального антигена (при злокачественных опухолях толстой кишки).

7.5. Принципы иммунотерапии и иммунопрофилактики опухолей

Различают два вида иммунотерапии опухолей:

- *специфическая* – индукция специфических противоопухолевых реакций

- *неспецифическая* – восстановление нарушений функционального состояния иммунной системы (повышение противоопухолевой резистентности организма).

Специфическая иммунотерапия:

1. *Цитокиноterapia.* Препараты интерферонов (α и β). Активируют макрофаги, естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты. Усиливают экспрессию молекул

HLA I класса на поверхности опухолевых клеток. *Лаферон* (рекомбинантный ИФН - $\alpha_2\beta$); *Велферон* (ИФН- α_2); *Реаферон* и *Реальдирон* (ИФН - $\alpha_2\beta$); *Роферон А* (ИФН - α_2); *Интрон А* (ИФН - $\alpha_2\beta$).

Препараты интерлейкина 2 (Ронколейкин). Применяется отдельно или в сочетании с лимфокинактивированными киллерами или с лимфоцитами. Показания: рак почки, меланома.

Фактор некроза опухоли α (Рефнол, ФНО α и ФНО β , человеческий рекомбинантный), вызывает апоптоз опухолевых клеток путем взаимодействия с мембранным рецептором р55. Также является активатором макрофагов и естественных киллеров. Показания: меланома.

2. *Использование моноклональных антител*. Некоторые антигены клеточной поверхности опухоли (раково-эмбриональный антиген при опухолях толстой кишки, антигенные детерминанты иммуноглобулинов при В-клеточных лимфомах) могут служить специфическими мишенями для антител. Препараты и показания: *Бевацизумаб* - рак легких, колоноректальный рак; *Алемтузумаб, Гентузумаб* – онкогематология; *Цетуксимаб, Пенитумумаб* – колоректальный рак; *Ритуксимаб* – неходжкинская лимфома, *Трастузумаб* – рак молочной железы и др.

Современным направлением лечения онкологических заболеваний является разработка и использование моноклональных антител, блокирующих те рецепторы Т-лимфоцитов (киллеров), которые тормозят (ограничивают) функциональную активность клеток. *Ипилимумаб* – препарат моноклональных антител к рецептору CTLA-4, который ограничивает активность Т-киллеров. Завершаются клинические испы-

тания *анти-PD-1-препарата* – моноклональных антител к другому тормозящему рецептору Т-киллеров PD-1.

3. *Активная специфическая иммунотерапия (генная терапия) опухолей.*

Цель - преодоление толерантности противоопухолевых Т-лимфоцитов или повышение активности Т-клеток, обладающих низким сродством к антигенам, экспрессируемым опухолевыми клетками. Создаются противоопухолевые вакцины при помощи введения в геном опухолевой клетки новых генов:

- генов противоопухолевых цитокинов или их рецепторов;
- опухоль-ассоциированных антигенов;
- суицидальных генов;
- чужеродных антигенов или вирусов;
- гибридных белков (опухоль-ассоциированных антигенов и цитокинов).

Классификация противоопухолевых вакцин

(В.М. Моисеенко, 2001).

- Вакцины на основе цельных клеток:
 - аутологичные: немодифицированные, модифицированные (трансфекция). Опухолевые клетки облучают или лизируют с целью инактивации и оптимизации опухолеассоциированных антигенов и вводят вместе с иммунологическим адьювантом для привлечения антигенпредставляющих клеток организма;
 - аллогенные (смесь опухолевых клеточных линий с известным набором опухолеассоциированных антигенов)
- Аутологичные белки теплового шока. Из опухоли выделяют белки теплового шока (устойчивые внутриклеточные

молекулы, которые содержат потенциально иммуногенные пептиды) и вводят внутрикожно.

- Ганглиозиды (гликолипидные антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток и вызывающих образование антител).

- Синтетические опухолеассоциированные пептиды

- ДНК.

- Рекомбинантные вирусы.

- Вакцины на основе дендритных клеток.

4. Завершаются клинические испытания *CAR-терапии* (chimeric antigen receptor therapy) – метода направленной генетической модификации Т-клеток пациента, для того, чтобы мишенями Т-килеров являлись исключительно опухолевые клетки.

Иммунопрофилактика опухолей - вакцинация против вируса гепатита В, вируса папилломы человека, вируса Эпштейн-Барр.

**Некоторые препараты моноклональных антител
для лечения онкологических заболеваний**

Название препарат	Состав	Мишень	Локализация (вид) опухоли/заболевание
Алемтузумаб Alemtuzumab	гуманизированный IgG1	CD52	хронический лимфолейкоз
Бевацизумаб Bevacizumab	гуманизированный IgG1	VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)	толстый кишечник немелкоклеточный рак легких, глиобластома, почки
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	химерные IgG1, ММАЕ (антагонист микротрубочек монометиловый ауристагин E), валин-цитруллин-РАВ	CD30	лимфома Ходжкина
Гемтузумаб озогамин Gemtuzumab ozogamicin	гуманизированный IgG2, N-ацетил-гамма-диметил кальциемицин гидразид, AcBut гидразон линкер	CD33	острый миелолейкоз
Трастузумаб Trastuzumab	IgG1	HER2	молочная железа, желудок

Адо- трастузумаб эмтансин Ado-trastuzumab emtansine	(трастузумаб, производное DM1 (производной маитанзин 1), 4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат линкер	HER2	молочная железа
Ипилимумаб Ipilimumab	гуманизированный IgG1	CTLA4 (рецептор, ограничивающий активность Т-киллеров)	меланома
Офлатумумаб Ofatumumab	человеческий IgG1	CD20	хронический лимфолейкоз
Панитумумаб Panitumumab	человеческий IgG1	EGFR (рецептор эпидермального фактора роста)	толстый кишечник
Пертузумаб Pertuzumab	гуманизированный IgG1	HER2	молочная железа
Ритуксимаб Rituximab	химерный человеческий – мышиный IgG1	CD20	неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз

Цетуксимаб Cetuximab	химерный человеческий – мышиный IgG1	EGFR (рецептор эпидермального фактора роста)	толстый кишечник, голова и шея
⁹⁰ Y -меченный ибритумомаб тиротуксетан ⁹⁰ Y-labeled ibritumomab tiuxetan	мышиный IgG1, линкер- хелатор: тиуксетан гли- цин	CD20	низкосортная из фолликуляр- ной В-клеточной неходжкинской лимфомы
¹³¹ I -меченого Тозитумомаб ¹³¹ I-labeled tositumomab	мышиный IgG 2, прямой ковалентной связи с То- зитумомабом	CD20	низкосортная из фолликуляр- ной В-клеточной неходжкинской лимфомы

7.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Понятие канцероген, онкоген. Классификация онкогенов.
2. Причины возникновения опухолей.
3. Разделение опухолей по чувствительности к иммунному ответу. Последовательность иммунного ответа организма на наличие опухоли.
4. Роль и механизмы участия в противоопухолевой защите организма Т-хелперов I типа, натуральных киллеров, LAK-клеток, специфических антител.
5. Факторы иммунорезистентности опухолей и опухолевых клеток
6. Антигены опухолевых клеток. Онкомаркеры.
7. Методы иммунодиагностики опухолей.
8. Принципы иммунотерапии опухолей: основные группы препаратов. Иммунопрофилактика опухолей.

Практические навыки:

1. Уметь интерпретировать изменения лейкограммы и иммунограммы при гемобластозах.
2. Знать общие признаки диагностики злокачественных опухолей различных органов (тканей) по данным лейкограммы и иммунограммы.
3. Ориентироваться при назначении и интерпретации результатов исследования онкомаркеров.
4. Знать основные группы препаратов и вакцин при назначении иммунотерапии и иммунопрофилактики опухолей.

Тесты:

1. Выделяют следующие группы онкогенов, за исключением:

- A. Физические
- B. Генетические
- C. Химические
- D. Бактериальные
- E. Вирусные

2. Первичное распознавание опухолевых клеток осуществляют:

- A. Т - хелперы 1 типа
- B. Т - киллеры
- C. Т – клетки памяти
- D. Т – хелперы 2 типа
- E. Антигенпрезентирующие клетки

3. Главным фактором противоопухолевой защиты организма являются:

- A. Специфические антитела
- B. Натуральные киллеры
- C. LAK - клетки
- D. Т - киллеры
- E. Т – хелперы 1 типа

4. Антигены какого класса гистосовместимости принимают участие в противоопухолевом иммунном ответе:

- A. I
- B. II
- C. III

D. IV

E. V

5. К факторам иммунорезистентности опухолей относятся все перечисленные, кроме:

A. Низкая иммуногенность антигенов опухоли

B. Изменение структуры антигенов при опухолевой прогрессии

C. Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов

D. Способность прекращать экспрессию антигенов HLA II класса

E. Способность продуцировать растворимые антигены

6. Маркерами опухоли не являются:

A. Онкофетальные антигены

B. Липиды

C. Специфические опухолевые антигены

D. Углеводы

E. Растворимые опухолевые антигены

7. Какой из методов не является методом иммунологической диагностики опухолей:

A. Определение онкомаркеров

B. Иммунофенотипирование гемобластозов

C. Определение уровня специфических противоопухолевых антител

D. Иммуногистохимический диагноз

E. Радиоиммунная локализация метастазов (с помощью моноклональных антител)

8. Какую комбинацию онкомаркеров обычно используют для диагностики рака молочной железы:

- А. РЭА, СА 15-3
- В. АФП, СА 19-9
- С. РЭА, СА 19-9
- Д. АФП, б-ХГЧ
- Е. СА 15-3, б-ХГЧ

9. Какой интерлейкин используют для лечения опухолей:

- А. ИЛ – 1
- В. ИЛ – 2
- С. ИЛ – 3
- Д. ИЛ – 4
- Е. ИЛ – 5

10. Иммунопрофилактика опухолей у женщин предусматривает, кроме вируса папилломы, вакцинацию против:

- А. Вируса Эпштейн-Барр, герпеса
- В. Вируса Эпштейн-Барр, цитомегаловируса
- С. Вируса гепатита С, вируса Эпштейн-Барр.
- Д. Вируса Эпштейн-Барр, краснухи
- Е. Вируса гепатита В, вируса Эпштейн-Барр.

Тема 8. Реакции гиперчувствительности. Аллергические (не атопические) заболевания

8.1. Классификации реакций гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности – патологические иммунные реакции, в основе которых лежит чрезмерный (гипериммунный) ответ на экзо- и эндогенные антигены (аллергены). Из-за сбоя функционирования иммунная система организма распознает антигены (экзогенные или собственных тканей) не просто как чужеродные, а как несущие серьезную угрозу жизнедеятельности всего организма. В результате включаются или угнетаются механизмы иммуносупрессии и развивается гипериммунный процесс, который носит неконтролируемый (или не полноценно контролируемый) характер со стороны иммунной системы. В последнее десятилетие принято считать, что заболевания, вызванные реакциями гиперчувствительности, возникают на основе наследственной предрасположенности в сочетании с определенными условиями образа жизни: длительная чрезмерная антигенная нагрузка; неблагоприятное влияние на иммунную систему различных факторов внешней среды или тяжелых инфекционных заболеваний; неоправданное назначение большого количества лекарственных препаратов и др.

При характеристике *антигенов*, вызвавших в организме реакции гиперчувствительности, принято использовать термин «*аллерген*».

В 1968 году Джелл и Кумбс предложили классификацию аллергических реакций, выделив *четыре их типа*.

Первые три типа относятся к аллергическим реакциям немедленного типа, так как клинические проявления после повторного контакта с аллергеном развивается в промежутке от 15-30 минут до нескольких часов. **Четвертый тип** – гиперчувствительность замедленного типа – развивается через 2-3 суток.

Согласно современной классификации выделяют *пять типов* реакций гиперчувствительности, добавив к четырем типам реакций пятый – *реакции стимулирующего типа*.

8.2. Патогенез реакций гиперчувствительности

I тип реакций гиперчувствительности (анафилактический тип)

В его основе лежит механизм повреждения тканей, протекающий обычно с участием IgE на поверхности мембран базофилов и тучных клеток (рис. 8.1).

Заболевания: анафилактический шок, крапивница, поллинозы, бронхиальная астма, отек Квинке, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, atopический дерматит.

Анафилаксия - патологический процесс, развивающийся при введении в организм чужеродных аллергенов, чаще белковой природы. Первое поступление в организм вызывает выработку специфических антител, без видимых клинических проявлений (сенсibilизация). Повторное введение аллергена приводит к анафилактической реакции (рис.8.1). Развитие анафилаксии состоит из трех этапов: *сенсibilизация; разрешение; десенсibilизация.*

Чаще всего анафилаксия бывает опосредована комплексом антиген – антитело (IgE), значительно реже (IgG₄). Если реакция не вызвана взаимодействием антиген – антитело, то

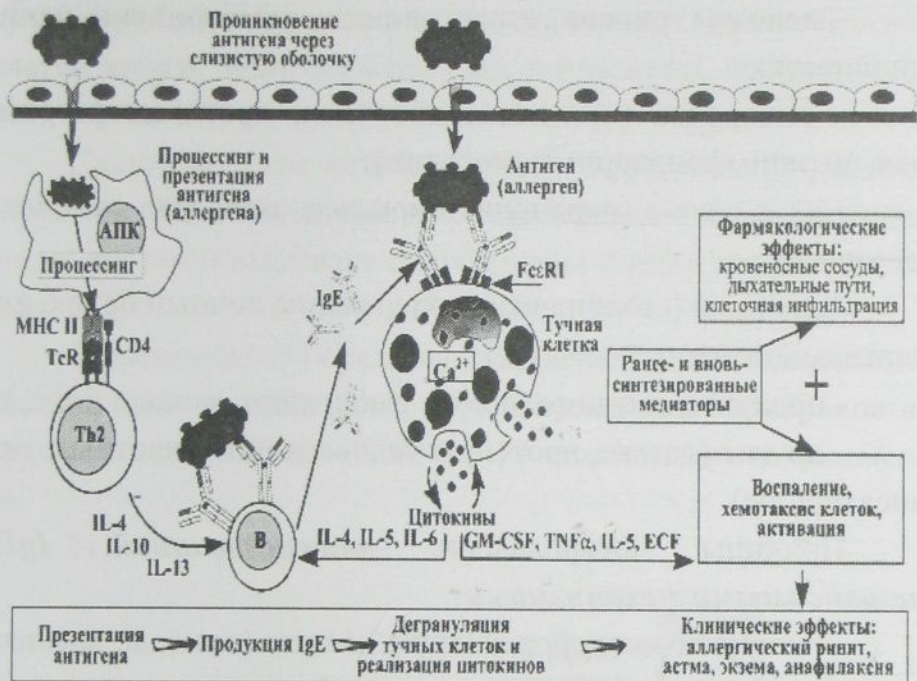


Рис. 8.1. Механизм I типа гиперчувствительности

(источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

ее считают **анафилактоидной**. Может наблюдаться также **идиопатическая анафилаксия**. **Анафилактоидная реакция** не имеет клинических признаков, позволяющих отличить ее от **анафилаксии**.

Наиболее часто встречающиеся причины анафилаксии, **опосредованной IgE-механизмами**:

- бытовые (клещи домашней пыли, споры плесневых грибов и др.) и пыльцевые (пыльца растений) аллергены;
- медикаменты (антибиотики пенициллинового ряда, сульфаниламиды, аминогликозиды, стрептомицин, нитрофураны, тетрациклин и др.);
- гормоны (инсулин, адренокортикотропный гормон, паратгормон, кортикотропин, прогестерон);

- энзимы (трипсин, стрептокиназа, химотрипсин, пенициллиназа);

- сыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, антилимфоцитарный глобулин);

- яд и слюна (перепончатокрылые, змеи, ряд семейств муравьёв);

- вакцины (столбнячная, содержащие яичный белок, аллерговакцины);

- продукты питания (орехи, рыба, яйцо, молоко и т. д.);

- другие (латекс, протеины человека или животных, полисахариды).

Причины анафилаксии, *опосредованной IgE-независимыми механизмами:*

- гистамин-высвобождающие агенты (опиоды, мышечные релаксанты, ванкомицин, ципрофлаксин, пентамидин, радиоcontrastные препараты, ингибиторы ангиотензинконвертирующего энзима, декстран);

- нестероидные противовоспалительные средства (опосредованные через арахидоновый путь метаболизма);

- физические факторы - физическая нагрузка, температура (холод, тепло).

Клинические проявления анафилаксии связаны с определенным «**шоковым органом**», в котором протекают реакции и с количеством химических медиаторов (высвобождаемым из тучных клеток и базофилов).

II тип реакций гиперчувствительности (цитотоксический тип)

Характеризуется разрушением (цитоллизом) иммунной системой собственных клеток организма, которые изменили свои антигенные свойства в результате встраивания моле-

кул химических веществ в оболочку клетки. Чаще всего это клетки крови, эндотелий сосудов, гепатоциты, эпителий почек.

Специфическое антитело, обычно IgG или IgM, синтезируемое против антигена, взаимодействует с ним на поверхности клетки и вызывает повреждение клетки двумя путями (рис. 8.2):

1) комплемент-обусловленный лизис клетки – активация каскада комплемента ведет к формированию “мембраноатакующего” комплекса – C5b; C6-C9 компоненты комплемента.

2) путем фагоцитоза.

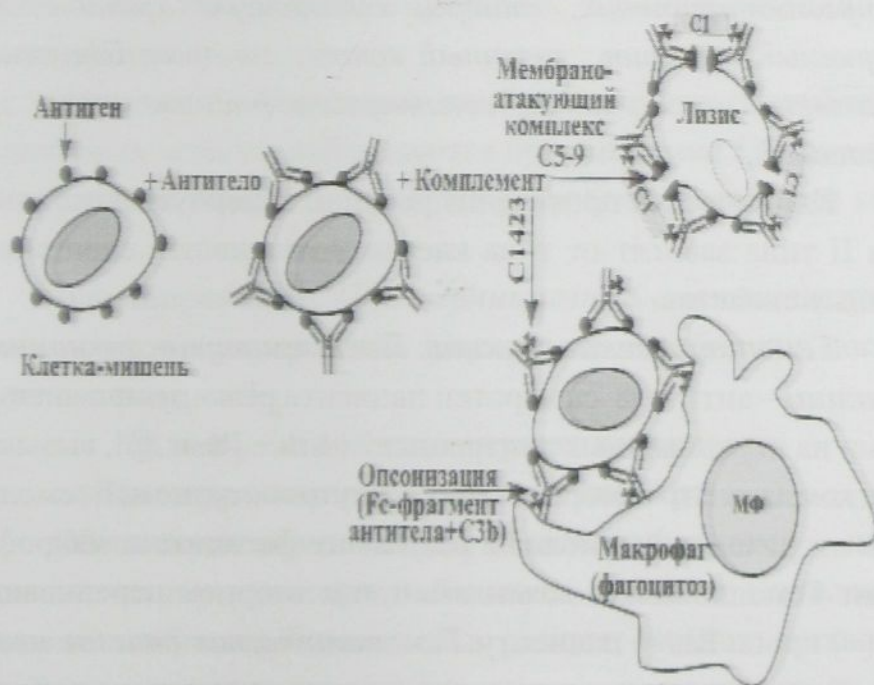


Рис. 8.2. Механизм II типа гиперчувствительности (комплемент-зависимый цитолиз и фагоцитоз)

(источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

Классический пример: аналгин-индуцированный агранулоцитоз. У людей с непереносимостью аналгина, при его приеме молекулы аналгина фиксируются на клеточной мембране клеток — предшественников лейкоцитов → изменяется антигенная структура клеточной мембраны → антитела связываются с измененной клеточной мембраной с образованием иммунного комплекса → происходит разрушение клетки-мишени путем комплемент-опосредованного лизиса клетки или фагоцитоза.

Заболевания: лекарственная аллергия, иммунная лейкопения; гемолитическая болезнь новорожденных при резус-конфликте; аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения; синдром Гудпасчера; хронический активный гепатит; язвенный колит; синдром Шегрена; миастения; пузырчатка; некоторые варианты других заболеваний.

Клинические проявления реакции гиперчувствительности II типа зависят от типа клетки, изменившей свои антигенные свойства.

Гемолитические реакции. *Постгемотрансфузионные реакции* — антитела сыворотки пациента реагируют с антигенами на переливаемых эритроцитах (ABO, Rh и др), вызывая или комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз или отсроченный гемолиз в результате фагоцитоза макрофагами. Гемолиз может возникать при повторном переливании Rh(+) крови Rh(-) пациенту. **Гемолитическая болезнь новорожденных** развивается при проникновении через плаценту материнских антител, которые проявляют активность против антигенов эритроцитов плода (Rh и ABO) и разрушают их. **Гемолиз** может быть вызван лекарствами, которые действу-

ют как *гаптены* в комбинации с белками мембраны эритроцитов. Он может развиваться при инфекционных болезнях, связанных с возникновением антиэритроцитарных антител (инфекционный мононуклеоз или микоплазменная пневмония).

Реакции с разрушением нейтрофилов – материнские антитела к антигенам нейтрофилов плода могут вызывать *иммунную лейкопению*, если они проникают через плаценту. Могут возникать посттрансфузионные реакции из-за активности сыворотки хозяина против лейкоцитарных HLA антигенов донора.

Реакции с разрушением тромбоцитов – *посттрансфузионные лихорадочные реакции, тромбоцитопеническая пурпура*.

Реакции на базальной мембране почечных клубочков и легочных альвеол наблюдаются при *синдроме Гудпасчера*. Повреждение ткани возникает в результате активации компонента.

Ингибирование. При *пернициозной анемии* антитела связываются с внутренним фактором и ингибируют поглощение витамина В₁₂.

III тип реакций гиперчувствительности (иммунокомплексный тип, тип Артюса)

Обусловлен образованием комплексов антиген - антитело *малых размеров при небольшом избытке антигенов*, которые могут сорбироваться в разных органах и тканях. Циркулирующие иммунные комплексы малых размеров, образуются с участием иммуноглобулинов G и M, и, откладываясь на стенках сосудов, вызывают повреждение тканей (рис. 8.3). Тогда как крупные иммунные комплексы после взаимо-

действия с комплементом усваиваются фагоцитами и затем эллиминируются.

Заболевания: экзогенный аллергический альвеолит; экзогенный аллергический конъюнктивит, сывороточная болезнь; иммунокомплексный гломерулонефрит, ревматоидный артрит; системная красная волчанка; малярия; геморрагическая лихорадка денге; вирусный гепатит; стафилококковый эндокардит и другие.

Болезни, обусловленные реакциями III типа можно разделить на **три группы**, связанные с: 1) персистенцией инфекции; 2) аутоиммунными заболеваниями; 3) вдыханием антигенного материала.



Рис. 8.3. Стадии развития III типа реакции гиперчувствительности (отложение ИК в стенках кровеносных сосудов)

(источник: <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

Персистенция хронической инфекции со слабым гуморальным ответом приводит к постоянному образованию иммунных комплексов и отложению в тканях (малярия, геморрагическая лихорадка денге, вирусный гепатит и стафилококковый эндокардит).

При аутоиммунных заболеваниях образование иммунных комплексов обусловлено постоянной продукцией антител к аутоантигенам (ревматоидный артрит, системная красная волчанка).

При вдыхании антигенного материала иммунные комплексы могут образоваться на поверхности полостей организма – в легких при повторном вдыхании антигенных компонентов актиномицетов (экзогенный аллергический альвеолит).

IV тип реакций гиперчувствительности (клеточно-опосредованный тип)

Главная роль отводится макрофагам и цитотоксическим лимфоцитам. Через 2-3 суток после повторного контакта с аллергеном происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами (рис. 8.4). В процесс могут вовлекаться любые органы и ткани. Чаще при развитии аллергических реакций четвертого типа страдают кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, органы дыхания.

***Заболевания:** контактные дерматиты - микозы; шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, проказа, туберкулез, бруцеллез; сар; туляремия; токсоплазмоз; инфекционно-аллергический ринит; реакции отторжения трансплантата и др.*

Различают 3 формы реакций гиперчувствительности IV типа.

Контактная форма характеризуется реакцией на участке контакта с аллергеном. Это - эпидермальный ответ, чаще всего вызываемый *гаптенами*. Антигенпрезентирующими

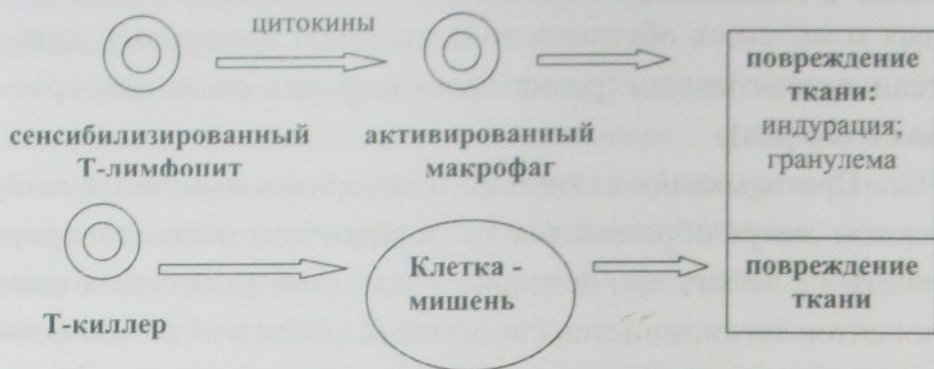


Рис.8.4. Схема развития реакции гиперчувствительности IV типа

клетками являются клетки Лангерганса. Происходит накопление иммунокомпетентных клеток вокруг кровеносных сосудов и желез → развивается отёк.

Туберкулиновая форма вызвана миграцией Т-клеток из капилляров; разрушением коллагена в коже; инфильтрацией макрофагами → появление индукции (туберкуломы). Классическим примером является реакция Манту.

Гранулематозная форма – антигенами обычно являются макрочастицы (тальк, кварц и др.), но могут быть и микобактерии. В очагах поражения обнаруживаются эпителиоидные клетки и гигантские клетки. Гранулёма часто состоит из твердого ядра клеток с некротизированным центром, окружена лимфоцитами и волокнами коллагена.

При диагностике используют кожно-аллергические пробы с аллергенами возбудителей (туберкулин, бруцеллин, маллеин, токсоплазмин и др.).

Формы клеточно-опосредованной гиперчувствительности

Форма	Время реакции	Гистология	Морфология
контактная	48-72 часов	лимфоциты, позже макрофаги	экзема, отёки
туберкулиновая	48-72 часов	лимфоциты, моноциты, макрофаги	индурация тканей
гранулематозная	21-28 дней	макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки. фиброз	гранулемы в коже, легких и других органах

Механизмы: *хемотаксис* - направленная миграция клеток в ответ на продукцию определенных хемотаксических факторов → *ингибция макрофагов* - теряют подвижность и не могут покинуть зону реакции → *активация фагоцитов* → *бластогенный эффект* - стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток организма.

V тип реакций гиперчувствительности (стимулирующий тип)

В этом процессе принимают участие антитела, направленные против разных компонентов клеточной поверхности, например, против рецепторов физиологических медиаторов (ацетилхолиновых, адренорецепторов, рецепторов для гормонов и т.п.). Антитела (IgG) связываются с рецепторами секреторных клеток желез внутренней секреции и на первом этапе оказывают стимулирующее влияние на их секрецию, затем, когда происходит истощение данных клеток и их разрушение – снижается уровень секретируемых гормонов в крови.

При *миастении* Гравис ингибирующие антитела (IgG) конкурируют с ацетилхолином за место связывания на ацетилхолиновом рецепторе, блокируя передачу нервного импульса, происходит нарушение нервно-мышечной передачи и развивается мышечная слабость.

Заболевания: тиреотоксикоз (болезнь Грейвса), миастения Гравис, сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона.

8.3. Диагностика и лечение отдельных аллергических (не атопических) заболеваний

Сывороточная болезнь – аллергическая реакция на чужеродный белок, который вводится парентерально. *Причины:* сыворотка, используемая при профилактике и/или лечение ботулизма, дифтерии, газовой гангрены, укусов змей и пауков; вакцины; препараты крови; гормоны; ряд лекарственных препаратов (аллопуринол, барбитураты, каптоприл, цефалоспорины, фуразолидон, соли золота, гризеофульвин, омализумаб, пенициллин, пиперазин и др.). Инкубационный период при первичном введении 6 - 21 день (чаще 7-12 дней). При повторном введении клиническая картина развивается обычно через 1-4 дня, однако может развиваться и анафилактический шок. *Клиника:* лихорадка, сыпь (начиная с места введения препарата, с распространением по всему телу, чаще в виде крапивницы, реже отека Квинке, эритемы или папул), сопровождаемая зудом, увеличение и болезненность лимфоузлов (региональных или во всех группах), артралгии (редко клиника острого артрита), чаще в крупных суставах, боли в пояснице. Иногда отмечаются поражения миокарда, бронхоспазм, невриты, радикулиты, мышечная слабость, в тяжелых случаях поражаются

почки (протеинурия, микрогематурия, олигоурия). *Лечение*: кортикостероиды, антигистаминные препараты, жаропонижающие. Продолжительность заболевания, как правило от 3 дней до 2 недель, но возможен рецидив.

Экзогенный аллергический альвеолит («Легкое фермера», Болезнь фермера) вызывается спорами двух типов бактерий *Micropolyspora faeni* и *Thermoactinomyces vulgaris*, и грибов семейства *Aspergillus*. Болезнь больше всего распространена в областях с влажной погодой во время сбора урожая, а также на птицефермах. Болеют также работники зоопарков, цирков, зоомагазинов, элеваторов, зерноскладов и комбикормовых заводов. Заболевание может развиваться внезапно или медленно прогрессировать, что зависит от количества аллергена во вдыхаемом воздухе (открытые и закрытые помещения). Различают *острое, подострое и хроническое течение*. *Острое* течение может начаться примерно через 4-8 часов после вдыхания большого количества пыли от заплесневелых зерновых культур. *Клиника*: одышка; сухой раздражающий кашель; общая слабость; лихорадка и озноб; тахикардия. После прекращения контакта с аллергеном симптоматика обычно уменьшается через 12 часов, но может сохраняться до 2 недель (в тяжелых случаях до 3 месяцев). *Подострое* течение развивается медленно в условиях непрерывного воздействия небольшого количества заплесневелой пыли. *Клиника*: кашель; одышка; умеренная лихорадка; общая слабость; артралгии и миалгии; потеря аппетита и веса. *Хроническое* течение отмечается у людей, которые длительно контактировали с большим количеством заплесневелой пыли и/или в течение нескольких лет перенесли несколько обострений (в результа-

те эпизодических контактов). В таких случаях клиническая симптоматика сохраняется несколько месяцев, постоянно прогрессируя. *Диагностика*: анамнез – возникновение симптомов через 4-8 часов после контакта с аллергеном; рентгенография легких; обнаружение специфических антител в крови; бронхография; кожные тесты; спирография; биопсия легкого. *Лечение*: исключение (ограничение) контакта с аллергеном; кортикостероиды; антигистаминные препараты; бронходилататоры; муколитики; антипиретики.

8.4. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Понятие иммунной гиперчувствительности. Классификация по Джеллу и Кумбсу. Современная классификация реакций гиперчувствительности.
2. Механизмы развития анафилактических реакций. Болезни, вызванные анафилактическими реакциями.
3. Механизмы развития цитотоксических реакций. Болезни, вызванные цитотоксическими реакциями.
4. Механизмы развития иммунокомплексных реакций. Болезни, вызванные иммунокомплексными реакциями.
5. Механизмы развития клеточно-опосредованных реакций. Болезни, вызванные клеточно-опосредованными реакциями.
6. Механизмы развития реакций стимулирующего типа. Болезни, вызванные реакциями стимулирующего типа.

Практические навыки:

1. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (клинические проявления, диагностика, принципы лечения).
2. Сывороточная болезнь (клинические проявления, диагностика, принципы лечения).
3. Экзогенный аллергический альвеолит (клинические проявления, диагностика, принципы лечения).

Тесты:

1. Согласно классификации Джелла и Кумбса второй тип реакций гиперчувствительности называют:

- A. Анафилактический
- B. Иммунокомплексный
- C. Клеточно-опосредованный
- D. Цитотоксический
- E. Стимулирующий

2. В основе патогенеза какого заболевания лежит третий тип реакций гиперчувствительности:

- A. Бронхиальная астма
- B. Сывороточная болезнь
- C. Анафилактический шок
- D. Тромбоцитопеническая пурпура
- E. Контактный дерматит

3. В основе патогенеза atopических заболеваний лежит тип гиперчувствительности:

- A. I
- B. II
- C. III

D. IV

E. V

4. Проявление клинических симптомов через 48-72 часа после контакта с аллергеном характерно для следующего типа гиперчувствительности:

- A. Анафилактический
- B. Иммунокомплексный
- C. Стимулирующий
- D. Цитотоксический
- E. Клеточноопосредованный

5. Иммуноглобулины класса E обычно принимают участие в реализации типа гиперчувствительности:

- A. Анафилактический
- B. Цитотоксический
- C. Стимулирующий
- D. Иммунокомплексный
- E. Клеточно-опосредованный

6. Возникновение какой группы заболеваний характеризуется преимущественным участием в их патогенезе третьего типа реакций гиперчувствительности:

- A. Дерматологических
- B. Атопических
- C. Коллагенозов
- D. Заболеваний крови
- E. Инфекционных

7. Какой тип гиперчувствительности характеризуется реакцией антитела с антигеном на поверхности клетки организма, с последующим разрушением этой клетки:

- A. I
- B. II
- C. III
- D. IV
- E. V

8. Какие клетки принимают участие в развитии реакций клеточнозависимого типа реакций гиперчувствительности:

- A. Макрофаги и лимфоциты
- B. В-лимфоциты
- C. Эозинофилы
- D. Нейтрофилы
- E. Базофилы

9. Развитие какого заболевания обусловлено пятым типом реакций гиперчувствительности:

- A. Болезнь фермера
- B. Крапивница
- C. Бруцеллез
- D. Иммунокомплексный гломерулонефрит
- E. Аутоиммунный тиреоидит

10. Возникновение какой группы заболеваний характеризуется преимущественным участием в их патогенезе пятого типа реакций гиперчувствительности:

- A. Гастроэнтерологических
- B. Пульмонологических
- C. Инфекционных
- D. Эндокринных
- E. Гематологических

Тема 9. Аутоиммунные болезни

9.1. Понятие аутоиммунной реакции и аутоиммунного заболевания

Аутоиммунный процесс (аутоиммунная реакция) — один из механизмов поддержания постоянства гомеостаза организма в условиях нормы и патологии, который обусловлен наличием аутоантител к собственным тканям.

Аутоантитела к собственным тканями могут обнаруживаться в низких титрах у здоровых людей при воспалительных процессах различной этиологии или обширных травмах. Уровень аутоантител в крови увеличивается с возрастом. Аутоантитела чаще обнаруживаются у женщин.

Аутоиммунное заболевание – нарушение иммунитета, характеризующееся повреждением и разрушением иммунной системой тканей и органов собственного организма. Его возникновение обусловлено утратой организмом **иммунологической толерантности** к антигенам собственных тканей, в результате чего иммунная система распознает их как чужеродные и стремится уничтожить.

Признаки, по которым заболевание может быть отнесено к аутоиммунным, сформулированы 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 цитотоксических Т-лимфоцитов.

4. Возможность создания при помощи введения аутоантигена экспериментальной модели заболевания с развитием соответствующих морфологических нарушений, характерных для заболевания.

9.2. Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний

В настоящее время нет единого мнения об **этиологии и патогенезе** аутоиммунных заболеваний, и они продолжают активно изучаться. В связи с этим, сформулированы несколько **теорий патогенеза аутоиммунных заболеваний**, каждая из которых подтверждена результатами исследований.

Теория *«запретных» клонов* (наиболее популярная сегодня) - на определенных этапах функционирования иммунной системы не происходит полной элиминации клонов Т-клеток памяти, а также В-лимфоцитов, которые продуцируют аутоантитела. К ней близка теория *поликлональной активации В-лимфоцитов* – при поликлональной активации В-лимфоцитов активируются аутореактивные В-лимфоциты.

Весьма популярна *теория генетической предрасположенности* – существует генетически детерминированная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний, которая контролируется генами на разных хромосомах, так как большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируются с наличием в HLA-фенотипе человека антигенов *DR2, DR3, DR4 и DR5*. Антиген *HLA-B27* часто обнаруживают при ювенильном ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, реактивном артрите. Наличие антигена *HLA-DR4* у больных ревматоидным артритом

сопровождается более тяжелым течением заболевания и ранним развитием осложнений.

Представляет интерес и *теория секвестрированных (забарьерных) антигенов* - определенные ткани и органы организма ограждены гистогематическими барьерами (половые железы, глаз, головной мозг, щитовидная железа и др.), при повреждении которого они распознаются как чужеродные.

Возникновение аутоиммунных заболеваний связывают также с инфекционными агентами: *теория развития аутоиммунных заболеваний под влиянием суперантигенов бактерий* (энтеротоксины А, В, С к золотистому стафилококку, эритрогенный токсин к стрептококку могут активировать аутореактивные Т и В-лимфоциты или антигенпрезентирующие клетки) или *теория молекулярной мимикрии* - схожесть антигенов некоторых бактерий (гемолитический стрептококк) и некоторых тканей (эндокард, клубочки почек) может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний.

9.3. Классификация и перечень основных аутоиммунных заболеваний

В последнее десятилетие, в связи с пересмотром классификаций на основе международных, увеличился перечень аутоиммунных заболеваний. К ним в настоящее время относят все заболевания, связанные с повышенным образованием аутоантител, за исключением случаев, когда иммунологические причины являются вторичными.

Аутоиммунные заболевания делят на две группы:

1) **органоспецифические** — миастения, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом) и др.;

2) **системные** — системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.

**Классификация аутоиммунных болезней
по механизму повреждения тканей (Charles A. Janeway
et al., Immunobiology, 1999, с изменениями)**

синдром	аутоантиген	последствия
Тип II (цитотоксический)		
аутоиммунная гемолитическая анемия	антигены группы крови и Rh-фактора	разрушение эритроцитов комплементом и фагоцитами, анемия
аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	тромбоцитарный интегрин GpIIb IIIa	патологическое кровотечение
синдром Гудпасчера	коллаген базальной мембраны тип IV	гломерулонефрит легочные кровоизлияния
Пузырчатка	эпидермальный кадгерин	образование волдырей на коже
Тип III (иммунокомплексный)		
смешанная эссенциальная криоглобулинемия	Ревматоидный фактор IgG комплексов (с или без антигенов гепатита С)	системный васкулит
системная красная волчанка	ДНК, гистоны, рибосомы, snRNP, scRNP	гломерулонефрит, васкулит, артрит
ревматоидный артрит	неизвестный синовиальный антиген	воспаление и разрушение

Тип V (стимулирующий)		
инсулинзависимый сахарный диабет	Панкреатический антиген β - клетки	разрушение β - клетки

Основные аутоиммунные заболевания:

1. Коллагенозы (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит)
2. Заболевания кожи (синдром Шегрена, псориаз, витилиго, дерматит герпетиформный, пузырчатка, буллезный пемфигоид)
3. Неврологические заболевания (болезнь Бехтерева, рассеянный склероз, острый постинфекционный полиневрит (синдром Гийена — Барре), миастения)
4. Патология эндокринной системы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, сахарный диабет I типа, аутоиммунное поражение надпочечников (болезнь Аддисона), аутоиммунная полиэндокринопатия)
5. Саркоидоз
6. Идиопатический легочный фиброз
7. Заболевания органов пищеварения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гастрит, первичный биллиарный цирроз, хронический активный гепатит, аутоиммунная энтеропатия, целиакия)
8. Заболевания почек (гломерулонефрит, синдром Гудпасчера)
9. Заболевания половой сферы (аутоиммунный орхит, аутоиммунное бесплодие, антифосфолипидный синдром)
10. Заболевания глаз (аутоиммунный увеит, аутоиммунный конъюнктивит)

11. Заболевания кровеносных сосудов (узелковый периартериит, гигантоклеточный гранулематозный артериит)

12. Заболевания крови (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная нейтропения и др.)

9.4. Критерии диагностики и принципы лечения аутоиммунных заболеваний

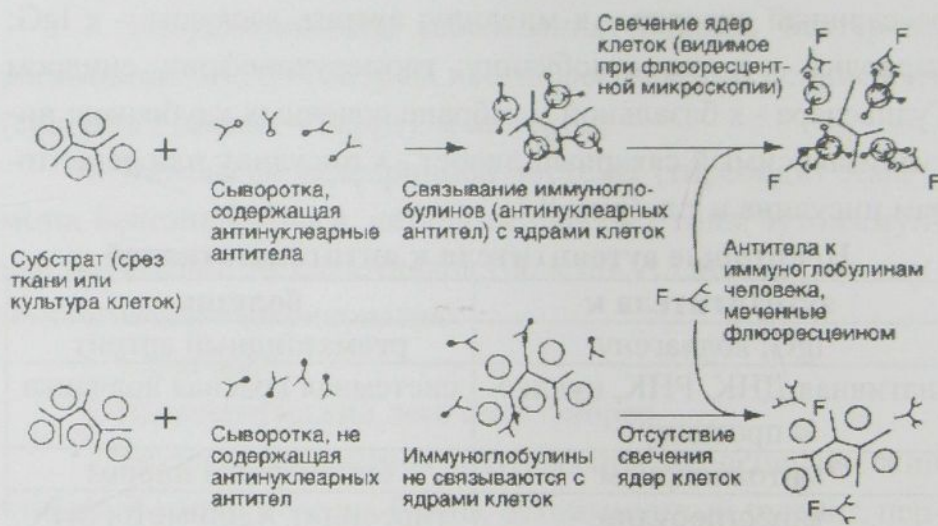
Иммуно-лабораторная диагностика:

1. *Наиболее диагностически значимым* является **выявление аутоантител к тканевым антигенам**: СКВ – к нативной ДНК, РНК; биллиарный цирроз – к митохондриям; рассеянный склероз – к миелину; артрит, васкулит – к IgG; тиреодит – к тиреоглобулину; гломерулонефрит, синдром Гудпасчера - к базальной мембране почечных клубочков; инсулинзависимый сахарный диабет - к инсулину или рецепторам инсулина и т.д. (рис. 9.1).

Некоторые аутоантитела к антигенам тканей

аутоантитела к	болезнь
IgG; коллагену	ревматоидный артрит
нативная ДНК, РНК, нуклеопротеину	системная красная волчанка
митохондриям	биллиарный цирроз
тиреоглобулин	тиреодит Хашимото, первичная микседема
митохондрии, тиреоидные ядра, IgG	синдром Шегрена
цитоплазма клеток надпочечников	болезнь Аддисона
сперматозоидам	мужское бесплодие
цитоплазма стероид – продуцирующих клеток	ранний климактерический синдром

внутренний фактор; париетальная клетка	пернициозная анемия
цитоплазма и поверхность островковых клеток поджелу- дочной железы	ювенильный сахарный диабет
базальной мембране почеч- ных клубочков и базальной мембране ацинуса	синдром Гудпасчера
рецепторы ацетилхолина	миастения Гравис
кишечные «LPS»	язвенный колит



Типы окрашивания (распределения флюоресцентной метки в ядрах клеток)

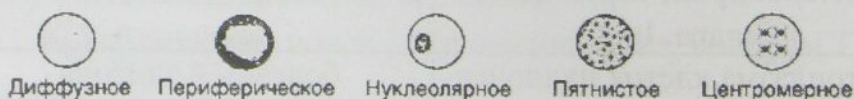


Рис. 9.1. Определение антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции

(источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/23a.php>)

2. Наличие высоких титров специфических тканевых аутоантител.

3. Наличие специфической клеточной сенсibilизации (реакции бласттрансформации лимфоцитов и торможения миграции лейкоцитов в присутствии соответствующего аутоантигена).

4. Наличие отложений иммунных комплексов в пораженных тканях (IgG, IgM, C3, C4 и фибрин).

5. Наличие лимфоидно-клеточной инфильтрации пораженных тканей.

6. Повышение уровня γ -глобулинов и/или IgG.

7. Повышение индекса иммунорегуляции свыше 3, на фоне снижения содержания Т-супрессоров.

8. Снижение содержания C3 и C4 компонентов комплемента.

9. Пятнистое окрашивание срезов тканей - исследование антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции.

10. Определение ревматоидного фактора в крови (рис. 9.2). Используют покрытые антителами эритроциты барана или нефелометрию - оценивается повышение мутности сыворотки после добавления к ней IgG. С помощью реакции нефелометрии выявляются преимущественно IgM к IgG. Помимо них в сыворотке могут обнаруживаться также IgG и IgA к IgG.

11. Исследование синовиальной жидкости (определяют гемолитическую активность комплемента и ревматоидный фактор). При СКВ и ревматоидном артрите гемолитическая активность комплемента в синовиальной жидкости пораженного сустава снижена - чаще менее 30% от нормального уровня в сыворотке. При других заболеваниях она не отличается от нормального уровня в сыворотке или превышает его.

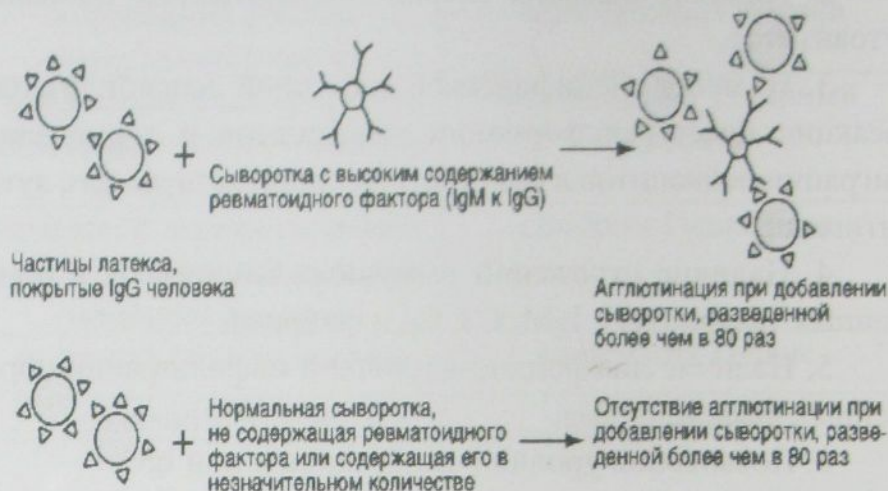


Рис. 9.2. Определение ревматоидного фактора с помощью реакции латекс-агглютинации

(источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/23a.php>)

12. Наличие смешанной криоглобулинемии (использование преципитатов, содержащих моноклональные – ревматоидный фактор и поликлональные – IgG антитела). Криоглобулины - иммуноглобулины сыворотки, которые обратимо преципитируют при температуре ниже 37° С.

Биохимическая лабораторная диагностика:

С – реактивный белок; серомукоид; сиаловые кислоты и др.

Генетические исследования:

Определение HLA-фенотипа.

Принципы лечения аутоиммунных заболеваний

Методы терапии сводятся к направленному изменению тех или иных стадий иммунного ответа, при этом используют:

1. *Цитостатические иммунодепрессанты* (циклофосфамид, азатиоприн, метатрексат и др.)

2. **Селективные иммунодепрессанты** (циклоsporин, лобензарит, субриум, тенидап, микофенолат мофеит, группа азоспиранов)

3. **Противовоспалительные средства** (кортикостероиды, НПВС, Д-пеницилламин, соли золота, противомаларийные препараты, лефлуномид)

4. В/в введение **иммуноглобулиновых препаратов**

5. Препараты **моноклональных антител**:

- ингибиторы ФНО α : *инфликсимаб* - Ремикейд (химерные моноклональные антитела к ФНО α); *этанерцепт* - Энбрел (рекомбинантные растворимые рецепторы ФНО α); *адалimumаб* (полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО α); *голимумаб*; *цетрoлизумаб перол*, *эпратузумаб*;

- блокаторы ИЛ-1 (*анакинра*, *рилонацепт*);

- блокаторы ИЛ-6 (*тоцилизумаб*)

- анти-B-клеточные (*ритуксимаб* (рис.9.3), *тозитумомаб* (рис.9.4), *эпратузумаб*);

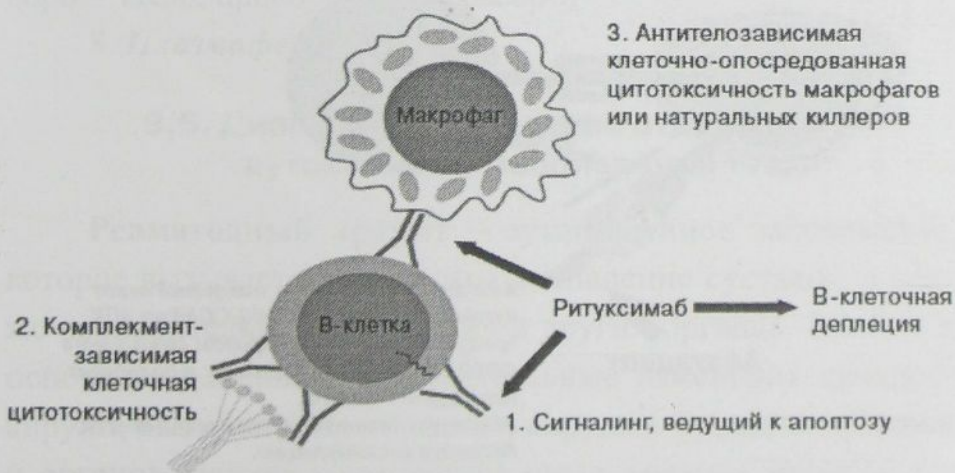


Рис. 9.3. Механизм действия ритуксимаба
(источник: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/3290>)

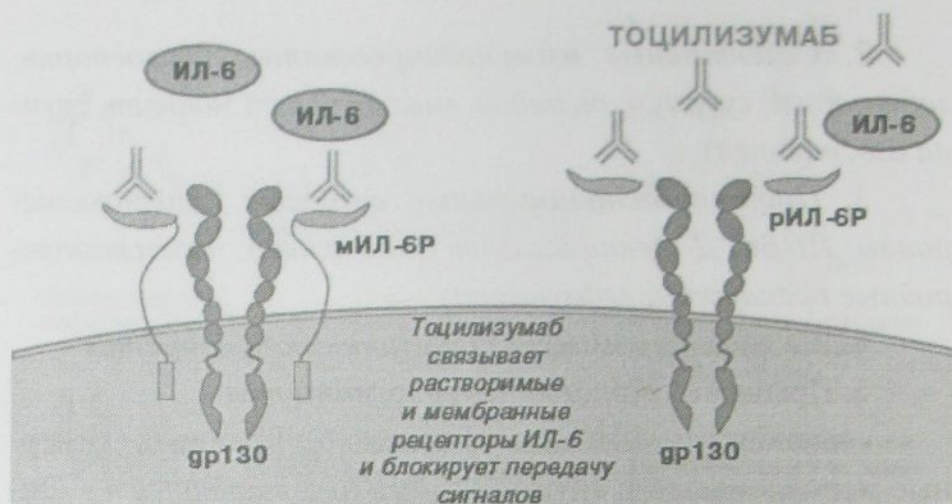


Рис. 9.4. Механизм действия тоцилизумаба
(источник: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/3290>)

- тормозящие взаимодействия клеток иммунной системы (абатацепт (рис.9.5), рудекс, алефасепт);
- антитела к CD4 – подавляют активность Т-лимфоцитов (кленоликсимаб)

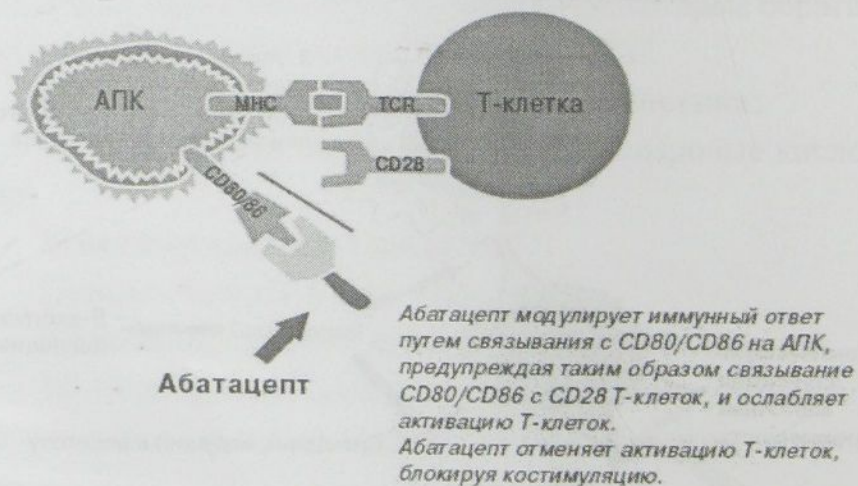


Рис. 9.5. Механизм действия абатацепта
(источник: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/3290>)

6. **Блокаторы тирозин-киназ - JAK** – janus kinase - янус киназа (*тофаситиниб* - ингибирует IC₅₀ JAK3) и *Syk* - spleen tyrosine kinase – селезеночная тирозин-киназа (*фостаматиниб*). JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) - молекулы, ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов, имеющие тирозин-киназный домен, имеющие важнейшее значение в передаче сигналов (опосредовании эффектов) цитокинов. Наиболее важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний имеет JAK3, которая экспрессируется преимущественно в клетках иммунной системы и осуществляет трансдукцию внутриклеточного сигнала от рецепторов ряда цитокинов (ИЛ-2P,-4P,-7P,-9P,-13P,-15P,-21P). *Syk* экспрессируется в основном в В-клетках (в меньшей степени — в тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах и синовиальных фибробластах) и активирует внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие процессы пролиферации и синтеза цитокинов.

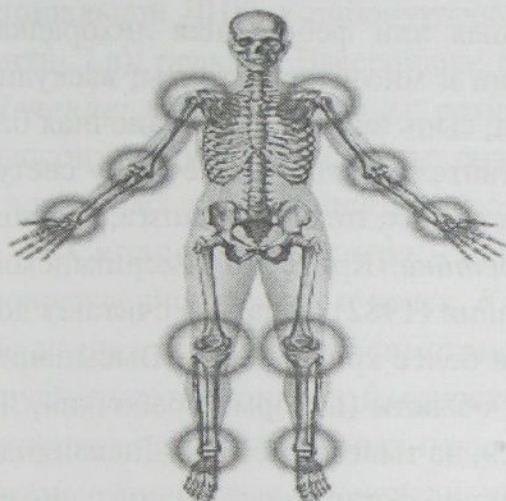
7. **Иммуносорбционную терапию** (селесорб, иммуносорб – TR50, просорб, Ig – терасорб)

8. **Плазмаферез.**

9.5. Диагностика и лечение отдельных аутоиммунных заболеваний

Ревматоидный артрит – аутоиммунное заболевание, которое вызывает хроническое воспаление суставов, а также воспалительные изменения в других органах. Болеют в основном женщины. Воспалительные изменения прогрессируют, вызывая повреждения и нарушая функции суставов и органов, однако клиническая симптоматика может в течение длительных периодов не проявляться (периоды дли-

тельной ремиссии). **Клиника:** повышенная утомляемость; общая слабость; снижение аппетита; невысокая лихорадка; артралгии; мышечная слабость и скованность движений (обычно утром). Во время обострений часто наблюдается гиперемия, отечность и болезненность суставов, характерно симметричное поражение суставов (рис. 9.6), с вовлечением мелких суставов запястий и стоп. Из внесуставных поражений часто отмечается вторичный синдром Шегрена, поражение легких (боль в груди с одышкой или кашлем); перикардит. **Диагностика. Клиническая:** Критерии диагноза ревматоидного артрита Американской ревматологической ассоциации (1987): утренняя скованность более 1 часа; артрит 3-х суставов и более; артрит суставов кистей; симметричный артрит; ревматоидные узелки; положительный ревматоидный фактор; рентгенологические изменения. Первые четыре критерия должны присутствовать минимум в течение 6 недель. **Рентгенологическая:** выраженность разрушения хряща и наличие костных эрозий (рис. 9.7). **Лабораторная:** ревмопробы; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-CCP); антинуклеарные антитела (ANA); антитела к модифицированному цитрулинированному виментину (анти-MCV); определение антигена HLA-B27; исследование синовиальной жидкости. **Лечение:** кортикостероиды; DMARDs – салфасалазин; соли золота; D-пенициллинамин, иммуносупрессанты; НПВС (симптоматическое действие); препараты моноклональных антител; иммуносорбция; плазмаферез; хирургическое лечение.



Для ревматоидного артрита характерно симметричное поражение суставов: кистей рук, локтей, плечей, коленных, голеностопных и тазобедренных.

Рис. 9.6. Симметричность поражения суставов при ревматоидном артрите (источник: <http://spina.net.ua/RA.php>)

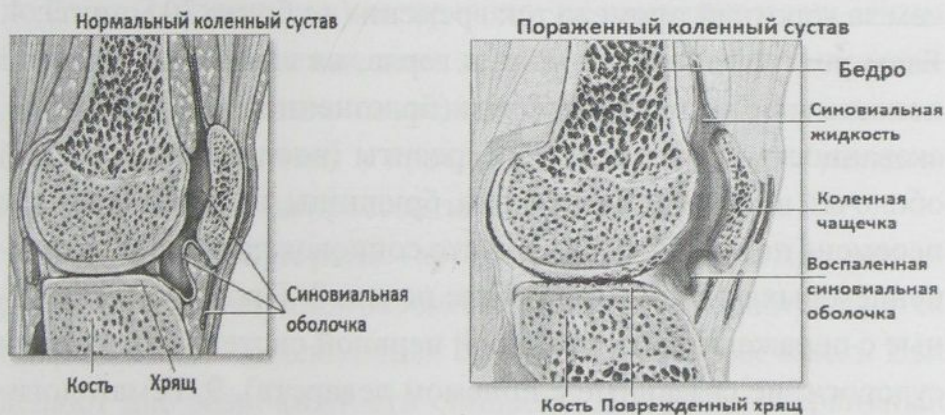


Рис. 9.7. Поражение суставов при ревматоидном артрите (источник: <http://spina.net.ua/RA.php>)

Системная красная волчанка (СКВ) аутоиммунное заболевание, которое характеризуется острым и хроническим воспалением различных органов и тканей. Женщины болеют чаще (примерно в 8 раз), чем мужчины. Болезнь обычно начинается в возрасте 20-45 лет. **Клиника:** повышенная

утомляемость, субфебрильная или фебрильная лихорадка; снижение аппетита; миалгии и миозиты; артриты; васкулиты; язвы полости рта и носа; сыпь на лице («волчаночная бабочка»), повышенная чувствительность к солнечному свету; воспалительные поражения легких, головного мозга, печени, почек; перикардит. *Диагностика.* Критерии Американской ревматологической ассоциации (1982) - диагноз считают достоверным при наличии 4 и более критериев: 1. Высыпания красного цвета в скуловой области (в форме «бабочки», на коже груди в зоне «декольте», на тыле кистей); 2. Дискоидная сыпь (чешуйчатые, дискоидной формы изъязвления чаще на коже лица, волосистой части головы или грудной клетке); 3. Фоточувствительность (чувствительность к солнечным лучам за короткий промежуток времени (не более 30 минут); 4. Язвы ротовой полости (боли в горле, на слизистых ротовой полости или носа); 5. Артриты (болезненность, припухание, скованность в суставах); 6. Серозиты (воспаление серозной оболочки вокруг легких, сердца, брюшины, вызывая боль при перемене положения тела и часто сопровождающееся затруднением дыхания). 7. Поражение почек. 8. Проблемы, связанные с поражением центральной нервной системы (психозы и судороги, не связанные с приемом лекарств). 9. Гематологические нарушения: лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раза) или лимфопения $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раза) или тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ (не связанная с приёмом лекарств). 10. Иммунологические нарушения (которые увеличивают риск присоединения вторичных инфекций). 11. Анти-ДНК: антитела к нативной ДНК в повышенном титре. *Лабораторная:* ревмопробы; содержание комплемента и его компонентов; определение анти-нуклеарных антител и других аутоантител (антител к дву-

спиральной ДНК, к рибонуклеопротеиду (РНП), анти – Ro, анти- La); реакция Вассермана; биопсия кожи и/или почек. *Лечение:* кортикостероиды; ретинойная кислота; хлорохин; дапсон; иммунодепрессанты; соли золота; препараты моноклональных антител; плазмаферез; иммуносорбция.

Синдром Гудпасчера – аутоиммунное заболевание, с повреждением легких и почек. *Клиника:* Заболевание обычно начинается с общих симптомов: усталость, тошнота, затрудненное дыхание и бледность. Постепенно развивается повреждение почек, в виде появления крови и белка в моче. Затем усиливается одышка и часто развивается легочное кровотечение, которое может быть фатальным. Клиническая симптоматика может проявляться от несколько недель до 2 лет. Заболевание, как правило, не приводит к серьезным структурным повреждениям легких, однако может сопровождаться длительным повреждением почек. *Диагностика:* обнаружение антител в крови, биопсия почки или легкого. *Лечение:* иммунодепрессанты и кортикостероиды.

Синдром Шегрена – хроническое медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание, которое характеризуется повреждением околушных слюнных и слезных желез. Выделяют две разновидности синдрома Шегрена – первичный (отдельное заболевание) и вторичный (проявления основного аутоиммунного заболевания соединительной ткани - ревматический артрит, СКВ или склеродермия). *Клиника:* классические признаки – «сухой глаз и сухой рот» и системные признаки поражения (придаточных пазух носа; кожи; васкулиты; легких; мочевого пузыря; желудочно - кишечного тракта; неврологические и гинекологические проявления). *Диагностика:* измерение образования слюны и слез. *Лече-*

ние: полость рта - стимуляторы слюны; альфа-интерферон; «искусственные слезы»; глазные мази; иммуномодуляторы; хирургические методы.

Миастения Гравис - аутоиммунное заболевание, вызывающее мышечную слабость. Болезнь затрагивает нервомышечное соединение, прерывая коммуникацию между нервом и мышцей. *Клиника*: диплопия; птоз; офтальмоплегия; трудность при жевании и глотании и др.; расстройства зрения; ходьбы; иногда дыхания. *Диагностика*: эдрофониевый (тензилон) тест, электромиография, определение антител к ацетилхолиновым рецепторам, прозеринавая проба. *Лечение*: копаксон; неостигмин или пиридостигмин; кортикостероиды; цитостатики; тимусэктомия.

9.6. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Понятия - аутоиммунная реакция и аутоиммунное заболевание. Различия между ними.
2. Основные теории патогенеза аутоиммунных заболеваний
3. Классификация аутоиммунных заболеваний. Перечень основных аутоиммунных заболеваний.
4. Диагностика аутоиммунных заболеваний.
5. Принципы лечения аутоиммунных заболеваний.

Практические навыки:

1. Уметь назначить лабораторное обследование при диагностике аутоиммунных заболеваний.

2. Знать основные группы препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний.

4. Ревматоидный артрит (клинические проявления, диагностика, принципы лечения).

5. Системная красная волчанка (клинические проявления, диагностика, принципы лечения).

Тесты:

1. Какая теория возникновения аутоиммунных заболеваний является наиболее популярной сегодня:

A. Секвестрированных (забарьерных) антигенов

B. Расстройства иммунологической регуляции

C. «Запретных» клонов

D. Поликлональной активации В-лимфоцитов

E. Развития аутоиммунитета под влиянием суперантигенов

2. В диагностике генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям главную роль отводится определению антигена HLA:

A. A3

B. A9

C. B7

D. B27

E. DR7

3. К системным аутоиммунным заболеваниям относится:

A. Узелковый периартериит

B. Миастения Гравис

C. Синдром Шегрена

D. Аутоиммунный увеит

E. Болезнь Аддисона

4. В основе патогенеза аутоиммунных заболеваний лежат типы реакций гиперчувствительности:

A. Все 5 типов

B. Только 2 и 3 типы

C. Только 3,4 и 5 типы

D. Первые 4 типа

E. 2, 3 и 4 типы

5. Основным критерием постановки диагноза аутоиммунных заболеваний являются:

A. Иммунологические методы исследования

B. С-реактивный протеин

C. Ревмопробы

D. Функциональные методы исследования

E. Определение белковых фракций крови

6. Главным критерием иммунодиагностики аутоиммунных заболеваний является:

A. Определение ревматоидного фактора

B. Дисбаланс субпопуляций регуляторных Т-клеток

C. Определение специфических аутоантител

D. Определение HLA-фенотипа

E. Снижение уровня C3 и C4 компонентов комплемента

7. Определение аутоантител к нативной ДНК и РНК проводится для постановки диагноза:

A. Ревматоидный артрит

B. Синдром Шегрена

- С. Пернициозная анемия
- D. Системная красная волчанка
- E. Синдром Гудпасчера

8. Какой из перечисленных симптомов обычно нехарактерен для ревматоидного артрита:

- A. Утренняя скованность в суставах больше одного часа
- B. Ассиметричный характер поражения суставов
- С. Ревматоидные узелки (подкожные узелки на выступающих участках костей и околосуставной области)
- D. Артрит суставов кисти
- E. Обнаружение ревматоидного фактора в сыворотке крови

9. Какой из перечисленных симптомов обычно нехарактерен для системной красной волчанки:

- A. Дискоидные высыпания
- B. Серозиты (перикардит, плеврит)
- С. Фотосенсибилизация
- D. Нефрит (протеинурия, цилиндрурия)
- E. Гематологические нарушения (лейкоцитоз и лимфоцитоз)

10. Определение IgG коллагена проводится для постановки диагноза:

- A. Ревматоидного артрита
- B. Дерматомиозита
- С. Миастении Гравис
- D. Системной красной волчанки
- E. Болезни Грейвса

Тема 10. Аллергические (атопические) болезни

10.1. Этиология и патогенез аллергических и псевдоаллергических реакций

Термин «аллергия» (от греческого «allos» - измененный и «ergon» - реактивность) ввел в медицинскую практику венский педиатр Клеменс фон Пирке в 1906.

Аллергия – чрезмерный иммунный (гипериммунный) ответ организма на экзогенный агент. Аллергия возникает как сбой нормального функционирования иммунной системы. Антиген воспринимается как несущий угрозу существованию организма и рассматривается им как аллерген.

Наиболее значимыми (наиболее распространенными) аллергенами являются:

- бытовые (клещи домашней пыли, библиотечная пыль, споры плесневых грибов);
- эпидермальные (эпидермис кошки, собаки, овцы, перо подушки);
- пищевые (цитрусовые, какао, мед, крабовые, пищевые красители, ароматизаторы и вкусовые добавки);
- пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав);
- вакцины, сыворотки и медикаменты (антибиотики, нитрофурановые препараты, антисептики и др.).

В настоящее время считается, что наиболее существенное значение в патогенезе аллергических реакций занимает первый тип, частично третий и четвертый типы реакций (крапивница, бронхиальная астма). В последние годы наметилась тенденция разделять ИгЕ-зависимые и ИгЕ-независимые формы аллергических заболеваний.

По механизмам развития выделяют **истинные аллергические реакции** и **псевдоаллергические реакции**. Клинические проявления данных реакций одинаковы и определяются участием одних и тех же медиаторов (рис. 10.1), и зависят от того какой «шоковый орган» поражается. Однако если в патогенезе истинных аллергических реакций выделяют три стадии: **иммунная, патохимическая, патофизиологическая**, в патогенезе псевдоаллергических реакций отсутствует иммунная стадия (процесс начинается сразу с патохимической стадии).

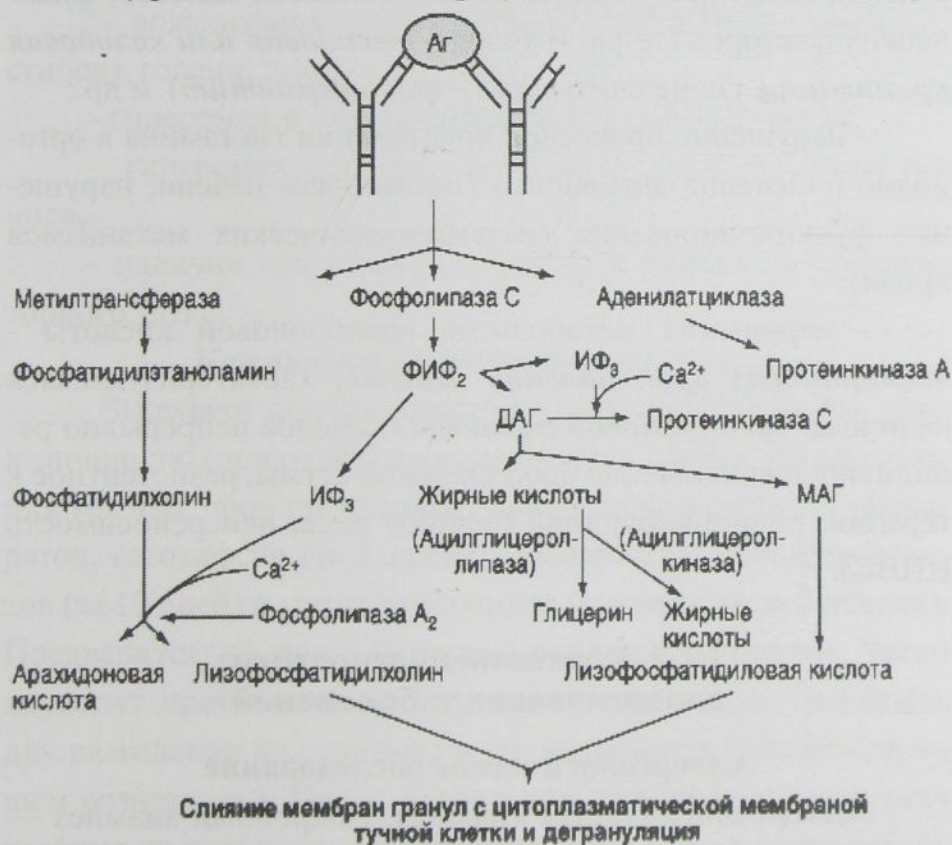


Рис. 10.1. Медиаторы, синтезируемые при активации тучных клеток. АГ — антиген, ДАГ — 1,2-диацилглицерин, ИФ₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат, МАГ — моноацилглицерин, ФИФ₂ — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/23a.php>)

Причины псевдоаллергических реакций:

- избыточное поступление гистамина в организм (с рядом пищевых продуктов – богатых гистидином, дисбиocenоз кишечника, нарушение секреции мукопротеидов эпителием кишечника и др.);

- высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток неиммунным путем - под влиянием кровезаменителей, рентгенконтрастных веществ, местных анестетиков, пищевых добавок, продуктов жизнедеятельности глистов, физических факторов (тепло и холод – *тепловая или холодовая крапивница*, солнечного света – *фотодерматит*) и др.;

- нарушение процессов инактивации гистамина в организме (снижение активности гистаминазы печени, нарушение функционирования гистаминпексических механизмов крови);

- нарушение метаболизма арахидоновой кислоты - *«аспириновая бронхиальная астма»*, характеризующаяся наличием *«аспириновой триады»* (тяжелое непрерывно рецидивирующее течение бронхиальной астмы, резистентное к терапии; рецидивирующий полипоз носа; непереносимость НПВС).

10.2. Критерии диагностики аллергических заболеваний

Аллергологическое обследование

Аллергологический анамнез. Подробный анамнез — основной источник сведений, необходимых для диагностики и лечения аллергических заболеваний. Различают две составляющие аллергологического анамнеза:

1. Индивидуальный аллергологический анамнез

2. Семейный аллергологический анамнез

При обследовании больных с аллергическими заболеваниями особое внимание следует уделить вариабельности симптомов (быстро проявляются и исчезают, проявляются в определенном месте или в определенный сезон года)

Осмотр. Особенно внимательно исследуют органы и системы, которые чаще всего поражаются при аллергических заболеваниях: кожу, глаза, органы дыхания. *Возможные признаки аллергии:*

- локализация высыпаний на предплечьях (локтевых сгибах), голени, лице;
- гиперемия и отек конъюнктивы, слезоточивость;
- гиперемия (вплоть до «синюшности») слизистой носа;
- наличие «свистящих» хрипов и коробочного перкуторного звука.

Кожные аллергологические тесты

Выделяют аппликационную, скарификационную, пункционную (прик-тест) и внутрикожные пробы. До проведения кожных проб прекращают прием ангистаминных препаратов, кетотифена (за 5 дней), циклических антидепрессантов (за 10 дней) и кортикостероидов (системных за 2 недели). Предварительно кожу очищают этиловым спиртом. Затем проводят пробы с тест-контрольной жидкостью (жидкость для разведения аллергенов) и гистамином (в соответствующем разведении). После оценки результатов (отрицательная реакция на тест-контрольную жидкость и положительная на гистамин), проводят пробы с аллергенами. Расстояние между двумя исследуемыми аллергенами должно составлять не менее 2 см.

Техника проведения:

1) *Аппликационная (патч – тест)* проводится у пациентов с подозрением на высокий уровень сенсибилизации к тестируемым аллергенам. На неповрежденную кожу накладывают марлевый тампон, пропитанный разведенным раствором аллергена.

2) *Скарификационная (скретч-тест)* - на кожу наносят скарификационные царапины, на которые наносят капли разведенного раствора аллергена.

3) *Пунктационная (прик-тест)* – «золотой стандарт» **кожных аллергопроб**. На каждую намеченную точку наносят по капле разведенного раствора аллергена и прокалывают кожу.

4) *Внутрикожная* проводится при сомнительных результатах пунктационных и скарификационных проб.

При оценке кожных проб учитывают наличие эритемы (ее размер) или волдыря в месте введения аллергена:

Результат исследования	Характеристика кожных проявлений
Отрицательный (-)	как в контроле с тест – контрольной жидкостью
Сомнительный (±)	Гиперемия без волдыря в месте контакта
Слабо положительный (+)	Эритема, волдырь (2-3 мм)
Положительный (++)	Эритема, волдырь, псевдоподии (4-5 мм)
Резко положительный (+++)	Эритема, волдырь, псевдоподии (6-10 мм)
Очень резко положительный (++++)	Эритема, волдырь, псевдоподии (>10 мм)

Проведение и оценку кожных аллергопроб проводит врач – аллерголог, поскольку велика вероятность получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов исследования.

Положительные результаты кожных проб имеют диагностическое значение только в сочетании с данными анамнеза, физикального и лабораторного исследований.

Лабораторные методы аллергодиагностики

Определение общего IgE и специфических IgE, IgG, IgG₄, IgA в крови. Повышение общего уровня IgE в сыворотке подтверждает диагноз аллергического заболевания, хотя нормальный уровень IgE не исключает его. Определяют уровни **общего IgE** и **специфических IgE, IgG, IgG₄, IgA** в сыворотке крови к определенным аллергенам различными технологиями лабораторной диагностики (иммуноферментная (ИФА), иммуноблоттинг, радиоиммуносорбентный тест (РАСТ), иммунохроматографический анализ (ИХА), ИммуноКАР (ImmunoCAP)). Критериями достоверности лабораторных исследований являются показатели **специфичности** и **чувствительности**. При низком пороге **специфичности** определения часто получают **ложноположительные результаты** исследования (наблюдается положительная реакция на большое число либо все определяемые аллергены), тогда как при низком пороге **чувствительности** зачастую наблюдаются **ложноотрицательные результаты** исследования (отсутствие реакции на причинно-значимые для пациента аллергены). Сегодня в мире «золотым стандартом» лабораторной аллергодиагностики считается технология **ИммуноКАП**, официально признанная (материалы **WAO** – Всемирная организация

аллергии) специфичность которой составляет 93%, а чувствительность 98%.

Молекулярная аллергология. Каждый аллерген представляет собой комплекс белковых молекул – алергокомпонентов, которые подразделяются на видоспецифические компоненты/белки (*мажорные, главные*), обнаруживаемые только у *данного конкретного вида аллергена* и компоненты/белки с гомологичной структурой, которые индентифицируются также у *других (биологически родственных видов) аллергенов – минорные*. Антитела к *мажорным алергокомпонентам*, вырабатываемые организмом пациента связываются только со строго определенным аллергеном, тогда как вырабатываемые к минорным алергокомпонентам могут связывать с другими (родственными) алергенами/группами алергенов, вызывая *перекрестную алергию*. Пререкрестная алергия в значительной степени обуславливает ложноположительные результаты алергологического обследования и определяет неэффективность алергенспецифической иммунотерапии. Выявление главного (мажорного) алергокомпонента алергена позволяет конкретизировать рекомендации по элиминационным мероприятиям, выбрать адекватный препарат для алергенспецифической иммунотерапии и прогнозировать ее эффективность.

Триптазный тест (определение α - и β -триптазы в крови либо в назальном секрете). Определение *триптазы* является главным маркером риска развития анафилаксии у пациентов. Обычно используется при диагностике лекарственной и инсектной алергии (риск развития анафилактоического шока, отека Квинке и др.).

ЕСР-тест (определение *эозинофильного катионного протеина* (маркер активации эозинофилов) в крови, назаль-

ном секрета или конденсате влаги выдыхаемого воздуха) является одним из маркеров активности аллергического воспаления при бронхиальной астме и аллергическом рините.

Методы определения высвобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов. *CAST*® (Cellular Antigen Stimulation Test) - тест антигенной стимуляции базофилов (лейкотриеновый тест), определение сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемых примированными ИЛ-3 базофилами под действием аллергена *in vitro*. *FLOW-CAST*® (FAST) определяет количество активированных базофилов, экспрессирующих на поверхности антиген CD63 (gp53) в ответ на стимуляцию аллергеном. Данные методы используют для идентификации причинно-значимого аллергена при реакциях анафилактического типа, главным образом при лекарственной аллергии.

Эозинофилы в мазках мокроты, мазках-отпечатках слизистой носа или глаз преобладают в остром периоде или при обострении аллергических заболеваний.

Провокационные пробы с аллергенами

Метод выявления сенсibilизации, основанный на введении аллергена в орган-мишень. Провокационные пробы проводят для уточнения причиннозначимого аллергена в случае «сомнительных» результатов других методов аллергологической диагностики. Различают сублингвальные, эндоназальные и ингаляционные провокационные пробы. Основное преимущество провокационных проб перед кожными заключается в большей достоверности их результатов. Однако при их проведении существует риск возникновения обострений аллергических заболеваний, а иногда и развития анафилактического шока.

Лабораторные исследования (косвенные признаки аллергии):

Общий анализ крови.

1) Относительная (обычно до 5 —15%) и абсолютная эозинофилия.

2) Абсолютный и относительный лимфоцитоз. Существенное изменение соотношения лимфоциты/нейтрофилы. Чаще повышение данного индекса отмечается у детей. Значения соотношения выше: у детей до 1 года – 3; в 1-2 года – 2,5; в 3-4 года – 2; в 5-7 лет – 1,3; у детей старше 8 лет и взрослых – 1,1, свидетельствуют о возможном наличии повышенного уровня сенсибилизации организма.

Иммунограмма. Признаки аллергических заболеваний:

- абсолютный и относительный лимфоцитоз;
- эозинофилия;
- увеличение (свыше 3) индекса иммунорегуляции (Тх/Тс);
- снижение абсолютного и относительного содержания CD3, CD8-клеток;
- увеличение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов;
- повышение уровня активированных Т-лимфоцитов (HLA-DR+, CD25+);
- снижение содержания комплемента (за счет повышенного расходования при аллергических реакциях);
- увеличение уровней циркулирующих иммунных комплексов;
- повышение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-5;
- снижение содержания γ -интерферона;

- увеличение титра аутоантител к тканям органов – мишеней (кожа, слизистая оболочка носа, бронхов, легких).

Функциональная диагностика органов дыхания

Используется для дифференциальной диагностики аллергических и неаллергических болезней легких, оценки реактивности бронхов, тяжести заболеваний и эффективности лечения. Основные тесты:

1) *спирография* (измерение объемных и скоростных показателей)

- *бронходилатационные тесты* (определяют спирометрические показатели до и после ингаляций β_2 -агонистов короткого действия или холиноблокаторов). Проба считается положительной при увеличении ОФВ₁ более чем на 12% при обязательном абсолютном росте показателя не менее, чем на 200 мл или ПОС_{выд} более чем на 20% (или ≥ 60 л/мин).

- *бронхоконстрикторные тесты* (определяют спирометрические показатели до и после дозированной физической нагрузки, ингаляции гистамина и метахолина, вдыхания холодного воздуха или гипер-, гипотонических растворов). Проба считается положительной при снижении ОФВ₁ или ПОС_{выд} более чем на 20%.

2) *пикфлоуметрия* (измерение пиковой объемной скорости выдоха)

3) *определение оксида азота* (используется для диагностики и контроля за течением бронхиальной астмы).

Спирография – информативный метод исследования для диагностики и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы; степени тяжести заболевания; контроля ее течения и эффективности терапии.

Основные спирометрические показатели

ЖЕЛ – жизненная емкость легких	максимальный объем воздуха, выдыхаемый после максимального вдоха
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких	объем воздуха, выдыхаемый при форсированном выдохе после максимального вдоха
$PO_{вд}$ - резервный объем вдоха	объем воздуха, который можно вдохнуть при максимальном вдохе после обычного вдоха
$PO_{выд}$ - резервный объем выдоха	объем воздуха, который можно выдохнуть при максимальном выдохе после обычного выдоха
$ПОС_{выд}$ – пиковая объемная скорость выдоха	Максимальная скорость потока воздуха во время форсированного выдоха
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду	объем воздуха, выдохнутого в течение первой секунды форсированного выдоха
МОС25 - мгновенная объемная скорость потока воздуха при 25% $ОФВ_1$ (0,25 сек от начала выдоха)	
МОС50 - - мгновенная объемная скорость потока воздуха при 50% $ОФВ_1$ (0,5 сек от начала выдоха)	
МОС75 - мгновенная объемная скорость потока воздуха при 75% $ОФВ_1$ (0,75 сек от начала выдоха)	
СОС25-75 - средняя объемная скорость потока воздуха в интервале между 25% и 75% $ОФВ_1$ (0,25 – 0,75 сек от начала выдоха)	

СОС75-85 - средняя объемная скорость потока воздуха в интервале между 75% и 85% ОФВ (0,75 – 0,85 сек от начала выдоха)	
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	индекс Тиффно
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	индекс Генслара
МВЛ	максимальная вентиляция легких

Нормальная вентиляционная функция легких (отсутствие нарушений вентиляции легких – 80% и больше от должных): основные объемные и скоростные показатели в пределах значений диапазона нормы, обусловленной возрастом, полом, ростом и полом.

Нарушения вентиляции легких по обструктивному типу (рис.10.2): затруднение выдоха - снижение показателей, характеризующих скорость потока воздуха на выдохе – ОФВ₁ (его производных) и ПОС_{выд}, а также снижение индексов Тиффно и Генслара.

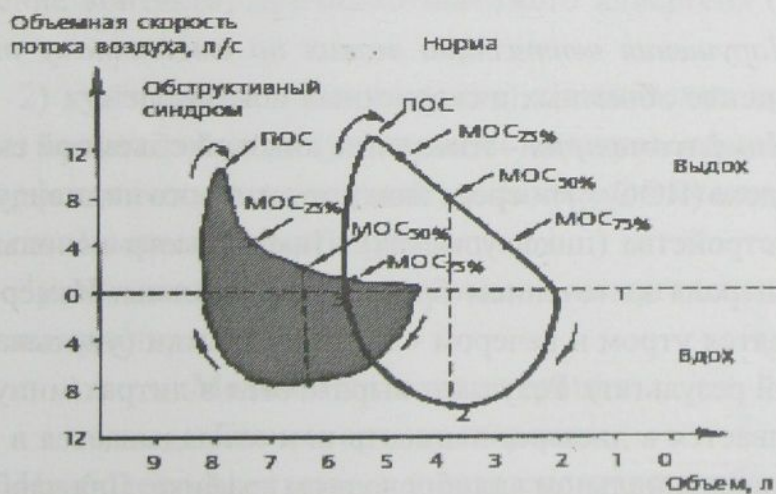


Рис. 10.2. Петля «поток-объем» при нормальной вентиляции легких и обструктивных нарушениях (источник Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. Справочник по лабораторной и инструментальной диагностике..., 2007)

Нарушения вентиляции легких по рестриктивному типу (рис.10.3): уменьшение объемных показателей, в первую очередь ЖЕЛ.

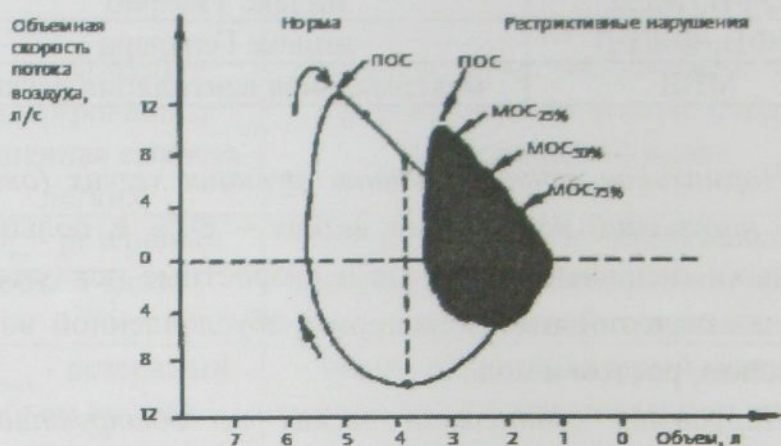


Рис. 10.3. Петля «поток-объем» при нормальной вентиляции легких и рестриктивных нарушениях (источник Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. Справочник по лабораторной и инструментальной диагностике..., 2007)

Нарушения вентиляции легких по смешанному типу: уменьшение объемных и скоростных показателей.

Пикфлуометрия – измерение пиковой объемной скорости выдоха ($ПОС_{\text{выд}}$) посредством портативного индивидуального устройства (пикфлуометра). Пикфлуометр используют для контроля за течением бронхиальной астмы. Измерения проводятся утром и вечером – по три попытки (учитывается лучший результат). Результат выражается в литрах/минуту и записывается в дневник пациента или откладывается в виде точки на специальном калибровочном графике. Для удобства пациентов устройство имеет цветную маркировку по зонам:

- «зеленая зона» (значения показателя в диапазоне 80-100% от должных) - хороший контроль заболевания;

- «желтая зона» - внимание! (значения показателя в диапазоне 50-79% от должных) – течение заболевания ухудшается. Рекомендуется дополнительный прием бронходилататоров и/или увеличение дозировки базисной терапии.

- «красная зона» - тревога !!! (значения показателя ниже 50% от должных) – срочный прием бронходилататоров и/или увеличение дозировки базисной терапии.

Оценивают непосредственный результат изменения и величину суточных колебаний ПОС_{выд} (разницу между утренними и вечерними значениями).

10.3. Противоаллергическая терапия

Выделяют три составляющих лечения аллергических заболеваний:

1) *мероприятия по элиминации* (устранение (ограничение контакта) причинно-значимого аллергена (фактора);

2) купирование (блокирование) клинических проявлений и предотвращение (уменьшение) прогрессирования патоморфологических изменений – *симптоматическая и базовая медикаментозная терапия*;

3) *патогенетическое лечение* – аллергенспецифическая иммунотерапия

Медикаментозная терапия

Глюкокортикостероиды

Наиболее эффективные и патогенетически обоснованные препараты для лечения аллергических заболеваний. Действуют на всех стадиях патогенеза (иммунной, патохимической, патофизиологической). Основной эффект оказывают

на патофизиологической стадии – воздействуют на стенку кровеносных сосудов (снижают проницаемость), устраняя тем самым основные симптомы заболевания (отек, гиперсекреция, гиперемия). На иммунной стадии – блокируют выделение цитокинов (интерлейкинов и антител) клетками иммунной системы, способствуют уменьшению количества эозинофилов. На патохимической стадии – способствуют стабилизации мембран тучных клеток и базофилов. **Используются:** при острых состояниях – парентерально короткодействующие формы (метилпреднизолон, гидрокортизон, дексаметазон); перорально и внутримышечно пролонгированные формы – препараты – депо – действие в течение 1 месяца (полькортолон, дипроспан); местно – ингаляционные формы и назальные спреи (беклометазон, будесонид, мометазон, флютиказон), глазные капли (гидрокортизон, дексаметазон), мази и кремы (бетаметазон, триамцинолон, мометазон, клобетазол, флютиказон).

Антигистаминные препараты

(блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов)

Эффективны только на этапе перехода от патохимической стадии к патофизиологической.

Препараты первого поколения: Димедрол (Diphenhydramine) Тавегил (Clemastine) Фенкарол (Quifenadine) Пипольфен, Дипразин (Promethazine hydrochloride) Диазолин (Mebhydrolin) Супрастин (Chloropyramine) Перитол (Ciproheptadine). *Особенности фармакокинетики и механизма действия:*

- конкурентная (с гистамином) блокада H_1 -рецепторов – препараты необходимо принимать часто (3-4 раза в сутки) и в больших дозах (риск токсического действия);

- проникают через гематоэнцефалический барьер: побочное действие седативное (сонливость) + потенцируют действие анальгетиков и антипиретиков;

- раздражают слизистую желудочно-кишечного тракта: побочное действие (диарея) – поэтому принимаются после еды (в результате снижается быстрота адсорбции из кишечника);

- при длительном приеме (свыше 10 дней) развивается тахифилаксия (привыкание): снижается эффективность;

- связываются с белками крови (риск токсического воздействия при обезвоживании, кахексии и нарушении секреторной функции почек);

- мускариноподобный эффект (антихолинергическое действие): уменьшают секрецию слизистых желез дыхательной системы – противопоказаны при заболеваниях органов дыхания с наличием в бронхах густой мокроты (снижают дренажную функцию бронхов).

Препараты второго поколения: Loratadine (Кларитин, Ринорал, Алерприв, Агистам, Лорано); Cetirizine (Зиртек, Цетрин, Зодак, Парлазин, Аллертек); Ebastine (Кестин); Acrivastine (Семпрекс), Dimetindene (Фенистил), Astemizol (Гисталонг, Гисманал, Стемиз, Лембил); Seguifenadine (Гистафен).

Особенности фармакокинетики и механизма действия:

Неконкурентная блокада H_1 -гистаминовых рецепторов; не проникают через гематоэнцефалический барьер; не раздражают слизистую желудочно-кишечного тракта; не развивается тахифилаксия; не связываются с белками крови; отсутствует антихолинергическое действие. *Недостатки:* 1. Трексил и астемизол - случаи внезапной смерти (прием спо-

способствует существенному удлинению интервала – P–Q) из-за кардиотоксического эффекта. 2. Превращаются в активные метаболиты в печени (угнетают активность цитохромов гепатоцитов).

Активные метаболиты препаратов второго поколения: Fexofenadine (Телфаст, Алтива, Тригофаст); Desloratadine (Ериус, Лоратек, Фибрис); Levocetirizine (Алерон, Ксизал, L-Цет, Аллерзин). Недостатки пока изучаются.

Местные селективные антигистаминные препараты:

- азеластин (лечение аллергического ринита); олопатадин (аллергический конъюнктивит).

Согласно рекомендациям общества аллергологов Украины прием препаратов первого поколения показан при неотложных аллергических состояниях, поскольку они имеют инъекционные формы, а для курсового приема показано назначение препаратов второго поколения (в т.ч. активных метаболитов).

В тоже время, в плане выраженности антиаллергического действия препаратов второго поколения и их метаболитов не превосходят препараты первого поколения. Кроме того, у многих людей отмечается индивидуальная чувствительность (избирательная) к антигистаминным препаратам. Может наблюдаться более высокая эффективность от приема препарата первого поколения, чем после приема препарата второго или третьего поколения.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Эффективны на патохимической стадии и кетотифен при переходе от патохимической стадии к патофизиологической (обладает также антигистаминным действием).

Кетотифен, кромолин натрия (Интал, Кромолин, Кромогексал, Кромоглин и т.д.), недокромил натрия (Тайлед), лодоксамид (Аломид).

Предназначены для длительного курсового приема (минимальный срок – 2 месяца). Кетотифен – прием внутрь (основное показание – пищевая аллергия – кожные формы аллергии). Кромолин и недокромил натрия действуют только местно – прием в виде ингаляторов. Кромолин назначают еще в виде назального спрея и в виде капсул – Налкром (при аллергических заболеваниях ЖКТ и пищевой аллергии).

Антилейкотриеновые препараты

(ингибиторы лейкотриенового метаболизма)

Антагонисты CysLT₁-рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст), а также ингибитор 5-липооксигеназы (зилеутон) эффективны на **патохимической стадии**. Оказывают противовоспалительное и бронхолитическое действие. Уменьшают эозинофилию в дыхательных путях (хемоаттрактанты для эозинофилов). Основные показания – бронхиальная астма и рецидивирующий бронхообструктивный синдром у детей дошкольного возраста. В Украине широко используют препарат монтелукаст (Сингуляр, Милукант, Синглон, Лукаст).

Антииммуноглобулин Е препараты

Моноклональные антитела к IgE – омализумаб (Ксолар). Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным из рекомбинантной ДНК, которое селективно связывается с IgE и предупреждает его связывание с FCεRI-рецептором, имеющим высокое сродство к IgE. В результате применения омализумаба снижается количество свободного IgE, способного запустить atopические реакции.

Назначается в виде инъекций – 1 раз/месяц или 1 раз/2 недели.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

Единственный метод лечения аллергии. Основана на введении в организм по определенной схеме (со строгим соблюдением дозировок и сроков введения) различных разведений причинно- значимого аллергена. Механизм действия – выработка так называемых блокирующих антител (появление в организма достаточного количества – пула В-лимфоцитов секретирующих на введение конкретного аллергена блокирующие антитела (IgG₄) вместо специфических IgE). Высокоэффективный метод лечения поллинозов, бронхиальной астмы, аллергического ринита. Различают инъекционный (подкожный) и сублингвальный (СлАСИТ) виды АСИТ. Выделяют три этапа эволюции АСИТ: приготовление растворов для инъекций по результатам кожных аллергопроб (с простой – моноаллергенной или сложной – полиаллергенной рецептурой); использование стандартизированных аллерговакцин; использование алергоидов (высокая иммуногенность при сниженной реактогенности). WAO (Всемирная организация аллергии) рекомендует назначать АСИТ только на основании результатов молекулярных аллергологических исследований.

10.4. Диагностика и лечение отдельных аллергических заболеваний

Анафилактический шок (АШ) – острое аллергическое заболевание, характеризующееся угрожающими для жизни нарушениями важнейших систем организма. *Наиболее частые причины:* прием медикаментов; укусы на-

секомых и змей; пищевые продукты. Выделяют *несколько вариантов* АШ: гемодинамический (резкое снижение АД, спазм или расширение кровеносных сосудов); асфиксический (острая дыхательная недостаточность за счет бронхоспазма и отека слизистой бронхов); церебральный (психомоторное возбуждение, судороги, нарушения сознания, отек головного мозга); абдоминальный (сильные абдоминальные боли, симптомы раздражения брюшины – клиника «острого живота»). Выделяют несколько *вариантов течения* АШ: острый злокачественный; острый доброкачественный; затяжной; рецидивирующий; abortивный. *Лечение*: 1) прекращение контакта с аллергеном; 2) фармакотерапия (дозировка и путь введения в зависимости от тяжести состояния): адреналин п/к или в/в 0,3 -1,0 мл взрослым и 0,05 мл/год жизни детям; глюкокортикоиды в/в 60-120 мг взрослым и 1-3 мг/кг детям; антигистаминные препараты в/в или в/м 1-2 мл взрослым и 0,1 мл/год жизни детям. 3) симптоматические медикаменты (в зависимости от варианта АШ), 4) госпитализация.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое вызвано значительным количеством клеток и медиаторов воспаления. Диагностика и лечение БА проводится согласно национальных протоколов, которые в значительной степени ориентированы на международные соглашения (GINA – глобальная инициатива для астмы). *Приказом №868 от 8.10.2013 г. МЗ Украины* утвержден протокол оказания медицинской помощи больным БА. Последний пересмотр GINA проводился в 2012 г. (*GINA – 2012*). *Клиника и диагностика. Приказ №868* (практически тождественно *GINA – 2012*): эпизоди-

ческая одышка с затруднением выдоха; кашель, больше ночью или при физической нагрузке; эпизодические свистящие хрипы в легких; повторная скованность грудной клетки. Данные симптомы больше усиливаются ночью и рано утром (пробуждают пациента), возникают или ухудшаются при: физической нагрузке; вирусной инфекции; воздействии аллергенов; курении; перепаде внешней температуры; сильных эмоциях (плач, смех); действии химических аэрозолей; приеме некоторых лекарств. Характерна суточная и сезонная вариабельность симптомов. Значения $POC_{\text{выд}}$ и $ОФВ_1 < 80\%$ от должных. Бронходилатационный тест с β_2 -агонистом короткого действия $ОФВ_1 > 12\%$ (или ≥ 200 мл) или $ПОС_{\text{выд}} > 20\%$ (или ≥ 60 л/мин). Суточная вариабельность $ПОС_{\text{выд}} > 20\%$. Отягощенный аллергологический индивидуальный и семейный анамнез: наличие атопических заболеваний. Положительные кожные пробы с аллергенами. Повышенный уровень общего и специфических IgE, эозинофилов периферической крови. Определение оксида азота или карбонмонооксида в конденсате влаги выдыхаемого воздуха. У больных с наличием симптомов БА, но без нарушений ФВД для определения гиперреактивности бронхов проводятся провокационные ингаляционные тесты с гистамином и физической нагрузкой.

Дифференциальная диагностика. БА следует дифференцировать с ХОБЛ, гипервентиляционным синдромом и паническими атаками, обструкцией верхних дыхательных путей, инородным телом бронхов, дисфункцией голосовых связок, интерстициальными заболеваниями легких и не респираторными причинами симптомов.

Алгоритм дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ

(приказ № 868)

Характеристики диагно- зов (клинические особен- ности, отличающие БА и ХОБЛ)	Бронхиальная астма	ХОБЛ
Эпизоды свистящего ды- хания с затрудненным вы- дохом	Обычно	Не характерно
Наличие аллергологиче- ского анамнеза	Аллергия, ринит и/или экзема, анамнез астмы в семье	Не характерно
Кашель	преимуществен- но ночью и при физической на- грузке	С/без мокроты
Симптомы медленно про- грессируют Необратимые признаки нарушения бронхиальной проводимости	Изменяются под влиянием бронхо- дилататоров	Обычно
Курящий или бывший ку- рящий	Возможно	Почти всегда
Нарушение дыхания (одышка)	Изменяется	Существует и прогрессирует
Симптомы в возрасте старше 40 лет	Иногда	Обычно
Пробуждения ночью че- рез прерывание дыхания и/или хрипы	Обычно	Редко

Классификация БА. Приказ №686. По степени тяжести:

СТИ:

- *интермиттирующая* БА: симптомы (эпизоды кашля, свистящего дыхания, одышки) кратковременные, реже 1 раза/неделю в течение не менее 3-х мес.; кратковременные обострения; ночные симптомы не чаще 2 раз/мес.; вне обострения – отсутствие симптомов, $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должных, суточные колебания $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 < 20\%$;

- *легкая персистирующая* БА: возникновение симптомов минимум 1 раз/нед., но реже 1 раза/день на протяжении 3-х мес.; обострения могут нарушать активность и сон; наличие хронических симптомов, которые требуют симптоматического лечения, почти ежедневно; ночные симптомы чаще 2 раз/мес.; $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должных, суточные колебания $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 - 20 - 30\%$;

- *средней тяжести персистирующая* БА: симптомы ежедневно; обострения нарушают активность и сон; ночные симптомы чаще 1 раза/нед.; необходимость в ежедневном приеме β_2 – агонистов короткого действия; $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1$ в рамках 60-80% от должных, суточные колебания $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 > 30\%$;

- *тяжелая персистирующая* БА: наличие в значительной мере переменных длительных симптомов; частые ночные симптомы; ограничение физической активности, обусловленное БА; частые тяжелые обострения; отсутствие надлежащего контроля заболевания (несмотря на лечение); постоянное наличие длительных дневных симптомов; частые ночные симптомы; $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1$ в рамках $< 60\%$ от должных, суточные колебания $ПОС_{\text{выд}}$ или $ОФВ_1 > 30\%$; достижение контроля БА может быть невозможным.

Понятие контроля БА: *контролируемое течение* (отсутствие или минимальные (≤ 2 раз/нед.) дневные симптомы, отсутствие ограничения активности, ночных симптомов, отсутствие или минимальная (≤ 2 раз/нед.) потребность в бронхолитиках, отсутствие обострений, нормальные показатели ФВД); *частичный контроль* (какой – либо признак может отмечаться каждую неделю); *неконтролируемое течение* (≥ 3 признаков частичного контроля присутствуют каждую неделю).

Основные современные бронходилататоры

Фармакологическая группа	Действующее вещество	Патентованное название	Форма выпуска
β_2 – агонисты короткого действия	сальбутамол	Сальбутамол, Вентолин, Сальбупарт	дозированный аэрозоль, таблетки
	фенотерол	Беротек, Партусистен	дозированный аэрозоль
	тербуталин	Тербуталин, Бриканил	дозир. аэрозоль, таблетки, раствор
	кленбутерол	Спиропент	сироп, раствор
β_2 – агонисты пролонг. действия	сальматерол	Серевент	дозированный аэрозоль
	формотерол	Форадил, Атимос, Оксис	дозированный аэрозоль
Холинолитики	ипратропиум бромид	Атровент, Трувент	дозированный аэрозоль
	окситропиум	Оксивент, Вентилат	дозированный аэрозоль
Ксантины пролонг. д-я	теофиллин	Теотард, Теопэк и др.	таблетки

β ₂ – агонисты короткого действия + холинолитики	ипратропиум + фенотерол	Беродуал	дозированный аэрозоль
	ипратропиум + сальбутамол	Комбивент	дозированный аэрозоль

Лечение. *Ступенчатый подход к фармакотерапии.* Согласно **GINA – 2012** выделяют 5 шагов контроля за течением БА:

I. β₂-агонисты короткого действия.

II. Выбор между низкими дозами ингаляционных кортикостероидов или модификаторами лейкотриенов.

III. Выбор: низкие дозы ингаляционных кортикостероидов + β₂-агонисты пролонгированного действия или средние дозы ингаляционных кортикостероидов или низкие дозы ингаляционных кортикостероидов + модификаторы лейкотриенов или низкие дозы ингаляционных кортикостероидов + пролонгированные теофиллины.

IV. Шаг 3 + отдельно или в комбинации: средние дозы ингаляционных кортикостероидов + β₂-агонисты пролонгированного действия; модификаторы лейкотриенов; пролонгированные теофиллины.

V. Шаг 4 + низкие дозы оральных кортикостероидов или анти IgE – препараты.

Эффективность лечения оценивается в течение 1 мес. При контроле в течение 3 мес. рекомендуется пошаговое снижение.

Согласно **приказу №868** также выделяют 5 шагов контроля за течением БА:

I. **Легкая интермиттирующая астма.** β₂-агонисты короткого действия при необходимости.

II. *Регулярная контролирующая терапия.* Добавить ингаляционные кортикостероиды 200-800 мкг/день – начинают с дозировки соответствующей тяжести заболевания (400 мкг – начальная доза для большинства пациентов).

III. *Начальная дополнительная терапия.* К ингаляционным кортикостероидам добавить β_2 -агонист пролонгированного действия. Затем оценить контроль астмы: *хороший ответ* – продолжить терапию; *улучшение, но контроль недостаточный* – увеличить дозу ИКС до 800 мкг/день (если не на этой дозе); *нет ответа* – прекратить прием β_2 -агониста пролонгированного действия и увеличить дозу ИКС до 800 мкг/день. Если контроль попрежнему не адекватный попробовать другое лечение, например, антагонист рецептора лейкотриенов или теофиллин SR.

IV. *Стойкий плохой контроль.* Рассмотреть попытку: повышение дозы ИКС до 2000 мкг/день или добавить четвертый препарат, например, антагонист рецептора лейкотриенов, теофиллин SR, оральные β_2 -агонисты.

V. *Постоянное или частое использование пероральных кортикостероидов.* Использовать ежедневно оральные кортикостероиды в максимально низкой дозе, которая обеспечивает контроль; поддерживать дозу ИКС до 2000 мкг/день; рассмотреть другое лечение, чтобы минимизировать прием оральных кортикостероидов; направить пациента на специализированное лечение.

Лекарственные препараты, которые используются в алгоритме лечения БА
(приказ № 868)

Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3	Шаг 4	Шаг 5
Астма – обучение Контроль окружающей среды				
β_2 -агонисты короткого действия при необходимости				
Контролирующая терапия	Выберете одно*	Выберете одно*	Добавить одно или больше*	Добавить одно или оба*
	Низкие дозы ИКС*	Низкие дозы ИКС + β_2 -агонист пролонгированного действия*	ИКС в средних или высоких дозах + β_2 -агонист пролонгированного действия*	Пероральные глюкокортикоиды (максимально низкие дозы)*
	Модификаторы лейкотриенов	ИКС в средних или высоких дозах	Модификаторы лейкотриенов	Анти IgE
		Низкие дозы ИКС + модификаторы лейкотриенов	Теofilлины замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИКС + теofilлины замедленного высвобождения		

* - имеют преимущество

**Суточные дозы ингаляционных кортикостероидов у
взрослых и детей,
старше 5 лет (согласно GINA – 2012)**

Препарат	Низкие дозы (мг)	Средние дозы (мг)	Высокие дозы (мг)
Беклометазона дипропионат	200 -500	> 500-1000	>1000-2000
Будесонид	200-400	> 400-800	> 800 - 1600
Циклезонид	80-160	> 160-320	> 320 -1280
Флунизолит	500 -1000	> 1000 -2000	> 2000
Флутиказон пропионат	100-250	> 250-500	> 500-1000
Мометазон фураат	200-400	> 400-800	>800-1200
Триамцинолон ацетонид	400-1000	> 1000-2000	> 2000

Алгоритм лечения обострения БА

(ведение обострения астмы тяжелой формы у взрослых в общей практике) (приказ №868)

Умеренное обострение астмы	Обострение астмы тяжелой формы	Угрожаемая для жизни астма
<p>ПОС_{выд} > 50-75% от должествующего или лучшего</p> <p style="text-align: center;">▼</p>	<p>ПОС_{выд} 33-50% от должествующего или лучшего</p> <p style="text-align: center;">▼</p>	<p>ПОС_{выд} < 33%</p> <p style="text-align: center;">▼</p>
Дальнейшая оценка		
<p>$SaO_2 \geq 92\%$</p> <p>Разговор нормальный</p> <p>Дыхание < 25 вдохов/мин.</p> <p>Пульс < 110 уд/мин.</p> <p style="text-align: center;">▼</p>	<p>$SaO_2 \geq 92\%$</p> <p>Не может закончить предложение на одном дыхании</p> <p>Дыхание ≥ 25 вдохов/мин.</p> <p>Пульс ≥ 110 уд/мин.</p> <p style="text-align: center;">▼</p>	<p>$SaO_2 \geq 92\%$</p> <p>«немое» легкое, цианоз или недостаточные дыхательные усилия</p> <p>Аритмия или гипотензия</p> <p>Истощение, изменение сознания</p> <p style="text-align: center;">▼</p>
Ведение		
<p>Лечение дома или в стационаре и оценивайте ответ на лечение</p> <p style="text-align: center;">▼</p>	<p>Рассмотрите госпитализацию</p>	<p>Организуите немедленную госпитализацию</p> <p style="text-align: center;">▼</p>

Лечение

<p>β_2-бронходилататоры: через спейсер (4 впр. вначале и еще 2 каждые 2 минуты в зависимости от ответа – максимум 10 впр.)</p> <p>-----</p> <p>Если ПОС_{выд} > 50-75% от должественствующего/лучшего:</p> <p>- дайте преднизолон 40-50 мг;</p> <p>- продолжайте повышать степень лечения</p> <p>-----</p> <p>Если хороший ответ на начальную терапию (симптомы уменьшились, дыхание и пульс отрегулированы и ПОС_{выд} > 50%) продолжайте как и раньше или повышайте степень лечения и продолжайте преднизолон</p>	<p>- кислород для поддержания SaO₂ 94-98% (если доступен)</p> <p>- β_2-бронходилататор: через спейсер (4 впр. вначале и еще 2 каждые 2 минуты в зависимости от ответа – не больше 10 впр.)</p> <p>- преднизолон 40-50 мг или в/в гидрокортизон 100 мг</p> <p>- <i>если нет ответа при тяжелом обострении астмы: госпитализация</i></p>	<p>- кислород для поддержания SaO₂ 94-98%</p> <p>- β_2-бронходилататор и ипратропия бромид:</p> <p>- через спейсер (4 впр. вначале и еще 2 каждые 2 минуты в зависимости от ответа – не больше 10 впр.)</p> <p>- преднизолон 40-50 мг или в/в гидрокортизон 100 мг срочно</p>
--	--	---

<p>Госпитализируйте если есть:</p> <ul style="list-style-type: none"> - опасные для жизни признаки; - признаки тяжелого обострения астмы сохраняются после первичного лечения; - в анамнезе предшествующее тяжелое обострение астмы <p>Снизить порог для госпитализации, если приступы днем или ночью, последние ночные симптомы или госпитализация, предшествующие тяжелые приступы, пациент не в состоянии оценить собственное состояние или важность социальной обстановки</p>	<p>▲</p>	<p>При необходимости госпитализации:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оставайтесь с пациентом до прибытия «скорой помощи»; - передайте письменную оценку и детали направления в больницу; - небулизация β_2-бронходилататорами с использованием небулайзера с управляемым кислородом в машине «скорой помощи» 	<p>Наблюдайте за пациентом после лечения или выписки из больницы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - осмотр врачом общей практики в течении 48 часов - мониторьте симптомы и ПОС^{выд.}; - проверьте технику ингаляции; - письменный план действий при астме; - рассмотрите факторы, которые потенциально можно предупредить, чтобы избежать госпитализации
---	----------	--	--

Алгоритм лечения больных БА

на госпитальном этапе

(ведение тяжелого обострения астмы у взрослых в отделении неотложной помощи) (приказ №868)

Госпитальный этап предусматривает выбор терапевтических мероприятий на основе непрерывного мониторинга состояния пациента с регламентацией по времени. В результате первичной оценки состояния выделяют три варианта обострения:

Умеренное обострение астмы: $ПОС_{\text{выд}} > 50-75\%$ от лучшего или от долженствующего; $SaO_2 \geq 92\%$; нет признаков тяжелого обострения астмы.

Тяжелое обострение астмы: $ПОС_{\text{выд}} < 50\%$ от лучшего или от долженствующего; дыхание ≥ 25 дыханий/минуту; $SaO_2 \geq 92\%$; пульс ≥ 110 ударов/минуту; пациент не может сказать предложение на одном дыхании,

Угрожаемая для жизни астма: $ПОС_{\text{выд}} < 33-50\%$ от лучшего или от долженствующего; $SaO_2 < 92\%$; «немое» легкое, цианоз, недостаточные дыхательные усилия; аритмия, гипотензия; тревога; изменение сознания (при наличии угрожаемых для жизни признаков получите помощь старшего врача или отделения интенсивной терапии).

Терапевтические мероприятия и мониторинг состояния при умеренном и тяжелом обострении астмы:

Стартовая терапия (5 минут после поступления):

Умеренное обострение (дайте сальбутамол – в начале 4 впрыскивания и затем по 2 впрыскивания каждые 2 минуты в зависимости от ответа – максимум до 10 – лучше через спейсер). **Тяжелое обострение** (дайте сальбутамол 5 мг через небулайзер с управляемым кислородом).

Оценка эффективности стартовой терапии (15-20 минут после поступления) и варианты дальнейших действий:

I. Клинический стабильный и $ПОС_{\text{выд}} > 75\%$: наблюдение за изменением состояния, при необходимости мониторинг SaO_2 ; ЧСС, дыхания.

II. Клинический стабильный и $ПОС_{\text{выд}} < 75\%$ **или Нет угрозы для жизни** и $ПОС_{\text{выд}} 50-75\%$: повторить сальбутамол 5 мг небулы + преднизолон 40-50 мг перорально.

► Оценка эффективности дополнительной терапии (60 минут после поступления): 1. Выздоровление пациента и $ПОС_{\text{выд}} > 75\%$ **или Нет признаков тяжелой астмы** и $ПОС_{\text{выд}} < 75\%$: наблюдение за изменением состояния и мониторинг SaO_2 ; ЧСС, дыхания.

2. Признаки тяжелой астмы или $ПОС_{\text{выд}} < 50\%$ (лечение и мониторинг как при угрожаемой для жизни астмы!!!)

► Мониторинг состояния (120 минут после поступления):

1. Состояние стабильное и $ПОС_{\text{выд}} > 50\%$.

2. Признаки тяжелого обострения или $ПОС_{\text{выд}} < 50\%$ (лечение и мониторинг как при угрожаемой для жизни астмы!!!)

III. Признаки угрозы жизни или $ПОС_{\text{выд}} < 50\%$ (лечение и мониторинг как при угрожаемой для жизни астмы!!!)

Терапевтические мероприятия и мониторинг состояния при угрожаемой для жизни астмы:

Немедленное лечение: кислород для поддержания SaO_2 92-98%; сальбутамол 5 мг + ипратропий бромид 0,5 мг

через небулайзер с управляемым кислородом; преднизолон 40-50 мг перорально или в/в гидрокортизон 100 мг.

Оценка через 60 минут после поступления: измерение газов артериальной крови (**маркеры тяжести**): «нормальные» или повышенные показатели $PaCO_2$ ($PaCO_2 > 4,6$ кПа; 35 мм. рт. ст.); тяжёлая гипоксия ($PaCO_2 < 8$ кПа; 60 мм. рт. ст.) + низкий рН (или высокий H^+).

Продолжение терапии (при необходимости): 1) дайте повторно сальбутамол 5 мг с ипратропием бромидом 0,5 мг через небулайзер с управляемым кислородом через 15 минут; 2) рассмотрите непрерывную небулизацию с сальбутамолом 5-10 мг/час; 3) рассмотрите в/в магния сульфат 1,2-2 грамма в течение 20 минут; корригируйте жидкость/электролиты, особенно нарушения K^+ ; рентген грудной клетки.

Мониторинг состояния: измерение газов артериальной крови (**маркеры тяжести**): «нормальные» или повышенные показатели $PaCO_2$ ($PaCO_2 > 4,6$ кПа; 35 мм. рт. ст.); тяжёлая гипоксия ($PaCO_2 < 8$ кПа; 60 мм. рт. ст.) + низкий рН (или высокий H^+). Медсестра или врач постоянно осуществляют наблюдение за пациентом.

Аллергический ринит (АР) – IgE – опосредованное воспаление слизистой оболочки носа, вызванное экспозицией аллергена (*ARIA, 2003*). Международное соглашение по диагностике, классификации и лечению аллергического ринита было разработано в 2003 г. (*ARIA – аллергический ринит и астма*). Последний пересмотр – *ARIA, 2012. Клинические симптомы (ARIA, 2003):* Характерны для АР - два и более из следующих: длятся больше 1 часа в течение мно-

гих дней; водянистая передняя ринорея; чихание, особенно пароксизмальные; носовой зуд; ± конъюнктивит. *Нехарактерны для АР*: односторонние симптомы; заложенность носа без других симптомов; слизисто-гнойная ринорея; задняя ринорея (постназальный затек) с утолщением слизистой и (или) с отсутствием передней ринореи; боль; периодические носовые кровотечения; аносмия. **Классификация:** По характеру течения: 1) интермиттирующее (≤ 4 дня в неделю или ≤ 4 недель) или *сезонное*; 2) персистирующее (> 4 дня в неделю или > 4 недель) или *круглогодичное*. По степени тяжести: 1) легкая (нормальный сон; отсутствие нарушений повседневной деятельности, занятий спортом, досуга; не нарушена работоспособность или учеба; симптомы сильно не беспокоят); 2) умеренно-тяжелая – наличие одного или несколько элементов (нарушения сна, нарушена повседневная деятельность, занятия спортом, досуг; снижение работоспособности; симптомы причиняют значительное беспокойство). **Лечение:** исключение (ограничение) контакта с аллергеном; антигистаминные препараты 2 или 3 поколения; интраназально кортикостероиды и кромоны (назальные спреи); специфическая иммунотерапия; возможно назначение интраназальных антигистаминных препаратов (при сезонном АР – условная рекомендация из-за низкой степени доказательности - *ARIA, 2012*); модификаторы лейкотриенов (при сезонном АР, а у детей дошкольного возраста при круглогодичном – условная рекомендация из-за низкой степени доказательности - *ARIA, 2012*).

Инсектная аллергия – аллергическая реакция, возникающая при контакте с насекомыми или продуктами их жизнедеятельности. Различают *местные* и *системные* ре-

акции (Muller U.R., 1990). *Лечение острой аллергической реакции* (согласно протоколу оказания медицинской помощи при инсектной аллергии, утвержденному *Приказом МЗ Украины №432 от 03.07.2006 г.*). При **местной** реакции: 1) наложить жгут на конечность выше места укуса; 2) без травмирования мешочка с ядом удалить жало, которое осталось в коже; 3) приложить лед к месту укуса; 4) место укуса обколоть 0,1% раствора адреналина в дозе 0,3-0,5 мл на 4,5 мл физиологического раствора; 5) при значительной местной и общей реакции п/к - адреналин; 6) в/в антигистаминные препараты первого поколения (при нормальном артериальном давлении); 7) внутрь в течение 2-3 дней антигистаминные препараты второго и третьего поколения; 8) местно мази с содержанием глюкокортикоидов 2-4 раза в сутки. При **системной** реакции: 1) стационарное лечение в течение 5-10 дней; 2) при снижении артериального давления – в/в адреналин или мезатон; 3) в/в глюкокортикоиды; 4) в/в антигистаминные препараты (при нормальном артериальном давлении); 5) внутрь антигистаминные препараты в течение 7 дней; 6) при возникновении бронхообструктивного синдрома – в/в эуфиллин. **Эллинационные мероприятия:** прикрывать большую часть тела одеждой и обувью; не употреблять пищу вне помещений; не пользоваться ароматизированным мылом или косметикой; держаться подальше от пчел; не употреблять продукты пчеловодства; в присутствии насекомых не делать резких движений; защитить окна противомоскитными сетками; постоянно иметь при себе аптечку скорой помощи с протившоковым набором.

10.5. Теоретические вопросы, практические навыки и тесты самоконтроля для практического занятия и итогового контроля

Теоретические вопросы:

1. Причины формирования аллергической патологии. Стадии патогенеза аллергических реакций. Классификация аллергенов.
2. Псевдоаллергия: понятие и причины.
3. Аллергологический анамнез (составные части). Клинические проявления аллергических заболеваний.
4. Лабораторные методы диагностики аллергических заболеваний.
5. Кожные аллерготесты: виды; методика проведения; трактовка результатов.
6. Спирография: основные показатели, типы нарушений вентиляции легких. Пикфлоуметрия: методика проведения, критерии оценки.
7. Принципы антиаллергической терапии: группы препаратов и основные представители. Отличие антигистаминных препаратов первого поколения от второго и третьего.

Практические навыки:

1. Критерии постановки диагноза бронхиальная астма.
2. Критерии постановки диагноза интермиттирующая и легкая персистирующая бронхиальная астма.
3. Критерии постановки диагноза среднетяжелая и тяжелая персистирующая бронхиальная астма.
4. Понятие контроля бронхиальной астмы. Степени контролируемости течения бронхиальной астмы. Критерии.

5. Назначьте ступенчатую терапию бронхиальной астмы (ступень I та II)
6. Назначьте ступенчатую терапию бронхиальной астмы (ступень III та IV)
7. Назначьте лечение пациенту с обострением бронхиальной астмы на амбулаторном этапе.
8. Назначьте лечение пациенту с обострением бронхиальной астмы на стационарном этапе.
9. Назначьте обследование и лечение больному круглогодичным аллергическим ринитом (легкой и умеренно-тяжелой степени).
10. Назначьте обследование и лечение больному сезонным аллергическим ринитом (легкой и умеренно-тяжелой степени).
11. Алгоритм лечебных мероприятий при анафилактическом шоке
12. Назначьте лечение острой местной аллергической реакции, которая возникла в результате укуса насекомого.
13. Назначьте неотложную помощь больному с острой аллергической крапивницей и отеком Квинке
14. Алгоритм медицинской помощи больному с медикаментозной аллергией с местной реакцией в виде преимущественного поражения кожи
15. Оцените результаты лабораторных исследований (ОАК, иммунограмма) у больного с atopическим заболеванием
16. Методика проведения пикфлоуметрий и оценка ее результатов
17. Исключение или ограничение каких продуктов предусмотрено гипоаллергенной диетой.

Тесты:

1. Наиболее часто свидетельствует о наличии аллергии повышение количества в лейкограмме:

- A. Базофилы, нейтрофилы
- B. Эозинофилы, лимфоциты
- C. Эритроциты, эозинофилы
- D. Нейтрофилы, эозинофилы
- E. Моноциты, базофилы

2. Какой орган наиболее часто является «шоковым» при пищевой аллергии:

- A. Слизистая носа
- B. Слизистая глаз
- C. Слизистая бронхов
- D. Кожа
- E. Слизистая влагалища

3. Изменение какого показателя иммунограммы не свидетельствует о наличии у пациента atopического заболевания:

- A. Количество В-лимфоцитов
- B. Количество активных фагоцитов
- C. Содержание комплемента
- D. Индекс иммунорегуляции
- E. Общий уровень Иг Е

4. Повышение какого класса иммуноглобулинов может свидетельствовать о наличии у пациента atopического заболевания:

- A. А

- В. М
- С. G
- D. E
- E.D

5. Какой критерий не относится к основным различиям в фармакологическом (фармакокинетическом) действия блокаторов H_1 – гистаминовых рецепторов первого и второго поколения:

- A. Проникновение через гемато-энцефалический барьер
- В. Конкурентная блокада H_1 – гистаминовых рецепторов
- С. Эффективность применения
- D. Раздражение слизистой оболочки
- E. Тахифилаксия

6. На ухудшение каких спирографических показателей основана диагностика бронхиальной астмы:

- A. ОФВ₁ и ФЖЕЛ
- В. ЖЕЛ и ПОС
- С. ФЖЕЛ и ПОС
- D. ЖЕЛ и СОС²⁵⁻⁷⁵
- E. ОФВ₁ и ПОС

7. Какие различия между величиной утреннего и вечернего значения пикфлоуметрии свидетельствуют о контролируемом течении бронхиальной астмы:

- A. До 5%
- В. До 10%

- C. До 15%
- D. До 20%
- E. До 30%

8. Неотложная помощь при гемодинамическом варианте анафилактического шока заключается в первоочередном внутривенном введении:

- A. Кортикостероидного препарата
- B. Антигистаминного препарата
- C. Адреналина
- D. Кордиамина (коразола)
- E. Эуфиллина

9. Неотложная помощь при приступе бронхиальной астмы заключается в:

- A. Внутривенном введении кортикостероидного препарата
- B. Ингаляции β - агониста
- C. Внутривенном введении антигистаминного препарата
- D. Внутривенном введении эуфиллина
- E. Ингаляции кортикостероидного препарата

10. Астматическим статусом считают приступ бронхиальной астмы, который не купируется в течение:

- A. 3 часов
- B. 6 часов
- C. 9 часов
- D. 12 часов
- E. 24 часов

Ответы на тесты:

Тема I: 1. **D** 2. **B** 3. **A** 4. **C** 5. **B** 6. **A** 7. **D** 8. **B** 9. **B** 10. **A**

Тема II: 1. **B** 2. **C** 3. **D** 4. **A** 5. **C** 6. **E** 7. **E** 8. **D** 9. **A** 10. **C**

Тема III: 1. **D** 2. **E** 3. **C** 4. **B** 5. **C** 6. **E** 7. **D** 8. **B** 9. **E** 10. **B**

Тема IV: 1. **D** 2. **E** 3. **C** 4. **D** 5. **C** 6. **B** 7. **E** 8. **A** 9. **D** 10. **E**

Тема V: 1. **A** 2. **B** 3. **D** 4. **D** 5. **B** 6. **C** 7. **B** 8. **D** 9. **A** 10. **B**

Тема VI: 1. **D** 2. **B** 3. **A** 4. **E** 5. **D** 6. **A** 7. **C** 8. **A** 9. **D** 10. **C**

Тема VII: 1. **D** 2. **E** 3. **D** 4. **A** 5. **D** 6. **B** 7. **C** 8. **A** 9. **B** 10. **E**

Тема VIII: 1. **D** 2. **B** 3. **A** 4. **E** 5. **A** 6. **C** 7. **B** 8. **A** 9. **E** 10. **D**

Тема IX: 1. **C** 2. **D** 3. **A** 4. **E** 5. **A** 6. **C** 7. **D** 8. **B** 9. **E** 10. **A**

Тема X: 1. **B** 2. **D** 3. **B** 4. **D** 5. **C** 6. **E** 7. **D** 8. **C** 9. **B** 10. **D**

Приложения

Приложение 1.

Лауреаты Нобелевской премии в области биологии и медицины (иммунология и аллергологии)

1901 – Эмиль Адольф фон Беринг – «За работу по сывороточной терапии, главным образом за её применение при лечении дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти».

1908 – Илья Ильич Мечников, Пауль Эрлих – «За труды по иммунитету».

1913 – Шарль Рише – «В знак признания его работ по анафилаксии».

1919 – Жюль Борде – «За открытия, связанные с иммунитетом»

1960 – Макфарлейн Бёрнет, Питер Брайан Медавар – «За открытие искусственной иммунной толерантности (переносимости)».

1972 – Джералд Эдельман, Родни Портер – «За открытия, касающиеся химической структуры антител».

1980 – Барух Бенасерраф, Жан Доссе, Джордж Снелл – «За открытия, касающиеся генетически определенных структур на клеточной поверхности, регулирующих иммунные реакции».

1984 – Нильс Эрне, Георг Кёлер, Сезар Мильштейн – «За открытие и разработку принципов выработки моноклональных антител с помощью гибридом».

1987 – Судзуми Тонегава – «За открытие генетического принципа для генерации разновидности антител».

1996 – Питер Доэрти, Рольф Цинкернагель – «За открытия в области иммунной системы человека, в частности её способности выявлять клетки, пораженные вирусом».

2011 – Ральф Стайнман – «За открытие дендритных клеток и их роли в адаптивном иммунитете».

Иммуотропные препараты,
разрешенные к применению на территории Украины
(согласно Государственному формуляру лекарственных средств. Выпуск шестой. – К.2014. Утверждено МЗ Украины (Приказ от 8.04.2014 р. №252) (с сокращениями)

Иммуномодуляторы

1. Иммуноглобулины

1) Общие:

- *иммуноглобулин человеческий нормальный* (повышает неспецифическую резистентность организма) (Веноиммун, Иммуноглобулин нормальный человеческий, Биовен, Октагам)

2) Специфические:

- *иммуноглобулин антицитомегаловирусный* (противовирусное действие + повышает неспецифическую резистентность организма) (Иммуноглобулин антицитомегаловирусный человека, Цитобиотект)

- *иммуноглобулин человека против вируса простого герпеса* (противовирусное действие + повышает неспецифическую резистентность организма) (Гамалин, Иммуноглобулин против вируса герпеса простого 1 типа человека, Иммуноглобулин против вируса герпеса простого 2 типа человека)

- *иммуноглобулин человека против вируса Эпштейн – Барр* (вируснейтрализующее действие + повышает неспецифическую резистентность организма) (Иммуноглобулин человека против вируса Эпштейн – Барр)

- иммуноглобулин человека анти резус Rh₀(D) (препятствует резус-сенсбилизации резус-отрицательных женщин, в результате поступления резус-положительной крови плода в кровотоки матери) (Имуноглобулин антирезус Rho (D) человека, Резонатив)

2. Цитокины

1) *Интерфероны*

а) природные соединения

- *интерферон лейкоцитарный человеческий (широкий спектр противовирусного действия)* (Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Альфаферон)

б) рекомбинантные соединения

- *интерферон альфа-2b* (иммуномодулирующее, антипролиферирующее и противовирусное действие) (Интробион, Лаферон-ФармБиотек, Альфарекин, Лаферобион, Еберон альфа Р, Альфарона, Биоферон, Реальдирон, Шанферон, Виферон, Интрон, Назоферон)

- *интерферон бета-1a* (иммуномодулирующее и противовирусное действие) (Бетабиоферон-1a, Имуноферон 1a, Авонекс, Ребиф)

- *интерферон бета-1b* (противовирусное действие, повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови) (Бетабиоферон-1b, Имуноферон 1b, Бетаферон)

- *пегинтерферон альфа-2a* (антивирусное и антипролиферативное действие, угнетение репликации вируса гепатита С) (Пегасис, ПЕГ-интерферон альфа-2a)

- *пегинтерферон альфа-2b* (ковалентный конъюгат рекомбинантного интерферона альфа-2b та монометоксиполиэтиленгликоля) (Пегинтрон)

2) *Факторы роста*

- *филграстим* (колониестимулирующий фактор – стимулирует рост и дифференцировку клеток – функционально активных нейтрофилов) (Нетрогран, Граноген, Грасальва, Грастим, Лейкостим)

- *ленограстим* (колониестимулирующий фактор – стимулирует рост и дифференцировку клеток – функционально активных нейтрофилов) (Граноцит)

- *эпоетин альфа* (стимулирует эритропоез) (Шанпое-тин, Эпоетал, Эпрекс)

- *эпоетин бета* (содействует образованию эритроцитов из стволовых клеток) (Веро-Эпоетин, Эритростим, Рекор-мон)

3) *Интерлейкины*

- *интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный* (воздействует на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, развитие цитолитической активности НК – клеток, активизирует опухоль – инфильтрирующие клетки) (Биолейкин, Ронколейкин)

3. *Индукторы интерферонов*

1) *Природные соединения*

- *кагоцел* (индуктор продукции смеси α -, β - и γ -интерферонов) (Кагоцел)

- *протфенолозид* (прямое противирусное действие, стимулирует индукцию α - та γ -интерферонов, усиливает эндокринную функцию тимуса, нормализует количественный состав Т-лимфоцитов в периферической крови и усиление цитотоксической активной природный киллеров) (Протфенолозид)

2) *Синтетические соединения*

- *инозин пранобекс* (противирусное, иммуномодулирующее действие – воздействие на клеточный иммунный ответ, стимулирует противовирусную защиту и угнетает размножение вирусов) (Гропринозин, Изопринозин)

- *тилорон* (прямое антивирусное действие, стимулирует образование α - β - γ -интерферонов; стимулирует стволовые клетки костного мозга) (Амиксин, Лавомакс)

- *циклоферон* (прямое антивирусное действие, стимулирует образование α - β - γ -интерферонов; активизирует фагоцитоз, природные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, усиливает эффект антибиотикотерапии при кишечных инфекциях, угнетает аутоиммунные реакции, антиканцерогенное и антиметастатическое действие) (Циклоферон)

- *амизон* (ингибирующие воздействие на вирусы гриппа, антиоксидантное действие, повышает уровень эндогенного интерферона и лизоцима, стимуляция функциональной активности Т-клеток и макрофагов, антипиретический эффект) (Амизон)

- *умифеновир* (прямое антивирусное действие против вирусов гриппа и других респираторных вирусов, индуктор интерферона, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов) (Иммустат, Арбидол, Арбимакс, Арбивир - Здоровье)

- *гепон* (прямое антивирусное действие, стимулирует образование α - β -интерферонов; активизирует макрофаги, уменьшает концентрацию ВИЧ в клетках и плазме, повышает резистентность организма в отношении инфекций, вызванных бактериями и грибами) (Гепон)

4. Препараты тимического происхождения

1) Природные соединения

- *тималин* (регулирует количество и соотношение Т- и В-клеток и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения) (Тималин)

- *вилозен* (стимулирует пролиферацию и дифференциацию Т-клеток, угнетает образование реагинов) (Вилозен)

2) Синтетические соединения

- *иммунофан* (продуцирует выработку специфических противовирусных и антибактериальных антител, усиливает реакции фагоцитоза, детоксикационное и гепатопротекторное действие) (Иммунофан)

- *тимозин альфа* (индуцирует маркеры дифференциации зрелых Т-клеток на лимфоцитах периферической крови, усиливает функции Т-клеток, эффективность их созревания и способность продуцировать цитокины – ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-3, увеличивает активность природных киллерных клеток) (Задаксин)

5. Другие препараты

- *глутоксим* (усиление костномозгового кроветворения, активация системы фагоцитоза, цитопротекторное действие) (Глутоксим)

6. Препараты бактериального происхождения

- *лиастен* (стимулирует функцию макрофагов – фагоцитоз и цитотоксичный эффект в отношении опухолевых клеток, нормализует количество Т-клеток, усиливает синтез противовоспалительных цитокинов, содействует стимуляции лейкопоэза, уменьшает побочные эффекты химио- и лучевой терапии) (Лиастен)

- *IPC 19* (вызывает в слизистой оболочке защитные иммунные реакции, идентичные реакциям на патогенные микроорганизмы – стимуляцию и размножение иммунокомпетентных клеток, фагоцитоз, повышает уровни лизоцима, интерферона и IgA в назальном секрете) (IPC 19)

- *имудон* (активирует фагоцитоз, увеличивает количество иммунокомпетентных клеток, повышает уровни лизоцима и секреторного IgA в слюне) (Имудон)

- *рибомунил* (усиливает фагоцитоз, стимулирует Т-клетки и продукцию сывороточного и секреторного IgA) (Рибомунил)

- *респиброн* (как вакцина стимулирует длительный специфический иммунный ответ, как иммуномодулятор увеличивает уровень сывороточных и секреторных антител, активирует клеточные и гуморальные факторы неспецифического иммунитета) (Респиброн)

- *бифиформ* (восстанавливает нормальный баланс микрофлоры кишечника) (Бифиформ, Бифи - форм)

- *лактобактерин* (антагонист патогенных и условнопатогенных микроорганизмов - восстанавливает нормальный баланс микрофлоры кишечника) (Лактобактерин сухой)

- *бифидумбактерин* (восстанавливает нормальный баланс микрофлоры кишечника) (Бифидумбактерин)

7. Препараты грибкового происхождения

- *рибонуклеиновая кислота* (стимулирует лейкопоз в костном мозге, повышает миграцию и кооперацию Т- и В-клеток, фагоцитарную активность макрофагов, продукцию интерферонов и эндогенных глюкокортикоидов, угнетает повышенную агрегацию тромбоцитов, ускоряет процессы регенерации и противовоспалительное действие) (Нуклеинат)

- *пивные дрожжи* (за счет комплекса витаминов группы В, аминокислот и минеральных элементов активизирует работу ферментных систем, процессы метаболизма, стимулирует неспецифическую резистентность и регенерацию тканей) (Енкад, Пивные дрожжи)

8. Препараты животного происхождения

- *эрбисол* (за счет содержания низкомолекулярных биологических активных пептидов активизирует макрофагальную систему, Th1- клетки и Т-киллеры, ингибирует активность Th2- и В-лимфоцитов, увеличивает синтез α -, β - и γ -интерферонов и фактора некроза опухолей, оказывает гепатопротекторный эффект) (Эрбисол)

- *екстра эрбисол* (тормозит процессы перекисного окисления липидов, оказывает мембраностабилизирующий эффект на уровне плазматических мембран, улучшает микроциркуляцию) (Екстра эрбисол)

- *инфламафертин* (стимулирует фагоцитарную активность клеток слизистых оболочек и крови, усиливает синтез противовоспалительных цитокинов, воздействует на активность регуляторных субпопуляций лимфоцитов, оказывает противовоспалительное действие, уменьшает образование спаек) (Инфламафертин)

9. Препараты растительного происхождения

1) из одного растения

- *панавир* (ингибирование синтеза вирусных белков, повышает неспецифическую резистентность, способствует синтезу интерферона) (Панавир)

- *максимун* (содействует увеличению количества нейтрофилов и В-лимфоцитов, стимулирует регенерацию тканей печени, увеличивает диурез, понижает уровень сахара и мо-

чевины в крови, оказывает противовоспалительное и антипиретическое действие) (Максимум)

- *эхинацея пурпурная* (стимуляция фагоцитоза и хемотаксиса лейкоцитов, увеличение количества лейкоцитов, повышение уровня фактора некроза опухоли, пропердина, глюкокортикоидов в крови, стимулирует альтернативный путь активации комплемента) (Эхинацеи настойка, Эхинацин Мадаус, Эхинал, Эхинацеи пурпурной экстракт жидкий, Эхинацеи пурпурной настойка, Эхинацея, Эхинацеи сироп, Эхинацеи пурпурной корневищ с корнями настойка, Эхинацеи пурпурной отжатый сок сухой, Иммуноплюс, Иммунал, Иммуно Тайсс)

- *иммунин-нортон* (стимулирует неспецифическую резистентность организма, активизирует фагоцитоз, стимулирует выработку интерферонов, оказывает антиоксидантное действие и энтеросорбционный эффект, стимулирует синтез гемоглобина) (Иммунин-нортон)

- *женьшень* (активизирует обмен веществ, стимулирует неспецифическую резистентность организма, оказывает нейтротропное действие) (Женьшень, женьшеня настойка, Гербион Женьшень, Геримакс Женьшень, Нгуэн Нян Сам)

- *элеутерококк* (активизирует обмен веществ, стимулирует неспецифическую резистентность организма, оказывает незначительное гонадотропное и гипогликемическое действие) (Элеутерококк, Элеутерококка экстракт)

- *корень солодки* (активизирует обмен веществ, стимулирует неспецифическую резистентность организма, отхаркивающий эффект) (Экстракт корня солодки)

2) **комбинированные препараты**

- *элеутерококк + эхинацея пурпурная + зверобой* (Иммуно-тон)

- женьшень + лимонник китайский + маточное молочко (Женьшень, Королевское желе)

- эхинацея узколистная + липа сердцевидная + роза собачья + коровяк мохнатый + чабрец + аскорбиновая кислота + эвкалиптовое масло + мятное масло (Гриппал с цветами липы и витамином С)

- эхинацея пурпурная + шиповник (Эхинасаль)

- эхинацея пурпурная + родиола розовая + чай зеленый листовой + чай черный листовой (Золотой корень)

10. Синтетические иммуномодуляторы

1) низкомолекулярные

- галавит (способствует нормализации функционального состояния макрофагов при воспалительных процессах – на 6-8 часов ингибирует избыточный синтез фактора некроза опухоли, ИЛ-1, активных форм кислорода гиперактивными макрофагами → снижение интенсивности воспалительных реакций и степени интоксикации, стимулирует микробиоцидную систему нейтрофилов, ускоряет фагоцитоз) (Галавит)

- метилурацил (стимулирует синтез нуклеиновых кислот → ускорение процессов клеточной регенерации, оказывает эритро – и лейкопоэтическое действие, воздействует на неспецифическую резистентность организма) (Метилурацил)

2) высокомолекулярные

- глатирамер ацетат (блокирует миелинспецифичные аутоиммунные реакции при рассеянном склерозе, вызывает активацию и пролиферацию клонов Th2-лимфоцитов, принимает участие в механизмах апоптоза активированных Th1-клеток) (Копаксон)

- полиоксидоний (прямое стимулирующее воздействие на фагоцитирующие клетки и природные киллеры, стимуляция антителообразования, оказывает детоксикационное действие, повышает стойкость мембран клеток к цитотоксическим веществам) (Полиоксидоний)

11. Витамины, минералы

Комбинированные препараты:

- кислота аскорбиновая + рутин (Аскорутин, Иммуновит)

- бета-каротин + витамин С + витамин Е + селен (Витрум)

- витамин Е + бета-каротин + витамин С + селен (Тривит+SE-KB)

- витамин А + витамин С + цинк + витамин Е + селен + медь (Визитал, Три-ви плюс)

- лютеин + зеаксантин + черника + витамин С + витамин Е + бета-каротин + цинк + витамин В2 + селен + рутин (Витрум Форайз Форте)

- кислота фолиевая + цианокобаламин + железо + селен + цинк (Глобинген)

- железо + цинк + марганец + медь + кобальт + хром + селен + молибден + ванадий + кислота мефенаминовая (Есмин)

- йохимбин + женьшень + кислота аскорбиновая + селен + цинк (Йохимбекс – гармония)

12. Гомеопатические

- анаферон (антитела к ИНФ-γ человека) (Анаферон)

- афлубин (Афлубин)

- иммунокинд (Иммунокинд)

- меркурид (Меркурид)

13. Другие

- *мумиё* (индуцирует продукцию эндогенных интерферонов и природных киллеров, способствует ускорению репаративных процессов, положительно влияет на функцию печени) (Мумиё, Мумиё Тянь-шань)

- *апилак* (стимулирует обмен веществ и неспецифическую резистентность организма) (Апилак)

- *пантокрин* (активизирует ферментные системы, стимулирует обмен веществ и неспецифическую резистентность организма) (Пантокрин)

- *пидотимод* (при дефиците Т-лимфоцитов индуцирует созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, стимулирует макрофаги) (Имунорикс)

Иммуносупрессоры

1. Глюкортикортикостероиды 1) Системные 2) Топические

2. Природные соединения

- *такролимус* (угнетает формирование цитотоксических лимфоцитов, снижает активацию Т-лимфоцитов, пролиферацию В-лимфоцитов, выработку лимфокинов, экспрессию рецептора ИЛ-2) (Адваграф, Винграф, Програф, Протопик, Таграф, Такрол, Такролимус, Страйдс)

- *циклоспорин* (угнетает развитие реакций клеточного типа и Т-зависимое образование антител, образование лимфокинов, в т.ч. ИЛ-2) (Айвекс, Лайфмун, Сандимун, Сандимун Неорал, Панимун Биорал, Экворал)

- *иммуноглобулин антитимоцитарный* (избирательный иммунодепрессант Т-лимфоцитов) (Атгам)

3. Синтетические соединения

- *лефлуномид* (обладает антипролиферативным дей-

ствием в отношении активированных лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных Т-клеточно-опосредованных заболеваний) (Арава, Лефно)

- *кислота микофеноловая* (угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов) (Мофетилу микофенолат, Мофилет, Мифортик, Имуфет, Селлсепт)

- *азатиоприн* (задержка пролиферации клеток, участвующих в иммунном ответе) (Иммуран)

- *эверолимус* (ингибитор активации и пролиферации Т-клеток, угнетает пролиферацию кроветворных и некроветворных клеток – сосудистые клетки гладких мышц, стимулированные фактором роста) (Сертикан)

- *пимекролимус* (ингибирует образование и высвобождение провоспалительных цитокинов Т-клетками и тучными клетками) (Елидел)

4. Иммуносупрессоры на основе моноклональных антител

- *инфликсимаб* (с высокой аффинностью связывает ранние и трансмембранные формы фактора некроза опухоли α) (Ремикейд)

- *ритуксимаб* (инициирует иммунные реакции, которые вызывают лизис В-лимфоцитов) (Мабтера)

- *бевацизумаб* (нейтрализует фактор роста эндотелия сосудов → уменьшение васкуляризации и угнетение роста опухоли) (Авастин)

- *цетуксимаб* (нейтрализует рецепторы эпидермального фактора роста → снижает активность неоваскуляризации и метастазирования опухолей, индуцирует апоптоз опухолевых клеток, которые экспрессируют рецепторы эпидермального фактора роста) (Ербитукс)

- *алемтузумаб* (путем связывания с CD52 вызывает лизис Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, тимоцитов, макрофагов) (Мабкампат)

- *базиликсимаб* (моноклональные антитела против α-цепи рецептора ИЛ-2, который экспрессируется на поверхности Т-клеток в ответ на антигенную стимуляцию → стойкое блокирование рецептора ИЛ-2 → угнетение пролиферации Т-клеток) (Симулект).

Некоторые современные препараты для иммунотерапии

Адалимумаб – анти-ФНО α гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела. Показания: ревматоидный и псориатический артрит.

Адо-трастузумаб эмтансин – анти-HER2 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: рак молочной железы.

Алемтузумаб – анти-CD52 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: хронической лимфолейкоз, трансплантатология.

Алефацепт – растворимый белок, состоящий из молекулы LFA3 и молекулы IgG1, которые предотвращают активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, а также усиливают селективный апоптоз Т-клеток. Ведутся клинические исследования эффективности у больных после пересадки почки и псориазом.

Анакинра – антагонист рецептора для ИЛ-1 (интерлейкина -1). Показания: ревматоидный артрит.

Атасисепт – рекомбинантный химерный белок, содержащий внеклеточный лиганд - связывающий фрагмент рецептора TAC1, трансмембранный активатор и Ca-модулятор и модифицированный Fc-фрагмент человеческого IgG. Показания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, В-клеточные злокачественные новообразования и рассеянный склероз.

Афлиберцепт - специфический антагонист циркулирующего VEGF (фактор роста эндотелия сосудов): реком-

бинантный белок, состоящий из внеклеточных доменов человеческого рецептора фактора роста эндотелия сосудов, соединенных с компонентом Fc-фрагмента человеческого IgG1. Показания: рак толстого кишечника, рак яичника и рак легкого.

Базиликсимаб - анти-CD25 гуманизированные моноклональные антитела.

Показания: профилактика острого отторжения трансплантата у пациентов с впервые пересаженной почкой.

Бевацизумаб – анти-VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) моноклональные антитела. Показания: рак толстого кишечника, немелкоклеточный рак легких, глиобластома, рак почки.

Беталейкин – рекомбинантный ИЛ-1 β (интерлейкин-1 β) человека. Показания: лечение и профилактика токсической лейкопении, вызванной применением различных схем химиотерапии; отдельные виды опухолей (меланома, рак почки, рак мочевого пузыря); лечение инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, хронических вирусных гепатитов В и С; вторичные иммунодефицитные состояния; вялотекущие воспалительные процессы; травмы, ожоги, трофические язвы, абсцессы, флегмоны; хламидийная и герпесвирусная инфекция.

Брентуксимаб ведотин – анти-CD30 химерические моноклональные антитела. Показания: лимфома Ходжкина.

Гемтузумаб озогамицин – анти-CD33 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: острый миелолейкоз.

Голимумаб – анти-ФНО α человеческие моноклональные антитела. Показания: ревматоидный артрит.

GSK 315234 A – анти-Онкостатин М (представитель семейства ИЛ-6) гуманизированные моноклональные антитела.

Даклизумаб – анти-CD25 (субъединица рецептора человеческого ИЛ-2) гуманизированные моноклональные антитела. Показания: трансплантология.

Денилейкин - дифтитокс - рекомбинатный составной белок, состоящий из фрагмента дифтерийного токсина, связанного с человеческим ИЛ-2. Показания: рецидивирующая или рефрактерная кожная Т-клеточная лимфома.

Деносумаб - моноклональные антитела против рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) человека.

Ибритумомаб - Тиуксетан - анти-CD20 моноклональные антитела. Показания: фолликулярная не-ходжинская лимфома после лечения ритуксимабом.

Инфиликсимаб – анти-ФНО α химерные моноклональные антитела. Показания: болезнь Крона, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания, резистентные к лечению традиционными препаратами.

Ипилимумаб - анти-CTLA-4 человеческие моноклональные антитела. Показания: меланома.

Катумаксомаб - моноклональные трифункциональные антитела, имеющие 2-а разных антиген-связывающих фрагмента и 3-й функциональный связывающий фрагмент. Показания: эпителиальные опухоли.

Кленоликсимаб – анти-CD4 моноклональные антитела. Показания: трансплантология; сахарный диабет.

Лебрикизумаб – анти-ИЛ-13 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: бронхиальная астма.

LY 212 739 9 – анти-BAFF (мембраносвязанный растворимый фактор, активирующий В-лимфоциты) гуманизированные моноклональные антитела.

МДХ – 010-06 – анти-CTLA-4 моноклональные человеческие антитела. Показания: меланома.

МДХ-1100-06 – анти-CXCL (хемокиновые) человеческие моноклональные антитела. Показания: язвенный колит.

Муромонаб – анти-CD3 мышинные IgG2 моноклональные антитела. Показания: острый криз отторжения почечного аллотрансплантата.

Натализумаб – анти-α4-интегриновые (α4/31 и α4/37) рекомбинантные гуманизированные антитела. Показания: рассеянный склероз.

Нейгранин – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из сывороточного альбумина человека и человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора-1. Используется для стимуляции мобилизации нейтрофилов и гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга.

Окрелизумаб – анти-CD20 гуманизированные гликозилированные моноклональные антитела. Показания: ревматоидный артрит.

Омализумаб – анти-IgE моноклональные антитела. Показания: атопические заболевания с высоким уровнем IgE в сыворотке крови (бронхиальная астма и атопический ринит).

Офлатумумаб – анти-CD20 гуманизированные гликозилированные моноклональные антитела. Показания: хронический лимфолейкоз.

Панитумумаб – анти-EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) рекомбинантные гуманизированные моно-

клональные антитела). Показания: рак толстого кишечника.

Пертузумаб - анти-HER2 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: рак молочной железы.

Препараты h1F1 и h3D1 – анти-CD82 и анти-CD86 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: почечный аллотрансплантат. Ведутся клинические исследования эффективности у больных с псориазом и ревматоидным артритом.

Препарат CTLA4Ig – растворимый рецептор, состоящий из внеклеточной части молекулы CTLA-4, соединенной с Fc-фрагментом иммуноглобулина (Ig). Ведутся клинические исследования эффективности у больных после пересадки почки и псориазом.

Ритуксимаб - анти-CD20 химерные моноклональные антитела. Показание: В-клеточная неходжкинская лимфома. Ведутся клинические исследования эффективности при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Ронколейкин - рекомбинантный ИЛ-2 (интерлейкин-2) человека. Показания: вирусные иммунодефицитные состояния; СПИД; почечноклеточный рак, меланома, колоректальный рак, поверхностный рак мочевого пузыря; профилактика вторичного иммунодефицита, обусловленного проведением лучевой, медикаментозной терапии или хирургического лечения.

Саграмостим - рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор. Показания: болезнь Крона.

САМРАТН-3 – анти-CD3 моноклональные антитела. Проходит клинические испытания.

СДР 870 - Fab фрагмент моноклональных антител против ФНО α . Показания: ревматоидный артрит.

Танезумаб – гуманизированные моноклональные антитела против фактора роста нервной ткани. Показания: средней тяжести или тяжелая хроническая боль.

Тоцилизумаб – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против рецептора ИЛ-6. Показания: ревматоидный артрит.

Трастузумаб – анти-HER2 гуманизированные моноклональные антитела. Показания: рак молочной железы.

Цертолизумаб – пегилированный фрагмент (FAb) антитела против ФНО- α . Показания: ревматоидный артрит.

Цетуксимаб – анти-EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) моноклональные химерные антитела. Показания: колоректальный рак; карцинома головы и шеи.

Эпратузумаб – анти-CD22 моноклональные антитела. Показания: аутоиммунная гемолитическая анемия. Ведутся клинические исследования эффективности при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Эрлотинив/Гефитиниб – ингибитор тирозин киназы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста). Показания: немелкоклеточный рак легких, рак молочной и поджелудочной железы.

Этанерцепт – растворимый рецептор ФНО. Показания: ревматоидный артрит. Ведутся клинические исследования эффективности при других аутоиммунных заболеваниях.

Эфализумаб – анти-CD11a (адгезивная молекула LFA-1) гуманизированные антитела. Ведутся клинические исследования эффективности у больных после пересадки почки и псориазом.

Глоссарий

Авидность – прочность связывания между антигеном и антителом или антиген-распознающим рецептором Т- и В-лимфоцитов.

Агглютинация – склеивание и выпадение в осадок под действием специфических антител-агглютининов антигенных частиц.

Адгезия – способность клеток контактировать друг с другом и прикрепляться к эндотелию сосудов благодаря экспрессии адгезивных молекул.

Аллерген – антиген, вызывающий сенсибилизацию организма и запускающий гипериммунные реакции.

Аллергия – гипериммунный ответ организма при контакте с аллергеном.

Анафилаксия – системное проявление реакций гиперчувствительности немедленного типа (IgE-зависимого) в результате повторного контакта с аллергеном.

Анафилатоксины – низкомолекулярные продукты расщепления компонентов комплемента (С3а, С5а).

Антиген – генетически чужеродный агент, способный инициировать специфический иммунный ответ.

Антигены МНС (HLA) – антигены главного комплекса гистосовместимости

Антиген-презентация – этап специфического иммунного ответа, заключающийся в передаче информации о структуре антигена антиген-презентирующими клетками Т-хелперам.

Антигенная детерминанта – часть молекулы антигена, непосредственно взаимодействующая с рецепторами клеток иммунной системы.

Антиген-презентирующие клетки – клетки, перерабатывающие чужеродный агент на антигены (доминантные пептиды) и представляющие их для распознавания Т-хелперам (*см. дендритная клетка, макрофаги и клетки Лангерганса*).

Антитела – молекулы иммуноглобулинов, синтезируемые для связывания и инактивации антигена.

Антитела моноклональные – антитела, продуцирующиеся одним клоном гибридных клеток и специфичные только к одной антигенной детерминанте (*см. антигенная детерминанта*).

Апоптоз – генетический запрограммированный процесс гибели клетки.

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность – иммунная реакция уничтожения киллерными клетками, макрофагами и нейтрофилами клеток-мишеней, покрытых антителами.

Атопия – IgE-опосредованная гипериммунная реакция.

Аффинность – степень сродства (комплиментарность) между антигеном и антителом или антиген-распознающим рецептором Т- и В-лимфоцитов.

В-лимфоцит – клетка иммунной системы, главной задачей которой, после трансформации в плазматическую клетку, является синтез иммуноглобулинов различных классов (антител).

Гаптен – низкомолекулярные химические вещества, которые способны вызвать специфический иммунный ответ только после соединения с высокомолекулярными органическими субстанциями.

Дендритная клетка – антиген-презентирующая клетка, расположенная преимущественно в коже и слизистых оболочках организма.

Домен – пространственно обособленная часть макромолекулы белка.

Иммунный комплекс – комплекс антиген-антитело, который образуется в присутствии компонентов системы комплемента для инактивации антигена.

Иммунный ответ – последовательный комплекс реакций иммунной системы организма, направленный на инактивацию и элиминацию антигена.

Иммунологическая память – хранение информации о предыдущих контактах иммунной системы организма с определенным антигеном клонами долгоживущих Т- и В-лимфоцитов.

Иммунологическая толерантность (невосприимчивость) – способность иммунной системы не индуцировать специфический ответ при распознавании некоторых антигенов.

Интерлейкины (ИЛ) – цитокины, обеспечивающие межклеточное взаимодействие в иммунном ответе.

Интерфероны (ИНФ) – цитокины, обеспечивающие межклеточное взаимодействие в иммунном ответе и противовирусную защиту организма.

Клетки Купфера – фагоцитарные клетки, расположенные в синусоидах печени.

Клетки Лангерганса – антиген-презентирующие клетки кожи (разновидность дендритных клеток).

Клетки иммунологической памяти – клоны долгоживущих Т- и В-лимфоцитов, которые формируются в результа-

те предыдущих контактов с антигеном и обеспечивают развитие иммунного ответа при его повторном поступлении в организм.

Клетки-эффекторы – сенсibilизированные лимфоциты и фагоциты, осуществляющие непосредственное уничтожение антигена в процессе иммунного ответа.

Клетки-предшественники – клетки, способные к дальнейшей дифференциации (про-В-клетки; про-Т-клетки, промоноциты и др.).

Клеточно-опосредованная цитотоксичность – эффекторная иммунная реакция, с участием киллерных клеток и без участия антител.

Клон – совокупность генетически идентичных клеток иммунной системы, несущих антиген-распознающие рецепторы одинаковой специфичности.

Комплемент – система сывороточных белков (более 30 белков и белковых комплексов), принимающих активное участие в реакциях неспецифического и специфического иммунного ответа.

Колониестимулирующие факторы (КСФ) – цитокины, в значительной мере регулирующие процессы созревания и дифференцировки клеток иммунной системы.

Лейкотриены – биологически активные вещества, образующиеся из арахидоновой кислоты при липоксигеназном обмене и активно участвующие в иммунопатологических процессах (особенно лейкотриены С, D и E).

Лизоцим (мурамидаза) – низкомолекулярный фермент лизосом лейкоцитов крови, в больших концентрациях содержится в различных секретах (слюне, слезах, молозиве), обеспечивает неспецифическую противомикробную иммунную защиту.

Макрофаги – клетки системы мононуклеарных фагоцитов, выполняют фагоцитарную и антиген-презентирующую функции.

Мембраноатакующий комплекс комплемента – комплекс терминальных компонентов системы комплемента (C5b-C9), способный повреждать мембраны клеток-мишеней.

Натуральные (естественные) киллеры (NK-клетки) – специализированные большие гранулярные лимфоциты, содержащие белок перфорин и гранзимы, которые вызывают лизис клеток-мишеней.

Нулевые лимфоциты – лимфоциты или стволовые клетки не имеющие маркеров дифференцировки (незрелые и недифференцированные).

Плазматические клетки – конечная стадия дифференцировки зрелых В-лимфоцитов.

Регуляторные Т-лимфоциты – субпопуляции Т-лимфоцитов, которые регулируют интенсивность иммунного ответа на антиген.

Опсонизация – биологический процесс прикрепления молекул опсонинов к поверхности микроорганизма для более легкого распознавания его фагоцитами.

Сенсибилизация – состояние повышенной чувствительности иммунной системы организма к определенному аллергену.

CD антигены – кластеры дифференцировки, мембранные молекулы лейкоцитов, характеризующие тип клетки и её функциональное состояние.

Т-лимфоцит – лимфоцит, регулирующий иммунный ответ или участвующий в реакциях клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Т-киллер – эффекторный Т-лимфоцит, содержащий белок перфорин и гранзимы, которые вызывают лизис клеток-мишеней.

Т-хелпер – регуляторный Т-лимфоцит, инициирующий иммунный ответ и поддерживающий его на необходимом уровне.

Т-хелпер 1 типа – центральная регуляторная клетка иммунного ответа.

Т-хелпер 2 типа – Т-хелпер, регулирующий продукцию специфических антител плазматическими клетками.

Фагоцитоз – процесс захвата, поглощения и разрушения различных чужеродных агентов или поврежденных клеток собственного организма

Фактор некроза опухоли (ФНО α) – главный провоспалительный цитокин, способный стимулировать продукцию других медиаторов воспалительных реакций.

Хемокины – низкомолекулярные секреторные полипептиды, стимулирующие направленное движение клеток иммунной системы в очаг воспаления.

Хемотаксис – процесс миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Цитокины – растворимые гликопротеины, обеспечивающие взаимодействие клеток иммунной системы в процессе иммунного ответа.

Литература

Основная литература

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей — интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 3 изд., доп. – Киев: – ООО «ПОЛИГРАФПЛЮС». – 2006. – 482 с.
2. Мейл Д., Бостофф Дж., Ройт Д. Б., Ройт А. Иммунология: пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
3. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
4. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) / пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден // М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.

Дополнительная литература

1. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. М: Мир. – 2007. – 319 с.
2. Хаитов Р. М. Клинические рекомендации. Аллергология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 256 с.
3. Балаболкин И. И. Лечение аллергических болезней у детей. – М.: МИА, 2008. – 352 с.
4. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.
5. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник

для врачей /В. В. Медведев, Ю. З. Волчек / Под ред. В. А. Яковлевой. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 360 с.

6. Довідник з алергології, 2-е вид., перероб. та допол. / За ред. проф. Б. М. Пухлика. – Київ: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 394 с.

Навчальне видання

БАЖОРА Юрій Іванович, ГОНЧАРУК Сергій Федорович

Клінічна імунологія і алергологія

Навчальний посібник

3-є видання, перероблене та доповнене

Російською мовою

Оригінал-макет виготовлено в Редакційно-видавничій фірмі «Прес-кур'єр»
Свідоцтво про внесення видавця до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
серія ДК № 3764 від 22.04.2010 р.
(65072, м. Одеса, пл. Б. Дерев'янка, 1, оф. 717, тел./факс (0482) 64-96-58,
E-mail: gazeta.press@mail.ru).

Головний редактор
Технічний редактор
Комп'ютерна верстка

Й. О. Бурчо
Є. К. Канєвська
О. В. Замойська

Здано у виробництво 30.01.2015. Підписано до друку 12.02.2015.
Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 16,74. Папір офсетний. Друк офсетний.
Гарнітура Times. Наклад 500 прим.

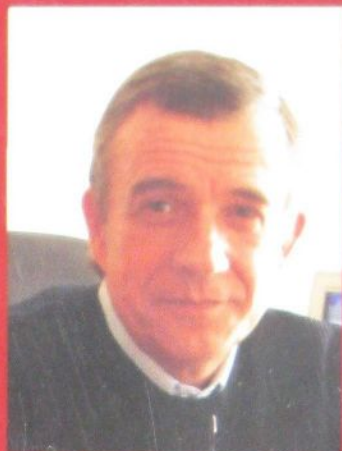
Віддруковано з готового оригінал-макета.

Видавництво і друкарня «Астропринт».

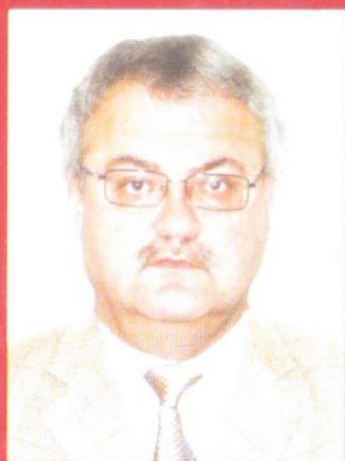
65091, м.Одеса, вул. Разумовська, 21.

Тел. 7-855-855. www.astroprint.odessa.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №1373 від 28.05.2003 р.



Юрий Иванович Бажора — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, заведующий кафедрой клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии, проректор по научно-педагогической работе Одесского национального медицинского университета. Автор более 530 опубликованных работ, в том числе 50 монографий, учебников, руководств.



Сергей Федорович Гончарук — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии Одесского национального медицинского университета. Автор более 230 опубликованных работ, в том числе 11 монографий, учебников, учебных пособий, руководств.