|  |
| --- |
|  |
| **Клиническая иммунология и аллергология** |
| **Учебное пособие** |

**С.А. Ляликов, Н.М. Тихон**

УДК 616-097+616-056.3(075.8)

ББК 53.1я73

Л972

Авторы: зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии УО «ГрГМУ», доктор мед. наук, профессор С.А. Ляликов;

ассистент кафедры педиатрии №1 УО «ГрГМУ», кандидат мед. наук Н.М. Тихон.

Рецензенты:

**Клиническая иммунология и аллергология**: учебное   
Л972 пособие

В учебном пособии представлено описание ключевых понятий, иммунологи, неспецифических факторов резистентности, механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Освещены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и принципов терапии первичных иммунодефицитов, системных аутоиммунных и аллергических заболеваний. Пособие составлено в соответствии с действующими типовыми программами по иммунологии и аллергологии для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских университетов, врачей интернов, клинических ординаторов и врачей различных специальностей

# Оглавление

[Оглавление 3](#_Toc398540513)

[Список сокращений 3](#_Toc398540514)

[Введение 3](#_Toc398540515)

[Глава 1 Основные понятия иммунологии 3](#_Toc398540516)

[Строение иммунной системы 3](#_Toc398540517)

[Главный комплекс гистосовместимости 3](#_Toc398540518)

[Дополнительная информация. 3](#_Toc398540519)

[Глава 2 Защита слизистых оболочек и кожи 3](#_Toc398540520)

[Неспецифические факторы защиты слизистых оболочек и кожи 3](#_Toc398540521)

[Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми 3](#_Toc398540522)

[Пути поступления антигена в слизистые оболочки и кожу 3](#_Toc398540523)

[Миграция и взаимодействие иммунных клеток MALT 3](#_Toc398540524)

[Глава 3 Врожденный иммунитет 3](#_Toc398540525)

[Врожденный иммунный ответ при внеклеточных инфекциях 3](#_Toc398540526)

[Генерализация механизмов врожденного иммунитета 3](#_Toc398540527)

[Роль врожденного иммунитета в защите от вирусной инфекции 3](#_Toc398540528)

[Дополнительная информация 3](#_Toc398540529)

[Глава 4. Адаптивный иммунитет 3](#_Toc398540530)

[Формирование BCR и селекция В-лимфоцитов 3](#_Toc398540531)

[Формирование TCR и селекция Т-лимфоцитов 3](#_Toc398540532)

[Адаптивный ответ при внеклеточных инфекциях 3](#_Toc398540533)

[Адаптивный иммунный ответ при вирусной инфекции 3](#_Toc398540534)

[Дополнительная информация 3](#_Toc398540535)

[Формирование иммунной системы в процессе онтогенеза 3](#_Toc398540536)

[Особенности противотуберкулезного иммунитета 3](#_Toc398540537)

[Глава 5 Первичные иммунодефициты 3](#_Toc398540538)

[ИД с преимущественным дефектом антителообразования 3](#_Toc398540539)

[Комбинированные иммунодефициты 3](#_Toc398540540)

[ИД, связанные с другими значительными дефектами 3](#_Toc398540541)

[Общий вариабельный иммунодефицит 3](#_Toc398540542)

[Первичные иммунодефициты из других рубрик 3](#_Toc398540543)

[Дефекты системы фагоцитоза 3](#_Toc398540544)

[Дефекты в системе комплемента 3](#_Toc398540545)

[Физиологические иммунодефициты 3](#_Toc398540546)

[Глава 6 Этиология, иммунопатогенез, принципы диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний 3](#_Toc398540547)

[Механизмы формирования аутолерантности 3](#_Toc398540548)

[Этиология аутоиммунных заболеваний 3](#_Toc398540549)

[Патогенез аутоиммунных заболеваний 3](#_Toc398540550)

[Общая характеристика аутоиммунной патологии 3](#_Toc398540551)

[Принципы диагностики аутоиммунных заболеваний 3](#_Toc398540552)

[Принципы лечения аутоиммунной патологии 3](#_Toc398540553)

[Дополнительная информация 3](#_Toc398540554)

[Глава 7 Частная аутоиммунная патология 3](#_Toc398540555)

[Ревматоидный артрит 3](#_Toc398540556)

[Системная красная волчанка 3](#_Toc398540557)

[Системная склеродермия 3](#_Toc398540558)

[Дерматомиозит/полимиозит 3](#_Toc398540559)

[Дополнительная информация 3](#_Toc398540560)

[Глава 8 Противопаразитарный иммунитет 3](#_Toc398540561)

[Индукция толерантности в слизистой кишечника 3](#_Toc398540562)

[Противопаразитарный иммунный ответ 3](#_Toc398540563)

[Глава 9 Этиология и иммунопатогенез аллергических заболеваний 3](#_Toc398540564)

[Аллергены 3](#_Toc398540565)

[Этиология аллергических заболеваний 3](#_Toc398540566)

[Патогенез аллергических заболеваний 3](#_Toc398540567)

[Дополнительная информация 3](#_Toc398540568)

[Глава 10 Аллергические заболевания 3](#_Toc398540569)

[Бронхиальная астма 3](#_Toc398540570)

[Аллергический ринит 3](#_Toc398540571)

[Атопический дерматит 3](#_Toc398540572)

[Крапивница 3](#_Toc398540573)

[Ангионевротический отек 3](#_Toc398540574)

[Анафилаксия 3](#_Toc398540575)

[Рекомендуемая литература 3](#_Toc398540576)

[Учебные пособия 3](#_Toc398540577)

[Internet-ресурсы 3](#_Toc398540578)

# Список сокращений

|  |  |
| --- | --- |
| АЗ – | аутоиммунные заболевания. |
| АКТГ – | адренокортикотропный гормон. |
| АНО – | ангионевротический отек. |
| АПК – | антигенпрезентирующая клетка. |
| АР – | аллергический ринит |
| АтД – | атопический дерматит. |
| БОФ – | белки острой фазы воспаления. |
| ВПС – | врожденный порок сердца. |
| ГЗТ – | гиперчувствительность замедленного типа. |
| ГКС – | глюкокортикостероиды. |
| ДК – | дендритные клетки. |
| ЖКТ – | желудочно-кишечный тракт. |
| ИД – | иммунодефицит. |
| ИЛ – | интерлейкин. |
| ИФ – | интерферон. |
| ИЭЛ – | интраэпителиальные лимфоциты. |
| ЛПС – | липополисахариды. |
| ЛУ – | лимфатический узел. |
| МКБ – | международная классификация болезней. |
| МСЛ – | маннозо-связывающий лектин. |
| МТ – | микобактерия туберкулеза. |
| МФ – | макрофаг. |
| НПВС – | нестероидные противовоспалительные средства. |
| НЯК – | неспецифический язвенный колит. |
| ОФВ1 – | объем форсированного выдоха в 1-ю секунду. |
| ПСВ – | пиковая скорость выдоха. |
| РА – | ревматоидный артрит. |
| РФ – | ревматоидный фактор. |
| СК – | система комплемента. |
| СКВ | системная красная волчанка. |
| СРБ – | С-реактивный белок. |
| ССВО – | синдром системного воспалительного ответа. |
| СФ – | синовиальные фибробласты. |
| ТКИД – | тяжелый комбинированный иммунодефицит. |
| ФНО-α | фактор некроза опухолей альфа. |
| ЭПР – | эндоплазматический ретикулюм. |
| BCR – | В-клеточный рецептор. |
| C1inh – | сывороточный ингибитор С1-эстеразы. |
| GALT – | Gut Associated Lymphoid Tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником. |
| HLA – | Human Leukocyte Antigens (МНС у человека). |
| Ig – | иммуноглобулин. |
| LT-α – | лимфотоксин-α (ранее носил название ФНОβ). |
| MALT – | Mucosa Associated Lymphoid Tissue – Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми |
| MНС – | Major Histocompatibility Complex (главный комплекс гистосовместимости). |
| NK – | Natural killer – натуральный (естественный) киллер. |
| PAMP – | Pathogen-Associated Molecular Patterns -молекулярный паттерн, ассоциированный с патогенностью. |
| PRR – | Pattern Recognition Receptor – паттерн распознающий рецептор. |
| TCR – | Т-клеточный рецептор. |
| TGF-β – | Transforming grows factor – трансформирующий фактор роста |
| TLR – | Toll-like receptor. |
| Treg – | регуляторные Т-лимфоциты. |

# Введение

Иммунология – одна из наиболее стремительно развивающихся наук. К настоящему времени накоплен колоссальный объем информации об иммунных процессах, обеспечивающих защиту организма от инфекций и опухолевого роста, участвующих в формировании толерантности, а также о причинах и механизмах возникновения нарушений этих процессов. Десятки тысяч страниц, ежегодно в мире издаются по каждому из этих направлений. Поэтому сложно описать «всю иммунологию» в рамках учебного пособия: ограничение по его объему лимитирует глубину изложения материала. Главная цель этой книги – без излишней детализации, показать насколько логично и целесообразно связаны процессы, обеспечивающие нашу защиту и каким образом ошибки, возникающие при реализации защитных механизмов, приводят к развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний и опухолевому росту.

Описанию ключевых понятий, являющихся фундаментом иммунологи, таких как антиген, кластеры дифференцировки, главный комплекс гистосовместимости, распознавание антигена посвящена **1-я глава** данной книги.

Во **2-й главе** описаны неспецифические факторы резистентности, а также строение защитной системы слизистой оболочки и кожи и особенности ее функционирования в отсутствии инвазии патогенами.

Основная задача иммунной системы – защита от внешних агрессоров, особенно способных вызывать нарушения гомеостаза и паразитировать в организме хозяина. В решении этой задачи принимают участие такие факторы врожденного иммунитета как система комплемента, белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, клетки эпителия, эндотелиоциты, фагоциты, минорные популяции Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующие паттерн распознающие рецепторы и молекулы адгезии. Механизмы врожденного иммунитета, а также ошибки, которые могут возникать при реализации этих механизмов, изложены в **3-й главе**.

Для того чтобы эта защита была эффективной, эффекторные клетки и молекулы должны уметь распознавать агрессора. В связи с этим сразу возникает проблема: мало того, что существует огромное количество макро-, микроорганизмов и вирусов, способных выступать в качестве инфекционных агентов, они еще постоянно изменяют свои антигенные свойства. Следовательно репертуар рецепторов, служащих для связывания чужеродных антигенов должен быть необычайно широк, а кроме того он должен постоянно обновляться. В ходе эволюции эта проблема была решена. На определенной стадии созревания лимфоцитов в генах, кодирующих антигенсвязывающую часть Т- и В-клеточных рецепторов, происходит перестройка, приводящая к изменению последовательности нуклеотидов: в «случайном» месте вырезается и удаляется участок гена. Благодаря этому механизму количество вариантов вновь сформированных генов и соответственно вариантов рецепторов составляет 1013-1018. Теоретически это количество соответствует числу возможных вариантов антигенов.

Таким образом, эксплуатируя случайность, иммунная система может формировать Т- и В-клеточные рецепторы с широчайшим спектром специфичности, способные взаимодействовать с любыми антигенами. В сочетании с консервативными механизмами врожденного иммунитета это, теоретически, позволяет вырабатывать адекватные ответы практически на любые инфекционные агенты. В **4-й главе** содержится описание всех основных этапов, которые проходят Т- и В- лимфоциты от момента формирования специфического рецептора до превращения в эффекторные клетки и клетки памяти.

Назначение и важность отдельных компонентов (клеток и молекул) иммунной системы хорошо иллюстрируется на примере первичных иммунодефицитов, когда в результате генетического дефекта выключается то или иное звено в цепи событий иммунного ответа. Этиопатогенезу, клинике, диагностике и принципам терапии первичных иммунодефицитов посвящена **5-я глава** пособия. Учитывая современную демографическую ситуацию: общее старение населения и низкую рождаемость, нам представляются актуальными данные, приведенные в разделе этой главы, носящем название «физиологические иммунодефициты».

Возможность вырабатывать иммунный ответ против практически любых антигенов является огромным благом, но у медали есть оборотная сторона: эта возможность служит почвой для развития аутоиммунных реакций, поскольку в число «практически любых антигенов» входят и аутоантигены. Иными словами универсальность адаптивного (реализуемого Т- и В-лимфоцитами) иммунного ответа фактически является первопричиной всех аутоиммунных заболеваний. Причем в основе патогенеза этих заболеваний лежат те же процессы, что и при защите от инфекций, просто в качестве инфекционного агента выступает «собственный» антиген, который иммунной системой воспринимается как «чужой». Подробнее эти процессы изложены в **6-й главе**.

Естественно, понадобилась система мер для предотвращения аутоиммунизации и природа создала механизмы формирования аутотолерантности – подавления иммунного ответа на «своё». К сожалению, эти механизмы иногда дают сбои, что может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, описания некоторых из них приведены в **7-й главе.**

Для защиты от кишечных паразитов в процессе эволюции сложился очень оригинальный механизм, описанный в **8-й главе**: дегрануляция тучных клеток сенсибилизированных IgE, выработанным против паразитарных антигенов (ферментов пищеварительной системы паразита), приводит к обильному слизеотделению и спазму гладкой мускулатуры в кишечнике. Слизь окутывает паразита, затрудняя его питание и фиксацию в просвете кишечника, а кишечные спазмы изгоняют наружу. Однако некоторые антигены обладают схожестью с паразитарными и способны вызывать аналогичный ответ. Например, растворимые ферменты и хитин, входящие в состав бытовой пыли (высушенные остатки и экскременты насекомых и клещей, плесень), ферменты, составляющие основную массу пыльцы растений, способствуют сенсибилизации тучных клеток слизистой оболочки дыхательных путей. В итоге на пыль или пыльцу реакция будет, как на паразитарную инвазию: отек слизистой, гиперсекреция и спазм гладкой мускулатуры, но проходить эти процессы будет не в кишечнике, а в дыхательных путях. Таким образом, аллергические реакции это тоже результат своего рода ошибки. С другой стороны, только часть людей, постоянно контактирующих с аллергенами, демонстрирует клинические проявления аллергических заболеваний. Подробно этиопатогенез аллергической патологии, а также причины предрасположенности к ней изложены в **9-й главе**. Этиопатогенез, классификация, диагностика и принципы лечения таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек и анафилаксия приведены в **10-й главе**.

В заключение хочется подчеркнуть, что в ходе естественного отбора формирование иммунной системы было подчинено задаче максимально эффективно устранять «не свое», и в основе патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний лежат «полезные» иммунные механизмы, постоянно на протяжении жизни участвующие в защите организма от инфекционной агрессии и опухолевого роста. Развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний по существу результат фатальных ошибок, связанных с нарушением распознавания антигенов.

# Глава 1 Основные понятия иммунологии

В иммунологии существуют основополагающие понятия, без знания которых невозможно логическое понимание механизмов иммунного ответа и их возрастных особенностей.

## Строение иммунной системы

Иммунная система организма человека представлена органами, клетками и молекулами, выполняющими определенные функции.

Органы иммунной системы часто называют лимфоидными органами, поскольку основным типом клеток в них являются лимфоциты. Различают центральные (первичные) лимфоидные органы, в которых происходит дифференцировка и созревание лимфоцитов, и периферические (вторичные) лимфоидные органы, где непосредственно осуществляются иммунные процессы. К первым относятся тимус и костный мозг, ко вторым – селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные скопления (миндалины, Пейеровы бляшки тонкого кишечника, аппендикс) и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми и кожей. Костный мозг является органом лимфо- и гемопоэза, тимус – основным местом созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми (MALT – от англ. Mucosa Associated Lymphoid Tissue) это самый большой по площади (около 400 м2) орган иммунной системы, основной функцией которого является защита от проникновения внешних антигенов. Лимфатические узлы контролируют продвижение антигена по лимфатическим путям, селезенка – распространение антигена гематогенным путем.

Клетки иммунной системы имеют костномозговое происхождение и относятся к двум кроветворным линиям – миелоидной и лимфоидной. Миелоидные клетки, участвующие в иммунных процессах, представлены моноцитами и эозинофильными, нейтрофильными, базофильными гранулоцитами. Некоторые разновидности миелоидных клеток практически не выявляются в циркуляции, но присутствуют в тканях – это тучные клетки и образующиеся в тканях из моноцитов – макрофаги и дендритные клетки. Среди клеток лимфоидного ряда выделяют 3 разновидности: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и NK-клетки. Обозначение основных типов лимфоцитов обусловлено названием центральных лимфоидных органов, в которых происходит их развитие: Т – тимусзависимые, В – бурсазависимые (у птиц и рептилий В-лимфоциты развиваются в бурсе Фабрициуса, у человека дифференцировка В-лимфоцитов происходит в костном мозге). Название третьего типа лимфоидных клеток – NK-клеток – обусловлено выполняемой ими функцией естественных киллеров (Natural Killers), местом завершения созревания NK-клеток считается селезенка.

### Понятие об антигенах

Антиген (от antibody-generating — «производитель антител») – это любая молекула, которая специфично связывается с антителом. Все антигены могут связываться с антителами, однако не все могут вызвать продукцию антител, то есть иммунный ответ. Антиген, способный вызывать иммунный ответ, называют иммуногеном, а его свойство стимулировать выработку антител – иммуногенность. Так, например, антигены собственных тканей человека не являются для него иммуногенами, но для другого человека эти же антигены будут иммуногенны. Наибольшую иммуногенность имеют протеины. Однако, белковая молекула, состоящая менее чем из 6 аминокислот, или синтезированная искусственно путем полимеризации только какой-либо одной аминокислоты иммуногенностью не обладает. По отношению к организму антигены подразделяются на экзо- и эндогенные.

Эпитоп (англ. epitope) или антигенная детерминанта (Antigenic determinant site) – часть макромолекулы антигена, которая специфически связывается с антигенраспознающими рецепторами (Т- и В-лимфоцитов) и свободными антителами. Каждый антиген может содержать один или несколько эпитопов. Часть антитела, распознающая эпитоп, называется паратоп.

### Кластеры дифференцировки

Кластеры дифференцировки CD (от англ. cluster of differentiation, claster designation) – обозначения мембранных (поверхностных) клеточных антигенов. CD-антигены определяют клеточный фенотип и могут являться индикаторами функциональной активности клетки. Значение этих молекул разнообразно. Они служат рецепторами или лигандами (молекула, которая взаимодействует с рецептором), участвующими во взаимодействии клеток между собой, ионными каналами или являться молекулами адгезии. Поверхностных молекул большое множество, поэтому для простоты их обозначают буквами CD, после которых указывают цифры – номер, присвоенный молекуле (например, CD4, CD80 и т.д.). Регулярно проводятся Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshop – конференции по согласованию принятой номенклатуры (первая была в Париже в 1982 г.). Список CD-антигенов постоянно пополняется и к настоящему времени содержит свыше 350 наименований (2009 г).

### Распознавание антигена

Распознавание антигена – это ключевой процесс в работе иммунной системы. Синонимом слова «распознавание» может быть слово «приклеивание». Приклеивание происходит благодаря возникновению физических и химических связей (электростатических, водородных, гидрофобных, сил Ван-дер-Ваальса и др.), обусловливающих межмолекулярное взаимодействие. Все эти связи проявляются при близком контакте, который возможен только при наличии комплементарности участков соприкосновения взаимодействующих молекул.

Силы, которые возникают между двумя молекулами, зависят от расстояния между их поверхностями. Причем сила связывания обратно пропорциональна кубу расстояния (p~1/r3). Так, с увеличением расстояния (r) между молекулами, например, в три раза, сила взаимодействия (p) уменьшается в 27 раз. Поэтому, чем выше конгруэнтность прилегающих поверхностей, тем ближе расстояние между взаимодействующими объектами и больше сила взаимодействия. Если произошло связывание, значит, произошло распознавание.

Аффинность (сродство) – отражает степень пространственного соответствия взаимодействующих поверхностей, может служить мерой для оценки специфичности рецептора и лиганда. Лиганды и их рецепторы могут располагаться на поверхности клеток или быть растворимыми молекулами.

Авидность – суммарная аффинность всех взаимодействующих поверхностей объекта.

## Главный комплекс гистосовместимости

Главный комплекс гистосовместимости – МНС (от англ. Major Histocompatibility Complex), МНС человека называется HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens).

Система МНС характеризуется достаточно сложной геномной организацией и высокой степенью полиморфизма генов. Комплекс МНС человека представлен более чем 200 генами, которые расположены у человека на коротком плече 6 хромосомы и занимают очень большое пространство – примерно 4 миллиона пар нуклеотидов. Гены МНС подразделяют на I, II и III классы, кроме того имеются неклассические варианты генов МНС. Гены МНС III класса не имеют прямого отношения к тканевой совместимости, но детерминируют не менее важные для организма человека молекулы – компоненты комплемента С2 и С4, ФНО, лейкотриены, белки теплового шока.

Гены МНС I класса носят название А, В, С. МНС II класса представлен генами, имеющими название DP (A и B), DQ (A и B), DR (A и B). В отличие от молекулы МНС I класса, представленной одной α цепью, молекулы МНС II класса состоят из двух цепей α и β, поэтому DP, DQ и DR представлены 2 генами – A и B, кодирующими соответственно α и β цепи белковых молекул MHC II класса.

При оценке полиморфизма генов этих классов в популяции, установлено, что аллельных вариантов гена HLA-А примерно – 893, HLA-В – 1431, HLA-С – 569. Каждый из вариантов имеет свое имя, например - A\*0212, B\*1531, Cw\*0701. Генам, кодирующим β цепи МНС-II, свойственна более высокая степень полиморфизма, чем генам α цепей. Аллельных вариантов гена HLA-DPA в популяции всего 28, HLA-DRA – 3, HLA-DQA – 35, а число вариантов генов β цепи соответственно – 136, 814 и 106.

Неклассические гены системы МНС у человека (класс Ib) носят названия HLA-Е, HLA-F, HLA-G, MICA и MICB, их полиморфизм существенно ниже, чем у классических, соответственно 9, 45, 21, 68 и 30.

Поскольку хромосомы дублируются, то у каждого из нас имеется по два варианта каждого гена МНС I и II класса. Например, набор генов МНС I класса на одной хромосоме будет А1, В7, С20, на второй – А12, В20, С4. Всего будет 6 вариантов генов (в случае гетерозиготности по всем трем генам), кодирующих молекулы МНС I класса. Для генов МНС II класса аналогично, но поскольку молекула МНС класса II формируется из двух спиралей (α и β), которые кодируются отдельными генами (всего 6 пар генов), то на одной хромосоме, например, это А1В2, на второй – А3В4, итак для каждого из 3 генов МНС II класса. Таким образом, вариантов генов DR, DP и DQ в два раза больше, чем вариантов генов МНС класса I.

Чтобы понять, сколько всего может быть вариантов сочетаний генов, следует перемножить количество аллельных вариантов и полученное число возвести в квадрат (так как 2 хромосомы). Получается огромное количество возможных комбинаций генов – 5\*1017, и потому случайным образом встретить двух человек абсолютно идентичных по генам системы MHC практически невозможно. Хотя такие люди могут быть, например, однояйцевые близнецы. Генетическое сходство высокой степени имеют родители и их дети, сибсы. Это объясняется тем, что дети получают половину набора генов от одного родителя, половину от второго, и поэтому ребенок по составу генов наполовину схож с каждым из родителей. Следовательно, универсальными донорами для детей являются родители, а для родителей – дети. Если у родителей несколько детей, то эти дети между собой могут быть абсолютно не схожи генетически (поскольку получили от родителей разные наборы генов), схожи наполовину, или по генам системы MHC абсолютно идентичны.

### Функции молекул МНС I класса

В каждой клетке человеческого организма по данным различных ученых содержится от 40 до 140 тысяч генов, которые кодируют последовательность аминокислот в белках (так называемых структурных генов). Большинство этих генов заблокировано. Так, например, в норме гепатоцит никогда не продуцирует инсулин или адренокортикотропный гормон. Но гены, кодирующие данные гормоны, в этой клетке есть, они просто не работают. В отличие от большинства структурных генов, гены системы МНС класса I постоянно подвергаются транскрипции во всех ядросодержащих клетках (за исключением клеток ворсинчатого трофобласта) и тромбоцитах. Информационная РНК (иРНК) этих генов транспортируется в эндоплазматическую сеть и служит матрицей для процесса трансляции на рибосомах. Полученные в результате трансляции белки называются продуктами генов МНС класса I и имеют такие же названия, что и сам ген (например, белок А1 продукт гена МНС А1). Молекула белка МНС класса I представляет собой димер, образованный α- и β-цепями. α-цепь состоит из трех доменов (α1, α2 и α3) и является продуктом генов А, В или С. β-цепь представляет собой β2-микроглобулин – продукт гена, который не принадлежит к HLA-региону, а локализован на 15-й хромосоме. В пространстве молекула МНС класса I укладывается таким образом, что между доменами α1 и α2 формируется пептидсвязывающая щель (щель Бьоркмана). Внешне третичная структура этой молекулы напоминает лодку или гамбургер, в которой N-концевая часть доменов α1 и α2 формирует β-слой – являющийся дном, а α-спирали (С-концевые порции α1 и α2 доменов) располагаются по бокам щели Бьоркмана, как два бортика лодки. Щель молекулы МНС класса I имеет замкнутые концы и связывает пептидные фрагменты процессированного антигена, состоящие обычно из 8-10 аминокислот (максимум 16 аминокислот). α3 домен α-цепи связан с β2-микроглобулином и имеет сродство к Т-клеточному рецептору.

В каждой клетке существует система, контролирующая качество белков, продуцируемых данной клеткой. Эволюционно самая древняя система, описанная даже у бактерий, носит название «белки теплового шока» (Heat Shock Proteins). Синтез этих белков в различных тканях организма значительно повышается при нагревании, поэтому их назвали белки теплового шока. Например, повышение температуры тела при инфекции является способом усиления синтеза этих белков.

По своей природе белки теплового шока являются энзимами. В каждой клетке содержится несколько классов этих белков. Основные из них это Е1, Е2, Е3. На сегодняшний день известно, что типичная клетка млекопитающих содержит один или несколько различных Е1-энзимов, несколько десятков Е2- и несколько сотен Е3-энзимов. Именно энзимам Е3 принадлежит ключевая роль в выявлении дефектных белков. Е3 представляют собой ловушки для «неправильных» или подозрительных белков, нормальные белки эти ловушки связывать не могут. Такими «неправильными» белками, которые не прошли «контроль качества», могут быть собственные белки с измененной структурой вследствие мутаций в кодирующих их генах (например, белки опухолевых клеток); вирусные протеины, синтезируемые клеткой после встраивания вирусного генетического материала в геном хозяина; белки некоторых бактерий, "проживающих" в цитоплазме клетки хозяина (например, хламидий).

Выявляемые с помощью Е3 дефектные белки подвергаются деструкции в специальных клеточных органеллах – протеасомах, в которые они попадают с помощью специального транспортного белка убиквитина. Цепочка реакций убиквитин-опосредованного расщепления белка выглядит следующим образом. Убиквитин активируется молекулой Е1, затем переносится на белок Е2. В комплексе с Е2 молекулы убиквитина приближаются к связанному с Е3 протеину, который не прошел «контроль качества», и присоединяются к нему, а Е2 и Е3 высвобождается из комплексов. Последовательно присоединяясь друг к другу, молекулы убиквитина формируют цепочку, транспортирующую «неправильный» белок в протеасому. Протеасома по своей функции напоминает своеобразный "центр утилизации" клетки, которая как мясорубка перемалывает все, что является чужеродным, оказывается подозрительным или видоизмененным на небольшие пептидные фрагменты. Дробление белка на небольшие фрагменты имеет большое значение, поскольку только небольшие по размеру аминокислотные последовательности могут быть захвачены в щель Бьоркмана молекул МНС. Протеосомной деградации подвергаются также нормальные клеточные белки, получающие убиквитиновую метку после выполнения своей функции.

Из цитозоля антигенные фрагменты с помощью специальных транспортных белков ТАР (от англ. Transporters Associated with Antigen Processing) транспортируются в эндоплазматический ретикулюм (ЭПР). Белки ТАР кодируются в том же регионе, что и молекулы МНС класса II, что еще раз подчеркивает важность этих молекул.

Синтезированные в клетке молекулы МНС I класса накапливаются в ЭПР, где связывают антигены, транспортируемые ТАР, а затем присоединяют β2-микроглобулин, необходимый для формирования стабильной окончательной структуры молекул МНС. Образовавшийся комплекс в составе транспортных везикул транспортируются из ЭПР в аппарат Гольджи, а затем на поверхность клетки. Каждая наша клетка постоянно экспрессирует до полумиллиона молекул МНС класса I. В комплексе с этими молекулами клетка презентирует на своей поверхности все то, что было забраковано белками теплового шока – фрагменты «чужих» белков – вирусных и некоторых бактериальных антигенов, а также продукты мутантных генов, белков, транслированных с интронов, иРНК образовавшейся в результате дефектного сплайсинга или смещения рамки считывания. Но чаще всего все-таки в комплексе с МНС презентируются фрагменты нормальных клеточных белков, подвергшихся протеолизу.

Проверкой антигенов, презентируемых на мембране клеток в комплексе с молекулами МНС класса I, занимаются Т-лимфоциты с фенотипом CD8+, так называемые Т-киллеры. Молекула CD8, экспрессируемая Т-киллером, связываясь с α3 доменом α-цепи молекулы МНС класса I, позиционирует антигенраспознающую часть Т-клеточного рецептора (TCR) относительно антигена, зафиксированного в щели Бьоркмана. В норме распознавание может произойти только в том случае, если антиген чужеродный или «неправильный». Т-киллер убивает клетки, презентирующие такие антигены.

Таким образом, МНС класса I дает возможность Т-киллерам выявлять и элиминировать клетки, инфицированные внутриклеточными патогенами или имеющие мутации в структурных генах.

Следует отметить, что инфицирование некоторыми вирусами (например, вирусом простого герпеса) и опухолевая трансформация могут подавить экспрессию МНС I, в результате нарушится презентация антигена и станет невозможным контроль со стороны Т-киллеров. В такой ситуации адекватность иммунного ответа обеспечивается естественными киллерами (NK). Эти клетки имеют на своей поверхности рецепторы (killer cell immunoglobulin-like receptor – KIR), распознающие специфические гликопротеины клеточной поверхности, индуцированные метаболическим стрессом, злокачественной трансформацией, вирусной или бактериальной инфекцией (МНС класса Ib MICA и MICB), а также реагирующие на нарушение экспрессии молекул MHC класса I. Если проверяемая клетка не экспрессирует или экспрессирует «чужие» для организма хозяина молекулы МНС класса I – NK активируется, начинает секретировать интерферон γ, выделять белки перфорины, вызывающие образование пор в мембране инфицированной клетки, а также гранзимы, убивающие скомпрометированную клетку. У человека KIR способны связаться со всеми аллельными вариантами HLA-C и только с единичными аллелями HLA-A и HLA-B, поэтому нарушение экспрессии HLA-C с большей вероятностью вызовет ответ NK.

В отличие от Т-киллера, ЕK не интересует антиген, презентированный в комплексе с МНС класса I, а только сама молекула МНС. Благодаря этому свойству NK играют важную роль в противоопухолевом и противовирусном иммунитете, убивая клетки с нарушенной экспрессией MHC-I. С другой стороны ЕK создают проблемы при трансплантации органов и тканей от доноров плохо совместимых по системе МНС с реципиентами.

Неклассические молекулы MHC, HLA-F и HLA-G, также могут защитить клетки от NK. HLA-G, например, экспрессируют плацентарные клетки плодного происхождения, мигрирующие в стенку матки. Эти клетки не экспрессируют классические молекулы МНС класса I и поэтому не могут быть распознаны и элиминированы Т-килерами, с другой стороны они экспрессируют HLA-G, которые подавляют агрессивность NK, связываясь с ингибирующими рецепторами этих клеток.

### Функции молекул МНС II класса

Белки МНС II класса формируют третичную структуру, внешне напоминающую гамбургер, и принципиально очень схожую с третичной структурой белков МНС класса I. Имеется платформа, по бокам которой располагаются два бортика, формирующие стенки щели Бьоркмана. Однако если в молекуле МНС I класса антигенсвязывающая щель образована разными доменами одной α цепи, то в молекуле МНС II класса эта щель сформирована α и β цепями; α и β цепи состоят из двух доменов каждая – α1 и α2, β1 и β2 соответственно. В образовании стенок щели участвуют главным образом α1 и β1 домены α и β цепей. Антигенсвязывающая щель молекул МНС II класса имеет открытые концы и способна связывать пептидные фрагменты длиной до 25 аминокислот, но в большинстве случаев их длина 13-17 аминокислот. β2 домен β цепи молекулы МНС II класса имеет сродство к молекуле СD4, благодаря этому происходит взаимодействие Т-лимфоцитов с фенотипом СD4+ и клеток, экспрессирующих антиген МНС II класса.

В отличие от генов МНС класса I, гены МНС II класса в большинстве клеток заблокированы. В нормальных условиях их транскрипция постоянно происходит в так называемых антигенпрезентирующих клетках (АПК), к которым относят В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, а также в эпителиальных клетках тимуса и активированных Т-лимфоцитах. Однако в некоторых ситуациях, чаще всего патологических, эти гены могут быть активированы и в соматических клетках. АПК осуществляют обработку (процессинг) и представление (презентацию) антигена в комплексе с молекулами МНС II класса.

В АПК вновь синтезированные белки МНС II класса скапливаются в микровезикулах (в отличие от молекул МНС I, скапливающихся в ЭПР) и находятся там до тех пор, пока макрофаги или дендритные клетки не фагоцитируют патоген. В фаголизосомах объекты фагоцитоза расщепляются энзимами и радикалами на отдельные фрагменты. Далее микровезикулы, содержащие «пустые» молекулы МНС II класса, изливаются в фаголизосомы и белки МНС II класса связывают отдельные обломки белковых молекул, образовавшиеся в результате фагосомального протеолиза. После этого комплексы антиген-МНС транспортируются на мембрану клеток.

Таким образом, МНС класса I презентируют то, что синтезируется в самой клетке. Это может быть как свой, так и чужеродный, например, вирусный белок, но он обязательно синтезируется внутри клетки. Молекулы МНС класса II презентируют на мембранах АПК антигены, попадающие в клетку извне. Но это могут быть и «свои» белки. Так, например, если макрофаг фагоцитировал собственную погибшую клетку, то он может презентировать в комплексе с МНС II класса собственные но, попавшие извне антигены.

В лимфоцит получает антиген для презентации особенным образом. В-клеточным рецептором (BCR), распознающим антигены, является иммуноглобулин. Для распознавания В-лимфоциту необходим растворимый антиген, потому что после связывания комплекс антиген-антитело интернируется внутрь клетки. Далее этот антиген подвергается убиквитин-опосредованному протеасомному расщеплению. Следует отметить, что белковая молекула презентируемая с молекулами МНС должна быть обязательно «растянута в линию» и Т-клеточный рецептор (TCR) распознает антиген только по его первичной структуре (последовательности аминокислот). BCR может распознавать антиген по его третичной структуре. В этом заключается основное TCR и BCR. Протеасомный протеолиз позволяет крупную белковую молекулу с третичной структурой превратить в небольшие линейные фрагменты. После расщепления образовавшиеся антигены связывается с молекулами МНС-II и транспортируются на поверхность клетки.

Клетки с фенотипом СD4+, способные взаимодействовать с МНС II класса, носят название Т-хелперы. Функция молекулы СD4, такая же, как и СD8 – позиционирование TCR относительно антигена, фиксированного в щели Бьоркмана молекулы МНС-II. Правильное расположение TCR является необходимым условием для распознавания презентированного антигена.

Таким образом, в комплексе с молекулами МНС II класса В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки презентируют Т-хелперам антигены, полученные этими клетками извне.

## Дополнительная информация.

Убиквитинопосредованное расщепление белков

Лауреаты Нобелевской премии 2004 года в области химии Аарон Цехановер (Aaron Ciechanover), Авраам Гершко (Avram Hershko) и Ирвин Роуз (Irwin Rose) открыли один из наиболее важных биохимических процессов, происходящих в клетке – убиквитинопосредованное расщепление белков. В ходе этой реакции дефектный белок, подлежащий уничтожению, метится биохимическим маркером - полипептидной молекулой, получившей название убиквитин. Убиквитин (от латинского слова *ubique* – везде, повсюду) является полипептидом и состоит из 76 аминокислот. Убиквитиновая метка получила название поцелуя смерти". Меченые убиквитином белки поступают в протеасому для расщепления.

Человеческая клетка содержит около 30000 протеасом. Это бочкообразные внутриклеточные структуры, разрушающие практически все белки до 7-9 аминокислотных пептидов. Активная поверхность протеасомы находится внутри "бочки", куда и попадают меченные убиквитином белки. Пептиды высвобождаются с другого конца протеасомы. Сама протеасома не способна отбирать белки для разрушения. Это происходит с помощью сложной системы взаимодействия энзимов Е1, Е2, Е3 и убиквитина. В клетках примерно 30% вновь синтезированных белков не проходят "контроль качества", получают убиквитиновую метку и разрушаются в протеасомах.

### Терминология

**Хемотаксис –** направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов, хемоаттрактантов. Может быть положительный (движение в сторону высокой концентрации хемоаттрактанта) и отрицательный (удаление от хемоаттрактанта) хемотаксис.

**Опсонины –** молекулы, которые связываются с поверхностью объекта, подлежащего фагоцитозу, и способствуют его адгезии и поглощению фагоцитом. К опсонинам относят компоненты комплемента, IgМ, IgG1и IgG3, фибронектин, СРБ.

**Эндотоксин** – токсин, являющийся структурной частью клеточной мембраны и высвобождаемый только при повреждении бактериальной клетки. Самым значимым эндотоксином в развитии патологии является липополисахарид клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, способный индуцировать синтез цитокинов. Большое количество липополисахаридов в крови способно индуцировать развитие септического (эндотоксического) шока.

**Эпитоп** ([англ.](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) *epitope*) или антигенная детерминанта (*Antigenic determinant site*) – часть макромолекулы антигена, которая специфически связывается с антигенраспознающими рецепторами Т- и В-лимфоцитов и свободными [антителами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE). Каждый антиген может содержать один или несколько эпитопов. Часть антитела, распознающая эпитоп, называется **паратоп**.

# Глава 2 Защита слизистых оболочек и кожи

## Неспецифические факторы защиты слизистых оболочек и кожи

Кожные покровы и слизистые оболочки являются основными зонами контакта макроорганизма с микроорганизмами, в том числе патогенными. Согласно статистическим данным инфекционные заболевания не являются основной причиной смертности, однако от них во всем мире ежегодно погибает огромное количество людей. По данным ВОЗ (2008 г.) около 4 млн. человек по всему миру ежегодно умирает от острых респираторных инфекций, 2,2 млн. человек – от кишечных инфекционных заболеваний, 1,5 млн. человек – от туберкулеза. В настоящее время продолжают умирать от кори (400 тыс. человек в год) и коклюша (почти 300 тыс. человек ежегодно). К этому списку стоит добавить ВИЧ/СПИД, который является причиной смерти 2 млн. человек ежегодно.

В подавляющем большинстве случаев инфекционные агенты попадают в организм через слизистые оболочки трех основных трактов – пищеварительного, дыхательного и мочеполового, реже через кожные покровы. Это обусловлено тем, что совокупная площадь поверхности слизистых оболочек организма во много раз превосходит поверхность кожи. Слизистые оболочки пищеварительного тракта имеют наибольшую площадь – около 300 м2, примерно 80 м2 составляет поверхность слизистых респираторного тракта, чуть менее 20 м2 – мукозальная поверхность мочеполовой системы, слезных и молочных желез. Площадь кожного покрова у взрослых колеблется в пределах 1,2-2,0 м2.

Таким образом, слизистые оболочки и кожа являются первым барьером на пути проникновения патологических агентов внутрь организма. Именно здесь развиваются ранние иммунологические события при инфекционных процессах, однако механизмы защиты от внешней агрессии у них несколько отличаются.

Первая линия обороны – это неиммунные или неспецифические факторы защиты слизистых оболочек и кожи(таблица 1).

Таблица 1 – Неспецифические факторы защиты от инфекционных агентов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Защитные факторы** | **Кожа** | **ЖКТ** | **Легкие** | **Глаза/Нос/ Полость рта** |
| **Механические** | Плотный слой эпителиальных клеток | | | |
| Движение воздуха или жидкости | | Движение слизи ресничками | Слезы, носовые реснички |
| **Химические** | Жирные кислоты | Низкая pH Ферменты (пепсин) |  | Ферменты в слезах и слюне (лизоцим) |
| **(антибакте-риальные пептиды)** | β-дефензины  Ламеллярные тельца Кателицидины | α-дефензины  RegIII  (лектицидин) Кателицидины | α-дефензины  Кателицидины | Гистатины  β-дефензины |
| **Биологические** | Нормальная микробиота | | | |

Наружный слой слизистых оболочек представлен однослойным (иногда многорядным) эпителием, под ним располагается слой рыхлой соединительной ткани (*Lamina propria*), который богат кровеносными и лимфатическими сосудами, а также клетками иммунной системы.

Наружный слой кожи представлен многослойным ороговевающим эпителием – эпидермисом. Кератиноциты эпидермиса, находящиеся на разных стадиях дифференцировки, располагаются над базальной мембраной в несколько слоев. Под эпидермисом располагается дерма, или собственно кожа, которая представляет собой достаточно толстый слой соединительной ткани, который обильно снабжен сосудами, нервными окончаниями, железами, клетками, в том числе иммунной системы.

### Механические факторы защиты

Несколько слоев эпителиальных клеток в коже, плотный слой эпителиальных клеток в слизистых, тесно прилегающих друг к другу, механически отграничивают внутреннюю среду организма от внешней. Инфицирование слизистых и кожи возможно только тогда, когда патоген колонизирует или проникает через эти барьеры при нарушении их целостности. Кожа благодаря наличию многослойного ороговевающего эпителия обладает большей прочностью по сравнению со слизистыми оболочками, которые выстланы однослойным неороговевающим эпителием. Кроме этого, регулярное слущивание верхних слоев эпидермиса способствует удалению имеющихся на поверхности кожи микробов и инфицированных вирусами клеток. Именно поэтому через кожу поступает значительно меньше чужеродного материала, чем через слизистые оболочки.

Движение жидкостей (слизи и секретов) и воздуха также являются механическим препятствием проникновению инфекционных агентов. Так, бокаловидные клетки эпителия слизистых секретирует слизь, содержащую большое количество гликопротеинов (муцинов), которые обуславливают ее вязкость. Слизь обволакивает микроорганизмы и тем самым предотвращает их адгезию к эпителию. Ритмичные направленные движения ресничек эпителия респираторного тракта обусловливают движение слизи (мукоцилиарный клиренс), что способствует удалению микробов из организма. Перистальтические движения кишечника способствуют как продвижению пищи, так и удалению из организма инфекционных агентов вместе с непереваренными остатками еды и слизью. Слизь, выделяемая из влагалища, также способствует удалению микроорганизмов. Кроме того слизь защищает эпителий слизистых и нижележащие слои от воздействия энзимов и токсинов.

С поверхности слизистых ротовой полости, урогенитального тракта и конъюнктивы микробы удаляются с помощью смывания соответствующими секретами. Слезы механически смывают с конъюнктивы, попавшие на нее чужеродные агенты. Мочеиспускание препятствует прикреплению микроорганизмов и продвижению их вверх по мочевым путям. Турбулентное движение воздуха, возникающее при кашле и чихании, также способствует освобождению слизистых от возбудителей.

### Химические факторы защиты

Кислая среда желудка (соляная кислота), пищеварительные энзимы, желчь и жирные кислоты, содержащиеся в желудочно-кишечном тракте, создают химический барьер на пути проникновения инфекции. К химическим факторам, препятствующим размножению бактерий также относят слабокислую pH кожи (органические кислоты секрета потовых желез) и слизистой влагалища (молочная кислота, синтезируемая нормальной флорой влагалища).

Важную роль в защите слизистых играют *антибактериальные пептиды*, к которым относятся энзимы, дефензины, кателецидины, гистатины и лектины. Наиболее изученные антимикробные энзимы это лизоцим и секреторная фосфолипаза А2. Они секретируются эпителиальными клетками и фагоцитами, содержатся в слезах, слюне и некоторых других жидкостях. Механизм действия этих веществ различен и связан с особенностями строения клеточной стенки бактерий. Клеточная стенка грамположительных бактерий состоит из двух слоев: внутренний – цитоплазматическая клеточная мембрана (бислой фосфолипидов), внешний – слой пептидогликанов. Пептидогликаны клеточной стенки представляют собой плотную трехмерную сеть, состоящую из чередующихся между собой остатков N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и N-ацетилмурамиловой кислоты (MurNAc), связанных пептидными мостиками. В сеть пептидогликана встроены молекулы тейхоевой и липотейхоевой кислот, который связывают слой пептидогликана с цитоплазматической мембраной. У грамотрицательных бактерий также есть эти два слоя, но над тонким слоем пептидогликана находится третий – липидный слой, состоящий из липополисахаридов и протеинов. Липидный слой защищает пептидогликаны от прямого действия ферментов.

Механизм действия лизоцима основан на разрушении пептидных связей между остатками GlcNAc и MurNAc – в результате нарушается целостность пептидогликанового слоя и обнажается цитоплазматическая мембрана клетки. Фосфолипаза А2 в свою очередь разрушает нижний слой клеточной стенки бактерий – цитоплазматическую клеточную мембрану, что приводит к гибели микроба. Очевидно, что лизоцим будет более эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов, у которых пептидогликановый слой доступнее, чем у грамотрицательных бактерий.

Дефензины представляют собой филогенетическисамый древний класс антимикробных агентов, которые имеются не только у млекопитающих, но даже у насекомых и растений. Механизм действия дефензинов схож действием фосфолипазы. Гидрофобная положительно заряженная молекула дефензина легко встраивается в отрицательно заряженный билипидный слой клеточной мембраны, а далее за счет сил отталкивания, возникающих между одинаково заряженными молекулами дефензина, цитоплазматическая мембрана буквально разрывается – формируется пора, через которую бактерия теряет важные компоненты и погибает.

Кателецидины также являются пептидами и по своему строению незначительно отличаются от дефензинов. Кателицидины у человека кодируются только одним геном и не имеют такого разнообразия субсемейств как дефензины. Кателецидины синтезируются нейтрофилами, макрофагами, кератиноцитами кожи, а также эпителиальными клетками легких и кишечника в ответ на инфекцию.

Гистатины секретируются околоушной, подъязычной и поднижнечелюстной слюнными железами ротовой полости. Представляют собой короткие, богатые гистидином пептидные цепочки, активные против патогенных грибов, таких как *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*.

Лектины представляют собой бактерицидные протеины, связанные с углеводным компонентом. RegIIIγ – представитель семейства лектинов, секретируется клетками Панета в просвет кишечника. Здесь он связывается с пептидогликаном клеточной стенки бактерий и оказывает прямое бактерицидное действие. Действует преимущественно на грамположительные бактерии, поскольку пептидогликановый слой у них расположен более поверхностно и, следовательно, более доступен.

Спектр секретируемых антимикробных веществ и клетки их продуцирующие различны в разных компартаментах. Так, в коже кератиноциты нижних слоев эпидермиса синтезируют кателицидины и β-дефензины. По мере дифференцировки и созревания кератиноцитов, продуцируемые ими антимикробные субстанции накапливаются в этих клетках в липидсодержащих секреторных органеллах – ламеллярных тельцах. Из ламеллярных телец содержимое секретируется в межклеточное пространство. Этот секрет формирует защитный водонепроницаемый липидный слой, скрепляющий между собой ороговевшие клетки эпидермиса и обладающий антимикробной активностью.

Эпителий кишечника содержит специализированные клетки – клетки Панета, которые расположены на дне крипт и синтезируют несколько видов антимикробных веществ: 21 вид разных α-дефензинов (криптидинов) и β-дефензинов, лектин RegIII, а также лизоцим и фосфолипазу А2.

Специализированные клетки эпителия легких – пневмоциты 2 типа, расположены в альвеолах, синтезируют и накапливают в ламеллярных тельцах компоненты сурфактанта и β-дефензины. Содержимое ламеллярных телец секретируется в альвеолы и формирует защитную пленку – сурфактант.

В первичных и вторичных гранулах нейтрофилов наряду с другими активными веществами также содержатся дефензины и кателицидины. Содержимое нейтрофильных гранул после слияния с фагосомой изливается в нее и способствует гибели фагоцитированных микроорганизмов.

### Биологические факторы защиты

Биологическим фактором защиты является нормальная микрофлора – *бактерии-комменсалы*, которые сосуществуют с нашим организмом в симбиозе и в обычных условиях не являются патогенными. Однако при определённых обстоятельствах некоторые бактерии-комменсалы, принадлежащие к условно-патогенной микрофлоре, способны вызывать заболевания макроорганизма. Комменсальные микроорганизмы заселяют кожу и почти все слизистые оболочки (за исключением слизистых мочевого пузыря и почек, а также нижних отделов дыхательного тракта), хотя их распределение и численность весьма неоднородны и определяются анатомическими и физиологическими особенностями слизистых.

Наибольшее видовое разнообразие микроорганизмов отмечено в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), здесь выявляется по данным разных авторов от 500 до 1000 видов. Плотность и многообразие микрофлоры увеличивается по мере продвижения вдоль ЖКТ, достигая максимума в толстом кишечнике. Если в желудке плотность микробной колонизации невелика и составляет всего около 103-104 КОЕ/мл, то в подвздошной кишке уже 107-108 КОЕ/мл, а в ободочной – количество микроорганизмов достигает 1011–1012 КОЕ/мл. В толстой кишке бактерии составляют от 35 до 55% объема содержимого. Среди бактерий-комменсалов, культивированных из ЖКТ, 95-99% являются облигатными анаэробами, из которых доминирующими представителями являются *Lactobacillus, Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Escherichia* и *Veillonella*.

В ротовой полости выявляются бактерии родов *Streptococcus, Staphylococcus, Fusobacterium, Haemophilus, Neisseria, Lactobacillus* и *Bacteroides* и др. Здесь также встречаются грибы *Candida albicans*. Микроорганизмы, присутствующие в верхних дыхательных путях, сходны с таковыми в ротовой полости.

Состав микрофлоры влагалища здоровой женщины включает более 50 видов анаэробных и аэробных бактерий и может меняться в зависимости от гормонального статуса. Здесь находятся и представители *Streptococcus spp., Candida spp*. и многие другие, но все-таки доминируют бактерии рода *Lactobacillus.*

Микробные клетки часто обнаруживаются в дистальных отделах урогенитального тракта. Микрофлора уретры напоминает таковую кожи (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) и может время от времени содержать *Escherichia coli*. Колонизацию более высоких отделов тракта предотвращает смывание микроорганизмов мочой – мочевой пузырь и почки, как правило, являются стерильными.

Таким образом, из представленных основных семейств бактерий практически на всех слизистых доминирует *Lactobacillus spp.,* однако в разных отделах они находятся в разном количественном соотношении с представителями других семейств. На коже преобладают представители *Bifidobacterium spp.,* на втором месте – *Lactobacillus spp.,* микроорганизмы других семейств определяются значительно в меньшем количестве.

Нормальная микрофлора слизистых оболочек находится в состоянии симбиоза с макроорганизмом и выполняет целый ряд важных функций. Присутствие нормальной микрофлоры на коже и слизистых подавляет рост и размножение других потенциально патогенных микроорганизмов благодаря конкуренции с патогенными микроорганизмами за пространство и питательные вещества. Кроме того, в результате жизнедеятельности бактерий-комменсалов создается кислая среда, в которой невозможен рост и размножение патогенных микроорганизмов – антагонизм видов. Еще одной важной функцией нормальной флоры, в частности кишечной, является поддержание нормальной барьерной функции эпителия, путем стимуляции выработки антибактериальных белков и иммуноглобулинов класса А. Ежедневно слизистой кишечника продуцируется приблизительно 3-4 грамма IgА, что значительно превышает общее количество синтезируемых иммуноглобулинов остальных классов. Необходимым условием для поддержания таких темпов продукции IgА являются отсутствие патогенной инвазии и наличие нормальной микробиоты кишечника. В свободных от микрофлоры слизистых оболочках, например, нижних дыхательных путей, синтезируются преимущественно IgG.

Анаэробная кишечная микрофлора разлагает полисахариды (целлюлозу), которые не гидролизуются пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта на моносахариды. Сахаролитические анаэробы ЖКТ катализируют образование из моносахаридов – короткоцепочечных жирных кислот, которые в значительной мере восполняют энергетические потребности эпителиоцитов толстой кишки. Нарушение обеспечения эпителиоцитов этими кислотами является одним из звеньев патогенеза язвенного колита и таких функциональных состояний, как синдром раздраженной толстой кишки.

В результате жизнедеятельности бактериальной микрофлоры происходит стимуляция моторной активности кишки, поддержание водного и ионного гомеостаза организма. Микрофлора кишечника поставляет хозяину витамины группы В, витамин К, участвует в обмене железа, цинка и кобальта. Одной из функций кишечной микрофлоры является детоксикация. Микрофлора вместе с непереваренными сложными углеводами формирует энтеросорбент с огромной адсорбционной емкостью, который аккумулирует большую часть токсинов и выносит их из организма вместе с кишечным содержимым, предотвращая непосредственный контакт ряда патогенных агентов со слизистой.

## Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми или MALT (от англ. Mucosa Associated Lymphoid Tissue) – это самый большой по площади (приблизительно 400 м2) орган иммунной системы, содержащий около ¾ от общего количества лимфоцитов и продуцирующий большую часть иммуноглобулинов. В стратегически важных местах, где наиболее вероятно внедрение микробных агентов MALT представлена не только диффузно расположенными клетками иммунной системы, но и организованными лимфоидными скоплениями, такими как миндалины (нёбные, язычная, трубные, глоточная) и лимфатические фолликулы кишечника.

Структура иммунной системы и механизмы иммунной защиты в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми различных компартаментов организма, имеют схожие черты. Однако наиболее развитую структуру MALT имеет пищеварительный тракт, в частности лимфоидная ткань тонкого кишечника называемая GALT (от англ. Gut Associated Lymphoid Tissue). Тонкий кишечник за счет многочисленных пальцеобразных выростов стенки кишки, а также микроворсинок плазматической мембраны эпителиоцитов имеет очень большую площадь поверхности слизистой, достигающую 300 м2. Только в слизистой тонкого кишечника кроме диффузно расположенных изолированных лимфатических фолликулов имеются особые образования – групповые лимфатические фолликулы (Пейеровы бляшки), которые по своей структуре и функциям напоминают лимфатические узлы.

### Интраэпителиальные иммуноциты

Среди обычных эпителиоцитов слизистой кишечника и респираторного тракта имеются специализированные эпителиальные клетки, называемые М-клетки (от англ. microfold cells – микроскладчатые клетки).В отличие от обычных эпителиальных клеток на поверхности М-клеток вместо микроворсинок имеются микроскладки, М-клетки не секретируют слизь и пищеварительные энзимы, а также не имеют на своей поверхности толстого слоя гликокаликса, что обеспечивает им прямой контакт с микроорганизмами и частицами, находящимися в просвете кишечника. Основное назначение М-клеток состоит в активном транспорте антигенного материала из просвета кишки клеткам лимфатических фолликулов. Базальная поверхность М-клетки вогнута внутрь, вследствие чего клетка имеет форму колокола, внутри этого колокола (кармана) находятся лимфоциты и фагоциты. Непосредственно к карману могут тесно примыкать лимфоидные фолликулы, содержащие Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги и дендритные клетки.

В эпителиальном слое среди обычных и специализированных эпителиоцитов располагаются интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ). В тонком кишечнике человека накаждые 100 эпителиоцитов в норме приходится 10-15 лимфоцитов. Более 90% ИЭЛ тонкого кишечника это Т-клетки, и около 80% из них это CD8+ клетки в отличие от популяции Т-лимфоцитов *Lamina propria.* В толстом кишечнике также имеются интраэпителиальные лимфоциты, но их количество значительно меньше.

ИЭЛ могут быть двух видов. Первый вид это обычные CD8 цитотоксические Т-клетки, несущие на своей поверхности α:β Т-клеточный рецептор (TCR) и гетеродимерную молекулу CD8α:β. Источник этих ИЭЛ – наивные CD8+ клетки, активированные антигеном в Пейеровых бляшках и функционирующие как цитотоксические Т-лимфоциты. Такие лимфоциты распознают антигены вирусов или других внутриклеточных патогенов, презентированных эпителиальными клетками в комплексе с молекулами МНС I класса. В случае распознавания ИЭЛ активируются и выделяют гранзимы и перфорины, которые убивают вирус-инфицированную клетку. Апоптоз эпителиальной клетки может быть также индуцирован связыванием Fas-лиганда на Т-клетке с Fas рецептором на эпителиальной клетке.

Второй тип CD8+ ИЭЛ это Т-клетки, экспрессирующие гомодимерную молекулу CD8α:α и Т-клеточный рецептор α:β или γ:δ. Эпителиальная клетка в ответ на стресс, такой как, например, инфицирование, повреждение, воздействие токсических пептидов, усиливает экспрессию неклассических молекул МНС Ib класса – MIC-A и MIC-B, а также начинает продуцировать ИЛ-15. ИЭЛ 2 типа активируются интерлейкином 15 и с помощью лектинового рецептора NKG2D и молекулы CD8α:α распознают стрессовые молекулы MIC-A и MIC-B на эпителиальных клетках. В результате распознавания ИЭЛ 2 типа активируются и как клетки 1 типа выделяют гранзимы и перфорины, убивая поврежденную эпителиальную клетку.

Внутриэпителиальные лимфоциты не способны возвращаться в циркуляцию. Они заканчивают свой жизненный цикл в результате апоптоза внутри слизистой или в просвете органа, куда они способны мигрировать.

Таким образом, основная роль ИЭЛ это быстрое распознавание и элиминация эпителиоцитов, которые экспрессируют ненормальный фенотип в результате стресса или инфекции. Кроме того ИЭЛ стимулируют высвобождение антимикробных пептидов, синтезируют трансформирующий фактор роста TGF-β, подавляющий активность эффекторных клеток и продуцирует ростовой фактор кератиноцитов тем самым принимая участие в восстановлении барьерной функции эпителия после повреждения.

### Иммуноциты собственной пластины

В *Lamina propria* в отличие от эпителиального слоя локализуется множество различных клеток иммунной системы (дендритные, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, реже эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы и др.), кроме того здесь имеются изолированные и групповые лимфоидные скопления, а также сосуды (лимфатические, кровеносные). Нейтрофилы здесь встречаются в очень небольшом числе, их количество увеличивается только во время воспалительных заболеваний. Общее количество лимфоцитов в эпителии и *Lamina propria* значительно превышает их содержание в других тканях. Высокая лимфоцитарная инфильтрация в отсутствие воспаления физиологична и обусловлена высокой постоянной антигенной нагрузкой на слизистую кишечника. Симбиоз между хозяином и его кишечным содержимым поддерживается благодаря наличию баланса между эффекторными и регуляторными Т-клетками. Строго специфичными образованиями для *Lamina propria* тонкого кишечника являются групповые лимфатические фолликулы – Пейеровы бляшки, представляющие собой субэпителиально расположенные скопления лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов. Соотношения Т- и В-лимфоцитов в этих фолликулах примерно одинаковое. Лимфатические сосуды слизистых оболочек связывают субэпителиальное пространство *Lamina propria* с Пейеровыми бляшками и/или с региональными лимфатическими узлами.

Клетки иммунной системы, вновь образующиеся в костном мозге из плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетки, поступают в кровь и циркулируют по кровеносным сосудам от нескольких часов (гранулоциты, лимфоциты) до нескольких суток (моноциты), а затем мигрируют в соответствующие ткани. Клетки миелоидного ряда – гранулоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), моноциты, дендритные клетки и тучные клетки, а также клетки лимфоидного ряда – лимфоциты (Т-, В-лимфоциты, NK) выходят преимущественно в слизистые и локализуются там в собственной пластинке. В нормальных условиях при отсутствии очагов воспаления преобладающими клетками в *Lamina propria* являются макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты.

**Макрофаги** (МФ). Макрофаги имеют мембранный маркер CD14. Предшественниками тканевых макрофагов являются моноциты. Это долгоживущие клетки(до 7 месяцев), которые и в крови циркулируют дольше всех других клеток иммунной системы – в течение 2-4 дней. Затем моноциты покидают кровяное русло и попадают в различные ткани, где трансформируются в тканевые макрофаги. Тканевые макрофаги некоторых органов имеют особые названия. В костях они называются остеокласты, в легких – фиксированные альвеолярные макрофаги, в почках – мезангиальные макрофаги, в печени – клетки Купфера, в ЦНС – глиальные клетки. Тканевые макрофаги в слизистых не имеют специальных названий. Моноциты, превращаясь в тканевые макрофаги, могут изменяться морфологически, однако их функции остаются неизменными. Макрофаги, наряду с гранулоцитами и дендритными клетками, являются фагоцитами. Их функции: фагоцитоз, внутри или внеклеточный киллинг чужеродных агентов, презентация процессированного антигена Т-лимфоцитам, синтез различных цитокинов, в том числе инициирующих воспаление и привлекающих иммунные клетки к месту реализации иммунного ответа, а также регулирующих процессы репарации. Кроме того функцией макрофагов является удаление собственных умерших клеток и клеточного детрита.

**Дендритные клетки (ДК)**. Образуются ДК в костном мозге. Незрелые дендритные клетки попадают в кровь, а оттуда мигрируют в слизистые и кожу. Выделяют два функциональных класса ДК: обычные (conventional) и плазмоцитоидные (plasmacytoid) дендритные клетки. Главной функцией плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК) является синтез интерферонов. Они участвуют в реализации первичного иммунного ответа. Основная роль обычных дендритных клеток (ДК) это презентация антигенов и активация наивных лимфоцитов. Именно обычным дендритным клеткам принадлежит основная роль в реализации адаптивного иммунного ответа.

Незрелые дендритные клетки находятся в слизистых, до встречи с антигеном, обычно это происходит в течение 2-3 дней (в коже – около 2-3 недель). В слизистых они локализуются в субэпителиальной зоне Пейеровых бляшек непосредственно под М-клетками, а также могут располагаться диффузно в *Lamina propria.* Незрелые ДК экспрессируют минимальное количество МНС и костимуляторных молекул. Они имеют длинные отростки, похожие на дендриты нервных клеток, за что и получили свое название. После получения антигена (путем фагоцитоза или пиноцитоза) клети активируются и мигрируют по лимфатическим путям из *Lamina propria* в Пейеровы бляшки кишечника либо в региональные лимфатические узлы. Во время миграции происходит изменение морфологии дендритной клетки и созревание – завершается процесс фагоцитоза, интенсивно синтезируются молекулы МНС, с которыми связывается процессированный антиген. Вместо отростков на поверхности клетки появляется большое количество тонких складок мембраны, напоминающих в электронном микроскопе вуали или завесы, дающие новое название этим клеткам – вуалевые клетки (veil cells). Оказавшись в Т-зоне лимфоидных органов, дендритные клетки окончательно созревают и превращаются в интердигитальные клетки, которые экспрессируют на своей поверхности CD83 (маркер зрелых клеток), большое количество связанных с антигеном молекул МНС, множество костимуляторных молекул и молекул адгезии, необходимых для взаимодействия и активации наивных Т-лимфоцитов. Кроме этого, ДК выделяют ряд цитокинов, необходимых для активации и дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в эффекторные клетки. Основной функцией зрелых ДК, которые находятся в лимфатических узлах, является хранение и презентация антигена наивным Т-клеткам.

Дендритные клетки фолликулярной зоны (В-зоны) лимфатических узлов называются фолликулярными дендритными клетками (ФДК). В отличие от интердигитальных, фолликулярные дендритные клетки не являются фагоцитами, и презентируют В-лимфоцитам антиген в составе иммунных комплексов (антиген-антитело-комплемент), захваченных ФДК с помощью рецепторов к Fc фрагменту антител (FcR) или рецепторов к комплементу (CR1 и CR2).

Дендритные клетки в лимфатических узлах живут годами, благодаря чему в них накапливается и хранится как в архивах информация об антигенах, с которыми уже контактировал организм. Дендритные клетки являются ключевым звеном, связывающим реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Эти клетки также играют важную роль в формировании лимфоидных фолликулов, в поддержании толерантности к безвредным антигенам пищи и антигенам бактерий-комменсалов.

**Тучные клетки** **(ТК).** Из кровотока ТК поступают в слизистые, где происходит их полное созревание. Цитоплазма в этих клетках полностью заполнена гранулами. При активации ТК выбрасывает из первичных гранул пресинтезированные активные вещества (гистамин, гепарин, триптазу и др.). После этого она не погибает, а начинает синтезировать другие биологически активные вещества – цитокины, лейкотриены и простагландины. Таким образом, тучные клетки в тканях инициируют и поддерживают местный воспалительный процесс посредством высвобождения из гранул биологически активных веществ. Наряду с эозинофилами и базофилами они являются важными участниками аллергических реакций.

**Т- и В-лимфоциты**. Лимфоциты отличаются от других лейкоцитов наличием антигенспецифичных рецепторов. Они участвуют в реализации адаптивного иммунного ответа. Т- и В-лимфоциты, наряду с дендритными клетками формируют лимфоидные фолликулы,но могут и диффузно располагаться в *Lamina propria* слизистых оболочек*.* Т-клеточная популяция в *Lamina propria* представлена клетками с фенотипом CD4+ и CD8+ в соотношении 3:1. Наивные Т-клетки после встречи с антигеном пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки с разными функциями (цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы или регуляторные Т-лимфоциты). В-лимфоциты после встречи с антигеном превращаются в плазматические клетки (ПК), продуцирующие антитела. В-лимфоциты имеют диаметр 6 мкм и только узкий венчик цитоплазмы вокруг ядра. Плазматическая клетка крупнее – 15 мкм в диаметре, но ядро в ней занимает меньшую часть. Большая часть цитоплазмы заполнена эндоплазматическим ретикулумом, который является местом синтеза белка. Строение плазматической клетки подчеркивает ее функцию – синтез антител. Живет ПК несколько дней, после чего погибает.

**Естественные киллеры.** Клетки известные так же, как большие гранулярные лимфоциты, идентифицируются по наличию поверхностных молекул CD56, CD16 и отсутствию CD3. В отличие от Т- и В-лимфоцитов естественные киллеры не антигенспецифичны. Основная функция NK уничтожение инфицированных и малигнизированных клеток.

## Пути поступления антигена в слизистые оболочки и кожу

Ранее полагали, что поступление антигенов во внутреннюю среду организма связано исключительно с нарушением целостности барьеров. Однако в настоящее время известно, что чужеродные молекулы и агенты в норме непрерывно поступают в организм через слизистые оболочки. Основными путями поступления чужеродного материала во внутреннюю среду организма через слизистые являются: активный неспецифический транспорт М-клетками, транспорт комплексов антиген-антитело клетками эпителия, апоптоз-зависимый транспорт антигенов, прямой захват из просвета кишечника чужеродных молекул дендритными клетками и макрофагами.

М-клетка поглощает различные чужеродные агенты из просвета кишечника путем пино- и эндоцитоза, затем везикулы с антигеном транспортируется через клетку и высвобождается ее базальной поверхностью. Получают эти антигены фагоциты и дендритные клетки, располагающиеся непосредственно в карманах М-клеток либо входящие в состав примыкающих к эпителиальному слою лимфоидных фолликулов.

Антигены в составе комплексов антиген-антитело могут поступать через неповрежденный эпителий в результате связывания с рецепторами к Fc фрагменту антител (FcRn), которые экспрессируются на люминальной поверхности обычных эпителиальных клеток. После связывания с рецептором комплекс интернируется и транспортируется через эпителиальную клетку.

Инфицированные эпителиальные клетки, погибшие непосредственно в результате воздействия патогена или убитые киллерами становятся источниками антигенов для фагоцитирующих их макрофагов или дендритных клеток. Кроме того Дендритные клетки и макрофаги, располагающиеся в *Lamina propria,* экспрессируют отростки, проникающие в просвет кишечника через слой эпителиальных клеток не нарушая их целостности. Захватив там антиген, отростки втягиваются клеткой обратно.

Растворимые антигены, такие, как например антигены пищи, могут проникать в слизистую, двигаясь между энтероцитами или прямо через них.

При любом пути поступления антигенного материала через слизистую оболочку он захватывается антигенпрезентирующими клетками, прежде всего дендритными. Дендритные клетки слизистых оболочек после получения антигена мигрируют во вторичные лимфоидные органы (Пейеровы бляшки тонкого кишечника, региональные лимфатические узлы), где презентируют антиген наивным Т-клеткам. Макрофаги и В-лимфоциты презентируют полученные антигены эффекторным Т-клеткам.

В коже отсутствуют М-клетки. Эпидермис – прочный ороговевающий многослойный эпителий, препятствует проникновению инфекционных агентов через неповрежденные кожные покровы. Вследствие этого лимфоидный аппарат кожи менее развит, чем GALT. В отличие от слизистых оболочек, кожа полностью лишена структурированной лимфоидной ткани. В ней расположены только диффузные лимфоидные элементы. Дендритные клетки кожи представлены двумя вариантами – обычными миелоидными дендритными клетками, аналогичными таковым в слизистых оболочках, и клетками Лангерганса. Особенность последних – наличие гранул Бирбека и экспрессия на поверхности клетки лектинового рецептора лангерина (CD208). Оба типа дендритных клеток поглощают чужеродный материал, обрабатывают его и, мигрируя в региональные лимфатические узлы, презентируют его Т-лимфоцитам.

## Миграция и взаимодействие иммунных клеток MALT

Лимфоциты непрерывно перемещаются – из кровотока в лимфатические узлы, селезенку или лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми, а затем обратно в кровоток. Этот круговорот лимфоцитов обозначают термином *«рециркуляция»*. В процессе рециркуляции лимфоциты покидают лимфоидные органы с эфферентной лимфой (из селезенки они выходят с кровью) и через грудной лимфатический проток проникают в кровяное русло. Затем через посткапиллярные венулы клетки вновь попадают в лимфоидный орган (тот же или другой), внутри которого перемещаются в специфические места их локализации. Затем клетки вновь покидают орган и выходят в циркуляторное русло и т.д. Известно, что в крови лимфоциты находятся недолго (примерно 30 мин), но в течение суток многократно (4–5 раз) покидают циркуляторное русло и вновь в него возвращаются.

Способность клеток следовать по строго определенным маршрутам миграции или хоминг осуществляется с помощью контактных механизмов, обеспечиваемых молекулами адгезии и хемотаксиса, зависящего от вида экспрессируемых на клетках хемокиновых рецепторов. Терминомхоминг (от англ. *home –* дом, *homing* - возвращаться домой) исходно обозначалась способность циркулирующих лимфоцитов возвращаться из кровотока в лимфоидные органы. В настоящее время этим термином обозначают предпочтительную миграцию клеток из кровотока в конкретные ткани в ответ на образование в зонах хоминга специфических факторов.

### Молекулы адгезии.

Молекулы адгезии представлены 4-я семействами: селектинами, интегринами, молекулами суперсемейства иммуноглобулинов и кадхеринами. Основную роль при осуществлении миграции и взаимодействия миелоидных и лимфоидных клеток играют представители первых трех семейств. Молекулы адгезии одних семейств могут взаимодействовать с молекулами других семейств как рецепторы и лиганды.

**Селектины.** Могут экспрессироваться на лейкоцитах, в этом случае они называются L-селектины (от англ. Lymphocyte – лимфоцитарный), на эндотелии – Е-селектины (от англ. Endothelial – эндотелиальный), а также на тромбоцитах – Р-селектины (от англ. Platelet – тромбоцитарный) (таблица 2).

***Е-селектин (CD62E)*** – основной селектин эндотелия сосудов. Под влиянием активирующих воздействий (особенно провоспалительных цитокинов) экспрессия Е-селектина на поверхности клеток резко усиливается и способствует миграции лейкоцитов из сосудистого русла в ткань, что необходимо на ранних этапах развития воспаления. Р-селектин (CD62P) содержится в секреторных гранулах эндотелиальных клеток и тромбоцитов. При активации эндотелиальных клеток он быстро мобилизуется на поверхность клетки. Р-селектин участвует в активации тромбоцитов и в процессах, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в очаг воспаления на ранних этапах.

Таблица 2 – Молекулы адгезии, принимающие участие в миграции и взаимодействии иммунных клеток

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Семейство** | **Название** | **Распространение** | **Лиганд** |
| Селектины | P-selectin (CD62P) | Активированный эндотелий и тромбоциты | PSGL-1,  sialyl-Lewisх |
| E-selectin (CD62E) | Эндотелий | Sialyl-Lewisх |
| Интегрины | LFA-1 (CD11a:CD18) | Моноциты, T клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK, дендритные клетки | ICAMs, CD31 |
| CR3 (CD11b:CD18) | Нейтрофилы, моноциты, макрофаги, NK | ICAMs, iC3b, CD31, фибриноген |
| CR4 (CD11c:CD18) | Дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK | iC3b, фибриноген, ICAM-1 |
| VLA-5 (CD49d:CD29) | Макрофаги, нейтрофилы | Фибронектин |
| Супер-семейство Ig | ICAM-1 (CD54) | Активированные эндотелий и лейкоциты | LFA-1, Mac1 |
| ICAM-2 (CD102) | Покоящийся эндотелий, дендритные клетки | LFA-1 |
| VCAM-1 (CD106) | Активированный эндотелий | VLA-4 |
| PECAM (CD31) | Активированные лейкоциты, взаимодействие между клетками эндотелия | CD31, LFA-1, CR3 |

***L-селектин*** (CD62L) спонтанно экспрессируется на поверхности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Рецепторами L-селектинов служат вещества, называемые адрессинами. L-селектин формирует слабую связь с адрессинами и к тому же легко смывается с поверхности клеток, в связи с чем, опосредованный L-селектином контакт между лейкоцитом и эндотелиальной клеткой неустойчив. Это обеспечивает возможность лейкоцитам катиться внутренней поверхности сосуда (rolling).

**Интегрины.** Большое семейство молекул, которые опосредуют адгезию между клетками и между клетками к экстрацеллюлярным матриксом. В отличие от селектинов, интегрины экспрессируются главным образом на иммунных клетках, а не на эндотелии. Молекула интегринов содержат большую α-цепь, которая нековалентно связана с меньшей β-цепью (β1, β2 или β7). Семейство интегринов в настоящее время делят на 3 субсемейства в зависимости от варианта β-цепи: субсемейство VLA (β1 интегрины), субсемейство лейкоцитарных интегринов (β2 интегрины) и β7 субсемейство.

Существует 3 варианта номенклатуры интегринов: традиционные обозначения, обычно связанные с особенностями функции данного интегрина; структурные – содержащую греческие названия полипептидных цепей, образующих данную молекулу и CD-номенклатура. Например: LFA-1 – Lymphocyte functional antigen 1 обозначается также как αLβ2-интегрин, или CD11a:CD18; VLA-4 – Very late асtivation antigen 4, имеет синонимы α4β1-интегрин и CD49d:CD29.

β2-интегрин LFA-1 экспрессируют все лейкоциты и дендритные клетки. Он является лигандом ICAM-1, -2, -3. Экспрессия β1-интегрина VLA значительно усиливается в позднюю стадию активации Т-клеток. VLA является лигандом молекул VCAM-1, которые экспрессирует активированный эндотелий, обеспечивая миграцию эффекторных Т-клеток в место инфекции.

**Суперсемейство иммуноглобулинов.** Включает несколько групп молекул, имеющих сходное строение: собственно иммуноглобулины (Ig), антигенспецифический рецептор Т-лимфоцитов (TСR), инвариантные домены молекул MHC, CD4, CD8, CD19, а также адгезины. К последней группе принадлежит молекулы адгезии эндотелиальных клеток, в том числе молекулы ICAM первого (от англ. InterCellular Adhesion Molecules - ICAM-1 или CD54), второго (ICAM-2 или CD 102) и третьего типов (ICAM-3), а кроме того, молекулы адгезии сосудистого эндотелия VCAM 1 (от англ. Vascular Cellular Adhesion Molecules). На эндотелиальных клетках они являются поверхностными лигандами для интегринов LFA-1 и VLA-4. Особенности экспрессии ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1 играют важную роль в регуляции экстравазации лимфоцитов. На покоящихся эндотелиальных клетках выявляется стабильно высокий, не зависящий от активации, уровень экспрессии ICAM-2. Наоборот, ICAM-1 плохо экспрессируется на покоящихся эндотелиоцитах, а VCAM-1 просто отсутствует. При активации эндотелия экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 быстро усиливается. ICAM-1 и ICAM-2 экспрессируются на эндотелии и на антигенпрезентирующих клетках. ICAM-3 экспрессируется только на наивных Т-клетках и играет важную роль в активации последних, поскольку лигандом ICAM-3 является LFA-1 – молекула адгезии дендритной клетки.

Молекула адгезии PECAM-1 или CD31, также принадлежащая семейству иммуноглобулинов, исполняет роль линкерной молекулы для эндотелиальных клеток, а также экспрессируется на некоторых лейкоцитах.

**Кадхерины** – это семейство трансмембранных кальцийзависимых гликопротеинов, осуществляющих адгезивные межклеточные контакты и не имеющих отношения к миграции иммунных клеток. Большинство кадхеринов функционирует в качестве трансмембранных линкерных белков, опосредующих взаимодействия между актиновыми цитоскелетами соседних клеток ткани. Они подразделяются на эпителиальные (Е-кадхерины), нервные (N) и плацентарные (Р). Е-кадхерины обычно обнаруживаются на поверхности зрелых эпителиальных клетках, в местах контакта с другими эпителиоцитами. С актиновым цитоскелетом собственной клетки кадхерины взаимодействуют через белок катенин. Взаимодействие кадхеринов и катенинов играет важную роль в процессах контактного ингибирования пролиферации, регуляции апоптоза, формообразовании клеток.

### Хемокины.

Хемокины (от англ. Chemotactic cytokines) – специальная разновидность цитокинов, контролирующих процессы миграции и активации клеток иммунной системы. Мигрирующие клетки движутся соответственно градиенту концентрации хемокина по направлению к его источнику. Продуцентами хемокинов являются лейкоциты, тромбоциты, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки и многие другие.

За последние несколько лет идентифицировано около 40 хемокинов, которые в зависимости от положения в полипептидной молекуле первых двух цистеиновых остатков (С) и количества разделяющих их других аминокислот (Х) разделены на четыре семейства.

К семейству альфа-хемокинов (СХС) относятся ИЛ-8, GROα,β,γ, IP-10. Эти хемокины участвуют в регуляции острого воспалительного ответа и являются сильными хемоаттрактантами для нейтрофилов. К бета-хемокинам (СС) принадлежат RANTES, MIP-1, MCP-1,2,3,4 и другие. Молекулы этого семейства больше задействованы в формировании хронического воспаления. Представителем группы гамма-хемокинов (С) является лимфотактин, фактор, регулирующий миграцию и адгезию Т-лимфоцитов и NK-клеток, и не влияющий на макрофаги и нейтрофилы. Аналогичным действием обладает фракталкин, относящийся к дельта-хемокинам (СХХХС). В специальной литературе для обозначения хемокинов принята следующая номенклатура: после названия семейства хемокина следует буква L (от англ. Ligand) и число, обозначающее конкретный хемокин из данного семейства, например, интерлейкин 8 называется CXCL8. При описании хемокиновых рецепторов после названия семейства хемокина-лиганда этого рецептора следует буква R (от англ. Receptor) и число, например, рецепторы интерлейкин 8 носят названия CXCR1 и CXCR2. По функциям хемокины условно подразделяют на гомеостатические и провоспалительные.

**Гомеостатические хемокины.** Секретируются постоянно, обычно стромальными и эндотелиальными, иногда дендритными клетками, реже – самими лимфоцитами. Определяют миграцию клеток иммунной системы в процессе их созревания, в частности определяют направление миграции дендритных клеток на разных этапах их созревания: сначала - движение клеток из кровотока в барьерные ткани, а затем перемещение в Т-зоны региональных лимфатических узлов. В лимфоидных органах разные участки стромы секретируют различные гомеостатические хемокины, что определяет их заселение разными типами лимфоцитов (Т-зоны – Т-клетками, а фолликулярные зоны – В-клетками). Это обеспечивает стабильность состава лимфоидных органов при непрерывной рециркуляции лимфоцитов.

**Провоспалительные хемокины.** Вторая, значительно большая по численности группа – провоспалительные хемокины. Отвечают за активацию клеток и привлечение их в очаг воспаления. Выделяются многими клетками в ответ на бактериальную инфекцию, вирусы или другие повреждающие агенты (например, кристаллы мочевой кислоты, образующиеся при подагре). Секреция хемокинов этой группы стимулируется провоспалительными цитокинами такими, например, как интерлейкин 1.

Этапы миграции клеток из сосудистого русла в ткани

Клетки иммунной системы постоянно циркулируют из тканей в кровь, и обратно из сосудистого русла в определенные ткани. Выходят клетки в ткани в области посткапиллярных венул, причем, только в том случае, если их эндотелий активирован (высокий эндотелий). Конституционно высокий эндотелий имеется в венулах лимфоидных органов, в сосудах других органов активированный эндотелий появляется только под воздействием провоспалительных цитокинов. Миграция клеток из сосудистого русла (экстравазация) в ткани осуществляется в несколько этапов: пристеночное качение клеток (rolling), активация интегринов, прочная адгезия к эндотелию, миграция через эндотелий и базальную мембрану (диапедез), движение лейкоцитов в тканях. Каждый этап осуществляется благодаря координированному взаимодействию различных адгезивных молекул и хемокинов.

Начальный этап миграции обусловлен взаимодействием мембранного L-cелектина(CD62L) лейкоцитов с адрессинами эндотелиальных клеток – GlyCAM-1 и CD34, экспрессируемыми высоким эндотелием венул лимфатических узлов и MadCAM-1 – экспрессируемым эндотелием сосудов лимфоидной ткани кишечника. L-cелектин действует как хоуминг-рецептор наивных лимфоцитов (активированные клетки его не экспрессируют), а также нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов. Взаимодействие L-cелектина и его лигандов слабое, легко нарушается, что обусловливает феномен качения – лейкоцит касается эндотелия и катится вдоль сосудистой стенки.

Еще одна молекула адгезии, принимающая участие в первом этапе миграции клеток из сосудистого русла это сиалированный олигосахарид Sialyl LewisX (SLeX). Его экспрессируют гранулоциты и моноциты. На поверхности Т- и В-лимфоцитов SLeX появляется только после активации. Лигандом SLeX являются Е-селектин и Р-селектин. Эти селектины экспрессируются на эндотелии в местах проникновения инфекции и необходимы для привлечения в инфицированную ткань эффекторных иммунных клеток. Связи между Sialyl LewisX и их лигандами непрочные и опосредуют начальную фазу (качение) воспалительной экстравазации клеток.

Для реализации следующего этапа – плотной адгезии лейкоцитов к эндотелию необходима активация экспрессии лейкоцитарных β2-интегринов. Этот процесс индуцируется хемокинами, синтезируемыми стромальными клетками лимфатических узлов и высоким эндотелием. В результате лейкоцитарные LFA-1 и СR3 прочно связываются с эндотелиальными молекулами межклеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-2. Экспрессия ICAM-1 значительно усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и ИЛ-1. ICAM-2 в отличие от ICAM-1 присутствует на покоящихся эндотелиальных клетках. Далее под влиянием хемотаксических сигналов, поступающих из тканей, лейкоцит продолжает движение, проникая сначала между эндотелиальными клетками, а затем через базальную мембрану – этот процесс называется диапедез клеток. На этом этапе кроме LFA-1, СR3 и их лигандов, прочно удерживающих клетки на месте, в процесс вовлекаются молекулы адгезии PECAM-1, скрепляющие между собой эндотелиальные клетки, а кроме того экспрессируемые лейкоцитами. Благодаря этим молекулам лейкоциты «протискиваются» в щели между эндотелиоцитами посткапиллярных венул. Рассоединение межклеточных контактов напоминает процесс открытия замка «молнии». Чтобы проникнуть через базальную мембрану мигрирующие клетки выделяют металлопротеиназы, лизирующие коллаген и другие компоненты мембраны. Финальным этапом экстравазации является миграция лейкоцитов в тканях под влиянием хемокинов, синтезируемых вторичной лимфоидной тканью. Хемокины фиксируются в межклеточном матриксе и формируют химический градиент, который определяет направление движения мигрирующих клеток.

Регуляция миграции клеток мукозальной иммунной системы

Наивные Т-лимфоциты покидают тимус, В-лимфоциты и незрелые дендритные клетки – костный мозг и попадают в кровоток, а оттуда через высокий эндотелий поскапиллярных венул попадают в различные ткани. Этот процесс регулируют хемокины и тканеспецифичные молекулы адгезии.

Незрелые дендритные клетки благодаря хемокиновым рецепторам CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1 и CXCR2 мигрируют из крови преимущественно в слизистые оболочки и кожу или прямо в периферические лимфоидные органы в ответ на хемокины, выделяемые этими органами. Так, например эпителиальные клетки кишечника выделяют хемокины ССL20 и CCL9, которые являются лигандами рецепторов CCR6 и CCR1 соответственно, экспрессируемых дендритными клетками. В слизистой оболочке ДК локализуются как диффузно, так и в лимфатических фолликулах. Большинство незрелых дендритных клеток собственной пластинки слизистых оболочек экспрессируют интегрин αЕ:β7 (CD103).

Взаимодействуя в барьерных тканях с патогенами, дендритные клетки поглощают их и под влиянием провоспалительных цитокинов мигрируют в тканевую жидкость, а затем – в лимфу, где приобретают характерную форму вуалевых клеток и изменяют свой фенотип: на их поверхности появляются β1-интегрины, хемокиновый рецептор CCR7, а также усиливается экспрессия костимулирующих молекул В7 (CD80 и CD86) и молекул MHC-II, презентирующих белки процессированного патогена. С током афферентной лимфы дендритные клетки мигрируют в Т-зоны региональных лимфатических узлов, куда их привлекают лиганды рецептора CCR7 – хемокины CCL19 и CCR21, секретируемые стромальными клетками Т-зон лимфатического узла. Оказавшись в Т-зоне, дендритные клетки превращаются в зрелые интердигитальные клетки, которые перестают экспрессировать рецептор CCR7 и начинают продуцировать хемокины CCL21, CCL19 и CCL18. С помощью этих хемокинов ДК привлекают в лимфоузел как незрелые дендритные клетки, пополняющие популяцию интердигитальных клеток, так и наивные Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности рецептор CCR7.

Циркулирующие в крови наивные В-клетки экспрессируют рецептор СХСR5, реагирующий на хемокин CXCL13, который секретируют стромальные и фолликулярные дендритные клетки фолликулярных зон лимфатических узлов.

Таким образом, взаимодействие описанных хемокинов со специфическими к ним рецепторами определяет направление миграции ДК, наивных Т- и В-лимфоцитов в соответствующие зоны лимфатических узлов и обеспечивает презентацию дендритными клетками антигенов в комплексе с молекулами MHC. Непосредственный контакт Т-клеток с ДК осуществляется благодаря молекулам адгезии, которые экспрессируют эти клетки. Так ICAM-1, ICAM-2 и LFA3 (CD58) дендритных клеток связываются соответственно с LFA-1 и LFA2 (CD2) наивных Т-клеток.

Наивным В-лимфоцитам, находящимсяв фолликулярной зоне лимфоидного органа, антиген презентируют фолликулярные дендритные клетки или макрофаги. Контакт с антигеном служит первым сигналом, необходимым В-клеткам для активации и последующей дифференцировки в плазматические клетки. Однако полная дифференцировка лимфоцитов как в IgА продуцирующие плазматические клетки, так и в эффекторные Т-клетки происходит, когда они возвращаются в *Lamina propria.*

Активация лимфоцитов, происходящая в результате контакта с антигенами (премирование), приводит к существенному изменению спектра экспрессируемых ими молекул адгезии и хемокиновых рецепторов: T- и В-клетки теряют с поверхности L-селектин и CCR7, но начинают экспрессировать интегрин α4:β7 и хемокиновый рецептор CCR9 или ССR10. Если лимфоцит был премирован антигеном в тонком кишечнике, то он будет экспрессировать CCR9, если в толстом – ССR10.

Премированные Т- и В- лимфоциты выходят из Пейеровых бляшек по дренирующему лимфатическому протоку поступают в мезентериальные лимфатические узлы, из них в грудной лимфатический проток, а далее в кровоток. Утрата L-селектина и CCR7 делает невозможным для этих клеток возврат во вторичные лимфоидные органы. Лигандом для рецептора CCR9 является хемокин CCL25, продуцируемый только эпителием тонкого кишечника. Соответственно, лимфоциты, премированные в лимфоидных органах тонкого кишечника, мигрируют в слизистую тонкого кишечника. Слизистые толстого кишечника, лактирующих молочных желез и слюнных желез экспрессируют CCL28, который является лигандом для CCR10 и привлечет в эти ткани лимфоциты, премированные в лимфоидных органах толстого кишечника.

До настоящего времени не выявлены строго специфичные хемокины и их рецепторы, обеспечивающие узконаправленную миграцию лимфоцитов в слизистые оболочки респираторного и урогенитального трактов. Однако, известно, что важную роль в привлечении эффекторных Т-клеток в эпителий слизистых оболочек, включая слизистые дыхательных путей, играет хемокин CCL5 (RANTES), который является лигандом рецепторов CCR5, экспрессируемых эффекторными лимфоцитами.

Функцию «проводников» эффекторных Т-клеток через сосудистую стенку в слизистые оболочки, а не в лимфоидные органы, выполняют интегрины α4β1 (VLA-4), αEβ7 и α4β7, для В-лимфоцитов – α4β1 и α4β7. При этом интегрины α4β1 и αEβ7 обеспечивают поступление лимфоцитов в любые слизистые оболочки, тогда как интегрин α4β7 направляет Т-клетки и В-клетки именно в слизистые тонкого кишечника. Такая избирательная миграция связана с распределением рецепторов упомянутых интегринов. Если рецепторы VCAM-1 и Е-селектин для интегринов α4β1 и αEβ7 соответственно, содержатся на эндотелиальных клетках сосудов всех типов слизистых оболочек, то рецептор для интегрина α4β7 – адрессин MadCAM присутствует преимущественно на клетках эндотелия в сосудах кишечника.

Некоторые мигрировавшие из сосуда в ткань лимфоциты (преимущественно CD8+ Т-клетки), оказавшиеся в непосредственной близости к эпителиальному слою слизистой оболочки вместо интегрина α4β7 начинают экспрессировать αЕβ7 (CD103). Интегрин αЕβ7 взаимодействует с Е-кадхерином эпителиоцитов кишечника, что способствует удержанию мигрировавших Т-киллеров непосредственно в эпителии.

Миграция лимфоцитов в слизистые оболочки усиливается при воспалительной реакции, когда происходит активация эндотелия сосудов расположенных в области очага воспаления. При этом на клетках эндотелия усиливается экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, MadCAM и Р-селектина. Одновременно увеличивается выработка хемокинов, в частности ССL5 (RANTES) и CCL2 (MCP-1). Эти молекулы привлекают лимфоциты, несущие рецепторы CCR5 и CCR2.

Следует отметить, что активированные лимфоциты мигрируют предпочтительно в те лимфоидные ткани, из которых происходят премировавшие их дендритные клетки. Так, если это были дендритные клетки *Lamina propria* слизистой тонкого кишечника, экспрессирующие αЕ:β7, то они стимулируют экспрессию на Т- и В-клетках молекул кишечного хоуминга CCR9 и α4:β7. Дендритные клетки лимфоидной ткани кожи в процессе премирования лимфоцитов индуцируют экспрессию интегрина α4β1, CLA (cutaneous lymphocyte antigen) и хемокинового рецептора CCR4, которые направят эффекторные лимфоциты в кожу.

Лимфоидная ткань слизистой оболочки кишечника находится на «особом положении», поскольку обеспечена как общими для всех слизистых молекулами хоминга и хемокиновыми рецепторами, так и специфичными, избирательно экспрессирующимися только в кишечнике молекулами этих групп. В результате все лимфоциты, способные мигрировать в слизистую оболочку кишечника могут мигрировать в любые другие слизистые оболочки, но только малая часть лимфоцитов из других слизистых оболочек может попасть в слизистую оболочку кишечника. Так, лимфоциты, премированные в кишечнике, могут рециркулировать и попадать, например, в слизистые респираторного или урогенитального трактов, в лактирующие молочные железы и там осуществлять защитную функцию. Это еще раз подтверждает идею существования общей мукозальной иммунной системы.

Защитная функция секреторного IgА слизистых оболочек

В организме человека IgA существует в двух формах – мономерной и димерной. IgА сыворотки крови представлен, главным образом, мономерной формой. Иммуноглобулин в такой форме продуцируется плазматическими клетками костного мозга, предшественниками которых являются активированные в лимфатических узлах В-лимфоциты.

Плазматические клетки слизистых оболочек секретируют IgA в форме димера, в котором мономерные молекулы объединены J-цепью. Переключение В-лимфоцитов на синтез IgA в кишечнике является Т-зависимым процессом, контролируется цитокином TGF-β и осуществляется только в организованной лимфоидной ткани. Иммуноглобулин А, секретируемый плазматическими клетками в субэпителиальное пространство, выполняет свою защитную функцию, как в собственной пластинке слизистой, так и в просвете кишечника. В просвет кишечника IgA особым образом транспортируется через эпителий. На базальной поверхности эпителиальных клеток слизистых присутствуют так называемые полимерные иммуноглобулиновые рецепторы (рIgR), имеющие высокое сродство к J-цепи полимерных иммуноглобулинов, таких как димер IgA или пентамер IgМ. После связывания димера IgA с pIgR, образовавшийся комплекс интернализуется эпителиальной клеткой и транспортируется в составе везикулы от базальной к противоположной, обращенной в просвет кишечника, апикальной мембране. В процессе транспортировки специальные протеолитические ферменты отщепляют большую часть рецептора pIgR, непосредственно связанную с иммуноглобулином. Часть рецептора, оставшаяся в комплексе с иммуноглобулином, называется секреторным компонентом (SC – secretory component). Иммуноглобулин А с секреторным компонентом называется секреторный IgA (sIgA). При достижении апикальной поверхности клетки содержимое везикулы, включая sIgA, выбрасывается в просвет органа путем экзоцитоза. Углеводная часть секреторного компонента сразу связывается с муцином слизи, секретируемой эпителиоцитами – это позволяет удерживать IgA на поверхности эпителия. Присутствие SC-цепи в составе sIgA также придает молекуле иммуноглобулина устойчивость к действию протеаз, присутствующих в среде (особенно в пищеварительном тракте).

Иммуноглобулин А, синтезируемый в слизистых оболочках, выполняет ряд важных функций. В просвете кишечника sIgA может связывать молекулы адгезии бактерий и тем самым препятствовать прикреплению микроорганизмов к эпителиальному слою и проникновению их внутрь. Кроме того IgA может связывать бактериальные токсины и вирусы, проникшие внутрь эпителиальной клетки или попавшие в *Lamina propria.* Образовавшийся комплекс антиген-антитело реэкспортируется в просвет кишечника. Секреторный IgA обладает очень низкой способностью активировать комплемент по классическому пути и неэффективный опсонин, а поэтому не индуцирует развитие воспаления. В результате, проникновение небольшого количества микроорганизмов через эпителиальный барьер не сопровождается риском воспалительного повреждения слизистой.

# Глава 3 Врожденный иммунитет

Проникновение патогенов во внутреннюю среду организма, минуя анатомические барьеры, приводит к активации следующего этапа иммунной защиты – врожденного иммунного ответа (*innate immunity*).

Врожденный иммунитет обеспечивается рядом клеток и молекул иммунной системы. Главными клетками врожденного иммунитета являются нейтрофилы, моноциты/макрофаги, базофилы/тучные клетки, естественные киллеры, эозинофилы. Минорные субпопуляции лимфоцитов (γ:δ T-клетки и В1-лимфоциты) в связи с их морфофункциональными особенностями также относят к клеткам врожденного иммунитета. Значимую роль на этом этапе защиты играет эндотелий, эпителий и бокаловидные клетки. Гуморальными факторами врожденного иммунитета являются белки острой фазы воспаления (БОФ), белки системы комплемента, иммуноглобулины класса М и цитокины (прежде всего ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), интерфероны α и β (ИФ-α и ИФ-β)), а также продукты активированных тучных клеток, тромбоцитов и базофилов.

Механизмы, участвующие в реализации врожденного иммунного ответа на внеклеточные и внутриклеточные инфекционные агенты, принципиально различаются.

## Врожденный иммунный ответ при внеклеточных инфекциях

Бактерии проникают во внутреннюю среду организма через эпителиальный барьер или поврежденные кожные покровы. Локально, в месте проникновения и развиваются основные события врожденного иммунного ответа.

Установить местоположение – «увидеть» агрессоров (внеклеточные микроорганизмы), показать к ним путь фагоцитам и запустить воспалительный ответ – главные задачи система комплемента(СК).

### Система комплемента

Эта система представлена более чем 30 белками, носящими названия С1, С2, С3, …, С9, B, D, Р и т.д. Эти белки в отсутствие инфекции находятся в неактивной форме в крови и внеклеточной жидкости. В присутствии патогенов система комплемента активируется. Некоторые белки системы комплемента (С3, С2, С4, С5) расщепляются на два разных по размеру фрагмента – больший и меньший. Большие фрагменты, как правило, не растворимые и обладают ферментативной активностью. Они обозначаются буквой «b». Легкие фрагменты растворимы и лишены ферментативной активности – обозначаются буквой «а». Исключение составляет С2-компонент комплемента, у которого при расщеплении образуется меньший, но не растворимый и обладающий ферментной активностью фрагмент. Молекулы С1q, С1r и С1s, наоборот, не являются продуктами расщепления С1, но в процессе активации комплемента они объединяются и вместе образуют активную молекулу С1. Горизонтальная черта над комплексом, состоящим из нескольких компонентов комплемента, например, говорит о наличии у этого соединения ферментной активности.

Существует, по крайней мере, три пути активации комплемента. Классический путь инициируется при связывании белков СК с некоторыми молекулами бактериальной поверхности или с комплексом антитело-антиген. Лектиновый путь опосредован действием протеинов лектинового типа (маннозосвязывающего лектина и фиколинов), связывающих углеводные компоненты гликопротеинов на поверхности бактерий. Альтернативный путь – служит, прежде всего, для усиления действия двух первых путей, но может активироваться и спонтанно.

**Лектиновый или маннозосвязывающий путь активации СК**. В состав оболочки грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных грибов входят гликопротеины – белки, которые в посттрансляционной фазе связывают молекулы сахаров, в том числе маннозу. Клетки организма человека также экспрессируют гликопротеины, но сахара, входящие в их состав «прикрыты» сиаловыми кислотами. Свободные (не сиализированные) сахара на мембранных гликопротеинах являются характерной особенностью бактериальных клеток. В результате свободная манноза на их поверхности активирует специальный белок, носящий название маннозо-связывающий лектин (МСЛ). Это протеин относится к белкам острой фазы воспаления (БОФ), синтезируется печенью и обычно присутствует в сыворотке крови в небольшой концентрации, в случае инфицирования синтез его в рамках острофазового ответа резко усиливается. МСЛ является неактивным зимогеном. В плазме он формирует комплексы с сериновыми протеазами. Когда молекула МСЛ связывается с остатками маннозы на поверхности патогена, в ней происходят конформационные изменениям, активируются связанные с МСЛ сериновые протеазы – комплекс МСЛ с сериновыми протеазами становится активным ферментом. Этот комплекс расщепляет молекулу комплемента С4, находящуюся в растворенном состоянии в межклеточной жидкости, на С4а и С4b. С4b выпадает в осадок, С4а остается в растворе. С4b является ферментом для С2 и расщепляет С2 на С2а и С2b. С2b остается в растворе, С2а выпадает в осадок и вместе с С4b образует комплекс , являющийся С3-конвертазой. С3-конвертаза с большой скоростью расщепляет С3 компонент комплемента на два фрагмента – растворимый С3а и выпадающий в осадок С3b. В результате, внедрившаяся бактерия быстро покрывается молекулами С3b, а вокруг нее создается облако из хемоаттрактанта С3а.

Следует отметить, что лектиновый путь служит не только для распознавания бактерий, но и для распознавания собственных погибших клеток. Электрохимические изменения, происходящие в результате гибели клетки, приводят к утрате сиаловых кислот с ее поверхности, открываются молекулы сахаров, которые связывает МСЛ – запускается лектиновый путь активации комплемента. По «С3а следу» макрофаги легко находят и утилизируют погибшие клетки, покрытые С3b.

**Классический путь активации СК**. Процесс активации комплемента по классическому пути схож с лектиновым путем, за исключением начальных этапов. Активация СК по классическому пути начинается с формирования молекулы С1 из одной большой субъединицы С1q и двух сериновых протеаз С1r и С1s, присутствующих в растворенном виде во внеклеточной жидкости. Субъединица C1q может связываться с разными лигандами на поверхности бактерий – с липотейхоевыми кислотами на Гр+ бактериях; с C-реактивным белком, который прикрепляется к фосфохолиновым остаткам поверхностных бактериальных молекул, таких как пневмококковый полисахарид, а также с константными фрагментами (Fс-фрагментами) антител, связанных с антигеном. Наиболее активно связывают C1q IgM. Быстрый синтез IgM в рамках врожденного иммунного ответа в слизистых оболочках осуществляется особой минорной субпопуляцией В-лимфоцитов – В1-клетками (см. ниже). Соединение молекул С1q с лигандами активирует присоединение к С1q одной или нескольких пар молекул С1r и С1s. Образуется комплекс (С1-эстераза), обладающий ферментной активностью. С1-эстераза по строению и механизму активации комплемента похожа на комплекс МСЛ с сериновыми протеазами. Поэтому далее процесс идет аналогично как в лектиновом пути активации комплемента. расщепляет С4 компонент комплемента на С4а и С4b. С4b выпадает в осадок и расщепляет С2 на С2а и С2b. С2b остается в растворе, С2а выпадает в осадок и вместе с С4b образует комплекс , обладающий С3-конвертазной активностью. С3-конвертаза расщепляет С3 компонент комплемента на С3b и С3а.

В сыворотке здоровых людей присутствует сывороточный ингибитор С1-эстеразы – С1inh. Он прекращает активацию СК по классическому пути, так как обладает способностью расщеплять . Генетически детерминированный дефицит С1inh является причиной заболевания *наследственный ангионевротический отек*, при котором вследствие чрезмерного накопления анафилактогенных фрагментов (С4а, С3а) комплемента развиваются отеки, иногда представляющие угрозу жизни.

**Альтернативный** **путь активации СК**. Альтернативный путь обычно включается в процессе активации СК по лектиновому и классическому путям и служит для их усиления, но может запускаться и спонтанно.

Образующиеся в результате активации классического и лектинового пути молекулы С3b плотно связываются с поверхностью бактерии и фиксируют фактор В, находящийся в плазме и тканевой жидкости. В результате этого конформационные свойства фактора В изменяются и делают его доступным действию фактора D, который расщепляет В на фрагменты Ва и Вb. Вb выпадает в осадок и совместно с фактором С3b образует нестабильное соединение . К присоединяется пропердин (фактор Р) – образуется стабильный комплекс , называющийся С3-конвертазой альтернативного пути и являющийся мощным ферментом, который расщепляет С3 компонент на С3а и С3b. В результате начинается своего рода цепная реакция: вновь образовавшиеся фрагменты С3b формируют новые молекулы конвертазы, которые вновь включаются в процесс расщепления С3. Создается так называемая «петля усиления синтеза С3b», благодаря которой очень быстро вся поверхность бактерии покрывается молекулами С3b.

Альтернативный путь активации СК может быть запущен в результате спонтанного гидролиза молекул С3. Образующиеся комплексы C3(H2О), связывают фактор В, который затем расщепляется фактором D на фрагменты Ва и Вb. Вb соединяясь с C3(H2О) формируют – нестабильную С3-конвертазу, расщепляющую С3 на С3b и С3а. Эти процессы в отличие от лектинового или классического пути идут не на поверхности бактерий, а непосредственно в тканевой жидкости и образующийся в ходе спонтанной активации С3b очень нестоек и в растворе быстро гидролизуется и инактивируется. Однако если молекулы С3b случайно осядут на поверхности бактерий – это приведет к образованию стабильной С3-конвертазы и запуску петли усиления синтеза С3b. В том случае, когда спонтанно образовавшийся С3b оседает на собственные клетки организма, С3-конвертаза не образуется, так как на наших клетках имеются особые молекулы, которые, связываясь на клеточной поверхности с С3b, конкурируют с фактором В, а также могут вытеснять Вb из уже сформированных конвертаз. Такими защитными молекулами являются DAF (от англ. Decay-Accelerating Factor – фактор ускоряющийся распад; или CD55), рецептор к комплементу 1 типа (CR1, также известный как CD35), а также молекулы MCP (от англ. Membrane Cofactor of Proteolysis – мембранный кофактор протеолиза; или CD46). Молекулы С3b, связанные с CR1, MCP или фактором Н расщепляются и инактивируются фактором I – образуется инактивированный iС3b. Не фиксированные на клеточной мембране, а находящиеся в растворе конвертазы или , также инактивируется под влиянием факторов I и H. Мембраносвязанная конвертаза может быть инактивирован фактором H только при наличии на клеточной мембране сиаловых кислот, к которым фактор H имеет сродство. На поверхности бактериальных клеток, а также на поверхности погибших или поврежденных собственных клеток сиаловых кислот нет.

Таким образом, наличие на поверхности собственных клеток сиаловых кислот, молекул DAF, CR1, MCP и др. предотвращает спонтанную активацию комплемента по альтернативному пути на нормальных клетках организма, но не препятствует ее реализации при бактериальной агрессии или на поврежденных собственных клетках.

**Формирование мембраноатакующего комплекса.** С3-конвертазы альтернативного (), классического и лектинового путей ( способны присоединять фрагмент С3b, в результате чего формируются *С5-конвертазы* классического/лектинового путей и альтернативного пути, расщепляющие фактор С5 на более крупный нерастворимый С5b фрагмент и мелкий растворимый С5а. Первый из перечисленных связывается с комплексом компонентов комплемента на клеточной мембране, второй остается в жидкой фазе и реализует свою хемотаксическую активность, сходную с С3а. Расщепление С5 открывает терминальный этап активации СК – формирование мембраноатакующего комплекса(МАК).

Как на мембране, так и в растворе С5b обладает способностью связывать компонент С6 с образованием комплекса С5b6, который в свою очередь быстро связывает компонент С7, а затем – С8. Комплекс С5b678 насквозь пронизывает мембрану, фиксируясь на ней. Последний этап формирования МАК состоит в присоединении 12-20 молекул комплемента С9 к комплексу С5b678. Компонент комплемента С9 представляет собой белок, гомологичный перфорину. Как и перфорин он способен полимеризоваться при контакте с фосфолипидами мембраны. В результате из молекул С9 формируется цилиндрический комплекс, который встраивается в мембрану и образует пору. Массовое формирование МАК нарушает целостность клеточной стенки, в результате чего клетка погибает.

Клетки человека экспрессируют защитный белок – протектин (CD59), который ингибирует присоединение C9 к комплексу C5b678 и тем самым предотвращает разрушение клеток организма вследствие спонтанной активации комплемента на стадии формирования МАК.

Связывание образующихся в большом количестве молекул С3b (значительно в меньшей степени С4b) с поверхностью бактерий называется *опсонизацией* бактериальной клетки и является важной функцией комплемента. Благодаря опсонизации значительно облегчается этап адгезии – прилипания бактерии к фагоциту. Это обусловлено тем, что фагоцитирующие клетки имеют на своей поверхности огромное количество рецепторов к компонентам комплемента (CR), и поэтому могут неспецифически связывать любой патоген, опсонизированный комплементом. Известно, что процесс формирования фагосомы инициируется только в том случае, если не менее чем тысяча рецепторов на поверхности фагоцита свяжутся с соответствующими лигандами (поверхностными антигенами) фагоцитируемого объекта. Учитывая колоссальное антигенное разнообразие окружающей нас микрофлоры и присущую ей изменчивость, очевидно, что фагоцит не может экспрессировать по 1000 рецепторов, специфичных для каждого варианта патогенов. Поэтому наличие на фагоцитах рецепторов к компонентам комплемента значительно облегчает переход к следующей стадии фагоцитоза. Сигналы, поступающие от этих рецепторов, активируют цитоскелет фагоцита, в результате чего актиновые нити втягивают внутрь клетки мембрану с прилипшим объектом – формируется фагосома.

Компоненты комплемента С3а, С4а и С5а являются активными сосудорасширяющими факторами. При значительном их образовании может развиться циркуляторный коллапс, как при анафилактическом шоке, поэтому их еще называют анафилатоксины. Наиболее активным из них является С5a, наименее – С4a. Действие этих молекул на клетку реализуется через рецептор связанный с G-протеином. С3a, С4a и С5a расширяют артериолы, а также повышают проницаемость сосудов – жидкость начинает выходить из артериол, расположенных в зоне бактериальной агрессии. Кроме этого, молекулы С3a, С4a и С5a стимулируют экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов, в результате происходит усиление миграции клеток из просвета сосудов в ткани к месту инфицирования. С5а усиливает экспрессию рецепторов к комплементу CR1 и CR3 на моноцитах и макрофагах, что повышает фагоцитарную активность этих клеток. Связывание молекулы С5а со своими рецепторами на фагоцитах является необходимым условием для активации фагоцитоза. Молекулы С3a и С5a также действуют на тучные клетки подслизистого слоя, стимулируя выброс ими гистамина и ФНО-α, которые способствуют развитию воспаления. Таким образом, одна из важнейших функций СК – запуск и поддержание местной воспалительной реакции.

Система комплемента играет очень большую роль в реализации противоинфекционной защиты. Доказывает это наличие ряда иммунодефицитных заболеваний, обусловленных врожденными дефектами СК. Дефицит ранних компонентов лектинового и классического путей активации СК (С1-С4, МСЛ), проявляется снижением устойчивости к любым бактериальным инфекциям и увеличением вероятности аутоиммунных, особенно системных иммунокомплексных заболеваний. При дефектах ранних белков альтернативного пути активации СК снижается устойчивость к гноеродным, преимущественно к грамотрицательным бактериям. При генетических дефектах, приводящих к нарушению продукции или структуры белков поздних компонентов комплемента (С5-С9) повышается риск заболеваний только одним видом инфекции – нейссериями. Устойчивость ко всем остальным инфекциям при этом не нарушается.

### Паттерн распознающие рецепторы

Важнейшую роль в реализации механизмов врожденного иммунитета играют паттерн распознающие рецепторы или PRRs (от англ. Pattern Recognition Receptors). Эти рецепторы распознают молекулы, называемые PAMP (от англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns), которые, как правило, отсутствуют в организме-хозяине, но характерны для разных патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов) и, как бы ассоциированы с патогенностью.

Выделяют 4 группы паттерн распознающих рецепторовв зависимости от их расположения в клетке и их функций:

* свободные сывороточные рецепторы,
* связанные с мембраной фагоцитарные рецепторы,
* связанные с мембраной сигнальные рецепторы,
* цитоплазматические сигнальные рецепторы.

**Свободные сывороточные рецепторы.** К этой группе относят, например, маннозо-связывающий протеин. Механизм его действия изложен при описании лектинового пути активации комплемента.

**Связанные с мембраной фагоцитарные PRRs.** Рецепторы этой группы экспрессируют фагоцитирующие клетки. Распознавание рецептором лиганда на поверхности микроорганизма стимулирует, главным образом, непосредственно фагоцитарную активность. Связанные с помощью этих рецепторов патогены интернируются и разрушаются в фаголизосоме.

*Рецептор к маннозе MR* (от англ. Mannose Receptor) – экспрессируется макрофагами и дендритными клетками. Распознает неприкрытые сиаловыми кислотами остатки маннозы на поверхности грибов, бактерий и вирусов.

*Дектин-1* – экспрессируется макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками. Распознает и связывает β-1,3-связанные глюканы (полимеры глюкозы), имеющиеся на поверхности многих микроорганизмов.

*Рецепторы к компонентам комплемента* (CRs), в частности CR1 – связывает С3b компоненты комплемента, опсонизирующие микроорганизмы, CR3 – связывает β-глюканы различных бактерий.

*Рецепторы мусорщики класса А* или SR-A I, SR-A II (от англ. Scavenger Receptors A) и макрофагальные рецепторы с коллагеновой структурой MARCO (от англ. Macrophage Receptor with a Collagenous Structure) – связывают различные компоненты бактериальной клеточной стенки и активируют образование фагосомы. *Рецепторы мусорщики класса B* *(SR B)* – связывают и помогают интернировать липопротеины высокой плотности.

**Связанные с мембраной сигнальные рецепторы.** Связанные с мембраной сигнальные PRRs стимулируют движение фагоцитов, процесс фагоцитоза и выработку фагоцитировавшими клетками активных веществ. Среди них выделяют две основные группы: G-протеин связанные рецепторы и Toll-like рецепторы.

***G-протеин связанные рецепторы*** получили свое название за то, что после соединения с лигандом становятся способными активировать особые внутриклеточные сигнальные G-белки, которые, в свою очередь, активируют различные антимикробные механизмы в фагоцитирующих клетках (таблица 3) и в частности стимулируют выработку ферментов (NADPH-оксидазы, аденилатциклазу, фосфолипазу, супероксиддисмутазу и др.). В результате активации NADPH-оксидаз, возрастает потребление кислорода клеткой и синтезируется супероксиданион (О2-), а затем и другие активные формы кислорода (перекись водорода Н2О2, синглетный кислород О2• и др.), свободные радикалы (гидроксил-радикал, галогенсодержащие продукты). Процесс образования активных форм кислорода и свободных радикалов, обладающих высокой антимикробной активностью,называется«*кислородный взрыв*». Он развивается в течение нескольких секунд, что определяет его название – взрыв. В нейтрофилах этот процесс протекает гораздо более интенсивно, чем при активации макрофагов. Вещества, образующиеся в результате кислородного взрыва, не только потенцируют активность лизосомальных ферментов, но и сами обладают токсическим действием и вызывают разрушение бактерий в фаголизосоме. К группе G-протеин связанных рецепторов относятся рецепторы к fMLP, С5а и С3а компонентам комплемента, хемокиновые рецепторы.

*fMLP (fMet-Leu-Phe) – рецептор*, распознающий последовательность формилметионин-лейцин-фенилаланин бактериальных полипептидов. Сигнал от этих рецепторов приводит к усилению продукции бактерицидных веществ в фаголизосомах.

*Рецепторы к С5а и С3а* – равномерно располагаются на всей поверхности фагоцитов (прежде всего нейтрофилов и макрофагов) и помогают им найти место, где произошло инфицирование, а также усиливают антимикробную активность этих клеток. В результате активации комплемента вокруг бактерии образуется облако из растворимых фрагментов комплемента С3а и С5а – концентрация этих молекул уменьшается пропорционально увеличению расстояния от бактерии. За счет этого, количество занятых рецепторов на ближней к бактерии поверхности фагоцита будет выше, чем на его противоположной стороне. Создается своего рода разность потенциалов и клетка устремляется в ту сторону, на которой с молекулами С3а и С5а провзаимодействовало большее количество рецепторов. Фагоцит будет двигаться в сторону самой высокой концентрации С3а и С5а, то есть к бактерии, на поверхности которой эти молекулы образуются. Направленное движение нейтрофилов и макрофагов по градиенту концентрации молекул С3а и С5а в сторону бактерии называется *хемоаттракция*, а эти вещества – *хемоаттрактантами*.

Таблица 3 – Антимикробные механизмы фагоцитов, активируемые G-протеин связанными рецепторами

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Механизмы** | **Макрофаги** | **Нейтрофилы** |
| Закисление | pH 3,5-4,0 | |
| Продукты кислорода | Супероксид анион (О2-), перекись водорода (H2О2), синглетный кислород (О2•), гидроксил радикал (•OH), гипохлорит (OCl**-**) и др. | |
| Другие токсины | Оксид азота (NO) | |
| Антимикробные пептиды (первичные гранулы) | Кателицидины | α- и β-дефензины, кателицидины, лактоферрин |
| Лизосомальные ферменты | Лизоцим, кислые гидролазы (эластаза и другие протеазы) | |
| Конкуренция |  | Лактоферрин (конкурирует с бактериями за Fe)  В12-связывающий протеин |

*Хемокиновые рецепторы*. Позволяют клеткам иммунной системы осуществить хоминг, выйти из сосуда и найти место, где развивается воспаление. Нейтрофилы, например, в отличие от макрофагов, не являются резидентными тканевыми клетками, они должны выйти из системного кровотока и попасть в место инфицирования. Здесь, благодаря ряду факторов (хемокины, комплемент и PRRs рецепторы), нейтрофил обнаруживает объект для фагоцитоза, «приклеивается» к нему и втягивает объект внутрь. Формируется фагосома, которая сливается с первичными и вторичными гранулами нейтрофилов, содержащими антимикробные пептиды и другие активные вещества, а также с лизосомами, содержащими ферменты, необходимые для уничтожения бактерии.

***Toll-like рецепторы*** (*TLRs****,*** отангл. *Toll-Like Receptors****)*** участвуют в реализации эволюционно очень древнего защитного механизма. Впервые Toll-рецепторы были обнаружены у *Drosophila melanogaster*. У млекопитающих рецепторы, схожие с Toll-рецепторами дрозофилы, так и назвали – Toll-like receptors, что в переводе с английского значит «рецепторы, похожие на Toll-рецепторы». У человека описано 10 TLRs, 5 из которых располагаются внутриклеточно и 5 – на наружной поверхности клетки.

Внеклеточные TLRs распознают наиболее общие для разных видов микроорганизмов (преимущественно бактерий) молекулярные паттерны (таблица 4).

Представленные рецепторы, за исключением TLR-5, работают в паре. Например, TLR-1 в паре с TLR-2, TLR-2 с TLR-6. При появлении антигена, на который они могут реагировать происходит полимеризация парных рецепторов и образуется гетеродимерная молекула, в которой две разные молекулы связаны между собой: TLR-1:TLR-2 или TLR-2:TLR-6. Рецептор TLR-4 тоже работает в паре, но с молекулой MD-2 и CD14. Молекула CD14 имеется на поверхности нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и функционирует самостоятельно как фагоцитарный рецептор, который связывает липополисахариды. Но на макрофагах и дендритных клетках CD14 выполняет также роль дополнительной молекулы для TLR-4, что необходимо для реализации функции этого TLR рецептора.

Внутриклеточные TLRs распознают преимущественно продукты вирусного происхождения (таблица 5). Эти рецепторы способны дифференцировать нуклеиновые кислоты вирусов и человека. В наших клетках присутствуют только одноцепочные молекулы РНК. Появление двухцепочной РНК в клетке значит, что она вирусного происхождения, ее связывает TLR-3 рецептор. TLR-9 распознает ДНК вирусов по неметилированным последовательностям цитозин-гуанин. У человека эти последовательности высоко метилированы. Отличить вирусную одноцепочную РНК от одноцепочной человеческой РНК сложно. TLR-7 и TLR-8 расположены не в самой цитоплазме, а в мембранах внутриклеточных везикул, в которые может попадать только вирусная одноцепочная РНК. Доступ собственных РНК в эти везикулы затруднен.

Таблица 4 – Внеклеточные TLRs

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TLR** | **Лиганды** | **Локализация** |
| TLR-1:TLR-2 гетеродимер  TLR-2:TLR-6 гетеродимер | Липоманнаны (*mycobacteria*) Липопротеины (Гр- бактерии) Липотейхоевые кислоты (Гр+ бактерии)  β-глюканы (бактерии и грибы)  Зимозан (грибы) | Моноциты, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы, базофилы |
| TLR-4 (+ MD-2 и CD14) | Липополисахариды (Гр- бактерии)  Липотейхоевые кислоты (Гр+ бактерии) | Макрофаги дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы, эндотелиоциты |
| TLR-5 | Флагеллин (бактерии) | Макрофаги, дендритные клетки, эпителий кишечника |

Вид TLRs определяет события, происходящие после взаимодействия этих рецепторов с их лигандами. Существуют специальные ***внутриклеточные адаптеры***, которые опосредуют действие активированных TLRs на генетический аппарат клетки.

Жгутиковый рецептор TLR-5, и вирусные TLR-7, TLR-8 и TLR-9 взаимодействуют с внутриклеточным адаптером MyD88, который инициирует транскрипционный фактор NFκβ (от англ. Nucleus Factor) и IRF7 (от англ. Interferon Regulator Factor). Транскрипционный фактор NFκβ активирует гены, кодирующие ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, а фактор IRF7 – гены ИФ-α и ИФ-β. Таким образом, внутриклеточные агенты и жгутики бактерий стимулируют синтез определенных провоспалительных цитокинов.

Таблица 5 – Внутриклеточные TLRs

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TLR** | **Лиганды** | **Локализация** |
| TLR-3 | Двухцепочная вирусная РНК | Макрофаги, кишечные эпителиоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры |
| TLR-7 | Одноцепочная вирусная РНК | Дендритные клетки, натуральные киллеры, эозинофилы, B клетки |
| TLR-8 | Одноцепочная вирусная РНК | Натуральные киллеры |
| TLR-9 | ДНК с неметилированными CpG динуклеотидами (бактерии и вирусы герпеса) | Дендритные клетки, эозинофилы, B клетки, базофилы |
| TLR-10 | Неизвестно | Дендритные клетки, эозинофилы, B клетки, базофилы |

TLR-3, связавшись с двуспиральной РНК, взаимодействует с адаптером TRIF, который инициирует транскрипционный фактор IRF3, активирующий гены ИФ-β и молекул MIC-A и MIC-B. Таким образом, РНК-вирусы запускают синтез интерферона β и экспрессию молекул HLA класса Ib.

Гетеродимеры, образованные TLR-2 (TLR-2/1 и TLR-2/6) запускают только MyD88/MAL. Следовательно, грамположительные и грамотрицательные бактерии посредством этого адаптера стимулируют продукцию только ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6.

TLR-4, который реагирует на липополисахариды, действует как через адаптер MyD88/MAL, так и через TRIF/TRAM. Таким образом, запускаются все сигнальные пути и соответственно синтезируются все указанные выше провоспалительные цитокины и интерфероны, а также усиливается синтез антибактериальных пептидов, если процесс происходит в клетках Панета.

Таким образом, при инвазии патогенными микроорганизмами активируются TLRs фагоцитов и других клеток, это приводит к запуску синтеза интерлейкинов и интерферонов и развитию воспаления. Кроме того активация транскрипционных факторов приводит к синтезу ряда хемокинов, привлекающих в очаг внедрения инфекции клетки иммунной системы, прежде всего нейтрофилы и макрофаги.

При фагоцитозе своих погибших клеток или контакте с непатогенными молекулами (например, поступающими с пищей), процесс воспаления не запускается, так как не активируются инициирующие воспаление TLRs.

**Цитоплазматические сигнальные рецепторы.**Процессы, происходящие внутри клетки, кроме TLRs рецепторов контролируют также цитоплазматические сигнальные PRRs, которые в отличие от первых находятся не в везикулах, а растворены в цитоплазме и экспрессируются эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками, клетками Панета кишечника. Они реагируют на различные продукты:

*NOD1* – чувствителен к продуктам распада пептидогликанов Гр- бактерий (iE-DAP), таких как *Salmonella* и *Listeria* (группа NOD-like рецепторов – NLRs).

*NOD2* – распознает мурамил дипептид, который входит в состав пептидогликана большинства бактерий (группа NLRs).

*NALP3* – рецептор, реагирующий на стресс или повреждение клетки. В частности, на общий триггер – утечку цитоплазматического K+, происходящую в клетках при стрессе или повреждении.

*RIG-I* – распознают одноцепочную РНКнекоторыхвирусов *(Paramyxoviruses, Orthomyxoviruses*, и *Flaviviruses)*, находящуюся непосредственно в цитоплазме, а не в везикулах.

*MDA-5* – чувствителен к двуспиральной вирусной РНК.

Активация этих рецепторов (связывание с лигандом) приводит к активации транскрипционного фактора NFκβ, который инициирует синтез провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, усиливает экспрессию корецепторных молекул B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на дендритных клетках и макрофагах.

### Цитокины врожденного иммунитета

В ответ на внедрение патогенных микроорганизмов активируются паттерн распознающие рецепторы, что приводит к стимуляции синтеза и секреции цитокинов. Выделяют четыре основных семейства цитокинов, которые секретируются активированными клетками в рамках врожденного иммунного ответа:

* семейство ИЛ-1 **–** включает 11 членов, важнейшие из них ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-18;
* гемопоэтины – включает факторы роста и дифференцировки неиммунных клеток, такие как эритропоэтин и соматотропный гормон, а также цитокины, обладающие функцией колониестимулирующих факторов, в том числе ИЛ-6, который стимулирует продукцию моноцитов и гранулоцитов костным мозгом;
* семейство фактора некроза опухолей – включает более чем 17 цитокинов;
* интерфероны I типа – основные представители ИФ-α и ИФ-β.

ИЛ-1 β и ФНО-α стимулируют секрецию ИЛ-6, а последний, напротив, подавляет образование ИЛ-1 и ФНО-α и поэтому относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции.

### Развитие воспаления

Главным результатом активации СК и фагоцитов в ответ на внедрение патогенов является развитие *воспаления* в месте проникновения инфекции.

Можно выделитьдве важнейших функции воспаления:

* обеспечение поступления из крови к месту инвазии молекул и клеток, необходимых для удаления проникших патогенов;
* локальная индукция тромбообразования с целью предотвращения распространение инфекции;

**Обеспечение поступления молекул и клеток из крови к месту инвазии патогенов**. Компоненты комплемента С3a, С4a и С5a, а также гистамин, выделяемый тучными клетками, расширяют артериолы, что вызывает больший приток крови к месту инфицирования – в результате появляется локальная гиперемия (*rubor*) и повышение температуры тканей в очаге (*calor*). Фактор некроза опухолей альфа вместе с С3a, С4a и С5a повышает проницаемость сосудов для жидкости, клеток и белков. В результате локальной вазодилятации и повышенной сосудистой проницаемости жидкость начинает выходить из артериол, расположенных в зоне бактериальной агрессии – формируется локальный отек тканей (*tumor*). Ток жидкости из сосудистого русла затрудняет диффузию веществ из очага воспаления в просвет сосуда. Этот механизм имеет очень большое значение – создается так называемый *водный барьер*, который препятствует попаданию в кровь микроорганизмов и продуктов воспаления. Кроме этого жидкость, выходящая из сосудов, несет в себе БОФ, защищающие ткани от повреждающего действия нейтрофильных ферментов и радикалов, а также растворенные иммуноглобулины и растворимые компоненты СК – вещества необходимые для борьбы с инфекцией. Вода расширяет межклеточное пространство, обеспечивая более высокую подвижность нейтрофилов и тем самым повышая их эффективность. В очаге инфекции нейтрофилы фагоцитируют микроорганизмы, погибают и высвобождают в окружающее пространство не только активные вещества и ферменты, но и растворимые антигены. Накопление жидкости в очаге стимулирует лимфатический дренаж, благодаря которому, поставляемые нейтрофилами растворимые антигены попадают по лимфатическим протокам в региональные лимфатические узлы, что имеет большое значение для развития адаптивного иммунного ответа. Остальная жидкость, вместе с продуктами воспаления, выводится бокаловидными клетками наружу в виде слизи.

Поскольку макрофаги (МФ), как правило, фиксированные или малоподвижные клетки, основную работу по удалению внеклеточных микроорганизмов выполняют нейтрофилы, но при проникновении большого количества инфекционных агентов включается макрофагальный фагоцитоз. Благодаря наличию G-протеин связанных рецепторов, а также рецепторов к опсонинам, макрофаг приближается к бактерии и приклеивается к ней. Стадии фагоцитоза у макрофага такие же, как у нейтрофила. Главным отличием является то, что макрофаг – многоразовый фагоцит. В этих клетках активность «кислородного взрыва» более низкая, поэтому после окончания фагоцитоза макрофаг не погибает, а может генерировать новые лизосомы и продолжать выполнять свои функции.

Активированные в результате связывания патогенов с рецепторами PPRs макрофаги начинают продуцировать провоспалительные цитокины и хемокины, которые индуцируют и поддерживают воспаление – ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 (CXCL8). Выделенные цитокины привлекают из кровяного русла в очаг воспаления все новые лейкоциты, в первую очередь нейтрофилы – нарастает клеточная инфильтрация тканей.

В норме эндотелий мелких сосудов, проходящих в невоспаленной ткани, представлен плоскими клетками с небольшим количеством молекул адгезии на их поверхности. Появление в среде воспалительных медиаторов и цитокинов значительно стимулирует экспрессию селектинов на эндотелии – этот процесс называется *активация эндотелия*. Экспрессия P-селектина значительно увеличивается уже через несколько минут, а Е-селектина – через несколько часов, после воздействия на эндотелий лейкотриена В4, компонента СК С5а, а также гистамина. ФНО-α и бактериальные липополисахариды являются дополнительным стимулами, индуцирующими экспрессию селектинов эндотелием. Под микроскопом активированный эндотелий с высокой плотностью на нем молекул адгезии выглядит утолщенным или «высоким». Селектины инициируют первый этап экстравазации – качение, взаимодействуя с молекулами sialyl-Lewisx на поверхности нейтрофилов и моноцитов. Активированный эндотелий экспрессирует также молекулы ICAM-1 и ICAM-2, необходимые для второго этапа (плотная адгезия) выхода клеток из сосуда. Этот процесс значительно стимулируют ФНО-α и ИЛ-1. Молекулы ICAM-1 и ICAM-2 являются лигандами для экспрессируемых фагоцитами интегринов CR3 и LFA-1.

Хемокин CXCL8 (прежнее название ИЛ-8), выделяемый клетками в очаге воспаления, связывается со своим рецептором CXCL8R на пристеночно катящихся лейкоцитах. В результате потенцируются адгезивные свойства интегринов, этап качения лейкоцитов вдоль сосудистого эндотелия прекращается – клетки выходят из сосуда в межклеточное пространство*.* Далее CXCL8 «ведет» нейтрофилы непосредственно в очаг воспаления. Этот хемокин связывается с коллагеном, в результате образуется своего рода дорожка из этих молекул. По ней нейтрофил с помощью имеющихся на его поверхности рецепторов CXCL8R движется в направлении источника, секретирующего CXCL8, а значит в направлении места инфицирования. Хемокин CCL2 привлекает в очаг воспаления из системного кровотока моноциты, которые после выхода из сосуда превращаются в макрофаги. Также направляют движение фагоцитов после выхода из сосудов хемоаттрактанты С3а и С5а. ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6 являются мощными стимуляторами фагоцитоза и киллинга и способствуют активному включению вновь вышедших из сосудов клеток в противоинфекционный ответ, а в результате – повышению в очаге воспаления концентрации ферментов и свободных радикалов, освобождающихся после гибели фагоцитировавших нейтрофилов. Чем больше инфекционных агентов проникло в слизистую, тем активнее макрофаги синтезируют провоспалительные цитокины, тем больше выходит из сосудов и разрушается нейтрофилов, тем выше риск повреждения собственных тканей ферментами и активными радикалами. Препятствует этому ИЛ-6, стимулирующий выработку БОФ макрофагами, фибробластами, эпителием. БОФ предохраняют собственные ткани от повреждения нейтрофильными ферментами и радикалами. Отек, продукты и медиаторы воспаления, накапливающиеся в очаге, могут вызывать боль (*dolor*) из-за раздражения нервных окончаний.

**Локальная индукция тромбообразования**. Под действием ФНО-α повышается адгезивность сосудистого эндотелия для тромбоцитов, в результате активируется свертывание крови – мелкие сосуды места воспаления тромбируются. Макрофаги и нейтрофилы также секретируют факторы, активирующие свертывание крови (лейкотриены, простагландины, PAF).В результате, локальная окклюзия сосудов кровяными сгустками вместе с водным барьером препятствует попаданию микроорганизмов в системный кровоток их распространению*.*

Активная миграция нейтрофилов в очаг воспаления может привести к быстрой эрадикации инфекционных агентов и завершению местного иммунного процесса. Диаметр артериол быстро восстановится, жидкость перестанет выходить из сосудов, отек уйдет, и локальные проявления воспалительной реакции исчезнут.

Таким образом, развитие локального воспаления является защитной реакцией, препятствующей распространению инфекции. При этом, если водный барьер и тромбоз мелких сосудов в очаге эффективно препятствует всасыванию в кровь продуктов воспалительного процесса, то никаких клинических проявлений не будет. Вероятно, в большинстве случаев микробной инвазии иммунный ответ развивается именно по такому сценарию.

Несостоятельность водного барьера или недостаточная окклюзия тромбами местных сосудов, недостаточное количество нейтрофилов относительно числа бактерий, активный макрофагальный фагоцитоз и очень высокая концентрация цитокинов в очаге воспаления может привести к тому, что цитокины диффундируют против направления движения жидкости и поступят в кровяное русло. В результате этого процесса кроме *локальных признаков воспаления* (tumor, rubor, color, dolor) появятся *общие клинические симптомы*, такие как повышение температуры тела, сосудистые реакции, нарушение самочувствия, снижение аппетита, изменения в анализах крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ и БОФ). Эти клинические проявления практически не зависят от этиологии инфекционного процесса и обусловлены действием провоспалительных цитокинов в первую очередь ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6, попавших в системный кровоток.

**Лихорадка.** Одним из важных защитных механизмов является повышение температуры тела. ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 (эндогенные пирогены) индуцируют ее посредством стимуляции синтеза простагландина E2 (PgE2) ферментом циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2). PgE2 действует на гипоталамус, в результате повышается продукция тепла жировыми клетками и мышцами (сократительный термогенез), а также уменьшаются потери тепла через кожу в результате вазоконстрикции, обусловленной действием этих же цитокинов. Экзогенные пирогены (например, ЛПС) индуцируют лихорадку, главным образом, посредством стимуляции синтеза эндогенных пирогенов (ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6), в меньшей степени напрямую через TLR-4 активируют ЦОГ-2 и синтез ею PgE2. Лихорадка является защитной реакцией организма против патогенов, большинство из которых лучше размножаются при низких температурах, кроме того при повышении температуры тела усиливается процессинг антигенов и интенсивность адаптивного ответа. Лихорадка индуцирует синтез белков теплового шока во всех клетках нашего организма, таким образом, активируется один из наиболее древних механизмов защиты, который начал использоваться еще прокариотами и доказал свою значимость, устояв под давлением естественного отбора в процессе эволюции и сохранившись у человека.

**Сосудистые реакции.** ИЛ-1β, воздействуя на гипоталамус, вызывает повышенный выброс кортикотропин-рилизинг гормона КРГ, который индуцирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза. АКТГ в свою очередь стимулирует выработку глюкокортикостероидов и катехоламинов, а также экспрессию рецепторов этих гормонов в периферических тканях. В результате уже в начале инфекционного заболевания могут появиться симптомы, обусловленные спазмом периферических сосудов: головная боль, «зябкость», а также тахикардия и тахипноэ.

**Нарушение аппетита и самочувствия**. Первоначально ФНО-α назывался кахексин. Это название цитокин получил за свойство подавлять аппетит и снижать всасывание в кишечнике. ИЛ-1β стимулирует выработку КРГ, который является нейропептидом, принимающим участие в регуляции ряда психических функций. В целом действие КРГ на ЦНС сводится к усилению реакций активации, к возникновению тревоги, страха, беспокойства, напряжения, ухудшению аппетита и сна.

**Индукция острофазового ответа.** ИЛ-6, в меньшей степени ИЛ-1β и ФНО-α воздействуя на макрофаги, фибробласты, эпителиальные клетки в очаге воспаления, а затем и на гепатоциты печени изменяют профиль синтезируемых ими белков – индуцируют ответ острой фазы воспаления. По определению к *белкам острой фазы (БОФ)* относят белки, концентрация которых во время воспаления увеличивается или уменьшается на 20% и более. Белки, концентрация которых увеличивается, называются положительными БОФ, концентрация которых уменьшается, например, альбумин – называются отрицательными БОФ. В настоящее время к БОФ относят около 30 белков, выполняющих самые разнообразные функции. Так, например, *С-реактивный белок* (СРБ), концентрация которого при инфекционных процессах может увеличиваться в сотни раз, связываясь с фосфохолиновыми фрагментами или липополисахаридами клеточных стенок, опсонизирует бактерии и тем самым активирует фагоцитоз. Кроме того СРБ может фиксировать C1q компонент комплемента и инициировать активацию СК по классическому пути. Важной функцией СРБ является его способность связывать ДНК, которая в большом количестве высвобождается из гибнущих нейтрофилов. Связывая ДНК, С-реактивный белок препятствует ее презентации, снижая риск развития аутоиммунных процессов против собственных нуклеопротеидов.

К БОФ также относят некоторые белки системы комплемента, прежде всего *маннозо-связывающий лектин* (МСЛ) и *С3* компонент комплемента. Концентрация МСЛ в острофазовом ответе увеличивается в десятки раз. Связывая остатки маннозы на поверхности бактерий, МСЛ действует как опсонин, а также активирует комплемент по лектиновому пути. Уровень С3 – ключевого белка СК в острую фазу может увеличиваться в несколько раз.

Важную роль в ответе острой фазы играют ферменты *α1-антитрипсин, α1-антихимотрипсин, церулоплазмин* и *α1-кислый гликопротеин.* Нейтрофилы, мигрирующие в очаг воспаления, являются гораздо более активными фагоцитами, чем макрофаги. Один нейтрофил может фагоцитировать 10-20 бактерий, но последующий «кислородный взрыв» происходит в нем настолько интенсивно, что продукты взрыва сначала разрушают объект фагоцитоза, затем фаголизосому, а далее и сам нейтрофил. В результате все содержимое нейтрофила, в том числе ферменты и активные радикалы попадают во внеклеточное пространство и могут действовать на окружающие нормальные клетки, вызывая их гибель (аутолиз). Провоспалительные цитокины стимулируют миграцию клеток в очаг инфицирования, активируют фагоцитоз, а следовательно и выделение из нейтрофилов веществ, потенциально опасных для собственных тканей. С другой стороны эти же цитокины стимулируют синтез α1-антитрипсина, α1-антихимотрипсина, которые инактивируют ферменты, вышедшие из нейтрофильных лизосом. α1-кислый гликопротеин, церулоплазмин действуют как антиоксиданты, нейтрализуя свободные радикалы.

*Сурфактантные белки SP-A и SP-D* (от англ. Surfactant Proteins – белки сурфактанта) также как СРБ и МСЛ являются опсонинами и относятся к БОФ. SP-A и SP-D секретируются в альвеолярную жидкость пневмоцитами и способствуют фагоцитозу оппортунистических респираторных патогенов, прежде всего *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистная пневмония – частая причина смерти пациентов, страдающих СПИДом).

**Повышение СОЭ**. БОФ *фибриноген* необходим для процесса тромбообразования – тромбоз мелких сосудов в очаге воспаления препятствует попаданию микроорганизмов в системный кровоток и распространению инфекции. Концентрация фибриногена в сыворотке крови напрямую коррелирует с величиной СОЭ.

**Лейкоцитоз.** Увеличение количества циркулирующих нейтрофилов в крови происходит в результате выхода их из костномозгового депо под влиянием цитокинов (прежде всего ИЛ-1), продуцируемых макрофагами и дендритными клетками в очаге воспаления. Благодаря этому еще большее количество нейтрофилов, необходимое для борьбы с инфекцией, сможет попасть к месту микробной инвазии.

**Локальные проявления воспаления**. Кроме общих, существуют еще локальные проявления, связанные с местом нахождения воспалительного процесса. Если процесс локализован в дыхательных путях, то отек слизистой бронхов вызовет сужение дыхательных путей, что будет сопровождаться появлением свистящих хрипов и жесткого дыхания, повышенная экссудация приведет к появлению влажных хрипов. Описанным изменениям в бронхах также будет сопутствовать кашель. Массивный выброс гистамина тучными клетками может вызвать сокращение гладкой мускулатуры бронхов, что совместно с повышенной экссудацией и отеком проявится бронхообструктивным синдромом. На рентгенограмме в определенной стадии воспаления можно увидеть очаги затемнения, обусловленные локальным отеком ткани. Изменения на рентгенограмме будут сохраняться до элиминации инфекционного агента из очага воспаления. Если процесс локализуется в кишечнике, то появятся такие симптомы как диарея со слизью и боли в животе, обусловленные спазмом гладкой мускулатуры кишечника вследствие действия гистамина на гладкую мускулатуру органа. При локализации воспаления в почках может быть боль в поясничной области за счет отека и растяжения капсулы органа. Вследствие сдавления воспалительным отеком собирательных трубочек может развиться олигурия вплоть до анурии. Белок в моче появляется в результате воспалительной экссудации, лейкоцитурия – по причине активной миграции лейкоцитов в тубулоинтерстициальную ткань.

## Генерализация механизмов врожденного иммунитета

### Синдром системного воспалительного ответа. Сепсис

Выраженный дисбаланс между агрессивными и защитными факторами приводит к массивному поступлению цитокинов в системный кровоток, что манифестируется следующими клиническими проявлениями:

* длительная, трое и более суток, высокая лихорадка (выше 38ºС) плохо поддающаяся контролю, либо понижение температуры тела (ниже 36ºС);
* тахикардия (ЧСС более 90 в минуту у взрослых);
* тахипноэ (ЧД более 20 в минуту у взрослых), сопровождающееся снижением paCO2 менее 32 мм.рт.ст.,
* высокий лейкоцитоз (более 12000 в 1 мкл) или лейкопения (менее 4000 в 1 мкл), выход в циркуляцию незрелых клеток (незрелые формы нейтрофилов более 10%).

Наличие даже двух из четырех вышеперечисленных симптомов является основанием для постановки диагноза «Синдром системного воспалительного ответа».

Развитие лейкопении, в частности нейтропении, является неблагоприятным фактором. Лейкопения может возникнуть вследствие того, что большие количества ИЛ-1 и ФНО-α, поступающие в кровоток стимулируют экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов на эндотелии сосудов не только в очаге, а генерализованно по всему организму. Это приводит к массовому выходу лейкоцитов из циркуляторного русла не только в очаг воспаления, но и в том непораженные ткани. Поэтому лейкопения в данном случае будет связана не с истощением костномозгового депо, а является следствием генерализации местной воспалительной реакции. Это угрожающее состояние, поскольку уменьшается количество нейтрофилов, способных выйти в очаг инфекции, что обусловливает еще большее снижение защиты против инфекции. На вскрытии патологоанатомы в разных тканях организма совершенно удаленных от очага находят нейтрофильную инфильтрацию. Это не значит, что все ткани инфицированы, просто вследствие генерализации воспалительной реакции под действием провоспалительных цитокинов в кровотоке экспрессия молекул адгезии усиливается во всех сосудах, и нейтрофилы имеют возможность выходить в любые ткани.

Фактически ССВО является следствием несостоятельности водного барьера и недостаточной окклюзии сосудов в очаге, призванных локализовать воспалительный процесс и препятствовать проникновению в кровяное русло избыточно образующихся провоспалительных цитокинов. Несостоятельность этих барьеров предполагает возможность выхода в кровоток не только цитокинов, но также инфекционных агентов, то есть возникновение бактериемии. Следует отметить, что далеко не всегда можно получить лабораторное подтверждение бактериемии при наличии у пациента вышеописанных клинических симптомов, например, из-за ошибок на преаналитическом этапе или вследствие недостаточности диагностических возможностей микробиологической лаборатории и т.д. Поэтому в 1991 Американские общества пульмонологов (the American College of Chest Physicians – ACCP) и реаниматологов (the Society of Critical Care Medicine – SCCM) предложили поставить знак равенства между понятиями ССВО и сепсис. В 2003 году на конференции, посвященной дефинициям сепсиса, врачи различных хирургических специальностей, прибывшие из 29 стран Европы и Северной Америки, приняли консенсус, в котором были определены критерии диагностики генерализованных воспалительных (в том числе инфекционно-воспалительных) процессов и, который фактически базировался на позициях ACCP-SCCM (таблица 6).

Таким образом, развитие локального воспаления является защитной реакцией, а генерализация воспалительного процесса приводит к развитию жизнеугрожающих состояний.

### Септический (эндотоксический) шок

Сепсис, сопровождающийся стабильным снижением артериального давления, несмотря на адекватное возмещение объема жидкости, называется септическим (эндотоксическим) шоком.

ФНО-α и в меньшей степени С3а, С5а, попадая в системный кровоток, вызывают системное расширение артериол и повышение их проницаемости. Кроме прямого действия на сосуды С3а и С5а действуют на тучные клетки, вызывая их дегрануляцию. Выделяющийся из тучных клеток гистамин еще более усиливает системную вазодилятацию. Расширение артериол ведет к резкому падению периферического сопротивления. Одновременно дилатация артериол (приносящего сосуда) приводит к росту гидростатического давления в этих сосудах, поскольку венулы (выносящие сосуды) не расширяются. Создается эффект нефрона. Жидкость начинает генерализованно выходить из сосудов. В результате описанных событий происходит значительное падение артериального давления.

В 70-80% случаев септический шок развивается при инфицировании грамотрицательными бактериями, содержащими эндотоксин. При попадании в системный кровоток эндотоксины (прежде всего ЛПС, входящие в состав клеточной стенки Гр- бактерий, реже липотейхоевые кислоты Гр+ микроорганизмов и грибов) взаимодействуют с молекулами TLR-4, экспрессируемыми на эндотелиальных клетках. Активированные TLR-4 стимулируют продукцию эндотелиоцитами цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, которые еще более усугубляют вазодилятацию.

**Таблица 6 – Дефиниции воспалительных процессов согласно консенсусу ACCP/SCCM**

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекция** | Микробный феномен, характеризующийся воспалительной реакцией на наличие микроорганизмов или на проникновение этих организмов в обычно стерильную ткань |
| **Бактериемия** | Наличие живых бактерий в крови |
| **Синдром системного воспалительного ответа** | Системная воспалительная реакция на одну из множества тяжелых клинических причин (инфекция, панкреатит, повреждение тканей, травма, ишемия, экзогенное введение воспалительных медиаторов, таких как α-ФНО). Реакция проявляется двумя или более признаками:  температура выше 38ºС или гипотермия ниже 36ºС; тахикардия (ЧСС более 90 в мин); тахипноэ (ЧД более 20 в минуту или paCO2 менее 32 мм.рт.ст.), лейкоциты более 12000 в 1мкл, или менее 4000 в 1 мкл или незрелые формы более 10% |
| **Сепсис** | Системная реакция на инфекцию. Реакция манифестирует в виде двух или более признаков:  температура выше 38ºС или гипотермия ниже 36ºС; тахикардия (ЧСС более 90 в мин); тахипноэ (ЧД более 20 в минуту или paCO2 менее 32 мм.рт.ст.), лейкоциты более 12000 в 1мкл, или менее 4000 в 1 мкл или незрелые формы более 10% |
| **Тяжелый сепсис** | Сепсис, связанный с дисфункцией органов, нарушением перфузии или гипотонией (при отсутствии других причин гипотонии);  нарушения перфузии могут включать возникновение лактат-ацидоза, олигурии или острого изменения ментального статуса, но не ограничиваются перечисленными;  гипотония определяется как систолическое кровяное давление менее 90 мм.рт.ст. или снижение систолического давления более чем на 40 мм.рт.ст. |
| **Септический шок** | Сепсис с нарушением перфузии с и гипотонией (см. выше), развившейся и продолжающейся, несмотря на адекватное возмещение объема жидкости |
| **Синдром полиорганной дисфункции** | Изменения функции органов у пациента с острой формой болезни такого рода, что без вмешательства гомеостаз поддерживаться не может |

Кроме того, эндотоксины (ЛПС) активируют фактор Хагемана (образуется фактор XIIa). Фактор XIIa инициирует превращение прекалликреина в калликреин, последний, в свою очередь, способствует высвобождению мощного вазоактивного пептида брадикинина из высокомолекулярного кининогена. Воздействуя на эндотелиальные клетки, брадикинин способствует выделению оксида азота и простоциклина и тем самым усиливает вазодилятацию.

Таким образом, расширение артериол приводит к падению периферического сопротивления, что в сочетании с гиповолемией и снижением сократительной способности миокарда (за счет прямого воздействия ЛПС на миокардиоциты) влечет снижение артериального давления. Развивается клиническая картина шока. Механизм развития эндотоксического шока определяет подходы к его лечению. В первую очередь, является обоснованным назначение адреномиметиков, обладающих вазоконстрикторным действием. Однако в условиях гиповолемии только сужение сосудов не приведет к повышению давления. Поэтому в лечении септического шока должны присутствовать одновременно два компонента – адреномиметики с целью вазоконстрикции, а также возмещение объема жидкости для борьбы с гиповолемией.

### Синдром ДВС. Полиорганная недостаточность

Процесс, характеризующийся повышенным тромбообразованием, приводящий к истощению компонентов системы гемостаза и усиленному фибринолизу, проявляющийся гипокоагуляционными нарушениями, носит название ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

При массивном инфицировании в результате активного нейтрофильного фагоцитоза в очаге воспаления высвобождается большое количество ферментов и активных радикалов, поэтому существует высокий риск аутолитического повреждения сосудов, оказавшихся в очаге и, как следствие, – опасность возникновения кровотечения. С другой стороны, окклюзия мелких сосудов микротромбами препятствует попаданию бактерий в системный кровоток и распространению инфекции по организму. Поэтому для локализации инфекционного процесса и предотвращения развития возможных кровотечений из поврежденных сосудов важным является активация свертывающей системы в очаге воспаления.

Активированные макрофаги, нейтрофилы, а также тучные клетки и эндотелиоциты, выделяют *фактор активации тромбоцитов* (PAF – от англ. platelets activation factor). PAF, наряду с тромбоксаном А2, стимулирует дегрануляцию тромбоцитов. В результате из них освобождаются вазопрессин, серотонин, адреналин, а также PAF и тромбоксан A2, которые активируют вновь пребывающие к месту событий тромбоциты. Конечные этапы активации тромбоцитов PAF связаны с экспозицией на их поверхности молекул адгезии и рецепторов к фибриногену. Это способствует агрегации тромбоцитов и прилипанию их к сосудистой стенке в очаге воспаления – в результате образуется своего рода муфта из тромбоцитов на эндотелии. Фактор агрегации тромбоцитов также обладает вазоконстрикторным действием, что имеет значение в реализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Под влиянием гистамина, а также компонентов системы комплемента С5b-C9, образующих МАК, из эндотелия и тромбоцитов в системный кровоток высвобождается *фактор Виллебранда* (ФВ). В случае нарушения целостности сосуда этот фактор формирует мостики между коллагеном субэндотелиального пространства и тромбоцитами и тем самым фиксирует тромбоциты в зоне повреждения. Кроме того ФВ предохраняет от инактивации фактор VIII.

ИЛ-1 и ФНО-α угнетают экспрессию трансмембранного белка *тромбомодулина*, в результате нарушается образование комплекса тромбин-тромбомодулин, который инициирует активацию протеина С и превращает тромбин из прокоагулянта в антикоагулянтный фермент.

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ФНО-α) также стимулируют экспрессию в очаге воспаления *тканевого фактора* (ТФ), причем не только на поверхности резидентных тканевых клеток (вне сосудистого русла), но также на эндотелии и моноцитах. В присутствии тканевого фактора проконвертин (фактор VII) активируется (VIIa) и инициирует конверсию фактора X в активную форму (Xa). Фактор Xa активирует фактор V, который активирует II фактор, последний, в свою очередь, активирует превращение фибриногена в фибрин. Следовательно, если в очаге вдруг нарушится целостность сосуда, тканевой фактор обеспечит быстрое формирование фибринового сгустка. В тех случаях, когда ИЛ-1 и ФНО-α образуются в избытке, сгустки начинают формироваться и без повреждения сосуда, так как ТФ в большом количестве экспрессируется на эндотелии.

*Фактор Хагемана* (XII), который запускает внутренний путь свертывания, активируется теми же самыми ИЛ-1 и ФНО-α, а также бактериальными липополисахаридами. Это все способствует еще более быстрому тромбообразованию.

Одновременно происходит подавление активности противосвертывающей системы. ИФ-γ подавляет синтез С1-эстеразного ингибитора (С1inh). С1inh является первичным ингибитором активированных факторов внутреннего пути свертывания крови (XIIa и XIa), а также тормозит активацию комплемента по классическому пути. ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α стимулируют синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI). PAI связывает протеин С – один из основных факторов противотромботической защиты (инактивирует Va, VIIIa и тромбин). Кроме того, в присутствии PAI фибрин становится устойчивым к действию плазмина.

Таким образом, локально в очаге воспаления повышается активность тромбоцитов, факторов внешнего и внутреннего пути свертывания, образуются вещества, подавляющие ингибиторы контактной фазы и общего пути. В случае нарушения целостности сосудистой стенки в очаге воспаления благодаря описанным изменениям в системе свертывания будет обеспечен эффективный гемостаз. В тех случаях, когда избыточное количество цитокинов из очага воспаления начнет поступать в системный кровоток описанные процессы в свертывающей и противосвертывающей системе начнут происходить системно в сосудах по всему организму. В начальной фазе ДВС-синдрома в гемостазиограмме можно видеть признаки гиперкоагуляции, так как в избытке образуется фибриноген, являющийся белком острой фазы воспаления – могут немного снизиться АЧТВ и МНО.

Последующее повышение концентрации PAF в кровотоке стимулирует экспрессию молекул адгезии на тромбоцитах и их дегрануляцию. Связывание тромбоцитов с клетками эндотелия не только в очаге воспаления, но и на периферии приведет к тромбоцитопении. Одновременно в периферических сосудах активируется свертывание крови, как по внешнему, так и по внутреннему пути – начинает усиленно потребляться фибриноген. Поэтому вслед за снижением количества тромбоцитов будет отмечаться снижение уровня фибриногена, при этом в гемостазиограмме будут определяться признаки повышенной кровоточивости – удлинение АЧТВ и повышение МНО, несмотря на активное образование тромбов в мелких сосудах. Это следующая фаза ДВС-синдрома. Параллельная активация фибринолитической системы проявится накоплением продуктов деградации фибриногена и фибрина, Д-димеров, растворимых фибринмономерных комплексов. Образование тромбов на периферии нарушает микроциркуляцию во многих тканях, что ведет к развитию *полиорганной недостаточности*. Наличие полиорганной недостаточности является признаком *тяжелого сепсиса*.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что расширение артериол, выход жидкости из сосудов и активация гемостатических факторов локально, в месте проникновения инфекции, в совокупности являются важнейшими механизмами защиты. Но генерализация этих процессов приводит к развитию потенциально смертельных состояний. Поэтому важно понимать, что клиническая симптоматика, которая появляется в ответ на инфекционную инвазию, это демонстрация профилактических мер, предпринимаемых организмом для предотвращения тяжелых осложнений. Так, повышение температуры необходимо для того, чтобы активировать синтез белков теплового шока и тем самым повысить эффективность презентации антигенов клетками. Снижение аппетита и нарушение всасывания, вызванное ФНО-α, позволяет сэкономить энергию, которая была бы израсходована на обеспечение процессов пищеварения. Такие сосудистые реакции как головная боль и ознобы, а также тахикардия и тахипноэ обусловлены действием катехоламинов. Но, с другой стороны, сужение сосудов, вызываемое катехоламинами, является, своего рода, первичной профилактикой септического шока. Ускорение СОЭ обусловлено интенсивным образованием БОФ, в частности фибриногена. Запас фибриногена компенсирует повышенное его потребление и служит для профилактики синдрома ДВС. Лейкоцитоз в периферической крови, вызванный действием провоспалительных цитокинов, обеспечивает поступление большего количества иммунных клеток в очаг воспаления. Однако при сепсисе нейтрофильную инфильтрацию можно обнаружить в неинфицированных тканях далеко от первичного очага воспаления, это приводит к бесполезной утрате большого количества нейтрофилов. Глюкокортикостероиды, выделяющиеся в кровоток под действием АКТГ, индуцированного ИЛ-1, подавляют экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии для лейкоцитов, что препятствует генерализованному выходу лейкоцитов в ткани и развитию лейкопении.

## Роль врожденного иммунитета в защите от вирусной инфекции

В развитии противовирусного врожденного иммунного ответа можно выделить две фазы. *Первая фаза* – это выработка интерферонов I класса (ИФ-α и ИФ-β) в ответ на активацию TLR-3, 7, 8 и 9, а также цитоплазматических рецепторов RIG-1 и MDA-5*. Вторая фаза* – активация натуральных/естественных киллеров (NK) вследствие действия на них выделенных интерферонов.

Т-киллеры, клетки адаптивного иммунитета, включаются в защиту позже, приблизительно на 3-4 сутки от начала инфекции, но действуют гораздо более эффективно. Если врожденный иммунитет только сдерживает инфекцию, то реакции адаптивного иммунного ответа могут привести к полной ее элиминации.

В случае инфицирования клетки вирусом, попавшие в цитоплазму нуклеиновые кислоты связываются специальными цитоплазматическими рецепторами – TLR-3, 7, 8 и 9, а также RIG-1 и MDA-5. Активация этих рецепторов приводит к передаче в ядро клетки сигнала, вызывающего экспрессию ряда генов, кодирующих цитокины, в том числе, *интерфероны I типа*. Большинство клеток нашего организма в ответ на внедрение вирусов могут продуцировать интерфероны α и β. Однако некоторые клетки, в частности, плазмоцитоидные дендритные клетки, при инфицировании вирусом синтезируют противовирусные интерфероны в 1000 раз большем количестве, чем все другие виды клеток.

**Интерфероны I типа**. Интерфероны играют важную роль в реализации неспецифической противовирусной защиты за счет следующих свойств:

* активируют макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры. Интерфероны α, β и некоторые цитокины (ИЛ-12), выделяемые макрофагами и дендритными клетками на ранних этапах встречи с инфекцией, усиливают киллерную активность NK в 25-100 раз;
* индуцируют продукцию хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11, которые привлекают натуральные киллеры, макрофаги и Т-лимфоциты, из кровяного русла к месту инфекции;
* ИФ-β, действуя на неинфицированные вирусами клетки, побуждает их синтезировать ИФ-α;
* увеличивают экспрессию молекул MHC класса I;
* активируют практически в любых клетках гены факторов противовирусной защиты. Среди этих факторов лучше всего изучены 2',5'-олигоаденилатсинтетаза (ОАС), двухцепочная РНК-зависимая протеинкиназа (дцРНК-ПК) и белок Мх.

ОАС и дцРНК-ПК до момента инфицирования клетки вирусами находятся в неактивном состоянии и активируются только в присутствии вирусной РНК. В присутствии вирусных нуклеотидов ОАС катализирует образование аденинового тринуклеотида с особыми 2',5'-фосфодиэфирными связями (нуклеотиды в нуклеиновых кислотах обычно связаны в 3',5' положении). Образовавшийся олигомер активирует эндорибонуклеазы, разрушающие вирусные РНК. Активная дцРНК-ПК, подавляет функцию ядерного фактора NFκβ, eIF2, фактора активации транскрипции-3, в результате чего угнетается процесс транскрипции и тем самым нарушается репликация вируса, кроме того дцРНК-ПК усиливает высвобождение p53, который индуцирует апоптоз. Механизм противовирусной активности белков Мх1 и Мх2 пока недостаточно понятен. Только известно, что мыши с дефектными генами Mx очень восприимчивы к вирусу гриппа.

Таким образом, под действием ИФ-α неинфицированные соматические клетки приобретают средства защиты от вирусного инфицирования. В этих клетках активируются гены, продукты которых (ОАП, дцРНК-ПК и Мх) вызывают разрушение мРНК и подавляют трансляцию вирусных протеинов, тем самым защищая активированные интерфероном клетки от инфицирования. Именно этим обусловлено профилактическое применение интерферонов. Период полураспада защитных белков синтезированных под действием ИФ составляет 30-40 мин. Следовательно, после закапывания интерферона в нос противовирусная защита длится около 1,5-2 часов, что определяет кратность его применения.

**Роль киллеров в противовирусной защите**. Интерфероны увеличивают экспрессию молекул MHC класса I на всех типах клеток, что способствует презентации вирусных антигенов. Вирусные антигены в составе молекул МНС I класса экспонируются на поверхности клетки, инфицированной вирусами. Т-киллеры распознают комплекс вирусный антиген-МНС I и уничтожают презентирующие его клетки.

Известно, что некоторые внутриклеточные патогены способны блокировать экспрессию молекул МНС класса I, что приводит к нарушению презентации вирусного антигена. Обнаружением таких клеток занимаются естественные киллеры.Усиление экспрессии МНС I защищает нормальные неинфицированные клетки от естественных киллеров – чем больше молекул МНС I, тем сильнее защита от естественных киллеров.

Фибробласты и эпителиальные клетки в ответ на клеточный или метаболический стресс (при малигнизации или заражении вирусами и внутриклеточными бактериями) начинают синтезировать и экспрессировать на своей поверхности особые стресс-ассоциированные молекулы **–** MICA и MICB, являющиеся лигандами для активирующего киллинг рецептора NKG2D. Рецептор NKG2D экспрессируют не только NK, но и γ:δT-клетки, а также активированные CD8 Т-клетки. Активация NKG2D рецепторов посредством молекул MIC-A и MIC-B играет большую роль в выявлении и уничтожении инфицированных клеток. Убитые киллерами, а также погибшие от повреждений, вызванных вирусами, клетки элиминируются макрофагами.

### Минорные субпопуляции T- и В-лимфоцитов

В организме человека имеются минорные субпопуляции T- и В-лимфоцитов (innate-like T-lymphocytes и B-lymphocytes), которые действуют как клетки врожденной иммунной системы.

**γ:δ T-лимфоциты**. Большинство Т-лимфоцитов представлено клетками адаптивного иммунного ответа, так называемыми α:β Т-лимфоцитами, *γ:δ T-клетки* являются минорной субпопуляцией Т-лимфоцитов и относятся к врожденной иммунной системе. У γ:δ T-лимфоцитов имеется ряд отличий от α:β Т-клеток. Так, Т-лимфоциты минорной субпопуляции, как правило, находятся в эпителии. Примерно на 20 обычных эпителиоцитов приходится одна γ:δ T-клетка. Эти лимфоциты имеют очень ограниченный репертуар антигенспецифичных рецепторов и, как правило, распознают антиген непосредственно, а не в комплексе с молекулами MHC. Антигенами, активирующими γ:δ T-лимфоциты, являются молекулы, экспрессируемые клетками в ответ на стресс (белки теплового шока, молекулы MHC класса Ib, неортодоксальные нуклеотиды и фосфолипиды). Основной задачей γ:δ T-лимфоцитов является выявление в своем окружении и уничтожение инфицированных или поврежденных клеток, экспрессирующих стресс-ассоциированные молекулы.

**В1-лимфоциты**. К другой группе лимфоцитов, имеющих ограниченный репертуар антигенраспознающих рецепторов, относят В1-лимфоциты. Эти клетки составляют только около 5% всех В-клеток. В отличие от В2-клеток В1-лимфоциты имеют фенотип CD5+. Преобладающей популяцией В-клеток в организме являются В2-лимфоциты, которые связаны с адаптивным иммунитетом.

В1-лимфоциты образуются в костном мозге, но на ранних этапах постнатального периода мигрируют в серозные полости, где сохраняют способность к самостоятельному возобновлению популяции. Они не нуждаются в «помощи» T хелперов и могут продуцировать антитела (но только IgM) очень быстро, буквально через сутки после встречи с инфекцией. После связывания BCR с антигеном В1-лимфоциты активируются, превращаются в плазматические клетки и начинают синтезировать IgM (в слизистой кишечника – IgA). Если паратопы IgG очень точно совпадают по форме и пространственному расположению электрических зарядов с соответствующими эпитопами (трехмерными структурами молекул на поверхности антигенов) и тем самым обеспечивают высокую силу связывания, то антигенсвязывающая поверхность IgM относительно «упрощена», и благодаря этому может связывать различные более или менее подходящие по конфигурации эпитопы. Таким образом, у иммуноглобулинов класса М за счет более низкой афинности достигается более низкая специфичность, и тем самым расширяется спектр целевых антигенов. Это обеспечивает универсальность ответа. Кроме того, низкая афинность IgM за счет пентамерной структуры компенсируется высокой авидностью. IgM является самым сильным среди всех иммуноглобулинов активатором комплемента по классическому пути, что способствует быстрому развитию воспаления и существенно повышает эффективность фагоцитоза проникших микроорганизмов. Поскольку число В1-клеток ограничено, общее количество вновь синтезированного IgM невелико, однако локально в очаге воспаления, уже в первые сутки после попадания бактерий в слизистую оболочку, создается достаточно высокая его концентрация, необходимая для сдерживания инфекции в начале заболевания.

## Дополнительная информация

### Значение паттерн распознающих рецепторов

У морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus* в геноме имеется 222 различных гена TLRs, 200 генов NLRs, больше 200 генов рецепторов-мусорщиков. Это позволяет ему распознавать очень широкий спектр патогенов. Вместе с тем морские ежи не способны синтезировать антитела и используют для защиты только механизмы врожденного иммунитета. С появлением в процессе эволюции антигенспецифичных рецепторов и развитием более совершенного адаптивного иммунного ответа потребность в таком количестве PRRs отпала, «ненужные» рецепторы со временем были утрачены, а остались только наиболее «важные».

Значение тех или иных рецепторов особенно хорошо иллюстрируют случаи, когда этот рецептор отсутствует или, наоборот, проявляет избыточную активность вследствие полиморфизма генов его кодирующих.

Мутации в гене TLR-3, приводящие к потере функции рецептора, способствуют развитию *герпетического энцефалита*.

Мутации, приводящие к утрате способности синтезировать TLR-4 не совместимы с жизнью. Но экспериментально установлено, что мыши лишенные TLR-4 устойчивы к липополисахарид (ЛПС) индуцированному *септическому шоку*, но очень чувствительны к ЛПС-содержащим грамотрицательным бактериям, например к *Salmonella typhimurium.*

Мутации, вызывающие нарушение функции NOD2, приводят к потере способности клеток иммунной системы реагировать на мурамил дипептид бактериальной клеточной стенки, что проявляется уменьшением продукции дефензинов и других антибактериальных пептидов, в результате ослабевает барьерная функция кишечного эпителия и развивается *болезнь Крона*.

Активирующие функцию NOD2 мутации ассоциированы с *синдром Blau*, который характеризуется спонтанным воспалением суставов, глаз и кожи. В результате таких мутаций рецептор генерирует сигнальный каскад в отсутствие лиганда, приводя к воспалению в отсутствие патогенов.

*Подагра* вызывается кристаллами уратов, депонированными в хрящевых тканях суставов. Теперь известно, что ураты активируют рецепторы NALP3, которые в свою очередь индуцируют выброс провоспалительных цитокинов, вызывающих проявления подагры.

Синдром наследственной периодической болезни, клинически проявляющийся беспричинными повышениями температуры тела *(семейный холодовой аутовоспалительный синдром familial cold inflammatory syndrome и синдром Muckle-Wells),* связан с активирующей мутацией в NALP3. Макрофаги пациентов с этими состояниями в результате конституционной активации NFκβ спонтанно продуцируют ИЛ-1β и ФНО-α.

### Пресепсин

Определение молекул CD14 имеет важное значение в диагностике сепсиса. В настоящее время считается, что одним из наиболее точных маркеров сепсиса является пресепсин. Пресепсин представляет собой не связанную с мембраной молекулу CD14, выделяемую в циркуляцию фагоцитами в результате фагоцитоза. Когда макрофаг связывает бактериальный липополисахарид, происходит активация TLR-4, связанная с ним молекула CD14 теряет свою трансмембранную часть, отсоединяется от клетки и становится свободной, растворимой. Однако, в эксперименте было показано, что введение животным только свободного липополисахарида не вызывает повышение пресепсина. Оказалось, что пресепсин это не целая, а часть молекулы CD14. Небольшой фрагмент молекула CD14 утрачивает в результате действия особого фермента – катепсина, находящегося в фаголизосоме. Липополисахарид, в отсутствие самой бактерии, не вызывают активацию фагоцитоза, а значит фаголизосома, содержащая катепсин, не формируется, и пресепсин не образуется. В случае проникновения бактерий (в том числе Гр+) образование пресепсина увеличивается в десятки и даже сотни раз, причем происходит это очень быстро, буквально в течение первых суток от начала заболевания и, по крайней мере, на неделю раньше, чем значимо повышается концентрация другого маркера септического процесса – прокальцитонина. Пресепсин может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным ранним маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику.

### Цитокины

Цитокины – разнообразные белки, участвующие в межклеточной передаче сигналов в ходе иммунного ответа. Можно выделить 3 относительно автономные группы клеток – продуцентов цитокинов: моноциты/макрофаги, синтезирующие цитокины, участвующие в реакциях врожденного иммунитета; лимфоциты, цитокины которых обеспечивают развитие антигенспецифической составляющей иммунного ответа (адаптивный иммунитет); стромальные соединительнотканные клетки, которые вырабатывают цитокины, влияющие, преимущественно, на клеточную пролиферацию (гранулоцитарнрный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ, гранулоцитарнрно-моноцитарный колониестимулирующий фактор – Г-М-КСФ, моноцитарный колониестимулирующий фактор – М-КСФ; ИФ-β, трансформирующий фактор роста – ТФРβ, ИЛ-6, 7, 8, 11), Синтез цитокинов стромальными клетками стимулируют бактериальные продукты, это может приводить к формированию экстрамедуллярных очагов кроветворения.

**ИЛ-1β.** Провоспалительный цитокин. Стимулируя выработку циклооксигеназы-2, повышает образование простагландина PgE и вызывает повышение температуры. Стимулирует выработку катехоламинов и глюкокортикостероидов, что проявляется сосудистыми реакциями. Вызывает выброс клеток из костномозгового депо. Стимулирует продукцию ИЛ-6. Локально, активирует сосудистый эндотелий и лимфоциты, увеличивает доступ эффекторных клеток в место инфицирования, стимулирует апоптоз клеток, может вызвать деструкцию ткани.

**ФНО-α.** Провоспалительный цитокин. Стимулируя выработку циклооксигеназы-2, повышает образование простагландина PgE и вызывает повышение температуры. Подавляет аппетит, нарушает процессы всасывания в кишечнике. Вызывает вазодилятацию. Активирует сосудистый эндотелий и увеличивает сосудистую проницаемость, что ведет к увеличению поступления IgG, комплемента и клеток в ткани, увеличивает дренаж тканевой жидкости и лимфы в лимфатические узлы. Повышает свертываемость крови в сосудах в очаге воспаления, что препятствует распространению инфекции. Стимулирует пролиферацию фибробластов – способствует заживлению поврежденных тканей. Стимулирует миграцию дендритных клеток из периферических тканей в лимфатические узлы, где они созревают и превращаются из фагоцитирующих клеток в антигенпрезентирующие.

**ИЛ-6.** Провоспалительный цитокин. Стимулируя выработку циклооксигеназы-2, повышает образование простагландина PgE и вызывает повышение температуры. Индуцирует продукцию БОФ печенью при попадании в системный кровоток. Мощный активатор лимфоцитов и стимулятор продукции антител. Индуцирует продукцию БОФ макрофагами, эпителием и фибробластами локально в месте инфекции

**ИЛ-8 (хемокин CXCL8)**. Хемоаттрактант – стимулирует выход нейтрофилов, базофилов и T клеток из сосудистого русла в очаг инфекции. Активирует нейтрофилы и вызывает их дегрануляцию. Стимулируя ангиогенез, играет роль в процессах репарации.

**ИЛ-12**. Большинство эффектов ИЛ-12 связано с адаптивным иммунитетом. В рамках врожденного иммунного ответа активирует ЕK, стимулируя выработку ими большого количества ИФ-γ. Индуцирует дифференциацию наивных CD4 T-клеток в T-хелперы 1 типа.

### Строения клеточной стенки бактерий

По типу строения клеточной стенкибактерии делятся на 4 группы: Гр+ бактерии, Гр- бактерии, микобактерии и спирохеты.

Микробы всех типов обладают цитоплазматической мембраной и пептидогликановой клеточной стенкой. Грамотрицательные бактерии, кроме того имеют наружную мембрану, внешний слой которой содержит липополисахарид. Некоторые бактерии несут на своей поверхности фимбрии или жгутики, многие покрыты защитной капсулой – эти поверхностные структуры могут препятствовать фагоцитозу или действию комплемента, но они же являются мишенью для антител. Антитела к антигенам фимбрий, некоторым капсульным антигенам и липотейхоевым кислотам блокируют прикрепление бактерий к плазматической мембране клеток хозяина. Активированный антителами комплемент разрушает наружную мембрану Гр- бактерий. Антитела непосредственно блокируют белки бактериальной поверхности, ответственные за поглощение питательных веществ из внешней среды. Антитела к М-белкам и капсульным антигенам бактерий опсонизируют бактериальные клетки для фагоцитоза, осуществляемого при участии Fc- и С3-рецепторов фагоцитов.

# Глава 4. Адаптивный иммунитет

Антигенные свойства бактерий и вирусов, с которыми мы взаимодействуем, постоянно изменяются благодаря мутациям. Тем не менее, на эти новые, ранее не существовавшие антигены, тут же начинает формироваться иммунный ответ. Очевидно, что природа не могла изначально предусмотреть ответ на все возможные варианты антигенов и заложить в геном такое разнообразие кодов антигенсвязывающих участков Т- и В- клеточных рецепторов, поскольку количество структурных генов, кодирующих белки нашего организма ограничено, их всего около 40 тысяч. Тем не менее, в организме человека существует механизм подстройки специфичности иммунного ответа к изменчивости антигенных свойств. Понимание этого механизма позволяет увидеть логику в строении иммунной системы и взаимодействии ее клеток, а также дает возможность объяснить причины возникновения аутоиммунных заболеваний.

Как для В-лимфоцита, так и для Т-лимфоцита структурой определяющей специфичность клетки является рецептор, распознающий антиген, расположенный на клеточной поверхности. Клеточный рецептор В-лимфоцитов обозначается BCR (от англ. B-cell receptor), Т-лимфоцитов – ТСR (от англ. T-cell receptor).

## Формирование BCR и селекция В-лимфоцитов

У человека дифференцировка В-лимфоцитов осуществляется в костном мозге. Основным этапом в процессе формирования В-лимфоцитов является перестройка зародышевых генов в «зрелые», кодирующие специфичный для каждого В-лимфоцита В-клеточный рецептор.

### Строение BCR.

Мембранный рецептор В-лимфоцитов по своей природе является иммуноглобулином (Ig). Главная его функция это распознавание и связывание соответствующего антигена, что в конечном итоге приводит к активации В-лимфоцита и продукции им иммуноглобулинов такой же специфичности. Зрелые наивные В-клетки экспрессируют на своей поверхности IgM и IgD. Смена класса рецептора с IgM на IgG, IgE или IgA происходит после встречи с антигеном в процессе иммунного ответа. Свободные иммуноглобулины, секретируемые плазматическими клетками, называют антителами.

Молекула иммуноглобулина имеет Y-образную форму и состоит из двух идентичных легких (L) и двух идентичных тяжелых (H) цепей, связанных между собой дисульфидными связями. Каждая цепь в свою очередь состоит из достаточно автономных участков – V и C доменов. V-домены обладают очень высокой вариабельностью. Комбинация V-доменов одной L цепи и одной H цепи формируют антигенсвязывающий участок (Fab – от англ. antigen-binding fragment – антигенсвязывающий фрагмент). Поскольку молекула иммуноглобулина состоит из двух идентичных легких и двух тяжелых цепей, то в каждой молекуле будет по два одинаковых антигенсвязывающих участка, которые формируют верхнюю часть иммуноглобулина – V-регион (от англ. variable-region),характеризующийся высокой вариабельностью и отвечает за связывание антигена.

C-домены (3-4 в тяжелой цепи и только 1 домен – в легкой) имеют относительно постоянные аминокислотные последовательности и называются константными – Fc фрагмент (от англ. constant fragment – постоянный фрагмент). С-домены расположены в основании молекулы иммуноглобулина – С-регионе (от англ. constant-region), который выполняет эффекторную функцию при реализации иммунного ответа. Посредством С-доменов происходит связывание Ig со специализированными тканевыми рецепторами (FcRs) на мембранах эффекторных клеток, либо с эффекторными молекулами (например, компонентами комплемента). В-клеточный рецептор, являющийся иммуноглобулином, связан с мембраной В-лимфоцита и не выполняет эффекторной функции, поскольку его С-регион погружен в мембрану клетки.

Существует 5 основных изотипов H цепей (μ, δ, γ, ε, α) и 2 изотипа L-цепей (κ и λ). В зависимости от изотипа тяжелых цепей, представленных в молекуле иммуноглобулина, выделяют 5 основных вариантов С-регионов и, соответственно, 5 классов иммуноглобулинов. Греческие буквы изотипов H цепей μ, δ, γ, ε, α соответствуют латинским буквам, которыми обозначают класс иммуноглобулина – IgM, IgD, IgG, IgE и IgA. С-регионы этих классов иммуноглобулинов обеспечивают активацию разных эффекторных механизмов. L- цепи в иммуноглобулине, представляемые κ или λ изотипами, не влияют на функциональные особенности разных классов антител.

### Формирование гена BCR.

Чтобы раскрыть природу разнообразия антигенраспознающих структур следует обратить внимание на особенности генетической детерминации этих молекул. В формировании легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов участвуют кластеры генов, которые расположенные на разных хромосомах (2, 22, 14) и носят название V, D, J, C. Легкие цепи кодируют V, J, C гены, тяжелые цепи – гены V, D, J, C. Вариабельную, антигенсвязывающую часть рецептора кодируют гены V, D, J. Ген С кодирует константную часть рецептора, изменчивость, которой существенно меньше. Каждый из генов V, D, J, C, кодирующих легкие и тяжелые цепи B-клеточного рецептора, имеет по несколько аллельных вариантов (таблица 7), поэтому один и тот же участок рецептора может быть закодирован разными аллелями, незначительно различающимися по последовательности нуклеотидов.

В процессе созревания про-В-лимфоцита из каждого кластера генов случайным образом выбирается только один аллельный вариант, а затем выбранные аллели последовательно «сшиваются». Этот механизм, при представленном в таблице полиморфизме, обеспечивает формирование всего 106 вариантов BCR. Ген TCR формируется подобным образом, но количество возможных сочетаний V, D, J, C генов при этом несколько больше – 6\*106.

Таблица 7 – Количество аллельных вариантов генов в кластерах, кодирующих легкие и тяжелые цепи иммуноглобулинов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Кластеры генов** | **Легкие цепи** | | **Тяжелая цепь** |
| κ | λ | Н |
| V (Variable) | 34-38 | 29-33 | 38-46 |
| D (Diversity) | 0 | 0 | 23 |
| J (Joining) | 5 | 4-5 | 6 |
| C (Constant) | 1 | 4-5 | 9 |

Однако даже такое количество вариантов рецепторов не в состоянии обеспечить ответ на все разнообразие антигенов, нас окружающих. Поэтому существует еще один механизм, значительно увеличивающий количество возможных вариантов рецепторов: из вновь сформированного гена BCR в случайно выбранном месте удаляется небольшой участок. В результате этого процесса происходит сдвиг рамки считывания. Как известно, рецептор это белок, представляющий собой определенную последовательность аминокислот, которую в ДНК кодирует соответствующая последовательность нуклеотидов. Три последовательно расположенных нуклеотида (триплет) кодируют одну аминокислоту, и выпадение даже одного из нуклеотидов в первой тройке приведет к полному изменению последовательности нуклеотидов в каждом последующем триплете. Таким образом, случайное удаление оснований приводит к сдвигу рамки считывания, при этом образуются уже совершенно иные комбинации нуклеотидов в триплетах, и, значит, будут кодироваться совершенно другие аминокислоты. После того, как произошла случайная вырезка, ген, кодирующий BCR, больше не меняется до достижения В-лимфоцитом зрелости. В результате сдвига рамки считывания возможное разнообразие рецепторов иммуноглобулинов значительно увеличивается и достигает 5\*1013.Это огромное количество, которое теоретически может обеспечить взаимодействие с любым антигеном. Описанные механизмы позволяют обеспечить универсальность иммунного ответа. Следует также обратить внимание на то, что процесс формирования рецепторов лимфоцитов идет абсолютно случайным образом и не зависит от того с какими антигенами встречалась иммунная система.

Поскольку генетический код антигенраспознающих рецепторов формируется по воле случая, а возможное количество их вариантов огромно, логично предположить, что эти рецепторы будут проявлять специфичность:

* к экзогенным антигенам, например, инфекционным – лимфоцитам с такими рецепторами с большой вероятностью найдется полезное применение;
* к эндогенным антигенам – а это значит, что появятся потенциальные родоначальники аутореактивных клонов клеток, способных вызвать аутоиммунное заболевание;
* возможен также вариант, когда в природе не существует лигандов к вновь сформированному рецептору. В результате пролиферации лимфоцитов с такими рецепторами будут образовываться клоны «бесполезных» клеток;
* и, наконец, в результате случайности могут сформироваться дефектные рецепторы, неспособные взаимодействовать с антигенами. Лимфоциты, с такими рецепторами также будут пополнять клоны бесполезных клеток.

### Селекция В-лимфоцитов

Таким образом, формирующиеся случайным образом рецепторы смогут связывать не только чужеродные антигены, но и антигены собственных тканей организма и это является первопричиной аутоиммунных заболеваний. Можно сказать, что аутоиммунные заболевания являются своего рода «расплатой» за универсальность иммунного ответа, которую дарит случайность. Однако в организме человека существует специальный защитный механизм, способствующий удалению как аутореактивных, так и «бесполезных» клонов лимфоцитов. Этот механизм называется селекция. Осуществляется селекция лимфоцитов в два этапа:

* центральная селекция – происходит в костном мозге (у В-лимфоцитов) и тимусе (у Т-лимфоцитов).
* периферическая селекция – начинается после того как лимфоциты покидают центральные органы иммунной системы.

**Центральная селекция В-клеток**. Предшественники В-лимфоцитов образуются в костном мозге из гемопоэтической стволовой клетки. Здесь пре-В-лимфоциты формируют свой антигенраспознающий рецептор (IgM), экспрессируют его на поверхности и становятся незрелыми В-лимфоцитами. Далее в процессе созревания эти клетки тестируются на способность реагировать с собственными антигенами, т.е. на аутореактивность. Микроокружение костного мозга, стромальные клетки, плотно контактирующие с развивающимися лимфоцитами, создают условия и обеспечивают сигналы для созревания В-лимфоцитов. Так, незрелые В-лимфоциты, слабо взаимодействующие с какими-либо антигенами на стромальных или других клетках костного мозга, а также лимфоциты вообще не провзаимодействовавшие с антигенами микроокружения костного мозга, продолжают процесс созревания и покидают костный мозг. Если же вновь образованный рецептор незрелого В-лимфоцита сильно провзаимодействует с собственными антигенами, представленными микроокружением костного мозга, то клетка с таким рецептором прекращает процесс созревания и погибает. Таким способом удаляются явно аутореактивные В-лимфоциты. Однако центральная селекция не идеальна, и некоторые аутореактивные клоны В-лимфоцитов все-таки могут выходить из костного мозга и попадать на периферию. Следующий этап селекции идет на периферии.

**Периферическая селекция В-лимфоцитов.** Наивный В-лимфоцит, несущий на своей поверхности IgM и IgD (функция последнего не совсем понятна), попадает в кровоток, а оттуда через эндотелий поскапиллярных венул в периферические лимфоидные органы, в частности в лимфатические узлы. Такое направление движения обусловлено тем, что наивный В-лимфоцит экспрессирует специальные рецепторы к молекулам адгезии эндотелия сосудов лимфатических органов (этапы экстравазации и необходимые для этого молекулы адгезии описаны в разделе «Защитная система слизистых оболочек и кожи»). Таким образом, наивная В-клетка из кровотока может попасть только в MALT или лимфатический узел, в котором находятся скопления дендритных клеток и макрофагов, мигрирующих сюда из слизистых оболочек и тканей после фагоцитоза патогенов, проникших в организм. Основной функцией ДК и МФ в лимфатическом узле является презентация ранее фагоцитированных антигенов лимфоцитам. Длительность жизни наивного В-лимфоцита 4-6 дней – в течение этого времени клетки рециркулируют из лимфы в кровь и опять в лимфоидные органы пока не встретят специфичный к своим рецепторам антиген. После встречи с антигеном лимфоцит прекращает рециркуляцию, получает сигнал к пролиферации и дифференцировке и одновременно утрачивает возможность входить в лимфатический узел через высокий эндотелий, поскольку изменяются экспрессируемые им рецепторы. Наивный В-лимфоцит, не нашедший свой антиген за отведенный период, погибает, поскольку, с большой вероятностью, он «бесполезный» или аутореактивный. Другой защитный механизм срабатывает, если наивный В-лимфоцит встречает свой антиген в кровотоке, с определенной вероятностью эта клетка аутореактивная. Однако любой наивный В-лимфоцит после встречи с антигеном утрачивает способность войти в лимфатический узел, а без контакта с дендритной клеткой, которая находится в лимфатическом узле, он погибает. Таким способом устраняются из циркуляции аутореактивные и «бесполезные» В-лимфоциты.

Тем не менее, в нашем организме все-таки остаются аутореактивные В-лимфоциты. Это легко доказать, если определить у любого из нас титр аутоантител, например, к тиреоглобулину или тиропероксидазе, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор и др. Но эти аутоантитела присутствуют лишь в небольшом титре. Это связано с тем, что для эффективной продукции антител необходимы Т-хелперы, однако Т-лимфоциты также проходят селекцию, но более жесткую, чем В-лимфоциты.

## Формирование TCR и селекция Т-лимфоцитов

Т-клеточный рецептор имеет некоторые отличия от В-клеточного рецептора. TCR имеет только один антиген связывающий участок, у BCR их два, и существует TCR только в мембраносвязанной форме, в то время как BCR может быть представлен и в секреторной форме (антитело). Механизм распознавания антигенов также отличен. BCR может распознавать интактный антиген напрямую, в то время как TCR распознает антиген презентированный в комплексе с молекулами МНС.

Тем не менее, в целом, В-клеточный и Т-клеточный рецепторы имеют очень схожую структуру. Т-клеточный рецептор состоит из 2 цепей, которые называются α и β, и связаны между собой дисульфидными связями. Так же, как и BCR, антигенраспознающий рецептор α:β Т-клеток имеет 2 основные части – V-регион и C-регион.V-регион T-клеточного рецептора по своей структуре очень похож на Fab-фрагмент В-клеточного рецептора. Очень небольшое количество Т-клеток имеют γ:δ Т-клеточный рецептор. Функции γ:δ Т-клеток (CD3+CD4-CD8-) отличны от функций α:β Т-лимфоцитов и подробно описаны в главе «Врожденный иммунитет».

α-цепь TCR кодируется так же, как легкая цепь BCR кластерами генов V, J и С. β-цепь TCR – кластерами генов V, J, D и С. Механизм формирования зрелого гена Т-клеточного рецептора схож с механизмом формирования BCR (случайный выбор вариантов генов, их реанжировка и сдвиг рамки считывания). Однако, в связи с большим количеством аллелей J-генов, количество возможных вариантов TCR составляет 1018.

### Селекция Т-лимфоцитов

После того как Т-клеточный рецептор сформирован начинается селекция Т-лимфоцитов с целью удаления аутореактивных и «бесполезных» клонов. Селекция Т-клеток, как и В-лимфоцитов, подразделяется на центральную и периферическую.

**Центральная селекция Т-лимфоцитов.** Предшественники Т-лимфоцитов, как и В-лимфоцитов, образуются в костном мозге, но для завершения их развития микроокружение костного мозга не является достаточным. Созревание Т-клеток осуществляются в тимусе, что и определило их название – Т-лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты).

Предшественник Т-клеток (проТ-лимфоцит) покидает костный мозг и мигрирует в подкапсульную зону тимуса. ПроТ-лимфоцит не имеет на своей поверхности молекул, являющихся маркерами зрелых Т-лимфоцитов – CD4, CD8, а также Т-рецепторного комплекса (ТCR-CD3), включающего в себя сигнальную молекулу CD3 и непосредственно Т-клеточный рецептор. В подкапсульной зоне тимуса под влиянием микроокружения, цитокинов и гормонов тимуса начинает формироваться ген Т-клеточного рецептора. Экспрессия TCR знаменует превращение проТ-лимфоцита в незрелый Т-лимфоцит (преТ-лимфоцит) с фенотипом ТCR-CD3+CD4+CD8+, т.е. клетку, которая экспрессирует на своей поверхности комплекс ТCR-CD3 и молекулы CD4 и CD8. Созревание преТ-лимфоцитов происходит в процессе их продвижения из кортикальной зоны тимуса в медуллярную. Кортикальная строма представлена преимущественно эпителиальными клетками с длинными ветвистыми отростками, экспрессирующими на своей поверхности в большом количестве MHC I и II классов. Макрофагов и дендритных клеток в строме кортикального слоя немного. Мигрирующие через корковую зону преТ-лимфоциты движутся через густые сплетения отростков эпителиальных клеток, при этом постоянно контактируют своими TCR с молекулами МНС I и II классов. Поскольку изначально преТ-лимфоцит экспрессирует на своей поверхности и молекулу СD4 и молекулу СD8, он может взаимодействовать как с МНС класса I, так и класса II. Считается, что окончательный фенотип лимфоцита будет зависеть от того, с какой из молекул МНС впервые связался его TCR: если с МНС класса II, то экспрессия молекул СD8 прекращается и клетка приобретает фенотип СD4+, если с молекулой МНС класса I, то Т-лимфоцит становится СD8+ клеткой.

Если TCR пре-Т-лимфоцита оказался неспособен провзаимодействовать с молекулами МНС класса I или МНС класса II – значит, такая клетка не сможет выполнять функции лимфоцита, и она погибает. Этот процесс носит название *положительная селекция*.

В медуллярной зоне тимуса начинается *отрицательная селекция* CD4+Т-лимфоцитов. Здесь преобладающим типом стромальных клеток являются дендритные клетки, в меньшем количестве встречаются специализированные медуллярные эпителиоциты, еще реже – макрофаги. На дендритных и эпителиальных клетках тимуса презентированы собственные антигены организма. Известно, что каждая клетка содержит все структурные гены и, теоретически, может синтезировать абсолютно любой белок нашего организма. Механизм премирования тимических антигенпрезентирующих клеток аутоантигенами до конца неясен. Существует специальный белок – продукт гена AIRE (от Autoimmunity regulator), содержащий домены, предназначенные для взаимодействия с ДНК. Этот белок может активировать в антигенпрезентирующих клетках медуллярной зоны тимуса гены различных собственных белков и индуцировать их синтез. Вследствие этого, дендритные клетки способны в комплексе с молекулами МНС I и II классов презентировать практически все собственные белки организма. Исключением являются только аутоантигены, локализованные в антигенпривилегированных органах. К таким органам относятся щитовидная железа, семенники, внутренние среды глаза, а также частично центральная нервная система.

Лимфоциты, продвигаясь между отростками дендритных и эпителиальных клеток, взаимодействуют своими TCR с комплексами аутоантиген-МНС. Лимфоцит, TCR которого распознал антиген, является потенциально аутореактивным. CD8+клетка в этом случае подвергается апоптозу, CD4+лимфоцит превращается в регуляторную Т-клетку (Тreg). Эти клетки наряду с молекулами CD4 экспрессируют на своей поверхности большое количество молекул CD25 и транскрипционный фактор FoxP3 (от англ. forkhead-family transcription factor). Процесс элиминации потенциально аутореактивных клеток в тимусе носит название *отрицательная селекция*.

Лимфоциты, TCR которых провзаимодействовали с молекулами МНС, но не распознали аутоантигены, пролиферируют в медуллярной зоне тимуса, в результате чего образуются первичные клоны СD4+ и СD8+ клеток. Клон – потомство одной клетки. Из одного Т-лимфоцита, прошедшего тимическую селекцию формируется клон размером 10-20 тысяч клеток. Ген TCR, формирующийся в результате реаранжировки «зародышевых» генов и сдвига рамки считывания, закрепляется и больше не изменяется, и все клетки клона имеют идентичные TCR. Эти вновь образовавшиеся клетки, еще не контактировавшие с антигеном за пределом тимуса, носят название наивные (virgin) Т-лимфоциты.

**Периферическая селекция Т-клеток.** Дальнейшая судьба наивных Т-лимфоцитов зависит от того найдут ли они свой антиген или нет. Встретить свой антиген наивные Т-лимфоциты могут в периферических лимфоидных органах (лимфатических узлах, селезенке или лимфоидной ткани ассоциированной со слизистыми) куда они, как и В-лимфоциты, попадают из кровотока, благодаря экспрессии на их поверхности соответствующих молекул адгезии. Из лимфоидной ткани по выносящим лимфатическим протокам клетки попадают обратно в кровь и все повторяется. За сутки каждый лимфоцит может пройти несколько таких циклов рециркуляции. Если за 4-7 дней TCR наивного лимфоцита не провзаимодействует с антигеном – запустится процесс апоптоза и «бесполезный лимфоцит» погибнет. Если наивный Т-лимфоцит распознал антиген, он становится нулевым Т-лимфоцитом, похожим по фенотипу на наивный, и отличающийся от последнего только продолжительностью жизни (нулевые клетки живут более 1 года).

В целом система периферической селекции позволяет эффективно избавляться от «бесполезных» лимфоцитов, но дает сбой у детей раннего возраста. Её несостоятельность наглядно демонстрируют особенности картины периферической крови у детей первых лет жизни (возрастная динамика содержания нейтрофилов и лимфоцитов, их «перекресты» в лейкоцитарной формуле). Очевидно, что недавно родившийся ребенок еще не контактировал почти ни с какими патогенами, а значит его дендритные клетки практически не презентируют антигены, следовательно, большинство наивных Т- и В-лимфоцитов у них погибают, так и не встретив свой антиген. Гибель лимфоцитов стимулирует их продукцию. Поэтому у детей раннего возраста абсолютное количество лимфоцитов в 4-5 раз больше, чем у взрослых, но в большинстве своем это наивные лимфоциты и адаптивный иммунитет в таком возрасте работает плохо. Более подробно это описано в разделе «Формирование иммунной системы в процессе онтогенеза».

## Адаптивный ответ при внеклеточных инфекциях

Все события ранней противоинфекционной защиты (врожденного иммунитета) осуществляются локально, в месте проникновения инфекции на протяжении первых 3-5суток от момента инфицирования. Мобилизация средств обороны врожденного иммунного ответа позволяет контролировать распространение патогенов и обеспечивает сдерживание инфекции. Механизмы врожденного иммунитета всегда реализуются строго по одному сценарию. Ответ не зависит от того встречался ли ранее организм с данной инфекцией – участники процесса всегда работают совершенно одинаково и борьба с внедрившимся инфекционным агентом начинается немедленно путем активации комплемента, распознавания общих для многих патогенов молекулярных паттернов с помощью специальных рецепторов врожденной иммунной системы, и инициализации воспалительных реакций.

Параллельно с активацией врожденного иммунитета запускаются механизмы специфической иммунной защиты, представляющие следующую линию обороны от внедрения внешних агентов – *адаптивный иммунный ответ*. Адаптивный (приобретенный) иммунитет отличается от врожденного иммунного ответа выраженной антигенспецифичностью гуморальных и клеточных факторов, временем, необходимым для развития ответа, интенсивностью проявлений, а также формированием иммунной памяти, обеспечивающей эффективную защиту в случае реинфекции.

Основными участниками адаптивного иммунного ответа являются Т- и В-лимфоциты. Т-клетки обеспечивают развитие клеточного компонента, а В-лимфоциты – специфического гуморального компонента приобретенного иммунного ответа. Дендритные клетки и макрофаги являются своего рода связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунным ответом.

### Пути миграции антигенпрезентирующих клеток. Презентация антигена

Адаптивный иммунный ответ инициируется в периферических лимфоидных органах – лимфатических узлах, селезенке и лимфоидной ткани ассоциированной со слизистыми. Именно вторичные лимфоидные органы являются местом, где «коллекционируются» антигены, проникающие в организм. Патогены, проникшие в результате повреждений кожных покровов, фагоцитируются и процессируются дендритными клетками и макрофагами, так называемыми антигенпрезентирующими клетками (АПК), а затем их антигены с АПК попадают в региональные лимфатические узлы. Антигены патогенов, инфицирующих слизистые оболочки, точно также с помощью АПК доставляются в мукозальную лимфоидную ткань, такую как Пейеровы бляшки, миндалины и другие лимфоидные фолликулы *Lamina propria*. Антигены, появляющиеся в кровотоке, улавливаются АПК селезенки. Механизмы развития иммунного ответа в лимфатических узлах и селезенке в целом не отличаются. Аналогичные процессы происходят в мукозальной лимфоидной ткани, но с некоторыми особенностями, касающимися миграции эффекторных клеток (см. раздел «Защитная система слизистых оболочек и кожи»). Профессионально презентируют антигены Т-лимфоцитам три вида клеток – дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты (здесь и далее в этой главе речь идет о В2-лимфоцитах). Особенности разных АПК приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Особенности антигенпрезентирующих клеток

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Дендритная клетка** | **Макрофаг** | **В2-лимфоцит** |
| **Захват антигена** | Макропиноцитоз и фагоцитоз | Макропиноцитоз и фагоцитоз | Связывание BCR |
| **Экспрессия MHC** | Низкая на незрелых, высокая на зрелых клетках (в лимфоидной ткани) | Индуцируется бактериями и цитокинами  (от – до +++) | Высокая, усиливается при активации  (от +++ до ++++) |
| **Способность к костимуляции** | Высокая у зрелых клеток | Индуцибельная  (от – до +++) | Индуцибельная  (от – до +++) |
| **Локализация** | Повсеместно | Лимфоидная и соединительная ткани, полости | Лимфоидная ткань, кровь |
| **Эффект** | Премирование и активация наивных Т-клеток | Активация макрофагов | Получают помощь от T-клеток |

Макрофаги и В-лимфоциты презентируют антигены с целью получить помощь от эффекторных Т-клеток в реализации иммунного ответа. Главная цель презентации антигена дендритными клетками это активация и стимуляция дифференцировки наивных Т-клеток. Нагруженные фагоцитированными антигенами ДК мигрируют с периферии в региональные лимфатические узлы. В процессе миграции они созревают, на их поверхности значительно усиливается экспрессия костимуляторных молекул CD80/CD86 (B7.1/В7.2) и молекул МНС I и II классов, в комплексе с которыми ДК могут презентировать антигены, как бактерий, так и вирусов. Макрофаги это резидентные тканевые клетки. Главная их функция фагоцитировать погибшие клетки, а также фагоцитировать и уничтожать проникающие в организм патогены. Однако последние не редко имеют защитные механизмы и могут избегать внутриклеточный киллинг, в этом случае макрофагу для уничтожения патогенов требуется помощь хелпера. Покоящиеся макрофаги экспрессируют на своей поверхности лишь небольшое количество молекул МНС II типа и не экспрессируют молекулы CD80/CD86. Экспрессия МНС и CD80/CD86 усиливается после поглощения этими клетками патогенов. Особенностью В-лимфоцитов является то, что для презентации им требуются растворимые антигены. С помощью своих рецепторов они связывают такие антигены, интернируют комплекс антиген-BCR внутрь клетки, в везикулах комплекс процессируется, антигены связываются с молекулами МНС II класса и транспортируются на поверхность клетки. Экспрессия костимуляторных молекул CD80/CD86 на лимфоцитах изначально низкая и также индуцируется патогенами.

Мигрировавшие в лимфатические узлы АПК, располагаются в разных зонах. Дендритные клетки заселяют так называемые Т-зоны, то есть практически весь лимфатический узел за исключением фолликулов. В-лимфоциты сосредотачиваются, главным образом, в фолликулах лимфатических узлов (В-зонах). Макрофаги могут встречаться в разных зонах лимфатического узла, но наибольшее их количество сосредоточено в местах наиболее вероятной встречи с инфекцией – в подкапсульной зоне и в портальной части, куда поступает лимфа непосредственно с периферии.

### Активация Т-лимфоцитов.

Для активации наивного Т-лимфоцита, во вторичном лимфоидном органе необходимо, чтобы Т-клетка получила 3 сигнала.

* Первый сигнал наивный Т-лимфоцит получает, когда распознает своим TCR антиген, презентированный в комплексе с молекулами МНС на АПК. Этот процесс называется *премирование Т-лимфоцитов*. Наивная Т-клетка, получившая первый сигнал, активируется.
* Второй сигнал Т-клетка получает в результате взаимодействия костимулирующих молекул на АПК с их лигандами на Т-клетках. Благодаря поступлению 2-го сигнала Т-клетка становится долгоживущей. Лимфоцит, получивший 1-й сигнал, но лишенный 2-го обычно гибнет.
* Третий сигнал обеспечивают цитокины, контролирующие конечную дифференцировку Т-клеток в разные типы эффекторных клеток.

Т-лимфоцит, получивший все три сигнала, активируется, начинает дифференцироваться и пролиферировать.

В результате взаимодействия TCR наивного Т-лимфоцита со «своим» антигеном, презентированным АПК, молекула CD3, ассоциированная с TCR, передает сигнал о произошедшем взаимодействии в ядро клетки, вызывая экспрессию генов цитокинов – происходит активация Т-лимфоцита. Далее необходим дополнительный сигнал, возникающий в результате взаимодействия корецепторных молекул, экспрессируемых Т-лимфоцитами и АПК. Костимуляция не связана с распознаванием антигена, а лишь сопутствуют этому процессу, усиливая сигнал, передаваемый от TCR в ядро клетки. Основную роль в осуществлении костимуляции отводят имеющимся на всех АПК молекулам CD80/CD86, которые взаимодействуют с молекулами CD28 на Т-лимфоцитах. Менее значимые активирующие сигналы наивные Т-лимфоциты получают в результате взаимодействия других пар корецепторных молекул. Например, CD27 на наивных Т-лимфоцитах с CD70 на дендритных клетках, 4-IBB на Т-клетках с 4-IBBL на активированных АПК, QX40 и QX40L и др.

Наивные Т-лимфоциты экспрессируют низкоаффинные рецепторы к ИЛ-2, представленные двумя полипептидными цепями. Получив 1-й и 2-й сигналы, активированный наивный Т-лимфоцит не погибает, начинает секретировать ИЛ-2 и синтезировать третьею цепь, которая делает рецептор к ИЛ-2 высокоаффинным (CD25). Все CD4+ клетки на ранних стадиях дифференцировки продуцируют ИЛ-2. Связывание ИЛ-2 с собственными CD25 инициирует дифференцировку и пролиферацию активированных Т-лимфоцитов. За один день из одной Т-клетки получается 4, а за 10 дней 1000 новых клеток, несущих идентичные TCR.

Распознавание Т-клетками антигена в отсутствие костимуляции приводит не к активации, а к анергии, либо гибели в результате апоптоза. Этот механизм имеет большое значение в предотвращении развития аутоиммунных реакций. Дело в том, что клетки периферических тканей презентируют на своей поверхности в комплексе с молекулами МНС I класса собственные антигены. Дендритные клетки также могут презентировать собственные антигены в комплексе с молекулами обоих классов МНС. Однако клетки периферических тканей не экспрессируют костимулирующие молекулы, а ДК в отсутствие микробных антигенов экспрессируют их в минимальном количестве. Поэтому потенциально аутореактивные наивные Т-клетки, которые, несмотря на центральную селекцию, все-таки попадают на периферию и распознают аутоантигены из-за отсутствия костимуляции, в конечном счете, станут анергичными, погибнут или превратятся в Treg.

Второй сигнал может быть модифицирован другими костимулирующими молекулами.

* Молекула ICOS (от англ. Inducible costimulator) на Т-лимфоцитах связывается со своим лигандом ICOSL на активированных АПК и, также как и молекула СD28, может управлять пролиферацией Т-клеток. Однако ICOS в отличие от СD28 не индуцирует синтез ИЛ-2, но может активировать синтез других цитокинов, таких как ИФ-γ или ИЛ-4.
* Другая молекула, которая может связываться с СD80/86 на АПК это CTLA-4. Она имеет в 20 раз большую силу связывания с СD80/86, чем СD28. В результате взаимодействия CTLA-4 и СD80/86 происходит подавление синтеза ИЛ-2 и пролиферативной активности Т-лимфоцитов. Активированные посредством молекулы СD28 Т-лимфоциты начинают экспрессировать большое количество CTLA-4 и становятся менее чувствительными к стимуляции АПК, чем наивные Т-клетки.

Спустя 4-5 дней быстрой пролиферации индуцированной ИЛ-2, Т-клетки дифференцируются в различные *эффекторные Т-лимфоциты.*

Наивные Т-клетки, несущие на своей поверхности молекулу CD8+, дифференцируются в *CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты* (Т-киллеры). Эффекторные CD8+ клетки при активации секретируют TNFα, лимфотоксин-α (LTα), ИФ-γ, а также синтезируют и накапливают в специальных гранулах особые цитотоксические вещества (гранзимы и перфорины), высвобождаемые при контакте с вирусинфицированной клеткой презентирующей вирусные антигены в комплексе с МНС I класса. На поверхности цитотоксических Т-клеток экспрессируются эффекторные молекулы FasL, которые при взаимодействии с молекулами Fas на других клетках вызывают их апоптоз.

Наивные CD4+ Т-клетки могут дифференцироваться в несколько видов эффекторных Т-лимфоцитов: *Т-хелперы 1 типа* (TH1), *Т-хелперы 2 типа* (TH2), *Т-хелперы 17* (TH17), а также *регуляторные Т-клетки* (iTreg), и *фолликулярные хелперные Т-лимфоциты* (TFH). Тип эффекторныхCD4+ Т-лимфоцитов определяет3-й (цитокиновый) сигнал (см. таблицу 9).

Таблица 9 – Влияние 3-го сигнала на формирование разных видов эффекторных СD4+ Т-клеток

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **3-й сигнал** | TGF-β | ИЛ-6 | TGF-β, ИЛ-6, 23 | ИЛ-12, ИФ-γ | ИЛ-4 |
| **Эффекторные клетки** | **iTreg** | **TFH** | **TH17** | **TH1** | **TH2** |
| **Цитокины эффекторных клеток** | TGF-β, ИЛ-10, GM-CSF | ИЛ-21, ICOS | ИЛ-6, 17, ФНО, CXCL1 | ИФ-γ, ИЛ-2, 3, ФНОβ, LTα, GM-CSF, CXCL2 | ИЛ-4, 5, 3, 13, 10, TGF-β, GM-CSF, CCL11, 17 |
| **Другие продукты** |  |  |  | CD40L, FasL | CD40L |

Какой именно цитокиновый сигнал получит наивный Т-лимфоцит в процессе дифференцировки, зависит от конкретной ситуации.

В отсутствии инфекцииэпителиальные и дендритные клетки синтезируют в больших количествах трансформирующий фактор роста β (TGF-β,от англ. –transforming growth factor). В этих условиях наивные CD4+ Т-клетки, распознавшие свой антиген, начинают экспрессировать транскрипционный фактор FoxP3 и становятся **регуляторными Т-клетками** (iTreg), характеризующимися также высоким уровнем экспрессии молекул CD25, CTLA-4, и L-селектина (обеспечивает хоминг лимфоцитов в лимфоидные органы). Регуляторные Т-клетки (CD4+CD25+FoxP3+Treg) составляют 10-15% всех CD4+ клеток на периферии.

Таким образом, iTreg образуются, когда в окружающей среде присутствует TGF-β, но отсутствует ИЛ-6 и другие провоспалительные цитокины (ИЛ-12, ИЛ-8). Образовавшиеся регуляторные клетки сами начинают синтезировать TGF-β и ИЛ-10 – медиаторы, тормозящие все иммунные процессы, в том числе образование других видов эффекторных клеток, а также подавляющие активность макрофагов.

Если в организм проникает инфекция, макрофаги и дендритные клетки фагоцитируют патогены и начинают выделять ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α. Дендритные клетки на ранних стадиях проникновения инфекции кроме провоспалительных цитокинов продолжают секретировать TGF-β (ИЛ-12 синтезируется ими на этом этапе только в небольшом количестве). Таким образом, на дифференцирующиеся Т-клетки одновременно действуют TGF-β, и ИЛ-6 – в результате наивные Т-клетки, распознавшие антиген, начинают экспрессировать транскрипционный фактор RORγt и становятся **TH17 -лимфоцитами**. ЭффекторныеTH17 мигрируют из лимфатических узлов к месту проникновения инфекции и секретируют ИЛ-6, ИЛ-17 и некоторые другие цитокины. Под влиянием ИЛ-17 стромальные (фибробласты) и эпителиальные клетки окружающих тканей начинают синтезировать хемокины CXCL8 и CXCL2, привлекающие в воспалительный очаг нейтрофилы и моноциты, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF, который стимулирует пролиферацию гранулоцитов и моноцитов в костном мозге, а также ИЛ-6. Кроме того TH17 выделяют ИЛ-22, который вместе с ИЛ-17 действует на рецепторный аппарат клеток кишечника, легких и кожи, стимулируя синтез антимикробных пептидов, тем самым усиливая защитные факторы врожденного иммунитета.

Провоспалительные цитокины, накапливающиеся в среде, подавляют продукцию TGF-β. Под влиянием ИЛ-6 из премированных антигеном наивных Т-лимфоцитов начинают образовываться **фолликулярные Т-лимфоциты** (TFH) Образовавшиеся TFH выделяют ИЛ-21 и экспрессируют молекулы ICOS, необходимые для созревания В-клеток.

Таким образом, имеется определенная стадийность синтеза разных эффекторных Т-лимфоцитов. До момента инфицирования в организме синтезируются только регуляторные Т-лимфоциты. Когда в организм проникают патогены, сначала начинают образовываться ТH17, а потом TFH. Позднее ДК, макрофаги и некоторые другие клетки иммунной системы продуцируют цитокины, способствующие образованию либо TH1 (ИЛ-12 и ИФ-γ) либо TH2 (ИЛ-4) и одновременно подавляющие трансформацию наивных лимфоцитов в другие виды эффекторных Т-клеток.

Дифференцировку **Т-хелперов 1 типа**индуцирует ИФ-γ, важным источником которого являются натуральные киллеры и цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, а также ИЛ-12, продуцируемый в большом количестве дендритными клетками и макрофагами, актированными в результате фагоцитоза проникших патогенов. Образовавшиеся эффекторные TH1 клетки сами синтезируют большие количества ИФ-γ и LT-α, тем самым поддерживая дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в TH1.

ИЛ-4 является наиболее мощным триггером, индуцирующим дифференцировку премированных антигеном наивных клеток в **Т-хелперы 2 типа**. Источником ИЛ-4 могут быть эозинофилы, базофилы и тучные клетки, которые секретируют его в ответ активацию определенными антигенами (хитином и полисахаридами, присутствующими у грибов и гельминтов, а также у насекомых и ракообразных). В присутствии ИЛ-4 CD4+ Т-клетки дифференцируются в TH2, и уже сами начинают секретировать ИЛ-4, а также ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13.

### Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов

Регулируют дифференцировку Т-клеток не только цитокины, секретируемые дендритными клетками, макрофагами и эпителием, но также продукты самих вновь образованных эффекторных Т-лимфоцитов. Так, iTreg секретируют TGF-β и ИЛ-10, которые угнетают образование ТH1, ТH2 типа и ТH17, подавляют активность макрофагов и дендритных клеток, то есть тормозят активные иммунные ответы, «поддерживают покой», и способствуют образованию таких же регуляторных клеток.

ТH17 секретируют ИЛ-6 и ИЛ-17, способствуя образованию клеток такой же специализации, но одновременно эти цитокины подавляют синтез TGF-β, а, следовательно, и образование iTreg. ИФ-γ выделяемый TH1 и ИЛ-4 выделяемый TH2 также ингибируют синтез TH17.

ИФ-γ выделяемый TH1 и цитотоксическими СD8+ Т-лимфоцитами, а также ИЛ-12 секретируемый дендритными клетками ингибируют образование TH2 и регуляторных клеток. В свою очередь ИЛ-4 и ИЛ-10, секретируемые активированными TH2, подавляют продукцию ИЛ-12 дендритными клетками, а значит и образование TH1 лимфоцитов.

Таким образом, образующаяся в определенных условиях фракция эффекторных клеток выделяет цитокины, которые подавляют образование других фракций Т-клеток, но поддерживают синтез клеток своего вида.

### Функции эффекторных Т-лимфоцитов

Эффекторные функции Т-лимфоцитов определяют секретируемые ими цитокины и экспрессируемые на их поверхности молекулы.

**Регуляторные Т-клетки.** Treg лимфоциты подавляют активность всех видов Т-клеток, тем самым ограничивают иммунный ответ и помогают предотвратить развитие аутоиммунных реакций. В ходе иммунного ответа на инфекцию в норме произойдет элиминация патогенов, это приведет к прекращению секреции провоспалительных цитокинов иммунными клетками. В условиях отсутствия в среде провоспалительных сигналов, эпителий возобновит синтез TGF-β и активируется образование iTreg. Эти клетки участвуют в поддержании толерантности к собственным антигенам. Дендритные клетки постоянно фагоцитируют, а чаще захватывают путем пиноцитоза антигены собственного организма, презентируют их и мигрируют в лимфатические узлы. Здесь эти антигены могут быть распознаны наивными аутореактивными Т-клетками, «проскочившими» через препоны тимической селекции. Однако в отсутствие провоспалительных цитокинов в среде ДК не активируются и продуцируют только TGF-β. В результате из наивных потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов будут образовываться только регуляторные клетки.

**ТН17 лимфоциты.** Эти клеткиобразуются на ранней стадии инфицирования, когда борьба против проникших патогенов осуществляется с помощью средств врожденного иммунитета. Интерлейкины и хемокины, выделяемые этими клетками, привлекают к месту проникновения инфекции нейтрофилы, моноциты, усиливают синтез антимикробных пептидов эпителиальными клетками. Таким образом, благодаря ТН17 активируются, главным образом, механизмы первой линии обороны.

**Фолликулярные Т-лимфоциты**. Когда под влиянием провоспалительных цитокинов выработка TGF-β прекращается, из наивных клеток начинают образовываться фолликулярные Т-лимфоциты. Их функции еще не совсем ясны. Известно, что фолликулярные клетки экспрессируют CXCR5 и рецептор к хемокину CXCL13, который продуцируется стромальными клетками фолликулов лимфатических узлов. Благодаря этим рецепторам фолликулярные Т-клетки попадают в В-зоны лимфатических узлов и участвуют в формировании фолликулов лимфатических узлов, в которых развиваются В-лимфоциты. TFH идентифицируются, прежде всего, по локализации (в В-клеточных фолликулах), а также по экспрессии таких маркеров как CXCR5, CD40L и ICOS. Молекулы ICOS участвует в изменении спектра синтезируемых клеткой цитокинов. Установлено, что TFH могут секретировать интерлейкины, характерные для разных видов Т-хелперов. Секретируя ИФ-γ, они стимулируют синтез IgG1 и IgG3, продуцируя ИЛ-4 – синтез IgE. Таким образом, фолликулярные Т-клетки играют роль «клеток-нянек» для В-лимфоцитов – они привлекают В-лимфоциты в лимфоидные фолликулы, способствуют их размножению и дифференцировке в плазматические клетки, секретирующие высокоаффинные антитела разных классов.

**Т-хелперы первого типа.** Функции TH1 весьма многообразны, эти лимфоциты активируют фагоцитоз, убивают хронически инфицированные макрофаги, стимулируют пролиферацию различных видов клеток, участвуют в формировании воспалительного процесса.

Макрофаги фагоцитируют различные патогены и презентируют их антигены на своей поверхности в комплексе с молекулами МНС II класса. TH1 распознают с помощью своего TCR презентированный макрофагами антиген и начинают экспрессировать молекулы CD40L и выделять ИФ-γ. В результате взаимодействия CD40L с молекулами CD40 на макрофагах, а также действие ИФ-γ бактерицидная активность макрофагов усиливается, что приводит к гибели фагоцитированных микроорганизмов. При СПИДе, имеется дефицит TH1 и, в результате, нарушена активация макрофагов. Это приводит к развитию смертельно опасных заболеваний, например, пневмоний, вызванных оппортунистической инфекцией *Pneumocystis jirovecii*. *У* здоровых людей эти патогенны эффективно уничтожаются альвеолярными макрофагами и не вызывают развитие болезни.

TH1 играют также важную роль в борьбе внутриклеточными бактериями, такими как возбудители туберкулеза, а также в борьбе с некоторыми простейшими (*Leishmania и Toxoplasma*), паразитирующими внутри клеток. Так, например, микобактерии вырабатывают вещество, препятствующее слиянию фагосомы и лизосомы, в результате чего не происходит внутриклеточный киллинг и микроорганизмы могут длительное время существовать в везикулах макрофагов недоступные действию антител и антибиотиков. Т-хелперы 1 типа способны уничтожать хронически инфицированные макрофаги, выделяя лимфотоксин α и экспрессируя FasL. LT-α оказывает прямое цитотоксическое действие на зараженные клетки. FasL, связываясь с молекулой Fas на поверхности клеток-мишеней, вызывает их гибель.

ИЛ-2, выделяемый TH1, индуцирует пролиферацию не только хелперов, но и цитотоксических CD8+Т-клеток (Т-киллеров). Первичный клон Т-киллеров состоит из 10-20 тысяч клеток, что конечно недостаточно для эффективной защиты от вирусной инфекции, при которой поражаются миллионы клеток. Поэтому необходимо чтобы CD8+лимфоциты, распознавшие вирусные антигены на АПК, активно размножались, источником ИЛ-2 для этого являются активированные Т-хелперы 1 типа.

TH1 выделяют ИЛ-3 и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор GM-CSF, которые индуцируют пролиферацию макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток в костном мозге, тем самым увеличивая пул фагоцитов на периферии. Под действием TNF-α и лимфотоксина LT-α выделяемых TH1 клетками во время воспалительного ответа происходит активация эндотелия и усиливается экспрессии молекул адгезии, благодаря которым становится возможной миграция лейкоцитовиз кровотока в ткани. Выделяемый TH1 хемокин CXCL2, является хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов и направляет эти клетки после выхода из сосуда в очаг воспаления.

**Т-хелперы 2 типа.** ТН2 активируют В-лимфоциты и эозинофилы и индуцируют пролиферацию этих клеток, подавляют размножение ТН1 и высвобождение цитокинов макрофагами, а также и способствуют образованию плазматических клеток и переключению их на синтез IgE.

### Тимусзависимая активация В-лимфоцитов

Активация В-лимфоцитов может осуществляться тимусзависимым и тимуснезависимым способами. Тимусзависимая активация В-лимфоцитовначинается с контакта BCR с антигеном и требует помощи Т-клеток хелперов, в частности ТFH, ТН2 и ТН1. В результате активированные В-клетки дифференцируются в продуцирующие антитела плазматические клетки и В-клетки памяти.

Антигенспецифичный B-клеточный рецептор связывается со «своим» растворимым антигеном белковой природы, в результате рецептор-ассоциированные молекулы Igα и Igβ (аналогичные по функции молекуле CD3 Т-клеточного рецептора) передают активирующий сигнал в ядро клетки. Этот сигнал вызывает интернирование комплекса антиген-ВCR внутрь В-лимфоцита, где антиген подвергается протеасомному расщеплению, а его фрагменты в комплексе с МНС II класса презентируются на поверхности клетки. Для того чтобы В-лимфоцит активировался и начался процесс пролиферации и дифференцировки в плазматические клетки и клетки памяти ему необходимо получить, также как и Т-лимфоциту, несколько сигналов. Первый сигналВ-лимфоцит получает, когда его BCR связывается с антигеном, второй – в результате взаимодействия костимулирующих молекул CD40 на В-лимфоците и CD40L на Т-клетке.

Второй сигнал, необходимый для активации В-лимфоцита, возможен только том случае, если TCR Т-хелпера 2 типа распознает антиген, презентированный В-клеткой в комплексе с молекулами МНС II класса. Только тогда Т-клетка активируется и начнет продуцировать интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6) и экспрессировать молекулу CD40L. Дополнительными костимуляторами, инициирующими активацию В-клеток, являются молекула CD30L на Т-клетке и CD30 на В-лимфоците. Взаимодействие костимуляторных молекул и Т-клеточного рецептора с комплексом антиген-МНС приводит к формированию на этом участке тесного контакта между взаимодействующими Т- и В-лимфоцитами, так называемого *иммунного синапса*. В образовании иммунного синапса принимают участие также молекулы адгезии LFA-1 на Т-лимфоците и ICAM на В-лимфоците, расположенные рядом с костимуляторными молекулами. В результате взаимодействия поверхностных молекул цитоскелет Т-клетки переориентируется в направлении сформированного синапса, благодаря чему Т-клетка будет секретировать свои цитокины только в ограниченное пространство иммунного синапса. Цитокины, выделяемые эффекторными Т-клетками, обеспечивают третий сигнал необходимый для пролиферации и дифференцировки В-клетки в плазматическую клетку или клетку памяти. Основную роль в активации В-лимфоцитов играет ИЛ-4, который, кроме ТН2, могут секретировать фолликулярные Т-клетки (TFH), находящиеся в фолликулах лимфатических узлов. ИЛ-5 и ИЛ-6 необходимы на более поздних стадиях дифференцировки В-лимфоцитов.

Формирование иммунного синапса, ограничивающего действие цитокинов только взаимодействующими клетками, а также необходимость получения всех 3 сигналов В-лимфоцитом (Т-лимфоциты проходят более жесткую селекцию, чем В-клетки), предупреждает активацию и размножение аутореактивных клонов В-лимфоцитов.

Ранее полагали, что основной фракцией Т-хелперов, активирующих В-лимфоциты являются TH2, поскольку они секретируют ИЛ-4 и экспрессируют CD40L. В настоящее считается, что именно фолликулярные Т-клетки, даже в большей степени, чем TH2 или TH1, помогают В-лимфоцитам в дифференцировке и синтезе высокоаффинных антител в лимфоидных фолликулах. Дело в том, что TFH, как и TH2 или TH1, экспрессируют необходимые для активации костимуляторные молекулы CD40L и секретируют цитокины характерные как TH2, так и TH1 в зависимости от ситуации, что позволяет этим клеткам не только активировать пролиферацию В-клеток, но и переключать класс синтезируемых антител.

### Направление миграции активированных лимфоцитов

Активация лимфоцитов происходит во вторичных лимфоидных органах (прежде всего в лимфатических узлах и селезенке), которые имеют определенную организацию с отдельными зонами для В- и Т-лимфоцитов. В лимфоидных фолликулах (В-зоне) располагаются В-лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки и фолликулярные Т-хелперы. В Т-зоне находятся Т-клетки и интердигитальные дендритные клетки. В обеих зонах в небольшом количестве встречаются макрофаги и стромальные клетки, необходимые для формирования иммунного ответа. Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов происходит в краевой зоне – на границе фолликулов и Т-зоны.

Циркулирующие в крови наивные В-клетки несут на своей поверхности рецептор СХСR5. Его лигандом является хемокин CXCL13, секретируемый стромальными и фолликулярными дендритными клетками фолликулярных зон лимфатических узлов. Благодаря этим хемокинам В-лимфоцит попадает из циркуляции именно в В-зоны лимфатических узлов. Миграцию наивных Т-лимфоцитов из кровотока во вторичные лимфоидные органы активируют хемокины CCL21, CCL19 и CCL18, синтезируемые интердигитальными дендритными и стромальными клетками тимусзависимой зоны (Т-зоны) лимфатических узлов, а также клетками высокого эндотелия. Т-клетки распознают эти хемокины с помощью экспрессируемого на их поверхности рецептора CCR7 и поэтому попадают в Т-зоны.

Наивная В-клетка после встречи с антигеном, презентированным макрофагами или фолликулярными дендритными клетками В-зон, теряет СХСR5, но начинает экспрессировать CCR7, лигандами для которого являются хемокины выделяемые в Т-зоне лимфатического узла – в результате премированные антигеном В-клетки мигрируют на границу фолликулярной и Т-зоны.

Одновременно в Т-зоне наивные Т-лимфоциты активированные антигеном, который презентируют интердигитальные ДК, начинают пролиферировать и дифференцироваться, утрачивают рецептор CCR7, но приобретают СХСR5. Часть активированных Т-клеток дифференцируется в эффекторные Т-лимфоциты и покидает лимфатический узел, часть в TFH, которые мигрируют в направлении фолликулов на границу Т-зоны и фолликулярной зоны.

На границе двух зон TFH имеют возможность встретиться с активированными В-лимфоцитами, несущими на поверхности антигены в комплексе с МНС II, распознать свой антиген и индуцировать презентирующую его В-клетку к пролиферации и дифференцировке в плазматическую. Часть этих дифференцирующихся В-лимфоцитов и плазматических клеток, секретирующих антитела, передвигаются в зону медуллярных шнуров *(medullary cords*) – место, где собирается лимфа перед выходом из лимфатического органа, и формируют там *первичные фокусы*. Плазматические клетки первичных фокусов секретируют специфичные для проникшей инфекции иммуноглобулины, но только класса M, благодаря чему уже на ранних стадиях обеспечивают защиту от проникшей инфекции. Однако эти клетки живут относительно недолго и функционируют только в течение нескольких дней.

Другая часть пролиферирующих В-лимфоцитов вместе с ассоциированными с ними Т-клетками мигрируют в противоположном направлении – в *первичные лимфоидные фолликулы,* и формируют в них *зародышевые (герминативные) центры.* Большая часть клеток в зародышевых центрах – В-лимфоциты, трансформирующиеся в плазмоциты, доля Т-лимфоцитов не превышает 10%. Лимфоидные фолликулы в которых есть зародышевые центры, называются *вторичными лимфоидными фолликулами.* В герминативных центрах В-лимфоциты дифференцируются в В-клетки памяти и плазматические клетки, секретирующие высокоаффинные антитела. Герминативные центры увеличиваются в размерах до тех пор, пока реализуется иммунный ответ против конкретной инфекции. После элиминации инфекционного агента эти центры исчезают. Плазматические клетки из функционирующих зародышевых центров покидают лимфатический узел с эфферентной лимфой и мигрируют в костный мозг. Здесь они получают необходимые для их выживания сигналы от стромальных клеток костного мозга и становятся долгоживущими. Именно эти плазматические клетки являются источником высоко аффинных антител преимущественно класса G, которые поддерживают стабильный уровень антител в сыворотке крови. В-клетки, активированные в герминативных центрах слизистых оболочек, секретируют преимущественно IgA и, как правило, остаются в пределах лимфоидной ткани слизистых оболочек.

Клетки-памяти также образуются в зародышевых центрах лимфатических узлов. Они живут очень долго, экспрессируют поверхностные иммуноглобулины, но практически не секретируют антител до новой встречи со своим антигеном.

### Плазматические клетки. Переключение классов антител

Плазматические клетки представляют собой конечную стадию дифференцировки В-лимфоцитов и имеют короткий период жизни (3-5 дней). Основная функция этих клеток – синтез и секреция антител специфичных одному определенному антигену. Переключение плазматических клеток с синтеза одного класса антител на другой происходит под влиянием цитокинов (таблица 10).

В норме плазматические клетки в отсутствие инфекции под влиянием TGF-β продуцируют преимущественно IgA. В самом начале инфекционного процесса В-лимфоциты (прежде всего В1-лимфоциты – их особенности описаны в разделе «Врожденный иммунитет») начинают продуцировать IgM. Когда появляются Т-хелперы 2 типа, под влиянием ИЛ-4, угнетается продукция IgM, а плазматические клетки начинают секретировать преимущественно IgE и в меньшем количестве – IgG1 и IgG4. Образовавшиеся Т-хелперы 1 типа и Т-киллеры выделяют ИФ-γ, который подавляет синтез IgM и IgE, но стимулирует образование IgG1 и IgG3.

Таблица 10 – Влияние цитокинов на класс секретируемых антител

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IgM** | **IgE** | **IgG1** | **IgG2** | **IgG3** | **IgG4** | **IgA** |
| **ИФ-4** | **↓** | **↑↑** | **↑** |  |  | **↑** |  |
| **ИФ-γ** | **↓** | **↓** | **↑↑** |  | ↑ |  |  |
| **TGF-β** | **↓** |  |  | **↑** |  |  | **↑↑** |
| **ИЛ-21** |  |  | **↑** |  |  |  |  |
| **Стимуляция на посттранскрипционном уровне** | | | | | | | |
| **ИЛ-10** | **↑** | **↑** | **↑** | **↑** | **↑** |  |  |
| **ИЛ-6** | **↑** |  | **↑** |  |  |  |  |
| **ИЛ-5** |  |  |  |  |  |  | **↑** |
| **ИЛ-13** |  | **↑** |  |  |  |  |  |

По мере элиминации инфекционных агентов значительно уменьшается количество активированных Т- и В-лимфоцитов. В результате снижается образование ИФ-γ, ИЛ-4, и нарастает концентрация TGF-β, который в свою очередь подавляет продукцию IgM, IgG1,3,4 и IgE, но стимулирует синтез IgA и, в меньшей степени, IgG2. Восстанавливается «покой», иммунный ответ на проникшие патогены завершается. В отсутствие антигенов новые плазматические клетки не образуются, иммуноглобулины не синтезируются, а уже имеющиеся постепенно распадаются. IgМ, IgЕ, IgА, IgG4, IgG2 имеют короткую жизнь (период их полувыведения составляет от 2 до 5 суток). Однако даже у клинически здорового человека в крови можно определить IgM в концентрации – 1,5-2,5 г/л и IgA – 2-5 г/л. Наличие этих антител – свидетельство того, что поступление антигенов и невидимая борьба с ними идет постоянно.

### Тимуснезависимая активация В-лимфоцитов

Тимусзависимая (ТЗ) активация В-лимфоцитов, как уже было сказано, реализуется с обязательным участием Т-лимфоцитов, которые распознают только пептидные фрагменты чужеродных белков, презентированных в комплексе с МНС II. Однако другие микробные компоненты, такие как бактериальные полисахариды, липополисахариды и ДНК могут индуцировать продукцию антител В-лимфоцитами без помощи Т-хелперов. Такой способ активации носит название тимуснезависимая активация В-лимфоцитов.Тимуснезависимые антигены (ТНЗ) бывают двух видов и активируют они В-клетки двумя разными механизмами (таблица 11).

Таблица – 11. Свойства тимусзависимых и тимуснезависимых антигенов первого (ТНЗ-1) и второго (ТНЗ-2) типов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Свойства** | **Антигены** | | |
| **ТЗ** | **ТНЗ-1** | **ТНЗ-2** |
| Продукция у детей раннего возраста | Да | Да | Нет |
| Продукция при врожденной атимии | Нет | Да | Да |
| Продукция при отсутствии Т-клеток | Нет | Да | Нет |
| Необходимость в премированных Т-лимфоцитах | Да | Нет | Нет |
| Поликлональная активация В-клеток | Нет | Да | Нет |
| Требуются повторяющиеся эпитопы | Нет | Нет | Да |
| Примеры антигенов | Дифтерийный токсин, вирусные антигены, очищенные белки | Бактериальный липополисахарид, *Brucella abortus* | Пневмококковый полисахарид, флагеллин сальмонеллы, декстран, фикол. |

**Тимуснезависимая активация В-лимфоцитов 1-го типа.** К тимуснезависимым антигенам 1-го типа относят липополисахариды и бактериальную ДНК, которые способны активировать TLRs В-лимфоцитов. Количество TLRs на В-лимфоцитах изначально небольшое, но значительно увеличивается после связывания BCR с антигеном. Таким образом, первый сигнал, необходимый для ТНЗ активации В-лимфоцита возникает при взаимодействии BCR и липополисахаридного антигена или бактериальной ДНК. Первый сигнал индуцирует экспрессию TLRs и, тем самым, усилит второй сигнал, который поступает от TLRs после связывания ими липополисахаридов или бактериальной ДНК.

При низкой концентрации ТНЗ антигенов 1-го типа активируются только специфичные данному антигену В-клетки – в результате секретируются антитела строго специфичные данному ТНЗ антигену. Такой вид ответа может быть особенно важен на раннем этапе инфицирования, поскольку для развития ТЗ ответа необходимо время для премирования и синтеза эффекторных Т-хелперов.

При высокой концентрации ТНЗ антигенов 1-го типа активация В-клеток может быть индуцирована даже при отсутствии связывания антигена с BCR, только за счет активации TLRs. В этом случае утрачивается специфичность ответа, активируются все подряд В-клетки, иными словами происходит *поликлональная активация В-лимфоцитов*, в результате синтезируются антитела против самых различных антигенов. Это может привести к повышению титра аутоантител.

**Тимуснезависимая активация В-лимфоцитов 2-го типа.** К ТНЗ антигенам 2-го типа относят бактериальные капсульные полисахариды. Ответ на некоторые ТНЗ антигены 2 типа осуществляют преимущественно В1-лимфоциты (CD5+ В-лимфоциты), представляющие собой минорную фракцию В-клеток в отличие от В2-лимфоцитов.

Повторяющиеся эпитопы полисахаридов могут провзаимодействовать одновременно с очень многими BCR на поверхности В-лимфоцита. Это приводит к возникновению сигнала достаточно большой силы, в результате которого В-лимфоцит превращается в плазматическую клетку и начинает вырабатывать иммуноглобулины, но только класса М. В том случае, если полисахариды связываются еще и с рецепторами на дендритных клетках, например с СD1, то эти ДК активируются, начнут секретировать цитокины, в результате чего В-лимфоцит, получив цитокиновый сигнал, сможет переключиться на синтез иммуноглобулинов также и других классов. Концентрация полисахаридных антигенов также имеет большое значение. В случае слишком низкой их концентрации активации В-клеток будет невозможна, а в случае слишком большой концентрации – разовьется нечувствительность В-лимфоцитов к сигналу (анергия).

ТНЗ 2-го типа играет большую роль в защите против бактерий, имеющих капсулу (например, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*). Благодаря своей капсуле такие бактерии не могут эффективно фагоцитироваться, а, следовательно, не будет формироваться Т-клеточный ответ на бактериальные антигены, так как фагоциты не смогут их презентировать Т-клеткам. Однако в результате ТНЗ ответа на полисахариды этих бактерий будет синтезироваться IgM.

ТНЗ антигены 2-го типа могут активировать только премированные В-лимфоциты, в то время как ТНЗ антигены 1-го типа – как премированные, так и наивные В-клетки. У детей первых лет жизни большинство В-клеток являются наивными, поэтому дети этого возраста не могут эффективно синтезировать антитела против полисахаридных антигенов, а в результате в большей степени, чем взрослые подвержены заболеваниям, вызываемым капсульными бактериями.

Следует также отметить, что ТНЗ активация В-лимфоцитов не сопровождается образованием клеток памяти, поскольку для этих процессов необходима помощь антигенспецифичных Т-хелперов.

### Функции антител

Главным итогом адаптивного иммунного ответа являются продукция высокоспецифичных антител и формирование иммунологической памяти.

Антителам принадлежит важная роль в развитии гуморального иммунного ответа против микроорганизмов и их токсинов, находящихся во внеклеточной среде. В организме человека секретируется 5 классов антител, которые имеют разную функциональную специализацию (таблица 12).

Таблица 12 – Свойства иммуноглобулинов различных классов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Свойства** | **IgM** | **IgD** | **IgG1** | **IgG2** | **IgG3** | **IgG4** | **IgA** | **IgE** |
| Нейтрализация | + | - | ++ | **+++** | ++ | **+++** | ++ | - |
| Опсонизация | + | - | **+++** | +/- | **++** | + | + | - |
| Армирование NK | - | - | **++** | - | **++** | - | - | - |
| Активация комплемента | **+++** | - | **++** | + | **+++** | - | + | - |
| Сенсибилизация тучных клеток | - | - | + | - | + | - | - | **+++** |
| Транспорт через эпителий | + | - | - | - | - | - | **+++** | - |
| Транспорт через плаценту | - | - | **+++** | + | **++** | +/- | - | - |
| Время полужизни (дни) | 3-10 | 3 | 21 | 20 | 7 | 21 | 6 | 2 |
| Средняя концентрация в крови (г/л) | 1,5 | 0,04 | **9** | 3 | 1 | 0,5 | 2,5 | 3\*10-5 |

IgМ – первый класс иммуноглобулинов, продуцируемый В-клеткой после ее активации. Большинство В-клеток несут на своей поверхности именно этот иммуноглобулин. Иммуноглобулины класса G начинают синтезироваться в процессе иммунного ответа. Подавляющее большинство антител в сыворотке относятся именно к классу IgG. В зависимости от вида тяжелой цепи (γ1, γ2, γ3, γ4), входящей в состав иммуноглобулина, IgG относится к одному из четырех подклассов – соответственно IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Среди этих подклассов доминирующей фракцией и классическим представителем класса являются IgG1. Иммуноглобулины класса А являются основными иммуноглобулинами секретов слизистых и основным фактором их специфической защиты. Количество IgA, синтезируемое ежедневно, больше, чем количество всех других классов антител вместе взятых. Иммуноглобулины класса Е в сыворотке имеют относительно низкую концентрацию. Большинство этих антител адсорбировано на поверхности тучных клеток, моноцитов и эозинофилов. Иммуноглобулины класса D расположены только на поверхности незрелых В-лимфоцитов. Зрелые В-клетки их не продуцируют.

Основные функции антител – нейтрализация патогенов и их токсинов, опсонизация микроорганизмов и активация системы комплемента.

**Нейтрализация** **патогенов и их токсинов.** Антитела способны нейтрализовать находящиеся в экстрацеллюлярном пространстве микроорганизмы (бактерии и вирусы во внеклеточную фазу их существования), а также их токсины путем специфического связывания с ними. Это препятствует, как распространению инфекции, так и проникновению микроорганизмов и их токсинов в клетки.

Практические все классы антител, за исключением IgE и IgD обладают способностью нейтрализовать патогены и их токсины. Но для IgG2, IgG4 и IgA со слабо выраженной способностью к активации комплемента нейтрализация микроорганизмов является основной функцией. Стоит отметить, что среди всех иммуноглобулинов только секреторные IgA могут противостоять протеолитическим ферментам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Благодаря этому они эффективно осуществляют иммобилизацию паразитов или микроорганизмов в просвете ЖКТ, что приводит к ограничению возможности микроорганизмов преодолеть тканевой барьер и к ослаблению связи паразитов со слизистой оболочкой, вызывает их эвакуацию из просвета кишечника. Иммуноглобулины класса А – главные гуморальные защитники слизистых оболочек.

Когда с антигенами микроорганизмов связываются IgG3 или IgG1,, обладающие выраженной способностью к взаимодействию с комплементом и с Fc-рецепторами эффекторных клеток, связывание и нейтрализация могут служить прологом к другим более радикальным эффекторным механизмам, приводящим к элиминации носителей этих антигенов.

**Опсонизация.** Связывание антител с поверхностными антигенамимикроорганизмов – опсонизация – мощный активатор фагоцитоза. Антитела, покрывают поверхность патогенов, а их свободные Fc-фрагменты легко распознаются Fc-рецепторами фагоцитов (макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток). Опсонизация микроорганизмов – основная функция IgG1 и IgG3. Кроме того иммуноглобулины этих подклассов армируют натуральные киллеры. В норме натуральные киллеры не атакуют бактерии, они уничтожают клетки инфицированные вирусами или опухолевые клетки. Но в том случае, если бактериальная клетка опсонизирована IgG1 или IgG3, то NK связываясь своими рецепторами FcγRIII (СD16) с Fc-фрагментами антител, активизируется и убивает микроорганизмы.

**Активация комплемента.** После фиксации антител на микробной клетке активация комплемента по классическому пути обеспечивает гибель патогенов в результате формирования мембрано-атакующего комплекса, разрушающего оболочку микробной клетки, или в результате активации фагоцитоза. Некоторые белки системы комплемента являются опсонинами и распознаются рецепторами к компонентам комплемента экспрессированных на фагоцитах, другие белки СК являются хемоаттрактантами для фагоцитов.

Самый «мощный» активатор СК – IgM, несколько слабее активируют комплемент по классическому пути IgG3 и IgG1. Однако IgG1 секретируется в количествах намного превышающих количество IgM. На долю IgG1 приходится более 50% общего содержания сывороточных иммуноглобулинов, поэтому в целом вклад Ig подкласса G1 в процесс активации комплемента достаточно значим. Антитела IgG4 и IgA обладают очень низкой комплемент активирующей активностью, антитела класса Е не способны активировать комплемент.

IgE и IgD существенно рознятся по своим свойствам от антител остальных классов. Основной функцией IgE является сенсибилизация тучных клеток, что играет важную роль защите против гельминтов и некоторых паразитарных инфекций. Назначение IgD до сих пор остается неясным.

### Иммунологическая память

Второе важное свойство адаптивного иммунитета это образование клеток памяти (CD4+, CD8+ и В-лимфоцитов), которые обеспечивают быстрый и эффективный ответ при реинфекции.

Как было описано выше, спустя некоторое время после запуска адаптивного иммунного ответа на инвазию патогена, количество активных В- и Т-лимфоцитов, специфичных к антигенам данного инфекционного агента, существенно увеличивается. Из числа всех вновь образованных В-лимфоцитов часть дифференцируется в короткоживущие плазматические клетки, благодаря которым в крови создастся высокий титр специфических долгоживущих IgG. Оставшиеся В-лимфоциты становятся клетками памяти. Аналогично и Т-клетки. Часть Т-лимфоцитов новой генерации подвергается апоптозу после реализации своей функции, остальные Т-клетки становятся клетками памяти.

Клетки памяти имеют большую продолжительность жизни, что обеспечивает длительное сохранение иммунитета к возбудителям перенесенных инфекционных заболеваний. Точно неизвестно, сколько они живут, но предполагается, что способность вырабатывать антитела против антигена, с которым встречались, эти клетки сохраняется в течение 60 лет.

Из локальных герминативных центров образовавшиеся клетки памяти поступают в рециркуляцию и постепенно рассеиваются по всему организму. И если первичный клон лимфоцитов, специфичных конкретному антигену, был очень небольшим и составлял всего 10-20 тысяч клеток, то в итоге адаптивного иммунного ответа количество специфических для данного вида инфекции Т- и В-лимфоцитов (клеток памяти) будет исчисляться уже не тысячами, а миллионами (до 108) клеток, и представлены они будут во всех лимфоидных органах организма. При этом количество клонов снизится с 106  (для наивных клеток) до 103 (для клеток памяти).

Широкая распространенность клеток памяти в организме и их большое количество способствует быстрому распознаванию инфекционных агентов и активной мобилизации факторов специфической иммунной защиты при повторном инфицировании (вторичный иммунный ответ). И если темп и интенсивность IgM-ответа примерно одинакова при первом и повторных контактах с антигеном, то вторичный IgG-ответ характеризуется значительно более высоким темпом нарастания титра антител, более длительной фазой их секреции, а также большей аффинностью синтезируемых иммуноглобулинов, в сравнении с первичным IgG-ответом.

Кроме того, во вторичном ответе источником антител являются В-клетки памяти, уже переключившиеся с IgМ на синтез высокоаффинных антител других классов. Причем сами В-клетки памяти имеют высокоаффинные BCR, активно экспрессируют костимулирующие молекулы и молекулы MHC II класса, обеспечивая эффективное взаимодействие В-лимфоцитов с Т-клетками даже при низких концентрациях антигена. Благодаря этому активация наивных В-лимфоцитов, и в целом запуск механизмов адаптивного иммунитета начинается раньше, чем при первой встрече с данной инфекцией. Таким образом, при повторной встрече с инфекционными агентами IgG немедленно начнет связываться с антигенами и активировать комплемент по классическому пути, вследствие этого очень быстро включатся механизмы врожденного иммунитета. Так как специфичных к данному антигену клеток памяти достаточно много, процесс размножения активированных лимфоцитов, занимающий при первой встрече недели, существенно сократится. Продукция специфичных для данной инфекции IgG в достаточно высоком титре начнется уже через 3-5 дней, что будет способствовать быстрой и эффективной элиминации возбудителя. Свойство иммунной системы, быстро и с большей эффективностью отвечать на повторное внедрение инфекционного агента, является основой профилактической вакцинации.

Однако при отсутствии повторного контакта с возбудителем титр специфичного IgG будет постепенно снижаться, Т- и В-клетки памяти, в случае отсутствия повторных контактов с возбудителем, также будут подвергаться апоптозу и постепенно их количество уменьшится. Следовательно, если речь идет о редкой инфекции, с которой человек не встречается постоянно, то через какое-то время после первого контакта адаптивный иммунитет к ней угаснет. Именно поэтому многие прививки требуют ревакцинации. В том же случае, если организм человека постоянно обновляет антигенный запас, то происходит что-то вроде естественной ревакцинации. Так, например, вспышки коревой инфекции в популяции возникают периодически, и мы, имея повторные контакты с антигеном, в ревакцинации против кори не нуждаемся.

## Адаптивный иммунный ответ при вирусной инфекции

Инфицированная вирусом клетка, выделяя ИФ-α, привлекает к себе не только клетки врожденной иммунной системы – макрофаги и натуральные киллеры, но также Т-лимфоциты киллеры (цитотоксические CD8+ Т-клетки). Т-киллеры посредством своих антигенспецифичных TCR распознают вирусные антигены, презентированные на инфицированной клетке в комплексе с молекулами МНС I класса. Механизм Т-клеточного цитолиза имеет отличия от цитотоксичности, вызванной натуральными киллерами. Т-киллер уничтожает клетку-мишень только после связывания его TCR со специфичным антигеном на клетке-мишени. При взаимодействии TCR с антигеном, между CD8+лимфоцитом и пораженной клеткой формируется иммунный синапс. В микрополость между взаимодействующими клетками путем экзоцитоза из CD8+клеток секретируются молекулы мономерного перфорина и гранзимов. Перфорин встраивается в мембрану клетки-мишени и полимеризуясь формирует пору, через которую в клетку-мишень поступают молекулы гранзимов. Гранзимы в свою очередь запускают процесс апоптоза инфицированной клетки. В отличие от цитолиза, вызываемого NK, который сводится к действию перфорина и гранзимов, при Т-клеточном цитолизе в реакцию вовлекаются дополнительный механизм индукции апоптоза посредством активации Fas-рецептора клетки-мишени Fas-лигандом Т-киллера.

Премированные антигеном цитотоксические Т-лимфоциты также начинают секретировать ИФ-γ и лимфотоксин-α. Главный эффекторный цитокин, секретируемый Т-киллерами, ИФ-γ способен блокировать репликацию вирусов и даже приводить к элиминации вирусов в инфицированной клетке без ее гибели. Кроме этого ИФ-γ, как и ЛТ-α, активирует макрофаги, фагоцитирующие погибшие инфицированные клетки.

Однако, при первой встрече с каждым видом вирусов, организм не обеспечен достаточным количеством цитотоксических Т-клеток первичного клона, специфичных антигенам данного вида. Поэтому при первичном инфицировании Т-киллеры не могут обеспечить контроль над всеми инфицированными клетками. Более того, специфичных антител, которые могли бы нейтрализовать вирусы на внеклеточной стадии инфицирования, при первой встречи с инфекцией еще нет, а поэтому во внеклеточную фазу вирусы могут достаточно безнаказанно циркулировать во внеклеточном пространстве, инфицируя новые клетки. Фактором, индуцирующим пролиферацию СD8+клеток после распознавания антигена, является ИЛ-2, главным источником которого служат Т-хелперы 1 типа.

Как уже упоминалось, пораженные вирусом погибшие клетки фагоцитируются макрофагами и ДК. В результате эти клетки начинают презентировать на своей поверхности вирусные антигены в комплексе с молекулами MHC I и II класса. СD4+ Т-клетки распознают антигены, презентированные в комплексе с MHC II класса и превращаются (в среде с повышенным содержанием интерферона) в Т-хелперы 1 типа, которые начинают продуцировать ИЛ-2 и ИФ-γ. Под влиянием ИЛ-2 начинают пролиферировать, как сами TH1, так и Т-киллеры, распознавшие антиген комплексе с молекулами MHC I класса. ИФ-γ, секретируемый TH1 способствует дополнительной активации Т-киллеров, а также макрофагов и NK, усиливает экспрессию молекул гистосовместимости на поверхности клеток мишеней, что еще более активирует презентацию вирусного антигена, а также обеспечивает резистентность здоровых клеток к инфицированию внутриклеточным патогенами. Активированные макрофаги и ДК секретируют ИЛ-12, который вместе с ИФ-γ индуцирует образование из наивных Т-клеток TH1, а также стимулирует синтез ИФ-γ Т-киллерами.

Параллельно с процессами активации и пролиферации Т-лимфоцитов начинает вырабатываться специфический гуморальный иммунитет**.** В-лимфоциты своими иммуноглобулиновыми рецепторами связываются с эпитопами поверхностных вирусных протеинов, втягивают внутрь клетки вирусные частицы вместе с BCR, расщепляют этот комплекс на отдельные пептиды и презентируют их с молекулами МНС II на поверхности. TH2 распознают вирусные антигены и помогают В-клеткам активироваться, начать процессы пролиферации и дифференцировки. Часть вновь образованных В-лимфоцитов превращается в плазматические клетки, секретирующие антитела к поверхностным вирусным протеинам, остальные становятся клетками памяти. Плазматические клетки в среде богатой интерфероном начинают продуцировать иммуноглобулины класса G, специфичные данному вирусному антигену.

Через 3-6 недель титр специфичных к данной инфекции IgG в крови будет уже достаточно высокий, чтобы препятствовать внеклеточному распространению вирусов. К этому времени существенно увеличится количество Т-киллеров и Т-хелперов, специфичных к антигенам данного возбудителя и способных эффективно элиминировать зараженные клетки, что также будет препятствовать развитию инфекционного процесса.

## Дополнительная информация

### ТH9- и ТH22-лимфоциты

ТH9 недавно открытая субпопуляция эффекторных ТH-клеток, участвующая в развитии тканевого воспаления. Согласно имеющимся сегодня данным, они не обладают супрессорными свойствами, для этих лимфоцитов характерна способность секретировать ИЛ-9 и ИЛ-10. ТH9 дифференцируются из наивных Т-клеток под воздействием ИЛ-4 и TGF-β. Было показано, что ИЛ-9 совместно с TGF-β могут обеспечивать дифференцировку ТH17, которые, в свою очередь, начинают продуцировать ИЛ-9. Известно, что ТH9 индуцируют тканевое воспаление при аутоиммунных заболеваниях, их роль при инфекционных и аллергических заболеваниях остается невыясненной.

Также в последние годы была описана новая субпопуляция Т-клеток (ТH22), которые активно продуцируют ИЛ-22 и в очень небольших количествах – ИЛ-17. Изначально считалось, что ИЛ-22, синтезируется ТH17, однако сейчас доказано, что экспрессия ИЛ-22 Т-клетками может быть индуцирована независимо от экспрессии ИЛ-17 за счет активации ТH22. Получены данные, что ИЛ-22 может оказывать протективное действие в условиях экспериментального колита, стимулируя заживление эпителиальных дефектов и продукцию слизи. Таким образом, регуляция продукции ИЛ-22 может быть перспективным направлением в плане воздействия на течение воспалительных заболеваний эпителия.

### Цитокины адаптивного иммунного ответа

**Интерлейкины.** Эффекторные лимфоциты секретируют– ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13.

ИЛ-2 основной фактор пролиферации и дифференцировки Т-клеток (CD4+ и CD8+). ИЛ-3 синтезируют все Т-клетки, он также является фактором их дифференцировки. ИЛ-4 – фактор активации и размножения В-лимфоцитов, подавляет секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, а поэтому считается противовоспалительным цитокином; переключает плазматические клетки на синтез IgE, IgG1 и IgG4. ИЛ-5 является дифференцировочным фактором эозинофилов и В-лимфоцитов, усиливает синтез IgA, обеспечивающего защиту слизистых оболочек. ИЛ-7 – основной лимфопоэтин, синтезируется стромальными клетками тимуса и костного мозга; ему принадлежит важная роль в дифференцировке Т-клеток в тимусе, пре-В клеток – в костном мозге. ИЛ-9 является фактором роста активированных клонов Т-лимфоцитов. Регулирует пролиферацию и дифференциацию тучных клеток. Оказывает влияние на эритропоэз и предотвращает [апоптоз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%B7). Главное действие ИЛ-10 заключается в подавлении пролиферации и выработки цитокинов TH1 (действие противоположно эффекту ИФ-γ), является синергистом ИЛ-4 – усиливает пролиферацию В-клеток и синтез ими IgE и IgA. ИЛ-11 действует как ИЛ-6. ИЛ-13 – повышает пролиферацию В-лимфоцитов, схож по действию с ИЛ-4.

**Трансформирующий фактор роста β.** TGF-βпродуцируется Treg, а также макрофагами, дендритными клетками, локализованными преимущественно в лимфоидной ткани кишечника, эпителиальными клетками. Переключает В-лимфоциты на синтез IgA, подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов. Усиливает синтез межклеточного матрикса, способствуя заживлению ран, обладает противовоспалительным действием.

**Лимфотоксин-α.** Прежнее название этого цитокина – фактор некроза опухолей-β. Синтезируют лимфотоксин-α активированные Т-лимфоциты, по спектру действия схож с ФНО-α.

### Функции Fc-фрагментов антител

Выделяют 3 главные эффекторные функции Fc-фрагментов антител

Во-первых, они распознается Fc рецепторами (FcR), экспрессируемыми на иммунных эффекторных клетках. FcγR – рецепторы для Fc-фрагмента IgG1 и IgG3 представлены на макрофагах и нейтрофилах и способствуют фагоцитозу патогенов опсонизированных антителами этих подклассов. IgG1 и IgG3 имеют большее сродство к FcRs, чем IgG2. Fc-фрагмент IgE имеет сродство к высокоаффинным FcεR представленным на тучных клетках, базофилах и активированных эозинофилах. Присоединение специфичных антигенов к IgE, связавшемуся с FcεR, приводит к активации этих клеток и выбросу провоспалительных медиаторов.

Во-вторых, Fc-фрагмент иммуноглобулинов классов G, M и в меньшей степени A, входящих в комплекс антиген-антитело может связывать С1q компонент комплемента и запустить активацию комплемент по классическому пути.

В-третьих, благодаря Fc-фрагменту возможен активный транспорт антител в такие места, куда они не могут свободно проникать с помощью диффузии, например, в секреты слизистых оболочек, слезную жидкость, грудное молоко (IgA), от матери через плаценту в кровоток плода (IgG1, IgG3, в меньшей степени IgG2). Активный транспорт иммуноглобулинов в этих случаях опосредуют особые неонатальные рецепторы (FcRn), к которым Fc-фрагмент указанных антител имеет сродство.

### Формирование иммунного синапса

Не специфичное взаимодействие между Т-клетками и АПК происходит благодаря взаимодействию адгезивных молекул LFA-1 и CD2 с молекулами ICAM и CD58 соответственно. Эффекторные Т-клетки имеют, в отличие от наивных Т-лимфоцитов, значительно более высокую экспрессию LFA-1 и CD2 молекул. Связывание посредством описанных молекул непрочное, но позволяет Т-лимфоцитам сканировать поверхность АПК на предмет презентированных на ней антигенов. Если TCR не распознает антиген на поверхности изучаемой клетки, Т-лимфоцит теряет с ней контакт. В том случае, если TCR свяжется с антигеном, презентированным в комплексе с МНС, сигнал от TCR инициирует усиление адгезивного взаимодействия – начнет формироваться иммунный синапс. При этом во внутренней зоне синапса усиленно экспрессируются молекулы TCR, CD4, CD8, CD28, CD2, в наружной зоне, окружающей внутреннюю – молекулы LFA-1 и белок таллин, связанный с актиновыми нитям цитоскелета. Из-за участия в образовании иммунного синапса молекул цитоскелета одновременно происходит изменение расположения внутренних структур клетки – микротрубочки, аппарат Гольджи с секреторными гранулами перемещаются и концентрируются в месте контакта Т-клетки с клеткой-мишенью. После этого происходит выделение эффекторных молекул Т-лимфоцитов (цитотоксинов, цитокинов) в узкое пространство иммунного синапса.

### Хоминг лимфоцитов

Движение наивных лимфоцитов в лимфоидные органы опосредовано взаимодействием L-селектинов лимфоцитов с андрессинами сосудов лимфоидной ткани. Образовавшиеся в лимфатическом узле эффекторные Т-клетки теряют L-селектин, обеспечивающий хоминг наивных Т-лимфоцитов в лимфатические узлы, но начинают экспрессировать интегрин α4:β1 (VLA-4), который связывается с молекулами VCAM-1, экспрессируемыми активированным эндотелием под действием провоспалительных цитокинов. Это позволяет эффекторным клеткам попасть в очаг воспаления. Эффекторные Т-клетки, распознав антиген, начинают секретировать лимфотоксин-α, усиливающий в очаге воспаления экспрессию эндотелием молекул адгезии (Е-селектина, VCAM-1, ICAM -1), а также продуцировать хемокин CCL5. Все это активной миграции в очаг воспаления других эффекторных клеток. Молекулы VCAM-1 и ICAM-1 на эндотелии связываются с VLA-4 и LFA-1 на Т-лимфоцитах. Благодаря E-селектину в очаг рекрутируются нейтрофилы и моноциты.

### Особенности строения IgM и IgA

Большинство классов иммуноглобулинов представляют собой мономерные структуры, за исключением IgM и IgA. IgМ может оставаться мономером в случае связывания со специфическим Fc рецептором на клеточной поверхности. В растворенном состоянии Fс-фрагменты пяти мономерных единиц IgM соединяются между собой дисульфидными связями, образуя фигуру наподобие снежинки (пентамер) с ориентированными наружу Fab-фрагментами. Низкая афинность IgM, в сравнении с IgG, компенсируется высокой авидностью (суммарной силой связывания), которая достигается за счет пентамерной структуры. IgА в сыворотке крови, в отличие от IgМ, представлены мономерной формой, в слизистых – в виде димера (секреторная форма).

### Терминология

**Анергия.** Отсутствие активации клеток в ответ на действие стимулирующих сигналов называется анергией. Это явление лежит в основе иммунологической толерантности, в том числе аутотолерантности. Может развиваться, например, при активации TCR зрелых лимфоцитов в отсутствие костимуляции.

**Апоптоз.** Программированная гибель клеток. Основой этой активной формы гибели клетки является фрагментация ДНК. Апоптоз развивается при поступлении сигналов извне или вследствие реализации внутриклеточной программы гибели. Не сопровождается существенным повышением проницаемости клетки и ее распадом.

**Т-клетки памяти.** Образуются в тимусзависимых зонах лимфоидных органов, имеют все основные маркеры Т-лимфоцитов, включая рецепторный комплекс CD3-TCR, вспомогательные и адгезивные молекулы. Но наиболее четким признаком Т-клеток памяти является высокая экспрессия одновременно CD45RO и CD45RА (CD45RO – маркер клеток памяти).

**В-клетки памяти.** Эти лимфоциты экспрессируют на своей поверхности иммуноглобулины «поздних» изотипов – IgG или IgA, в отличие от не стимулированных антигеном В-лимфоцитов, которые на своей мембране несут преимущественно IgM и небольшое количество IgD. Большая продолжительность жизни Т- и В-клеток памяти, по-видимому, обусловлена повышенной экспрессией у них ингибитора апоптоза Bcl-2.

**Регуляторные клетки.** Treg бывают двух видов: натуральные регуляторные клетки, образующиеся в тимусе и индуцированные регуляторные клетки (iTreg), которые образуются из наивных CD4 клеток на периферии.

## Формирование иммунной системы в процессе онтогенеза

Формирование иммунной системы начинается с первых дней эмбриональной жизни и полностью завершается к 15-18 годам. В эмбриональном периоде развития можно выделить следующие этапы:

* 96 ч после оплодотворения (8 клеточных делений) – на клетках эмбриона начинают экспрессироваться антигены HLA класса I;
* 4-5 неделя – в каудальном отделе спланхноплевры образуется полипотентная (гемопоэтическая) стволовая клетка;
* 5-6 неделя – гемопоэтические стволовые клетки мигрируют в желточный мешочек, печень, и с этого времени там определяются все форменные элементы крови, даже Т-лимфоциты, хотя тимуса еще нет, но эпителий закладки тимуса уже секретирует активные тимические факторы;
* 7-8 неделя – тимус заселяется Т-лимфоцитами;
* 8-10 неделя – лимфоциты определяются в периферической крови;
* 10-12 неделя лимфоциты проявляют способность к адгезии, реакции бластной трансформации на ФГА и реакции трансплантат против хозяина (только на ксенотрансплантаты);
* 11-12 неделя – лейкоцитами заселяются селезенка и костный мозг, в значимых количествах появляется В-лимфоциты, за 4 последние недели количество лимфоцитов в тимусе увеличивается в 30-40 раз, тимус приобретает дефинитивное строение. В заметных количествах начинает синтезироваться IgM, преимущественно в качестве групповых факторов – агглютининов;
* 12-16 неделя начинают синтезироваться фетальные антигены α-, γ-, β- фетопротеины и др., примерно 10 антигенов (раково-эмбриональные антигены), оказывающие супрессивное действие на иммунитет матери;
* 13-16 неделя – начинают заселяться лимфатические узлы, а еще позже – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой;
* с 16-20 недели – количественное соотношение Т- и В-лимфоцитов в органах иммунной системы в целом соответствует таковому у взрослых: в тимусе: Т – 85%, В – 1,5%, в лимфатических узлах: Т – 50-60%, В – 1-10%, в селезенке: Т – 10%, В – 35%, в костном мозге: Т – 2%, В – 20%. Однако до момента рождения в тимусе определяются лишь γδ+-клетки, имеющие ограниченные способности к распознаванию антигена;
* с 20 недели – на инфицирование плод отвечает выработкой антител классов IgM, IgD, IgG и IgA;
* 36-40 неделя – в периферической крови плода 3-6\*109/л лейкоцитов.

Формирование иммунной системы не завершается к моменту рождения. После рождения на протяжении нескольких недель периферические органы иммунной системы заселяется αβ+Т-лимфоцитами.

У детей в первые сутки жизни на содержание нейтрофилов и лимфоцитов в крови оказывают влияние, главным образом, материнские цитокины и родовой стресс. Но уже к 5 суткам регуляция осуществляется в основном за счет цитокинов самого ребенка. В первый месяц жизни у детей в 1 мкл крови содержится около 10 тысяч лейкоцитов, из них в среднем 30% нейтрофилов (≈3000/мкл). У взрослого человека общее количество лейкоцитов в 1 мкл периферической крови приблизительно 5 тысяч, из них нейтрофилов около 60%, что в пересчете составляет те же 3000 клеток на 1 мкл. Таким образом, абсолютное количество нейтрофилов на протяжении всей жизни изменяется незначительно, за исключением периода с 2 до 5 лет, когда число этих клеток существенно ниже, чем в предыдущий и последующие возрастные периоды (рисунок 1). В тоже время количество лимфоцитов подвержено существенной редукции. У детей первых месяцев жизни из общего числа лейкоцитов лимфоциты составляют примерно 60% (6000 в 1 мкл), у взрослых относительное содержание снижается до 30-40%, абсолютное – до 2000-2500 в 1 мкл.

Рисунок 1 – Возрастная динамика абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов (M±95% доверительный интервал) в крови (собственные данные).



Пояснение к рисунку. Возрастные группы: 1-я – возраст менее 2 лет, 2-я – с 2 до 5 лет, 3-я – с 5 до 9 лет, 4-я – с 9 до 12 лет, 5-я – с 12 до 14 лет и 6-я – с 14 до 18 лет, 7-я – старше 18 лет.

Лимфоцитоз у детей раннего возраста обусловлен усиленной рециркуляцией, а также пролиферацией лимфоцитов вследствие массовой гибели наивных клеток. Вновь образованные наивные лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы в поисках «своего» антигена, но у новорожденного «архивы» пустые и поэтому рециркуляторная активность лимфоцитов повышена (из-за укорочения цикла рециркуляции), а поскольку антигены в ЛУ отсутствуют – все без разбору лимфоциты (в том числе и потенциально полезные) подвергаются апоптозу. Таким образом, большая доля лейкоцитов в крови у детей раннего возраста, в отличие от взрослых, представлена наивными лимфоцитами, не выполняющими вообще никакой функции (наивные Т-лимфоциты не секретируют цитокины, наивные В-лимфоциты не способны трансформироваться в плазматические клетки). Апоптоз у детей раннего возраста идет гораздо более активно, чем у взрослых людей, что в свою очередь еще больше стимулирует образование новых лимфоцитов.

В период с 0 до 5 лет лимфатические узлы постепенно «наполняются» дендритными клетками, презентирующими антигены, с которыми «встретился» организм ребенка и интенсивность процессов рециркуляции и апоптоза снижается. Чем меньше лимфоцитов гибнет, тем меньше их образуется, поэтому уже после второго года жизни, в среднем в 3 года 3 месяца, происходит «второй перекрест» – уравнивание процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов (рисунок 2).

В период с 12 до 14 лет число лейкоцитов и их фракционный состав у детей достигают дефинитивных значений.

Поздний возраст (позже 5 года жизни) второго перекреста (что характерно, например, для часто и длительно болеющих детей), может быть связан с дефектами фагоцитоза и нарушением презентации антигенов в лимфатических узлах, что индуцирует апоптоз наивных клеток и стимулирует пролиферацию лимфоцитов.

### Динамика становления продукции иммуноглобулинов

IgG (все субклассы) определяется в крови плода на 10-12 неделе. Он поступает из организма матери через плаценту посредством процесса Fc-зависимого транспорта. Первый пик содержания IgG приходится на момент рождения (уровень как у взрослого) Время полужизни молекул IgG в циркуляции составляет примерно 20-23 дня, поэтому уровень материнского IgG к 2-м месяцем снижается вдвое, к 6 – практически исчезает.

Рисунок 2 – Возрастная динамика процентного количества нейтрофилов и лимфоцитов (M±95% доверительный интервал) в крови (собственные данные)



Синтез собственного IgG начинается примерно с 3 месяцев, но «взрослый» уровень достигается лишь, когда ребенок становится взрослым (рисунок 3). У детей младше 5 лет уровень иммуноглобулинов этого класса достоверно ниже, несмотря на то, что абсолютное количество лимфоцитов значимо выше, чем в последующие периоды жизни. Это является подтверждением «бесполезности» большинства лимфоцитов у детей в возрасте до 5 лет. С 5 лет (после «второго перекреста») и до 18 лет сывороточное содержание IgG существенно не меняется.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Возраст (лет)** | | | | | | |
| **2 5 9 12 15 18** | | | | | | |
| **IgG** |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **IgA** |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **IgM** |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

Рисунок 3 – Возрастная динамика уровня иммуноглобулинов в крови у детей

У новорожденных в крови такой же, как у матерей и даже выше, титр антител класса G к токсинам дифтерийной палочки, столбняка, стафилококка и стрептококка, вирусам полиомиелита, японского энцефалита, гриппа (А2, С) и парагрипа (I, II, III). Ниже, чем у матерей титр антител к антигенам клеточной стенки стрептококка и стафилококка, коклюшу, бактериям кишечной группы (для защиты от этих инфекций IgA важнее, чем IgG).

Титр антител поддерживается при кормлении ребенка грудью, так как у грудных детей IgG-антитела могут всасываться в ЖКТ, без потери активности.

Материнские иммуноглобулины других классов не преодолевают плацентарный барьер в связи с отсутствием на поверхности клеток трофобласта соответствующих Fc-рецепторов, а также из-за больших размеров молекул IgA и IgM.

Сывороточный уровень IgA у новорожденного 0,002-0,02 г/л, этот иммуноглобулин начинает синтезироваться в заметных количествах с 3-6 месяцев. При кормлении грудью IgA, поступающий с молоком матери, защищает, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта ребенка и частично всасывается в неизмененном виде. Продукция IgA плавно возрастает на протяжении периода детства и достигает дефинитивных значений после 15 лет.

К рождению сывороточное содержание IgM составляет 0,1-0,2 г/л, его повышение может являться признаком внутриутробного инфицирования. Синтез IgM достигает уровня взрослых к 18 годам.

Способность к образованию IgE, плод приобретает на 11-12 неделе, к рождению концентрация достигает 3-60 МЕ/л. После рождения уровень медленно растет (у здоровых), достигая пика к 6-15 годам, затем постепенно снижается до «взрослого» содержания – менее 100 МЕ/л. Период полувыведения IgE из кровотока 2-3 суток, в тканях длительность его полужизни 8-14 суток.

В возрасте 3-6 месяцев выраженность гуморального иммунодефицита достигает максимума, так как исчерпываются запасы материнских IgG, a собственные IgG только начинают синтезироваться. Особенно это выражено у недоношенных детей. В годовалом возрасте суммарный синтез иммуноглобулинов составляет примерно 60% от количества у взрослого (IgG – 80%, IgM – 75%, IgA – 20%).

Период с 2 до 5 лет является переходным: повышается функциональная активность лимфоцитов (меньшее, чем в возрасте до 2 лет их число обеспечивает синтез большего количества иммуноглобулинов), приближается к «взрослому» соотношение лимфоциты-фагоциты, однако в целом защита организма в этот период наиболее уязвима: неполноценность адаптивного иммунитета усугубляется снижением абсолютного количества нейтрофилов – основных эффекторных клеток врожденного иммунитета.

## Особенности противотуберкулезного иммунитета

В настоящее время туберкулез остается очень важной медицинской и социальной проблемой. Так, согласно последним данным ВОЗ более 2 миллиардов человек (это почти 30% всего населения земного шара!) инфицировано микобактериями туберкулеза, причем каждый десятый инфицированный заболевает. В Беларуси ежегодно заболевает туберкулезом 4-5 тысяч человек.

Туберкулез это потенциально тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое Mycobacterium tuberculosis (МТ). Микобактерии в отличие от других микроорганизмов обладают рядом особенностей, которые делают практически невозможным реализацию противоинфекционного иммунного ответа по обычной схеме. Патогенность МТ обусловлена наличием ряда факторов вирулентности, расположенных в клеточной мембране микроорганизмов. Первый фактор вирулентности – это гликолипид «корд-фактор». Вирулентные штаммы Mycobacterium tuberculosis обязательно содержат этот фактор на клеточной поверхности. При введении очищенного «корд-фактора» мышам в месте введения образуется типичная для туберкулеза гранулема. Вторым фактором вирулентности являются сульфатиды – гликолипиды клеточной стенки, содержащие серу. Эти вещества препятствуют слиянию фагосом с лизосомами, что обусловливает способность микобактерий избегать разрушения макрофагами. Благодаря такому незавершенному фагоцитозу МТ могут долгое время персистировать внутри фагосом, не подвергаясь разрушению, но получая питательные вещества для своей жизнедеятельности. Третьим фактором вирулентности является гетерополисахарид LAM (lipoarabinoman), сходный по строению с эндотоксинами Гр- бактерий. Под влиянием LAM макрофаги секретируют ФНО-α, который способствует развитию лихорадки, снижению веса и повреждению тканей, а также ИЛ-10, который тормозит индуцированную микобактериями пролиферацию Т-клеток. Кроме того, LAM ингибирует активацию макрофагов интерфероном γ. Четвертым фактором вирулентности является микобактериальный белок теплового шока, который по строению схож с белками теплового шока человека, что определяет возможность развития при туберкулезной инфекции аутоиммунных реакций обусловленных антигенной мимикрией. Описанные особенности строения микобактерий способствуют длительному персистированию возбудителя в организме человека или хронизации инфекционного процесса.

Важной особенностью туберкулезной инфекции является формирование гранулем, которые представляют собой скопление инфицированных микобактериями макрофагов, окруженное Т-клетками и фибробластами. Микобактерии могут размножаться в фагосомах инфицированных макрофагов, что со временем приводит к разрушению фагосом и выходу микроорганизмов в цитоплазму. Попадая в цитоплазму, микобактерии повреждают цитоскелет клеток, разрывая образующие его актиновые нити и нарушая их синтез, в результате чего клетка утрачивает поверхностный белок катхерин, который в норме посредством белка катенина крепится к актиновым нитям и препятствует склеиванию мембран соседних клеток. При утрате катхерина мембраны макрофагов склеиваются и в месте склеивания разрушаются, вследствие чего формируются патогномоничные для туберкулезных гранулем гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса. Размер образующихся симпластов лимитирован. Это связано с тем, что площадь поверхности клетки увеличивается не так быстро как ее объем, поэтому в какой-то момент поверхность становится недостаточной для снабжения имеющегося объема питательными веществами и многоядерная клетка гибнет. После гибели симпласта микобактерии, которые находились в цитоплазме, выходят из разрушенной клетки и могут быть опять фагоцитированы, в том числе и макрофагами, образующими гранулему. При неблагоприятном течении процесса в центре гранулемы прогрессирует гибель макрофагов и симпластов, накапливаются творожистые некротические гнойные массы (казеозный распад). Развитие гранулем служит показателем неэффективности иммунной защиты и является способом, выработанным иммунной системой для ограничения дальнейшей диссеминации патогена. В том случае, когда формирование гранулем недостаточно эффективно, может развиваться диссеминированный туберкулез, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Основной путь заражения микобактериями туберкулеза воздушно-капельный. Попадая в дыхательные пути, МТ могут быть элиминированы из организма посредством мукоцилиарного клиренса. Факторы, вызывающие паралич ресничек эпителия, такие как курение, холодный воздух, разного рода поллютанты, считаются факторами, способствующими инфицированию туберкулезом.

В том случае, если микобактерии все-таки преодолевают первую линию обороны и проникают в организм человека, активируются факторы врожденного иммунитета (комплемент, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки), осуществляющие фагоцитоз и способствующие развитию местной воспалительной реакции. Способностью стимулировать фагоцитоз обладают и сами микобактерии. На их клеточной поверхности присутствует полисахарид арабиноманан, являющийся лигандом для TLR2 и TLR4 рецепторов фагоцитов. Взаимодействие этих TLR-рецепторов фагоцитов с арабиномананом клеточной стенки микобактерий способствует адгезии микроорганизмов к фагоцитирующим клеткам и последующему фагоцитозу. Для связывания и интернализации микобактерий МФ могут использовать и другие неспецифичные рецепторы, как например, *scavenger receptors* (от англ. «сборщики мусора»), которые связывают любые липопротеины и полисахариды, за что и получили свое название. Еще одной особенностью микобактерий является способность активно связывать маннозо-связывающий протеин и запускать лектиновый путь активации комплемента. С одной стороны активация СК приводит к опсонизации бактерии С3b компонентом комплемента, что способствует адгезии МТ макрофагом посредством CR3-рецептора. С другой стороны, активация комплемента приводит быстрому накоплению в месте проникновения бактерий большого количества хемоаттрактантов С3а и С5а, привлекающих в очаг нейтрофилы. При проникновении небольшого количества МТ нейтрофилы быстро их элиминируют с помощью перекисных радикалов, синтезируемых в процессе «кислородного взрыва». При массивном поступлении бактерий в организм в процесс обязательно включаются макрофаги и дендритные клетки. Механизм разрушения МТ при фагоцитозе их МФ и ДК связан, главным образом, с лизосомальными ферментами, которые изливаются в фагосому. Однако из-за того, что клеточная стенка МТ содержит сульфатиды, препятствующие слиянию фагосомы с лизосомой, микроорганизмы могут длительное время персистировать в фагоцитах (МФ и ДК), мигрировать с ними в региональные лимфатические узлы и даже в другие ткани. Миграция инфицированных МТ макрофагов по организму является фактором, способствующим развитию внелегочных форм туберкулеза. В настоящее время известно, что у лиц страдающих только внелегочным туберкулезом, определяется высокая активность нейтрофильного фагоцитоза и неспецифических факторов, препятствующих развитию в легких туберкулезного процесса. Нейтрофилы в норме не выходят в паренхиматозные органы и кости, поэтому МТ, попадающие с мигрирующими макрофагами в различные органы, имеют там больше шансов выжить, чем в случае проникновения через слизистые дыхательных путей.

Инфицирование микобактериями и развитие нейтрофильного ответа с активацией комплемента может сопровождаться клиникой острой пневмонии, но может протекать и бессимптомно, особенно в тех случаях, когда благодаря активации комплемента и дегрануляции тучных клеток создается хороший водный барьер и активный выход жидкости из сосудов препятствует диффузии цитокинов в кровяное русло. После того как нейтрофилы фагоцитируют и разрушат все свободные микобактерии, активация комплемента прекращается и водный барьер исчезает. Однако МТ продолжают персистировать в макрофагах и дендритных клетках и вместе с ними мигрируют в региональные лимфатические узлы.

В норме макрофаги и дендритные клетки секретируют цитокины до тех пор, пока не произошло полное разрушение фагоцитированного объекта. Но поскольку при МТ инфицировании фагоцитоз незавершенный – фагоциты продолжают постоянно секретировать ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α. В отсутствие водного барьера провоспалительные цитокины свободно проникают в сосуды и поступают в циркуляцию. Это сопровождается характерной клинической симптоматикой. Так, ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 вызывают повышение температуры. ФНО подавляет аппетит и нарушает всасывание, что при длительном течении туберкулезного процесса приводит к похуданию вплоть до кахексии. Еще одним эффектом ФНО является стимуляция экспрессии молекул адгезии в свободной циркуляции, благодаря чему лейкоциты активно выходят из кровяного русла и инфильтрируют ткани, развивается лейкопения. Но может быть и лейкоцитоз, обусловленный высокой секрецией ИЛ-1 и ФНО, стимулирующих выход лейкоцитов из костномозгового депо. ИЛ-6 усиливает синтез белков острой фазы, поэтому развивается диспротеинемия и повышение СОЭ.

Выделяемые цитокины обладают хемоаттрактивными свойствами для Т-лимфоцитов, которые мигрируют и скапливаются вокруг макрофагов и дендритных клеток, инфицированных микобактериями, участвуя в формировании гранулемы. ФНО стимулирует размножение фибробластов вокруг гранулемы. При высокой активности пролиферации фибробласты образуют вокруг гранулемы фиброзный каркас, который препятствует спаданию стенок полости, образующейся вследствие казеозного распада центральной части гранулемы – формируется каверна.

Аналогичные процессы происходят в региональных лимфатических узлах. Здесь под действием цитокинов, главным образом дендритных клеток, происходит инфильтрация и склерозирование лимфатических узлов, которые еще длительное время могут оставаться гнездом туберкулезной инфекции.

При нормальном функционировании врожденной системы иммунитета, участия специфической иммунной защиты против микобактерий может не понадобиться. Однако в ряде случаев, механизмов врожденного иммунитета оказывается недостаточно. Тогда в борьбу с туберкулезной инфекцией включается система приобретенного иммунитета и формирует специфический, адресный иммунный ответ к возбудителю туберкулеза.

Активация адаптивного иммунного ответа начинается с презентации антигенов туберкулезных бактерий антигенпрезентирующими клетками. АПК в микроокружении лимфатических узлов стимулируют дифференцировку наивных CD4+-лимфоцитов в Т-хелперы 1 типа. Активированные ТН1, благодаря наличию молекул адгезии на активированном провоспалительными цитокинами эндотелии сосудов могут возвращаться в легкие, где в кооперации с макрофагами формируют гранулемы. В случае туберкулезной инфекции основной функцией ТН1 является усиление бактерицидной активности макрофагов, которое происходит при взаимодействии молекул CD40L лимфоцита с молекулами CD40 на макрофагах, а также под влиянием ИФ-γ. Кроме того, ТН1 уничтожают макрофаги инфицированные МТ, активируя на их поверхности Fas рецепторы и выделяя лимфотоксин α.

Кроме Т-хелперов при туберкулезной инфекции могут активироваться Т-киллеры. Это объясняется тем, что персистирующие внутри фагоцита микобактерии могут попадать в цитоплазму клеток, а цитоплазматические белки экспрессируются в комплексе с молекулами МНС I класса. Чужеродные белки в комплексе с МНС I класса распознают CD8+ клетки. Эти лимфоциты также могут распознавать микобактериальные антигены, связанные с молекулами CD1. Основной функцией Т-киллеров является уничтожение МФ и ДК, инфицированных микобактериями. Поэтому в тех случаях, когда Т-киллеры достаточно активны, распространение инфекции с помощью МФ и ДК не происходит, а значит и вероятность развития внелегочных форм туберкулеза в этом случае будет значительно ниже.

МФ могут презентировать антиген и неклассическим способом с помощью молекулы CD1, которая связывает растворимые антигены, в частности антигены поставляемые нейтрофилами. Эти же растворимые антигены могут презентировать В-лимфоциты. В результате такой презентации активнее всего образуются ТН2. Этому также способствует синтез макрофагами ИЛ-10, который подавляет образование ТН1. Таким образом, в зависимости от имеющихся условий, преобладающей фракцией могут либо Т-хелперы 1 типа, либо Т-хелперы 2типа.

Установлено, что при тяжелых формах туберкулеза превалирует ТН2 ответ и имеется недостаточность ТН1 ответа. Известно также, что вероятность развития внелегочных форм туберкулеза существенно выше, при сниженном количестве Т-хелперов 1 типа и Т-киллеров.

В целом, значение гуморального иммунитета в противотуберкулезной защите минимально. Противотуберкулезные антитела практически не имеют протективного значения, поскольку микобактерии в свободном виде в организме находятся очень недолго. И даже связываясь с микобактерией, антитела активируют комплемент, тем самым стимулируют фагоцитоз, что еще более увеличивает шансы МТ стать недостижимыми для воздействия иммунной системы. Кроме того, доминирование Тh2 ответа на туберкулезную инфекцию может сопровождаться появлением аллергических реакций. Аллергическими проявлениями может сопровождаться туберкулезное поражение глаз, кожи, почек, синовиальной оболочки. Туберкулезный процесс может быть ассоциирован и с аутоиммунными реакциями, что связано со схожестью белков теплового шока в клетках человека и микобактерий (четвертый фактор вирулентности).

Одним из признаков вовлечения в ответ на МТ адаптивного иммунитета является развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа на внутрикожное введение микобактериального антигена. Реакция обусловлена миграцией антигенспецифических Т-лимфоцитов в место введения туберкулина, представляющего собой вытяжку из разрушенных МТ, развивающаяся в срок от 48 до 72 часов (проба Манту). Однако при оценке результатов пробы Манту следует иметь в виду, что отсутствие реакции на туберкулин не свидетельствует об отсутствии инфекции в организме, но говорит только об отсутствии активных антигенспецифичных Т-лимфоцитов. С другой стороны, гиперергическая реакция на введение туберкулина свидетельствует о наличии инфицирования, но не обязательно заболевания.

Особенности микобактерий обусловливают сложности в лечении этой инфекции. Поскольку микобактерии «живут» в макрофагах, то эффективны будут антибактериальные препараты, которые способны проникать в эти клетки. Находящиеся в фагосомах МТ, еще меньшей степени доступны воздействию антибактериальных средств.

# Глава 5 Первичные иммунодефициты

Иммунодефицитные состояния возникают в результате выпадения или недостаточности функции одного или нескольких элементов иммунной системы. Первичные (врожденные) иммунодефициты (ИД), как правило, наследственные, но могут возникнуть и вследствие генетических дефектов, произошедших в эмбриональном периоде.

Традиционно считается, что первичные ИД – редкие, чуть ли не казуистические заболевания. К сожалению, это не верно. По расчетам экспертов Европейского Бюро Первичных Иммунодефицитов (ESID), число пациентов с первичными ИД (с учетом селективного дефицита IgA) составляет от 100 до 200 на 100 000 населения. Это значит, что в Беларуси проживает не менее 10 тысяч лиц с врожденными дефектами иммунитета, причем у 98% из них эти заболевания не диагностированы. Одной из основных причин такой гиподиагностики, является низкая осведомленность врачей об иммунодефицитных состояниях.

В настоящее время известно уже свыше 120 различных первичных ИД, их клинические проявления весьма разнообразны, но существует несколько очень типичных особенностей, присущих практически всем заболеваниям этой категории. Характерным для пациентов с ИД является:

* рецидивирующее, затяжное, хроническое, тяжелое течение заболеваний инфекционной этиологии;
* причинным фактором этой патологии нередко являются оппортунистические бактерии, простейшие, грибы;
* низкая эффективность антибактериальных препаратов при лечении этих заболеваний;
* инфекционная патология не редко сочетаются с пороками развития, ей сопутствуют аутоиммунные, аллергические и онкологические болезни.

В 1970 г. при Всемирной организации здравоохранения был создан Комитет по классификации и определениям первичных ИД, с того времени классификация ИД регулярно обновляется. По современной ее версии, предложенной в 2007 г Классификационным комитетом Международного союза иммунологических обществ (IUIS), первичные ИД на основании молекулярно-биологических подходов разделены на 8 категорий. Однако в клинической практике удобнее использовать классификацию, предложенную в МКБ-10 и основанную на выделении преимущественно нарушенного звена иммунной защиты. Согласно этой классификации выделяют ИД с преимущественным дефектом антителообразования, комбинированные иммунодефициты (дефекты Т-клеточного звена), вариабельные иммунодефициты, дефекты фагоцитоза и системы комплемента.

В гносеологическом плане, первичные ИД позволяют нам увидеть последствия поломки того или иного звена иммунной системы и оценить роль и значение отдельных элементов (клеток, молекул) в иммунном ответе. Так, например, открытие агаммаглобулинемии, синдрома Ди Джоржи и тяжелого комбинированного иммунодефицита в 50-60-х гг. прошлого столетия позволило выделить в иммунной системе гуморальное и клеточное звенья еще за 15 лет до открытия Т- и В-клеток.

## ИД с преимущественным дефектом антителообразования

В МКБ-10 ИД с преимущественным дефектом антителообразования отнесены в рубрику D80. Частота в популяции таких ИД 1:300 – 1:1 000, они составляют примерно 65% всех первичных иммунодефицитов. При большинстве ИД этой группы нет грубой, несовместимой с жизнью патологии, поэтому диагностика отсрочена. Только в 10% случаев диагноз ставится в возрасте до 5 лет, в 18% – от 6 до 10 лет, в 32% – от 11 до 20 лет, в 34% – от 21 до 50 лет, в 6% – старше 50 лет. В настоящее время только 25% пациентов, страдающих ИД с преимущественным дефектом антителообразования, погибают от инфекционных заболеваний, в 25% случаев причинами смерти являются опухоли и лимфопролиферативные заболевания, в 50% – иные причины.

Общие проявления ИД с преимущественной недостаточностью гуморального звена отсрочены, как правило, клиническая картина разворачивается только через 4-9 месяцев после рождения, поскольку первые месяцы жизни защита поддерживается за счет антител матери.

Наиболее частая инфекционная патология у пациентов с ИД этой группы – острые рецидивирующие и хронические гнойные отиты и синуситы, острые респираторные инфекции (дети до 7 лет – 6 и более раз за 1 год, дети школьного возраста и взрослые – 4 и более раз за 1 год), острые пневмонии. 2 и более раз за 1 год, нередко с деструкцией. У большинства пациентов отмечаются гнойничковые поражения кожи. Реже встречаются инфекционные заболевания ЖКТ (рецидивирующая инфекционная диарея), сепсис, остеомиелит, энтеровирусные энцефалиты, гнойные менингиты, инфекционные артриты (часто вызывает микоплазма), распространенный кандидоз, устойчивый к специфической терапии.

В качестве этиологического фактора инфекционных заболеваний наиболее часто выступают капсульные бактерии – «гноеродная флора»: *Streptococci, Staphylococci, Salmonella, Haemophilus, Mycoplasma, Campylobacter, Giardia lamblia*, нередко причиной являются энтеровирусы.

К основным неинфекционным проявлениям первичных ИД с преимущественным дефектом антителообразования относятся нейтропения (постоянная или периодически возникающая), гемолитическая анемия, артрит, миозит, дерматомиозитоподобный синдром, гломерулонефрит, аллергические заболевания, лейкозы и лимфомы, низкорослость.

### D80.0. Агаммаглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой.

Агаммаглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой была описана А. Брутоном в 1952 г., и названа в честь автора болезнью Брутона, открыла список первичных ИД. Причина болезни Брутона – точечные мутации в расположенном на Х-хромосоме гене btk (ген плазматической тирозинкиназы В-лимфоцитов). Частота в популяции 1:50 000-1 000 000. Риск рождения ребенка с этим заболеванием от женщины-носителя – 50%. Выраженность варьирует от полного отсутствия иммуноглобулинов, до сниженной концентрации только IgA и уменьшения числа зрелых В-лимфоцитов.

**Клинические проявления*.*** Болеют мальчики. Общие для ИД с преимущественным дефектом антителообразования проявления (см. выше) сочетаются с такими, характерными для болезни Брутона особенностями, как гипоплазия лимфатических узлов, часто аплазия миндалин, микоплазменные артриты крупных суставов (у 35% пациентов), отставание в физическом развитии (у 44% пациентов), хроническая диарея, вызываемая лямблиями.

У пациентов также снижен противовирусный иммунитет (чаще заболевают гепатитом, описаны случаи энцефалита после вакцинации полиомиелита). В 50% случаев ИД сопровождается аутоиммунной патологией (чаще иммунокомплексными заболеваниями: дерматомиозитом, волчаночным синдромом, васкулитами), в 6% – лимфомами и лейкозами.

**Диагностика*.*** Количество лимфоцитов нормальное, но зрелые В-клетки либо отсутствуют полностью, либо имеются в очень незначительном количестве (менее 2%). Диагноз не вызывает сомнений, если иммуноглобулины классов A, M, D отсутствуют, а содержание IgG ниже2,0 г/л. Следует помнить, что в первые 3-6 месяцев жизни уровень IgG может быть понижен незначительно (за счет материнских антител). Поэтому у детей в возрасте до 1 года о наличии этого ИД, в некоторых случаях может свидетельствовать уровень IgG ниже 4,0 г/л. Ключевую роль в диагностике играют определение методом проточной цитофлуориметрии субпопуляции CD19+ (CD20+) лимфоцитов, оценка экспрессии белка BTK в моноцитах периферической крови, молекулярно-генетический анализ гена Btk.

**Лечение.**Специфическое лечение внутривенное или подкожное введение больших доз иммуноглобулинов (300-600 мг/кг 1-4 раза в месяц). Доза и кратность подбирается эмпирически – уровень IgG в сыворотке крови пациента не должен опускаться менее 6 г/л.

Симптоматическое лечение – при наличии инфекции применение бактерицидных препаратов с учетом чувствительности микрофлоры, в больших дозах, длительными курсами.

### D80.0. Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия (швейцарский тип).

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но встречаются спорадические случаи, возникающие, как считается, вследствие трансплацентарного проникновения материнских лимфоцитов, что приводит к развитию реакции трансплантат против хозяина с повреждением иммунной системы плода материнскими лимфоцитами. Патогенез неясен, вероятно, имеет место дефект клетки-предшественницы лимфоидного ростка. Лимфопения и лейкопения непостоянны. Основными симптомами являются инфекционные заболевания, развивающиеся в первые месяцы жизни.

**Клинические проявления*.*** Заболевание начинает проявляться с первых 2-3 месяцев жизни и приводит к летальному исходу в 6-8-месячном возрасте. В тяжелых случаях может определяться полное отсутствие не только гуморального, но также и клеточного иммунитета.

Поражаются кожа, респираторные пути и легкие, желудочно-кишечный тракт, часто развивается сепсис. Почти у всех пациентов наблюдаются поносы с жидким водянистым стулом, общее истощение, коклюшеподобный кашель, распространенный кандидоз. После прививок БЦЖ возможно развитие генерализованной реакции. Инфекционные процессы, как правило, бывают обусловлены смешанной, чаще маловирулентной, инфекцией и носят генерализованный характер, часто при посевах возбудитель не удается идентифицировать. При этом ИД не бывает аутоиммунных проявлений.

**Диагностика*.*** У пациентов обнаруживается гипоплазия и дистопия тимуса (обычно находится на шее), гипоплазия лимфатических узлов, реакции ГЗТ отсутствует. Лабораторно оценивают уровень IgG, IgM, IgA (обычно IgG, IgA снижены) и субклассов IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, а также субпопуляцию СD19+ лимфоцитов.

**Лечение.**Специфическое и симптоматическое лечение, как при болезни Брутона. Предпринимаются попытки трансплантации тимуса.

### D80.2. Избирательный дефицит IgA

Форма первичного ИД с аутосомно-рецессивным типом наследования; при нем отмечается отсутствие IgA или резкое снижение его уровня при нормальной концентрации иммуноглобулинов IgM и IgG. Клеточный иммунитет остается в пределах нормы. Это наиболее частый иммунодефицит у европейцев(от 1:350 до 1:2 000). Монголоиды болеют в 300 раз реже. Имеются указания на то, что избирательный дефицит IgA может быть следствием приема пенициллинамина и фенитоина; его можно обнаружить у лиц с аномалией 18-й пары хромосом, а также у родственников пациентов с простым вариабельным иммунодефицитом, чаще встречается у людей, носителей генов DR3, DR4, DR13, А1, В8.

При этом ИД не происходит конечной дифференцировки В-клеток. Возможно, это связано с дефицитом TGF или дефектом его рецептора. В норме TGF способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgA.

**Клинические проявления*.*** Этот ИД может протекать бессимптомно, но обычно у пациентов отмечаются рецидивирующие инфекции дыхательных путей с обструктивным синдромом, а также гнойные бактериальные процессы на коже и слизистых. Очень характерен атопический синдром (этот ИД выявляется у 6-10% людей, страдающих бронхиальной астмой). Кроме того, у пациентов с селективным дефицитом IgA часто наблюдаются инфекционные поносы, инфекционные поражения мочеполовой системы, анафилактические реакции на введение гамма глобулинов (сенсибилизация вводимым IgA). Повышен у них риск развития иммунокомплексных заболеваний (васкулитов, неспецифического язвенного колита, болезни Крона), целиакии и опухолей.

**Диагностика.**Снижение у пациентов старше 1 года уровня сывороточного IgA менее 0,05 г/л при нормальном содержании IgG и IgM (в некоторых случаях определяется дефицит IgG2). В экскретах, на слизистых и коже секреторный компонент IgA (sIgA) практически отсутствует.

**Лечение.**Введение иммуноглобулинов пациентам с селективным дефицитом IgA противопоказано (исключение составляют лица с сопутствующим дефицитом IgG). Назначают энтеральный иммуноглобулиновый препарат КИП, а также неспецифическое лечение: нуклеинат натрия, пивные дрожжи, эубиотики.

### D80.3.Дефицит субклассов IgG

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, может быть вторичным. Чаще выявляют дефицит IgG4 (13-18% в популяции) и IgG2.

**Клинические проявления*.*** Проявляется обычно после 6 месяцев, как правило, нетяжелыми, но плохо поддающимися антибактериальной терапии заболеваниями ЛОР-органов и дыхательных путей. Характерно поражение капиллярной сети (иммунными комплексами) в виде телеангиоэктазий, раньше всего на верхнем веке (пальпируются нитевидные тяжи).

Имеются некоторые особенности при дефиците различных субклассов. Дефицит IgG4 может не проявляться клинически. Дефицит IgG2 и IgG3 высоко ассоциирован диабетом 1 типа, СКВ, тромбоцитопенической пурпурой. Дефицит IgG2 проявляется сниженной резистентностью к гемофильной палочке. При дефиците IgG1 отмечается высокая частота респираторных инфекций, бронхиальной астмы, иммунокомплексной патология, атопии, развития бронхоэктазов.

**Диагностика*.*** Сниженное содержание в кровисубклассов IgG (так как общее количество IgG может быть нормальным) при повторных определениях, выполняемых вне обострения инфекционных заболеваний. Рекомендуется определение других классов иммуноглобулинов, поскольку этот ИД нередко сочетается с дефицитом IgA и IgM.

**Лечение*.*** Специфическая и неспецифическая терапия проводится также как при болезни Брутона, только доза иммуноглобулинов несколько ниже (100-300 мг/кг 1 раз в 2-3 недели).

### D80.4. Избирательный дефицит IgM

Этиология селективного дефицита IgM остается неясной, есть предположение о роли в его возникновении дисфункции Treg клеток и Т-хелперов, а также о нарушении окончательной дифференциации В-лимфоцитов в IgM-секретирующие плазмоциты. Бывает врожденным и вторичным (может возникать на фоне аутоиммунных заболеваний). У мальчиков встречается в 4 раза чаще, чем у девочек.

**Клинические проявления*.*** Примерно у 20% лиц с этим синдромом какие-либо клинические симптомы отсутствуют, остальные страдают тяжелыми рецидивирующими инфекциями, нередко с бактериемией. Обычно заболевания обусловлены грамотрицательными бактериями, золотистым стафилококком, инкапсулированными патогенными микроорганизмами (пневмококком, гемофилийной палочкой), и вирусами. Инфекционные процессы протекают в форме пневмоний, поражений глаз, ЛОР органов, мозговых оболочек, а также желудочно-кишечных расстройств. Характерно очень бурное, острое начало инфекции. У трети пациентов молниеносное течение, с исходом в сепсис.

Частыми неинфекционными осложнениями являются атопия, спленомегалия, лимфоаденопатия, болезнь Крона, интерстициальная липодистрофия и злокачественные новообразования.

**Диагностика*.*** Стабильное снижение уровня IgM в сыворотке крови (менее 0,4 г/л у взрослых и менее 0,2 г/л у детей) при нормальном уровне других иммуноглобулинов. Методом проточной цитофлуориметрии определяют субпопуляции Т и В лимфоцитов: СD19+CD27+ (B-клетки памяти), СD19+CD27+IgM-IgD- (изотип переключенных В-клеток), CD19+CD21+ (зрелые В-клетки), СD3+CD4+ (Т лимфоциты хелперы). Число циркулирующих В-лимфоцитов может быть снижено, но обычно, как и количество Т-лимфоцитов, находиться в референтных пределах.

**Лечение.**Внутривенное введение иммуноглобулинов в начальный период инфекционных заболеваний.

### D80.5. Дефицит иммуноглобулинов с избытком IgM

Распространенность в популяции – 1:40 000. Выделяют 5 типов ИД, связанных с избытком IgM. Первый – является наиболее частым типом (70% случаев), он обусловлен дефектом расположенного на Х-хромосоме гена, который кодирует синтез в Т-лимфоцитах CD40L – лиганда В-лимфоцитарного рецептора CD40. При 2-5-ом типах генетические дефекты приводят к нарушению экспрессии на В-лимфоцитах CD40 или невозможности передачи сигнала после активации CD40 (тип наследования – аутосомно-рецессивный). Взаимодействие рецептора CD40 с CD40L необходимо для переключение синтеза с IgM на IgG и IgA.

**Клинические проявления*.*** Характерным является увеличение лимфатических узлов и тимуса, появление лимфоидных инфильтратов во внутренних органах вследствие неконтролируемого роста плазматических клеток. В 42% случаев у пациентов наблюдается отставание в развитии, поражения кожи (63%), тяжелые бактериальные, вирусные и грибковые заболевания дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Первой подсказкой о том, что ребенок имеет Х-сцепленную форму этого ИД может быть обнаружение у него пневмоцистной пневмонии.

Из неинфекционных заболеваний с наибольшей частотой встречаются нейтропения неясной этиологии (50%), аутоиммунная патология (20%), в половине случаев с вовлечением органов желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения и холодовая гемолитическая анемия.

**Диагностика*.*** В сыворотке крови определяют IgM, IgG, IgA, методом проточной цитофлуориметрии в периферической крови оценивают количество В-клеток памяти IgD-CD27+CD19+, экспрессию CD40L (СD154) на Т-лимфоцитах (СD3+CD4+ клетках) после стимуляции их фитогемагглютинином *in vitro*, экспрессию CD40 на В-лимфоцитах. Выявляется снижение уровней IgG и IgA на фоне повышенного содержания IgM (более 2,0 г/л) и IgD. Лимфоциты слабо экспрессируют CD40 или CD40L. Часто обнаруживается нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Как правило, определяется снижение активности фагоцитов. При генетическом анализе можно выявить мутации в гене CD40L.

**Лечение*.*** Специфическое и неспецифическое лечение – как и при болезни Брутона. У пациентов со стабильной нейтропенией применяется гранулоцит-колониестимулирующий фактор (G-CSF). В последние годы для лечения ИД с избытком IgM с успехом используется трансплантация костного мозга или стволовых клеток из пуповинной крови.

### D80.7. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста

Новорожденные способны продуцировать практически только IgM. До 3-х месячного возраста их IgG представлены материнскими антителами, полученными во внутриутробном периоде через плаценту и поступающими через ЖКТ из грудного молока в постнатальный период. Разрушение антител, доставшихся ребенку от матери, и усиление барьерной функции ЖКТ приводит к существенному снижению уровня IgG в сыворотке в период с 3-х до 7-и месяцев. У детей с транзиторной гипогаммаглобулинемиейтакая депрессия по неизвестной причине сохраняется до 3-5 лет.

**Клинические проявления*.*** Частые, длительно протекающие инфекции ЛОР-органов и верхних дыхательных путей, склонность к атопии.

**Диагностика*.*** Уровень IgG в сыворотке крови у детей старше года менее 5,0 г/л, у 50% пациентов ниже 2,0 г/л. Уровень IgM чаще в норме или повышен. Содержание В-лимфоцитов (CD19+ клеток) в крови в пределах нормы, нередко определяется нейтропения. Образование специфических антител обычно сохранно, и пациенты адекватно реагируют на вакцинацию, но на вирусную инфекцию ответ обычно снижен.

Диагноз выставляют при наличии лабораторных и клинических проявлений иммунодефицита, но подтвердить его можно только по достижении ребенком возраста 5 лет, хотя в большинстве случаев симптомы транзиторной гипогаммаглобулинемии исчезают к 2-3 годам.

**Лечение*.*** Пациентам, у которых респираторные инфекции возникают часто и протекают тяжело или рефрактерно, помимо антибиотикотерапии, назначают внутривенные иммуноглобулины по 400-500 мг/кг каждые 3-4 недели. Лечение инфекционных заболеваний проводят по терапевтическим стандартам соответствующих нозологий.

### D80.8. Дефицит κ-цепей иммуноглобулинов

Тяжелые цепи иммуноглобулинов имеют 10 изотипов (μ, δ, γ3, γ1, Ψ, α1, γ2, γ4, ε, α2),которыми собственно определяется класс Ig. Легкие цепи бывают только 2-х изотипов – κ и λ. Цепь κ кодируется генами из 2-й хромосомы, причем имеется 200 аллельных вариантов V-гена. Цепь λ кодируется генами из 22-й хромосомы, и ее V-ген имеет только 2 аллельных варианта. Таким образом, при дефиците κцепей, развивающемся вследствие мутации в гене каппа (константной) цепи, резко снижается репертуар иммуноглобулинового распознавания.

**Клинические проявления*.*** Чаще всего проявляется склонностью к гнойным кожным инфекциям, лимфоаденопатией и гепатоспленомегалией. В ряде случаев этот иммунный дефект не имеет симптоматики.

**Диагностика.** Общее количество иммуноглобулинов нормальное или даже повышенное, но соотношение между κ и λ-вариантами нарушено. В нормальной популяции В-лимфоцитов 60% легких цепей иммуноглобулинов относятся к изотипу κ, 40% – λ.

**Лечение.**Специфическое и неспецифическое лечение, как и при дефиците субклассов IgG.

### D15.0. Иммунодефицит с тимомой (Синдром Гуда)

Механизм неизвестен. Возможно наличие генетического фактора. Может наблюдаться в разном возрасте (чаще между 30 и 50 годами) у пациентов с новообразованиями из эпителиальных веретенообразных клеток ткани тимуса. Опухолевый рост сопровождается избирательной аплазией в красном костном мозге. При этом определяется нарушение созревания клеток предшественников В-лимфоцитов.

**Клинические проявления*.*** Заболевание может протекать бессимптомно, а тимома диагностируется случайно при рентгенографии грудной клетки. Наиболее часто встречающимися заболеваниями у этих пациентов являются рецидивирующие легочные (синопульмонарные) инфекции, вызванные инкапсулированными микроорганизмами. На втором месте по частоте стоят аутоиммунные заболевания – миастения, эритроцитарная аплазия, пернициозная анемия, диабет, идиопатическая тромбоцитопения.

**Диагностика*.*** Определяют классы и субклассы IgG, IgM, IgA, количество CD19+ клеток в крови и косном мозге. В периферической крови у 50% пациентов обнаруживается лейкопения, у 20% – тромбоцитопения, практически у всех отсутствуют эозинофилы (или их очень мало), плазматических (CD38+) клеток мало либо нет. В костном мозге нет предшественников В-лимфоцитов (CD19+ CD10+ клеток). В сыворотке крови значительно снижен уровень иммуноглобулинов всех классов.

**Лечение.**Как и при болезни Брутона проводится заместительная терапия, доза иммуноглобулинов подбирается индивидуально. После удаления тимомы гипогаммаглобулинемия сохраняется.

## Комбинированные иммунодефициты

В современной классификации не выделяют как отдельную группу «недостаточность клеточного звена» поскольку первичное нарушение клеточного иммунитета в большинстве случаев сопровождается вторичным нарушением синтеза антител.

Комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета (рубрика D81 в МКБ-10) составляет 25-35% всех первичных иммунодефицитов. В эту группу входят заболевания, обусловленные первичным нарушением пролиферации и дифференцировки T- и B-лимфоцитов. Характерным для этих ИД является снижение числа T-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов в крови, наиболее выражено при тяжелом комбинированном иммунодефиците (ТКИД).

Комбинированной недостаточности гуморального и клеточного иммунитета часто сопутствуют другие врожденные заболевания, например тромбоцитопения при синдроме Вискотта-Олдрича или врожденные пороки сердца и гипокальциемия при синдроме Ди Джорджи.

Общими для всех комбинированных ИД проявлениями являются:

* задержка физического развития, хронические диареи;
* склонность к тяжелому острому или постоянно прогрессирующему течению заболеваний, вызванных условно патогенной флорой, внутриклеточными паразитами (*микобактериями, бруцеллами, вирусами, простейшими*) игрибами. Живые вакцины (БЦЖ, полиомиелит) могут вызвать тяжелые, потенциально смертельные заболевания;
* снижение способности к реакциям ГЗТ, анергия при проведении кожных аллерготестов;
* склонность к возникновению онкопатологии.

Первые три ИД, относящиеся к рубрике D81 носят следующие названия: ТКИД с ретикулярным дисгенезом (D81.0), ТКИД с низким содержанием Т- и В- лимфоцитов (D81.1) и ТКИД с низким или нормальным содержанием В-клеток (D81.2). Эти заболевания практически не различаются по клиническим проявлениям, поэтому их обычно объединяют одним общим названием «Тяжелый комбинированный иммунодефицит».

### Тяжелый комбинированный иммунодефицит (D81.0, D81.1, D81.2)

Суммарная частота ТКИД составляет порядка 1-2 случая на 100 тысяч новорожденных. Встречается чаще у мальчиков, чем у девочек (3:1) так как в 50% заболевание обусловлено дефектом гена в Х-хромосоме, который кодирует γ-цепь рецепторов к ИЛ-2, 4, 7, 9, 15, 21. В 50% тип наследования аутосомно-рециссивный и обусловлен, по крайней мере, 8-ю различными генетическими поломками (в классификации IUIS это 8 разных заболеваний): дефектами генов сигнальной киназы JAK3, α-цепи ИЛ-7Р, CD45, CD3δ/CD3ε/CD3ζ-цепей ТСR, DCLRE1C (Artemis), RAG1 или RAG 2 и аденозиндезаминазы. Пациенты редко доживают до 2-х лет. Считается, что до 10% детей, погибших на первом году жизни, страдали ТКИДом.

**Клинические проявления*.*** ИД манифестируется в первые месяцы жизни анорексией и отставанием в физическом развитии. Затем появляются затяжные повторяющиеся инфекции: чаще диареи, пневмоцистные пневмонии, тяжелые кандидозы. Наряду с описанными выше общими для всего класса проявлениями у пациентов с ТКИД закономерно выявляется гипоплазия лимфатических узлов и тимуса. Нередко тимус у пациентов находится на шее и имеет эмбриональное строение.

**Диагностика.** В периферической крови определяют классы и субклассы IgG, IgM, IgA, абсолютные и относительные числа СD3+ и CD19+ лимфоцитов, СD3- CD16+CD64+ клеток (НК), CD4+CD31+CD45RA+ (тимических мигрантов), CD4+ и CD8+ CD45RA+CD45RO+ (наивных и Т-лимфоцитов памяти). Также методом проточной цитофлуориметрии определяется экспрессия CD127 (α субъединицы рецептора к ИЛ-7) на Т-лимфоцитах, CD132 (γ-цепи рецепторов для ИЛ-2, 4, 7, 9, 15 и 21) на активированных В-лимфоцитах и сигнальных молекул ZAP-70 в Т-лимфоцитах. В крови у пациентов определяется агранулоцитоз (лимфоцитов менее 3\*106/л), выраженное снижение числа Т-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов при разных вариантах ТКИД может варьировать от повышенного до полного отсутствия. Сывороточная концентрация Ig всех классов, как правило, значительно снижена. Проводят генетическое обследование, направленное на выявление мутаций генов γ-цепи рецепторов для ИЛ-2, 4, 7, 9, 15 и 21, генов JAK3, RAG1, RAG2, IL-7Ra и аденозиндезаминазы ADA

**Лечение*.*** Единственным эффективным методом лечения ТКИД на сегодняшний день является трансплантация костного мозга, однако не для всех пациентов удается найти подходящего донора. Проходит клинические испытания метод, основанный на блокировании эффекта ответственной за развитие ТКИД мутации гена γ-цепи рецепторов интерлейкинов.

При невозможности радикального лечения рекомендуется создание максимально стерильной среды обитания, антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры и введение иммуноглобулинов, как при болезни Брутона.

### D81.4. Т-лимфопения (синдром Незелоффа, Французский тип)

ИД наследуемый по аутосомно-рецессивному типу с частотой 1:20 000-50 000 новорождённых. При этом заболевании в эмбриональном периоде тимус останавливается в развитии, в результате в постнатальном периоде он не способен поддерживать созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов.

**Клинические проявления.**Проявляется с первых дней жизни. Характерно развитие тяжелых гнойно-септических процессов в коже, легких и других органах с исходом в бактериальный и часто грибковый сепсис. Нередко наблюдается гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения. Исходом заболевания, как правило, бывает гибель, пациенты редко проживают более 2 лет.

**Диагностика.**У пациентов обнаруживается гипоплазия тимуса. В периферической крови определяется лимфопения за счет снижения количества лимфоцитов с фенотипом CD3+ CD4+ и CD3+ CD8+. Сывороточная концентрация иммуноглобулинов может быть сниженной, нормальной или повышенной.

**Лечение*.*** Специфическое лечение не разработано. Эксперименты по пересадке тимуса не дали обнадеживающих результатов.

### D81.5. Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы

Дефекты гена пуриннуклеозидфосфорилазы, локализованного в 14 хромосоме (локус ql3.1), приводят к дефициту этого фермента, в результате нарушается расщепление пуринов, и накапливаются их метаболиты, токсичные для стволовых клеток и ингибирующие рибонуклеотидредуктазу, необходимую для синтеза ДНК. Наследуются аутосомно-рецессивно.

**Клинические проявления*.*** Общие для всех комбинированных ИД проявления обычно начинаются в возрасте с 6 месяцев до 6 лет. Особенностью данного ИД является наличие у пациентов неврологических нарушений (гипотонус, спастические парезы), гипоурикемии, хондродисплазии грудной клетки и аутоиммунной гемолитической анемии. Практически всегда у пациентов обнаруживается гипоплазия тимуса и лимфатических узлов.

**Диагностика.**При лабораторном обследовании определяется снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+ CD4+ и CD3+ CD8+ клеток) и активности в них пуриннуклеозидфосфорилазы, число В-клеток нормальное, уровень Ig нормальный или сниженный. В лизате эритроцитов активность фермента низкая, а в сыворотке крови снижено содержание мочевой кислоты, но повышен уровень инозина и гуанозина. Увеличено содержание инозина, гуанозина, дезоксиинозина и дезоксигуанозина в моче;

**Лечение.**Специфическое лечение – как и при ТКИД.

С этим ИД связан первый пример успешного применения генотерапии. Было произведено трансфецирование лимфоцитов детей с недостаточностью пуриннуклеозидфосфорилазы ретровирусным вектором со вставкой гена, ответственного за синтез этого фермента.

### D81.7. Дефицит молекул МНС II класса

Причиной заболевания являются мутации в транскрипционных факторах для белков МНС ІІ класса (генах С2ТА, RFX5, RFXAP, RFXANK). Недостаточность экспрессии МНС-II на клетках тимуса приводит к нарушению позитивной селекции CD4+ лимфоцитов. Недостаточность экспрессии МНС класса II макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами ведет к дефициту Т-хелперов. Наследуется аутосомно-рецессивно. Встречается исключительно у выходцев Средиземноморья.

**Клинические проявления*.*** Общие для всего класса ИД проявления начинаются в первом полугодии жизни. Особенно характерны длительные повторяющиеся диареи и задержка роста и развития. Чаще всего пациенты гибнут в первые годы жизни, но возможны «стертые» формы.

**Диагностика*.*** В периферической крови оценивается количество клеток с фенотипом CD4+, CD8+, CD14+, CD19+, CD38+, DR.+ У пациентов определяется снижение числа CD4+ клеток, но лимфопения отсутствует за счет повышения количества CD8+ лимфоцитов, при нормальном содержании В-лимфоцитов плазматические клетки снижены или отсутствуют. Экспрессия МНС ІІ класса на АПК и лимфоцитах снижена или отсутствует. В сыворотке крови понижен уровень иммуноглобулинов.

**Лечение*.*** Специфическое лечение не разработано.

## ИД, связанные с другими значительными дефектами

Первичные иммунодефициты, сочетающиеся с другими значительными нарушениями (в МКБ-10 рубрика D82) составляют особую группу ИД. Наряду со снижением противоинфекционной защиты при этих заболеваниях имеется патология других органов и систем: полиэндокринопатии, тяжёлые нарушения нервной системы, дефекты кроветворения, пороки развития опорно-двигательного аппарата, поражения кожи.

### D82.0. Синдром Вискотта-Олдрича

Частота в популяции 1:75 000-100 000. Заболевание связывают с мутациями в гене WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) расположенном на коротком плече X-хромосомы. Ген WASP кодирует белок с таким же названием, участвующий в сигнальной трансдукции и поддержании цитоскелета. Вследствие дефектов цитоскелета нарушается способность Т-лимфоцитов взаимодействовать с другими клетками, в том числе способность активировать В-лимфоциты, презентирующие антиген, что приводит к отклонениям в продукции Ig. Мутациями гена WASP также объясняются Х-сцепленная тромбоцитопения и Х-сцепленная нейтропения.

**Клинические проявления.**Болеют только мальчики. Проявляется с первых дней жизни геморрагическим синдром в виде петехий и мелены. Позже у всех пациентов появляется экзематозный дерматит, часто с пиодермией, у 90% наблюдается поражение ЖКТ, в 60% случаев отставание в развитии, у каждого 10-ого развивается лимфопролиферативная неоплазия. Имеется повышенная склонность к системной герпетической инфекции, грибковым заболеваниям. Обычно погибают в течение первых 10 лет жизни.

**Диагностика.** Определяются классы и субклассы IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, экспрессия WASP в лимфоцитах, проводится исследование первичного гемостаза – агрегатограмма и определение размера тромбоцитов методом световой микроскопии. Выполняется молекулярно-генетическое исследование гена WASP. У пациентов обнаруживают тромбоцитопению и/или тромбоцитопатию (уменьшение размеров, изменение морфологии, нарушение функции тромбоцитов – адгезии, агрегации и др.), эозинофилию, снижение уровней IgM и IgG3, повышение IgE, IgA, IgD. Экспрессия WASP в лимфоцитах снижена или отсутствует.

**Лечение**. Спленэктомия часто помогает уменьшить проявления геморрагического синдрома. Эффективна трансплантация костного мозга, но донора удается подобрать не более чем 11% пациентов. При значительной эритропении возможно проведение заместительной терапии эритроцитарной массой. Антибиотики (цефалоспорины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины, сульфаниламиды) – эффективны в отношении бактериальной флоры. Также целесообразно переливание иммуноглобулинов.

### D82.1. Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджа)

Основанная на хромосомной аберрации (несбалансированной транслокации, делеции или микроделеции в 22 хромосоме) эмбриопатия, затрагивающая дериваты 3-го и 4-го глоточного карманов: паращитовидные железы, тимус, часто – дугу аорты. Распространенность составляет 1 на 4000 новорожденных. 90% случаев спорадические, 10% – наследуемые. При этом ИД стволовые клетки не могут заселить отсутствующий тимус и, следовательно, не могут дифференцироваться в Т-лимфоциты. Один из немногих ИД чаще встречающийся у девочек.

**Клинические проявления*.*** Уже через 1-2 дня после рождения может возникать гипокальциемическая, гиперфосфатемическая тетания. При этом ИД характерно наличие стигм челюстно-лицевого дисэмбриогенеза (гипертелоризма, низко расположенных ушей, недоразвития нижней челюсти), а также декстрапозиции сердца (часто) и других пороков сердца, проявления которых (цианоз, одышка) могут доминировать в клинике после рождения. Иммунная система пациентов успешно справляется с бактериальными инфекциями, но беспомощна перед внутриклеточными патогенами (даже перед вакциной БЦЖ). При синдроме Ди Джорджа часто возникают пневмоцистные пневмонии, характерны системные герпетические и цитомегаловирусные инфекции, не отторгаются кожные трансплантаты, отсутствуют реакции ГЗТ. Обычно пациенты умирают в раннем возрасте от инфекционных заболеваний, но чаще от сердечной недостаточности. Если пациент переживет 6-месячный возраст – может произойти постепенное спонтанное восстановление Т-клеточного иммунитета (после 5 лет).

**Диагностика.**Определяется сывороточное содержание IgG, IgA, IgM и паратгормона, число клеток с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD64+, количество тимических мигрантов (CD4+CD45RA+CD31+ клеток). Молекулярно-генетическое исследование – выявление del22q11.2 методом FISH (Fluorescent in situ Hybridization – флуоресцентная гибридизация *in situ*). Обычно у пациентов обнаруживается лимфопения, снижение уровня NK и Т-клеток – менее 30% от всех лимфоцитов (полное отсутствие тимуса встречается редко, поэтому, немного Т-клеток в крови имеется). Образование антител в норме или снижено (чаще IgA).

**Лечение*.*** Коррекция Т-клеточных нарушений при этом ИД может быть достигнута трансплантацией фетального тимуса. При наличии тяжелых пороков, в основном определяющих прогноз для жизни, пересадка тимуса считается недостаточно обоснованной.

### D82.3. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром

Другие названия болезнь Дункана или синдром Пуртильо. Частота составляет примерно 1 на 1 000 000 лиц мужского пола. Известно 2 гена, расположенных на Х-хромосоме, мутации в которых отвечают за развитие болезни. Ген H2D1А (60-70%) кодирует белок SAP – лиганд сигнальных молекул, которые экспрессируют В-лимфоциты инфицированные вирусами, SAP активирует Т-киллеры и NK Т-клетки, и ген BIRC4 (30-40%), продукт которого белок XIAP играет роль в запуске апоптоза.

**Клинические проявления*.*** Поражаются лица мужского пола. В типичных случаях манифестация ИД начинается под влиянием инфицирования вирусом Эпштейна-Барр. Фульминантный инфекционный мононуклеоз выявляют у 50-60% пациентов, и чаще всего он возникает между 2-м и 3-м годами жизни, но может манифестировать и в более позднем возрасте. Первые проявления мононуклеоза такие же, как у пациентов без ИД (лихорадка, фарингит, лимфоаденопатия и гепатоспленомегалия), но выражены в более тяжелой форме. В дальнейшем заболевание прогрессирует, развиваются тяжелые формы гепатита и поражение ЦНС. В ряде случаев возникают некрозы в печени, что служит прогностически неблагоприятным фактором. Прогрессирующая поликлональная пролиферация В-лимфоцитов может вызывать вытеснение других видов клеток в косном мозге и развитие цитопении (тромбоцитопении, анемии и т.д.). 70% пациентов умирают до 10-летнего возраста, а при фульминантном инфекционном мононуклеозе в сочетании с некрозом печени и аплазией костного мозга летальность достигает 96%. У 20-25% выживших в возрасте около 5 лет развиваются лимфомы (чаще В-клеточные).

**Диагностика.**Определение классов и субклассов IgG, IgM, IgA, подсчет клеток с фенотипом СD4+, СD8+, СD19+CD27+ (B-клетки памяти), CD64+, поиск мутаций в генах SH2D1А и BIRC4. Наиболее частыми находками являются персистирующая агаммаглобулинемия с относительным увеличением уровня IgM и IgA; повышение уровня CD8+клеток, уменьшение числа В-лимфоцитов памяти и NK. В крови обнаруживается ДНК вируса Эпштейна-Барр и повышенный титр антител против его антигенов.

**Лечение.** Специфическое лечение не разработано, пациентам проводят заместительную терапию иммуноглобулинами, назначают противовирусные препараты. Эффективной считают пересадку стволовых клеток.

### D82.4. ГиперIgE синдром (Job syndrome – синдром Иова)

Частота – 1:50 000. Большинство случаев ИД являются спорадическими, в части случаев выявлено аутосомно-доминантное, а в части – аутосомно-рецессивное наследование. Молекулярные дефекты гиперIgE синдрома до конца не ясны. При аутосомно-рецессивной форме предполагают роль гомозиготных делеций в гене TYK2, кодирующем тирозинкиназу-2 человека (Туk-2). Дефицит Туk-2 служит причиной нарушений сигнального пути цитокинов, включая интерфероны, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23. У пациентов с доминантным наследованием и спорадическими формами доказана роль мутаций в гене STAT3, приводящих к дисморфогенезу и подавлению образования Th17. В результате снижения продукции и ответа на ИФ-γ и TGFβ страдает функция Thl и нарушается хемотаксис нейтрофилов.

***Клинические проявления.*** У пациентов с первых месяцев жизни выявляются атопические дерматиты (в 100% случаев), склонность к респираторным аллергозам, отеку Квинке. Характерными проявлениями являются дефекты костей и зубов, склонность к переломам, холодные абсцессы, рецидивирующие гнойные деструктивные пневмонии, поражение ЛОР-органов, кандидамикоз.

***Диагностика.*** Определение классов и субклассов IgE, IgG, IgM, IgA, подсчет Th17 (CD4+ИЛ17+ клеток) в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии, поиск мутаций в гене STAT3. У пациентов определяется повышение IgE (свыше 1000 UE/мл), иногда IgG и IgM, снижение или отсутствие, Th17, эозинофилия, нарушение фагоцитоза.

***Лечение.*** Специфическая терапия не разработана. Целью лечения является контроль инфекции. Назначаются антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты (при необходимости). Симптоматическое лечение клинических синдромов проводят в комплексе с гамма-глобулином. Положительные результаты получены при применении γ-интерферона.

## Общий вариабельный иммунодефицит

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД), также известный как приобретенная гипогаммаглобулинемия (В МКБ-10 рубрика D83) представляет собой группу из примерно 150 первичных иммунодефицитов, у которых схожие проявления (в том числе гипогаммаглобулинемию), но различная этиология. Рубрика содержит 4 наименования:

* D83.0. ОВИД с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток.
* D83.1. ОВИД с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности регуляторных Т-клеток.
* D83.2. ОВИД с аутоантителами к В- и Т-клеткам.
* D83.3. Другие ОВИД.

Для большинства вариантов ОВИД генетические причины пока неизвестны, но наиболее вероятными кандидатами на роль этиологических факторов являются гены ICOS, TACI, CD19, TNFRSF13C, CD20, CD81. Ген ICOS кодирует молекулу CD278, которая экспрессируется на Тh2 и относится к CD28-суперсемейству костимуляторных молекул. TACI – ген трансмембранного протеина на поверхности В-лимфоцитов, относящегося к суперсемейству рецепторов ФНО и отвечающего за Т-хелпер независимую продукцию антител, переключение изотипов Ig, гомеостаз клетки. Ген TNFRSF13C кодирует протеин BAFF также относящийся к суперсемейству рецепторов ФНО и необходимый для выживания зрелых В-клеток. Молекула клеточной поверхности CD19, взаимодействуя с BCR, повышает порог его чувствительности. Молекулы CD20, действуя в качестве кальциевых каналов, обеспечивают оптимальный B-клеточный иммунный ответ, в частности, против Т-независимых антигенов. На В-лимфоцитах CD81 совместно с CD19, CD21 и CD225 образует комплекс для передачи сигнала с поверхности клетки. На Т-лимфоцитах CD81 ассоциирован с CD4 и CD8 и вместе с CD3 обеспечивает костимуляторные сигналы.

Возможны приобретенные варианты: ИД может возникать в результате образования аутоантител, блокирующих передачу сигнала между Т- и В-клетками. Подозревается связь с вирусом Эпштейна-Барр. Общим в патогенезе этих заболеваний является то, что все они связаны с нарушением взаимодействия Т- и В-лимфоцитов и замедлением трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки.

Общий вариабельный иммунодефицит, вероятно, является наиболее часто встречающимся первичным иммунодефицитом (5-20: 10 000). Имеются два возрастных интервала, в которые чаще всего он проявляется: первый – в 6-10 лет, второй – в 26-30 лет, причем до развития заболевания пациенты являются практически здоровыми людьми. Варианты ОВИД не различаются между собой по клинике. Дифференциальный диагноз между ними возможен только при иммунологическом и генетическом исследовании.

**Клинические проявления*.*** Синдром нарушенного всасывания встречается у 36-95% лиц с ОВИД. Чаще он характеризуется постоянной диареей, развивается дефицит массы тела, появляются гипопротеинемические отеки, анемия, гипокальциемия и остеомаляция. Характерны рецидивирующие бактериальные инфекции уха, глаза, придаточных пазух носа, бронхов, легких, кожи, желудочно-кишечного тракта, суставов, костей, нервной системы, околоушной железы и т.д. Эти инфекции поддаются лечению антибиотиками, но повторяются после отмены препаратов. Вирусные инфекции также обычно реагируют на противовирусные препараты. Отмечается увеличение лимфатических узлов и селезенки. Нередко выявляется узловая лимфоидная гиперплазия желудочно-кишечного тракта, афтозный стоматит, артралгии (чаще в суставах пальцев, запястья, локтевых и коленных). У 40% пациентов диагностируются аутоиммунные синдромы особенно часто атрофический гастрит с пернициозной анемией, тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Могут быть ревматоидный артрит, целиакия. Лимфомы при ОВИД встречаются в 300 раз, а рак желудка в 50 раз чаще, чем в популяции. Следует учитывать, что при этом ИД вакцины на основе полисахаридов и белковых антигенов (пневмококковая, столбнячная и дифтерийная) практически не индуцируют выработку антител.

**Диагностика.** Определение классов и субклассов IgG, IgM, IgA, субпопуляций лимфоцитов СD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD81, CD278, CD16/56, CD25, HLA-DR, анализ гена TACI. У пациентов обнаруживается снижение иммуноглобулинов всех классов, может быть уменьшение количества В-лимфоцитов и дисбаланс между CD4+ и CD8+ клетками за счет превалирования последних (коррелирует с тяжестью).

**Лечение*.*** Специфическое лечение такое же, как при болезни Брутона.

## Первичные иммунодефициты из других рубрик

### G11.3. Атактическая-телеангиоэктазия (Синдром Луи-Бар)

Частота – 1:15 000-100 000. Наследование аутосомно-рецессивное. Заболевание обусловлено дефектом гена АТМ, который управляет ответом клетки при повреждении генома, в частности при двунитевых разрывах ДНК. В результате клетки пациентов с этим ИД характеризуются повышенной чувствительностью к радиации, дефектами клеточного цикла и спонтанной хромосомной нестабильностью.

**Клинические проявления*.*** Задержка психомоторного развития отмечается с первого года жизни. В 2-4 года появляется атаксия (нетвердость походки, неловкость при поднимании предметов с пола), проявления которой усиливаются в препубертатном периоде. К 5-8 годам появляются кожно-глазные формы телеангиоэктазий (на коньюктиве, в области шеи на ушных раковинах), провоцирует их появление пребывание на солнце. При этом ИД повышена склонность к хроническим диареям и заболеваниям верхних дыхательных путей. Синуситы и пневмонии отмечаются у 97% пациентов. Частота онкопатологии достигает 20% (в первую очередь, но не исключительно, лимфомы и лейкозы). В подростковом возрасте нередко развивается сахарный диабет. Характерно отставание в физическом развитии, задержка полового созревания и очень ранняя менопауза, дизартрия (невнятная, медленная или искаженная речь), появление на коже витилиго (аутоиммунного генеза) и множественных резистентных к лечению бородавок. Вакцины и инфекции не стимулируют выработку иммунитета.

Следует отметить, что пациенты с этим ИД имеют повышенную чувствительность к действию ионизирующего излучения (рентгеновские и гамма-лучи), поэтому рентгенологические обследования должны им производиться только по очень строгим медицинским показаниям.

Средняя продолжительность жизни при этом иммунодефиците 25 лет, пациенты погибают от инфекционных и онкологических заболеваний.

**Диагностика.**Определение в сыворотке крови классов и субклассов IgG, IgM, IgA, IgE, альфа-фетопротеина, РЭА (раковый эмбриональный антиген). Оценка субпопуляций лимфоцитов СD3, CD4, CD8, CD19, CD95, CD16/56, CD25, HLA-DR. Цитогенетическое исследование (для выявления хромосомной нестабильности). Анализ репарации ДНК (определение количества разрывов в ДНК, индуцированных радиационным облучением, в культивированных фибробластах кожи и лимфоцитах периферической крови пациента). Исследование гена АТМ. Характерно снижение одного или нескольких иммуноглобулинов (в 75% случаев снижен уровень IgA, иногда IgG2, IgG4, IgE), уменьшение количества и активности Т-клеток, после 2-х лет прогрессирующее повышение сывороточного уровня альфа-фетопротеина.

**Лечение.**Специфическое лечение не разработано. Иммунные проблемы иногда можно преодолеть с помощью иммунизации. Вакцины против распространенных возбудителей, таких как *Hemophilus infiuezae*, пневмококк и вирус гриппа часто помогают повысить выработку антител. Если вакцины не работают, лечение проводят с использованием гамма-глобулина. При наличии инфекции (даже вирусной), а также при приеме кортикостероидов назначаются антибиотики.

## Дефекты системы фагоцитоза

Частота в популяции 2:1000. Дефекты фагоцитоза развиваются или в результате уменьшения количества фагоцитов, что проявляется нейтропенией, или вследствие качественных дефектов, которые делятся на дефекты хемотаксиса и дефекты киллинга. Кроме врожденных дефектов, причиной данного вида ИД могут быть недостаточность опсонинов, или компонентов СК, иммуносупрессия лекарственными препаратами (кортикостероидами), наличие аутоантител к нейтрофилам, инфекции, токсины. Наиболее общим проявлением дефектов фагоцитоза является повышенная склонностьгнойным инфекциям (от пиодермии до сепсиса).

### D71 Хроническая гранулематозная (гранулоцитарная) болезнь

Распространенность 1 на 200 000-250 000 живых новорождённых. Это генетически гетерогенная группа ИД. Заболевание может быть обусловлено дефектом Х-хромосомы (60-80% случаев ИД) или реже дефектами аутосом (аутосомно-рециссивный тип наследования). В основе ИД лежат мутации генов, кодирующих компоненты НАДФН-оксидазы. Это четыре белка, которые образуют фермент после того, как собираются вместе в клеточной мембране. Два из них – белок с молекулярной массой 91 кд (кодируется геном p91-PHOX, расположенном на Х-хромосоме) и белок с молекулярной массой 22 кд (кодируется геном CYBA, расположенном на 16-й хромосоме) – относятся к мембранным белкам и образуют гетеродимер цитохром b558. Два других белка с молекулярной массой 47 кд и 67 кд (кодируются генами NCF1, расположенном на 7-й хромосоме и геном NCF2, расположенном на 1-й хромосоме) – цитоплазматические, они соединяются с цитохромом b558 после активации фагоцита. В результате возникает НАДФН-оксидаза, необходимая для образования перекиси водорода. При наличии мутаций в генах, кодирующих любой из указанных белков, образование перекиси водорода лейкоцитами резко снижено. Вследствие этого снижается способность нейтрофилов к внутриклеточному уничтожению фагоцитированных микроорганизмов.

**Клинические проявления.**Развивается в течение первых двух лет жизни. В тяжелых случаях с первых недель жизни. В дебюте ИД обычно отмечается возникновение пиодермии, гнойных лимфаденитов (чаще паховых и шейных), абсцессов (перианальных, лимфатических узлов, кожи, печени, легких), язвенного стоматита, отита, конъюнктивита, диареи, позже проявляется склонность к пневмониям. Инфекции имеют тропизм к кишечнику и костям. Заболевания протекают с высокой лихорадкой, лейкоцитозом, ускоренным СОЭ. Высокий риск рецидивов и хронизации. При бактериологическом обследовании наиболее часто выделяются *St. aureus, Serratia marcescens, Pseudomonas, Salmonella,Klebsiella, Nocardia, Candida, Aspergillus* (каталаза позитивные микроорганизмы).

При Х-сцепленном варианте ИД прогноз хуже: без лечения дети редко достигают возраста 10 лет, девочки живут дольше, но у них отмечается высокая заболеваемость системной красной и дискоидной волчанкой.

**Диагностика.**Определение в сыворотке крови уровня IgG, IgM, IgA, С3-, С4- компонентов СК. Оценка субпопуляций лейкоцитов, анализ кислородного «взрыва» нейтрофилов (Burst-test) методом проточной цитофлуориметрии. Как правило, у пациентов число нейтрофилов в норме, или увеличено, синтез активных форм кислорода в нейтрофилах снижен, уровень Ig повышен, уровень комплемента в норме или слегка повышен.

**Лечение.**Специфическое лечение – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от совместимого донора. Введение ИФ-γ пациенту или экстракорпоральная цитокинотерапия – инкубация лейкоцитов в присутствии ИФ-γ на 70% уменьшает частоту инфекционных заболеваний и уменьшает их тяжесть. В стадии клинического испытания метод генной терапии – стволовые клетки пациента инфицируются вектором, содержащим гены, кодирующие дефектные ферменты. Неспецифическая терапия включает санацию очагов инфекции (после определения чувствительности микрофлоры) по возможности сразу двумя антибиотиками. При наличии *Candida* и *Aspergillus* назначают противогрибковые антибиотики. Необходима продолжительная терапия (до 5-6 недель) со сменой антибиотиков. Стимуляторы фагоцитоза, как правило, неэффективны, за исключением полиоксидония, стимулирующего киллинг через кислород-независимые механизмы.

### D55.0 Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Распространенность в европейской популяции около 2%. Заболевание наследуется по доминантному типу, сцепленному с полом (с Х хромосомой). Вследствие генетического дефекта снижен синтез глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, в результате чего нарушается обмен глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле и уменьшается количество редуцированных нуклеотидов (НАДФ2 и НАДН2), а также редуцированной формы глютатиона.

**Клинические проявления*.*** В большинстве случаев никак не проявляется. Может протекать в виде гемолитической анемии, реже в форме ИД, который клинически не отличается от хронической гранулоцитарной болезни, но проявляется, обычно, в более старшем возрасте, кроме того, часто сопровождается гемолитической анемией.

**Диагностика*.*** Такая же, как и при хронической гранулоцитарной болезни. Дополнительно флуоресцентным методом определяется активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах и лейкоцитах.

**Лечение*.*** Такое же, как и при хронической гранулоцитарной болезни.

### Дефицит миелопероксидазы

Заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием. Обусловлено мутациями в гене миелопероксидазы, расположенном на хромосоме 17q23. Вследствие дефицита миелопероксидазы в фагоцитах нарушается превращение перекиси водорода в гипохлорную кислоту. Это один из наиболее частых дефектов фагоцитоза (1:4000). Может развиваться вторично при тяжелых инфекционных и лимфопролиферативных заболеваниях, сахарном диабете.

**Клинические проявления*.*** Больше чем у 95% пациентов с этим ИД симптомы заболевания не проявляются. При наличии симптоматики выявляют рецидивирующую кандидозную инфекцию, поскольку без миелопероксидазы нейтрофилы неактивны в отношении *Candida albicans*.

**Диагностика*.*** Такая же, как и при хронической гранулоцитарной болезни. Для подтверждения диагноза цитохимически определяют активность фермента в клетках.

**Лечение*.*** Специфического лечения нет. Проводят симптоматическую терапию с использованием противогрибковых препаратов.

### E70.3 Болезнь Чедиака-Стейнбрика-Хигаси

Редкое заболевание (в мире описано около 200 случаев). Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В основе синдрома лежит мутация гена CHS1 (так же называемого LYST), кодирующего белок известный как Lysosomal Traffiking Regulator. Этот белок играет ключевую роль в обеспечении транспорта ферментов в лизосомы и таких белков как гранзимы и перфорин – в секреторные гранулы цитотоксических клеток. Нейтрофилы способны фагоцитировать, но поскольку фаголизосомы не формируются – бактерии не разрушаются. Страдает цитотоксическая активность NK и цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того с дефектом гена CHS1 связано нарушение хемотаксиса лейкоцитов.

**Клинические проявления*.*** Проявляется в раннем возрастерецидивирующими инфекциями, вызываемыми гноеродной флорой. По мере прогрессирования заболевания часто развиваются анемия, тромбоцитопения и абсолютная лейкопения. Характерны полный альбинизм или очаги витилиго на закрытых участках кожи, в этом случае на открытых участках кожа нормальная или гиперпигментированная. Нередко определяется гепатоспленомегалия, нарушения ЦНС (нистагм, периферическая нейропатия, умственная отсталость), фотофобия, гипергидроз, склонность к лимфоретикулярным опухолям. Пациенты погибают от инфекций или злокачественных новообразований обычно до достижения возраста 10 лет.

**Диагностика*.*** При световой микроскопии в лейкоцитах и тромбоцитах обнаруживаются гигантские азурофильные гранулы, дающие положительную реакцию на пероксидазу. Снижен хемотаксис и переваривающая способность нейтрофилов. Снижена активность NK и цитотоксических лимфоцитов.

**Лечение.**Радикальный метод лечения – аллогенная трансплантация костного мозга. Симптоматическое лечение проводится так же, как и при хронической гранулоцитарной болезни.

### D84.0 Дефект антигена-I (LFA-1) лимфоцитов.

ИД, относящийся к этой рубрике, носит название дефицит адгезии лейкоцитов (Leukocyte Adhesion Deficiency – LAD). Выявляется с частотой 1:1 000 000. LAD типа 1 – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит мутация гена, кодирующего β2-субъединицу интегрина нейтрофилов (молекулы LFA-1, взаимодействующей с ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток). Экспрессия на нейтрофилах рецепторов, участвующих в процессах адгезии (CD11a/CD18) резко снижена или не определяется. LAD-1 характеризуется нарушением трансэндотелиальной адгезии и хемотаксиса нейтрофилов, а также способности фагоцитировать бактерии опсонизированные СЗb, так как CD18 является компонентом мембранного рецептора фагоцитов CR3, связывающего молекулы С3b на поверхности микробных клеток.

Дефицит адгезии лейкоцитов второго типа (LAD-2) наследуется аутосомно-рецессивно, обусловлен мутациями генов фукозилтрансфераз, приводящими к нарушению метаболизма фукозы и дефектам структуры Sialyl-Lewis X, (CD15s). В результате нейтрофилы не могут катиться по эндотелию сосудов, а также утрачивают способность к хемотаксису.

**Клинические проявления*.*** Проявляется рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями кишечника (наиболее часто), легких, кожи, слизистой рта и половых органов и стойким лейкоцитозом (на фоне инфекции – до 100\*109 /л, при отсутствии инфекции – в пределах 15-20\*109 /л). В тяжелых случаях в анамнезе обычно есть указание на позднее отпадение пуповины. Инфекции кожи, часто осложняются медленно заживающими некрозами, после которых остаются грубые рубцы. Большинство пациентов с тяжелыми формами этого ИД погибают на первом голу жизни.

**Диагностика.** Определение уровня IgG, IgM, IgA. Определение экспрессии CD18, CD11a,b,c на нейтрофилах, исследование миграционной способности лейкоцитов методом проточной цитофлуориметрии.

**Лечение.** Излечение возможно только при проведении аллогенной трансплантации костного мозга. Симптоматическое лечение проводится так же, как и при хронической гранулоцитарной болезни. Положительный эффект могут дать трансфузии гранулоцитов.

## Дефекты в системе комплемента

ИД этой группы в МКБ-10 отнесены в рубрику D84. Дефицит компонента СК может быть связан с его повышенным потреблением, распадом, генетически-опосредованным снижением синтеза, а также с усиленным синтезом ингибиторов или с действием аутоантител. Дефекты СК проявляются повышением чувствительности к бактериальным инфекциям, частыми воспалительными процессами, иммунокомплексной патологией и др. Повышение уровня компонентов комплемента может отражать их сверхобразование, дефицит ингибиторов и другие состояния.

Дефекты СК считаются редкой разновидностью первичных ИД (1-3%) и имеют различные типы наследования: недостаточность пропердина – Х-сцепленный рецессивный, дефицит С1 INH – аутосомно-доминантный, недостаточность остальных факторов – аутосомно-рециссивный.

### Дефицит компонентов классического пути активации комплемента

***Дефицит компонентов C1qrs и рецептора CR1*.**Этот ИД может быть не только врожденным, но и приобретенным. Наиболее частые причины: нефротический синдром, гипогаммаглобулинемия, малярия, СПИД (дефицит CR1), тромбоэмболическая болезнь. Проявляется склонностью к иммунокомплексным заболеваниям (гломерулонефритам, системной красной волчанке, системному гипокомплементэмическому васкулиту, артритам), частым заболеваниями верхних дыхательных путей (ринитам и бронхитам) и крупозной пневмококковой пневмонии.

***Дефицит компонента C2*.**Наиболее часто встречаемый врожденный дефицит системы комплемента.Приобретенные причины**:** гломерулонефриты, системная красная волчанка, малярия, внутривенное введение контрастных веществ. Проявляется склонностью к иммунокомплексным заболеваниям (волчанка, васкулиты, дерматиты, гломерулонефриты), но может не иметь никаких клинических проявлений.

***Дефицит компонента C4*.** Приобретенные причины:малярия, тромбоэмболическая болезнь, гипогаммаглобулинемия. Проявляется склонностью к иммунокомплексным заболеваниям (высокий риск СКВ, гепатитов, гломерулонефрита, сахарного диабета 1 типа, болезни Шенлейна-Геноха) и артериальной гипертензии, но может не иметь никаких клинических проявлений.

**Диагностика.** Определяется снижение концентрация соответствующих компонентов комплемента.

**Лечение**. Специфическое лечение не разработано.

### Дефицит компонентов комплемента C3, B, D и Р

***Дефицит компонента C3*.** Этот ИД может быть не только врожденным, но и приобретенным. Наиболее частые причины: серповидноклеточная анемия (потребление), септический шок, мембранозно-пролиферативная форма хронического гломерулонефрита, нефротический синдром, хроническая печеночная недостаточность, липодистрофия, внутривенное введение йодсодержащих контрастных веществ, кожная замедленная форма порфирии (активация комплемента и образование анафилотоксинов под действием порфиринов и света). Проявляется склонностью к иммунокомплексным заболеваниям (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит), тяжелым рецидивирующим инфекциям (пневмония, менингит, перитонит, сепсис), липодистрофии.

***Дефицит фактора B.*** Приобретенные причины: нефротический синдром, спленэктомия. Проявляется склонностью к иммунокомплексным заболеваниям

***Дефицит фактора D.*** Приобретенные причины: ожоги. Проявляется склонностью к гноеродным инфекциям и заболеваниям, вызываемым Нейссериями.

***Дефицит фактора P.*** Приобретенные причины: нефротический синдром, спленэктомия. Проявляется склонностью к менингококковой инфекции.

**Диагностика.**Определяется снижение концентрация соответствующих компонентов комплемента.

**Лечение**. Специфическое лечение не разработано.

### Дефицит компонентов комплемента С5-С9

Приобретенной причиной этих ИД может быть перенесенный вирусный гепатит.

***Дефицит компонента С5*.** Проявляется склонностью к инфекционным и иммунокомплексным заболеваниям, себорейному дерматиту.

***Дефицит компонента С6*.** Клинически не проявляется.

***Дефицит компонента С7*.** Проявляется склонностью к синдрому Рейно, менингококковому менингиту, инфекциям мочевыводящих путей.

***Дефицит компонента С8.*** Проявляется повышенной чувствительностью к *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis* и склонностью к развитию СКВ.

***Дефицит компонента С9.*** Проявляется склонностью к рецидивирующему течению менингококковой инфекции, но может не иметь никаких клинических проявлений.

**Диагностика.**Определяется снижение концентрация соответствующих компонентов комплемента.

**Лечение.**Специфическое лечение не разработано.

### Дефицит маннозосвязывающего лектина

Нарушение продукции маннозосвязывающего лектина (МСЛ), обусловленное мутациями в гене МСЛ, локализованном на 10 хромосоме, сопровождается сниженной резистентностью к респираторнотропным инфекциям, например к *Streptococcus pneumonia*.

**Клинические проявления.** Дефицит МСЛ сопровождается высоким риском развития пневмоний, отитов и сепсиса, склонностью к частым инфекциям и к затяжному течению инфекционно-воспалительных заболеваний. Чаще проявляется в первые 2 года жизни. С другой стороны, имеются свидетельства того, что низкий уровень МСЛ защищает против микобактериальной инфекции, а у пациентов лепрой уровень МСЛ существенно выше, чем у здоровых.

**Диагностика.** Определяется снижение концентрация МСЛ в крови.

**Лечение.** Специфическое лечение не разработано.

### Дефицит ингибитора компонента C1 (С1INH)

Семейная аутосомно-доминантная форма ангионевротического отека или наследственная недостаточность С1INH. Подробно рассматривается в главе 10 «Аллергические заболевания».

### Дефицит факторов I и H

Фактор I (его гены локализованы на хромосоме 4) входит в состав комплекса CR1, локализованного на мембране эритроцита. За сутки один эритроцит инактивирует до 1000 молекул С3b. При недостатке фактора I постоянно происходит запуск активации комплемента по альтернативному пути, из-за чего концентрация компонента С3 снижается. Фактор I активен только при наличии фактора Н (его ген CFH локализован на хромосоме 1).

**Клинические проявления.** Дефицит фактора I проявляется повторяющимися тяжелыми гноеродными инфекциями с деструкцией и ночной пароксизмальной гематурией (С3b на эритроцитах не инактивируется и запускает сборку мембраноатакующего комплекса, в результате – гемолиз).

При дефиците фактора H отмечается высокий риск развития гемолитико-уремического синдрома и в целом склонность к нефропатиям.

**Диагностика*.*** Определяется снижение концентрации в сыворотке крови компонента С3.

**Лечение**. Специфическое лечение не разработано.

## Физиологические иммунодефициты

Физиологические иммунодефициты (антенатального периода, раннего детского возраста, старческий и периода беременности). Естественные состояния, при которых иммунная недостаточность обусловлена незрелостью, особенностями гормональной регуляции либо инволюционными изменениями иммунной системы. Особенности системы иммунитета в антенатальный период и у детей раннего возраста были изложены в главе 4. Данный раздел посвящен физиологическим иммунодефицитам старческого возраста и периода беременности.

### Иммунодефицит при старении

Трудно точно определить возраст, в котором проявляется старческий иммунодефицит. У большинства людей клинически значимые проявления этого ИД возникают после 70 лет, однако изменения в иммунной системе, в итоге приводящие к старческому иммунодефициту, постепенно накапливаются в течение всей жизни человека. Так, инволюция тимуса начинается с годовалого возраста и проходит в несколько этапов.

На первом происходит «перифериализация» функций тимуса, когда часть «полномочий» передается от тимуса популяции периферических Т-лимфоцитов. На периферии происходит накопление Т-клеток памяти против наиболее распространенных экзоантигенов (инфекционных, пищевых и т.д.). Благодаря «библиотеке», создаваемой дендритными клетками в лимфатических узлах и скоплениях, эти лимфоциты являются долгоживущими и обеспечивают защиту от основной массы потенциально агрессивных факторов и толерантность к безопасным антигенам (бактерий комменсалов, пищи). Тимусзависимый путь развития осуществляется в незначительном масштабе и обеспечивает ответ на более экзотические антигены. С возрастом функциональная активность тимуса еще больше снижается. Число Т-клеток, образующихся в тимусе у старых людей, составляет менее 1% от их количества, продуцируемого тимусом новорожденных. Снижение секреции основного гормона тимуса тимулина начинается с периода полового созревания и к возрасту 60 лет гормон практически не удается обнаружить. Уровень других гормонов тимуса с возрастом также снижается, хотя и несколько слабее.

Постоянно в течение всей жизни происходит атрофия эпителиального ретикулума. Лимфоэпителиальные структуры замещаются жировой тканью, поэтому масса тимуса у человека практически не меняется в течение жизни. Потеря активной ткани тимуса составляет в среднем возрасте примерно 3%, а в старости – 1% в год. Теоретически при таком темпе она должна практически полностью исчезнуть к 120 годам жизни, но на практике после 60 лет происходит резкое опустошение тимуса: одновременно утрачиваются эпителиальные и лимфоидные клетки. В первую очередь атрофируется кора, участки нормальной ткани тимуса сохраняются только вокруг сосудов.

Процесс инволюции и дефицит гормонов тимуса приводят к функциональной и количественной недостаточности периферических Т-лимфоцитов. Этот эффект достаточно долго клинически не манифестируется, однако после 60-70 лет проявления иммунодефицита, как правило, начинают регистрироваться. В первую очередь происходит снижение численности Т-лимфоцитов на периферии (особенно в циркуляции). Преимущественно оно затрагивает CD4+ клетки, меньше – СD8+ субпопуляцию. Среди хелперов в большей степени снижается количество Th1-, в меньшей – Тh2-клеток. Численность В-лимфоцитов и ЕK-клеток существенно не изменяется, активность фагоцитов может даже повыситься.

Вследствие снижения Т-зависимого гуморального ответа повышается удельный вес низкоаффинных иммуноглобулинов, преимущественно IgA. В специфический гуморальный ответ вовлекается ограниченное число специфических клонов (олигоклональный ответ) и увеличивается вклад поликлональной (т.е. неспецифической) составляющей.

Нарушаются селекционные процессы в тимусе и регуляторная активность Т-клеток. Примерно у 50 % старых людей определяются высокий титр аутоантител к широко распространенным (ДНК, коллаген, IgG), и органоспецифическим (белки щитовидной железы) антигенам. Это накопление аутоантител довольно редко проявляется клинически, но положительно коррелирует со смертностью старых людей от сосудистых заболеваний и рака.

Показано, что развитие климактерического синдрома и его тяжесть во многом определяются гиперактивностью аутоиммунных реакций по отношению к антигенам яичников. В качестве критериев тяжести климактерического синдрома предложено использовать следующие величины титров антител против яичников:

* легкая степень тяжести – от 1:8 до 1:32;
* средняя степень тяжести – от 1:32 до 1:128;
* тяжелый КС – выше 1:128.

Климактерический синдром, осложненный ожирением, сопровождается уменьшением активности фагоцитов.

Следует отметить, что изменения иммунного статуса, выявленные в ходе лабораторного обследования, при отсутствии клинической картины ИД не являются показанием для назначения иммуномодуляторов. Коррекцию иммунного статуса при климактерическом синдроме следует проводить только при наличии клинических проявлений иммунодефицита. Для этого, (наряду с заместительной гормональной терапией), назначают тималин или тактивин, спленин по стандартным схемам (в сочетании с витаминами Е и С, глютаминовой кислотой).

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть: возрастные нарушения в тимусе и ослабление Т-клеточного надзора создают повышенную предрасположенность к аутоиммунным процессам, способствует повышению частоты опухолей, приводят к ослаблению проявлений аллергических процессов. Повторные и хронические стрессы могут ускорить старение иммунной системы.

### Особенности функционирования иммунной системы при беременности и лактации

**Плод как аллотрансплантат.** В иммунологическом аспекте вынашивание плода, носителя чужеродных антигенов, является иммунологическим парадоксом. Известно, что у млекопитающих срок жизни аллогенных трансплантатов, полностью несовместимых по антигенам системы МНС, составляет в среднем 10-15 дней. У эмбриона HLA-антигены появляются уже через 96 ч после оплодотворения, 50% из них являются антигенами отца, чужеродными матери, однако плод не только не отторгается, но и полноценно развивается в течение всего периода беременности. Более того, повторные беременности от того же отца не только не индуцируют отторжение плода, но и не влияют на сроки беременности. Иными словами, полностью не работают законы трансплантационного иммунитета.

Предполагается, что решающую роль в предотвращении реакции отторжения играют барьерная функция трофобласта, отсутствие на трофобласте свободных для распознавания классических HLA-антигенов плода, синтез в лимфоидных тканях матки блокирующих IgG антител против HLA-антигенов на клетках эмбриона и плаценты. Кроме того, на 12-16-й неделе начинают синтезироваться фетальные антигены (фетопротеины α, α2, γ, β и др.), оказывающие дополнительное иммуносупрессивное действие.

Антигенные маркеры плаценты имеют общие детерминанты с антигенными компонентами почечных клубочков и тканей головного мозга. При нарушении выработки блокирующих антител, антигены плаценты стимулируют выработку антител перекрестно реагирующих с тканями мозга и почек. Предполагается, что возникновение нефропатии при беременности объясняется этими аутоиммунными реакциями.

**Гипотеза формирования фетоплацентарного барьера**. Большую роль в формировании барьерной функции плаценты, ослабляющей иммунную атаку антител матери против чужеродных для материнского организма отцовских антигенов эмбриона, в настоящее время отводят IgE. Этот иммуноглобулин существует только у плацентарных млекопитающих, и во время беременности регистрируется повышение продукции IgE. У. П. Фолк и П. М. Джонсон (1983) показали, что ответ иммунной системы матери на антигены плода напоминают реакцию на антигены макропаразитов. Вероятно, это филогенетическая модификация механизмов продуктивного воспаления в ответ на паразитарную инвазию.

Известно, что при браках партнеров, совпадающих по набору HLA-антигенов, плацентогенез нарушается. То есть, антигенная чужеродность матери и плода необходима для запуска процесса образования полноценного фетоплацентарного барьера. Эмбрион формируется в условиях, благоприятных для развития анафилактических реакций, так как матка изначально богата тучными клетками. При беременности их содержание еще больше увеличивается и особенно вблизи места имплантации эмбриона, формирующаяся плацента также выделяет в кровь матери гистамин.

Благодаря антигенной чужеродности на границе тканей матери и эмбриона при активном участии мастоцитов запускаются анафилактические реакции и механизмы гиперчувствительности замедленного типа. Образующиеся медиаторы анафилаксии активируют свертывающую систему и тем самым способствуют отложению фибрина. В местах соприкосновения материнской крови с тканью эмбриона образуется слой вещества, близкий по своему составу к тромбам. Этот слой экранирует эмбриональные антигены от иммунной системы матери и участвует в задержании материнских антител и иммунных комплексов.

**Иммунитет и беременность**. В организме матери при нормально протекающей беременности всегда создается состояние транзиторного иммунодефицита, обеспечивающее вынашивание плода. При этом в крови наблюдаются снижение уровня IgG, умеренное увеличение содержания IgA и IgM, угнетение функции нейтрофилов (особенно хемотаксиса и бактерицидности по отношению к грамотрицательной и кокковой флоре), а также подавление синтеза активных форм кислорода макрофагами.

Формирующийся во время беременности иммунный статус способствует повышенной восприимчивости к вирусным (грипп, гепатит, полиомиелит, краснуха, ветряная оспа) и бактериальным инфекциям. Однако попытки воздействия на иммунную систему беременных могут осложнить беременность или стимулировать выкидыш и, следовательно, нецелесообразны и даже опасны. Исключением является патология, обусловленная Rh-конфликтом между матерью и ребенком: гемолитическая болезнь новорожденных. Разработка метода профилактики этой болезни относится к наиболее ярким достижениям клинической иммунологии.

Суть феномена состоит в том, что у Rh+-плодов, вынашиваемых Rh--матерями развивается гемолиз эритроцитов. Матери могут иммунизироваться D антигеном Rh-системы в ходе родов или абортов. Иммунизация приводит к выработке противорезусных иммуноглобулинов класса G, максимальная концентрация которых достигается примерно через 2-4 месяца. Эти антитела отличаются большой продолжительностью жизни и способностью свободно проникать через фетоплацентарный барьер в организм плода. При первой беременности резус отрицательной матери резус положительным плодом организм матери обычно не вырабатывает достаточного количества анти-Rh D антител, чтобы причинить вред плоду. Однако при второй беременности резус положительным плодом гемолитическая болезнь развивается примерно в 3% случаев, при третьей беременности – в 10% случаев, при последующих беременностях этот процент прогрессивно возрастает. Связываясь с антигенами D, на поверхности эритроцитов, противорезусные антитела активируют комплемент по классическому пути. В результате мембраноатакующие комплексы, формирующиеся на эритроцитах, вызывают их гемолиз.

Профилактика гемолитической болезни проводится анти-Rh0(D)-иммуноглобулином. Механизм его действия неясен, предполагается, что он связывается с D-антигеном, поступающим в организм матери, и препятствует выработке собственных противорезусных антител, возможна, также, стимуляция синтеза антиидеотипических антител или подавление продукции антител посредством связывания с FcγRII-рецепторами. Введение анти-Rh0(D)-иммуноглобулин показано всем резус отрицательным женщинам при ошибочном переливании резус положительных эритроцитов, самопроизвольном и искусственном аборте и прерывании внематочной беременности или сразу после рождения резус положительного ребенка или во время следующей беременности. До внедрения этой иммунопрофилактики в широкую практику внутриутробная смертность в результате Rh-конфликта составляла, по данным ВОЗ, 5-10%.

**Иммунология лактации.** В раннем постнатальном периоде основные факторы иммунитета ребенок получает от матери через молозиво и молоко. В молозиве содержится 1,6-2,4\*106 лейкоцитов, из которых около 50% приходится на лимфоциты и столько же на макрофаги и нейтрофилы. В зрелом молоке количество лейкоцитов снижается до 1,3-1,5 х106, причем на лимфоциты приходится только 10%. Кроме клеток, в молоке содержатся лизоцим (мураминидаза), фактор резистентности к стафилококку, лактопероксидаза, лактоферрин, интерфероны, комплемент, иммуноглобулины (IgM и IgG в форме сывороточных иммуноглобулинов, а IgA в основном в виде SIgA, причем в молозиве SIgA в 15-40 раз больше, чем в зрелом молоке).

Высокое содержание SIgA в молоке восполняет недостаточность местного иммунитета кишечника ребенка и препятствует развитию инфекций, особенно, обусловленных Е.colli, пневмококками, стрептококками, холерным вибрионом и вирусом полиомиелита.

# Глава 6 Этиология, иммунопатогенез, принципы диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний

Иммунный ответ на антигены собственных клеток и тканей, а также антигены комменсальной микробиоты называется *аутоиммунным*, и он может приводить к развитию *аутоиммунных заболеваний* (АЗ). В норме иммунная система не распознает и не реагирует на собственные антигены, что обусловлено наличием иммунологической толерантности к собственным антигенам или *аутотолерантности*. Существует несколько механизмов формирования аутотолерантности.

## Механизмы формирования аутолерантности

TCR и BCR лимфоцитов формируются во время созревания и дифференцировки этих клеток в центральных лимфоидных органах. Процессы реаранжировки генов, лежащие в основе формирования TCR и BCR, происходят случайным образом, при этом количество возможных вариантов антигенсвязывающих фрагментов иммуноглобулинов (BCR) достигает 5\*1013, количество вариантов TCR 1018. Такое огромное разнообразие предполагает возможность образования TCR, способных распознавать свои собственные антигены (аутоантигены), или антигенсвязывающих фрагментов иммуноглобулинов, способных связывать собственные антигены. Однако имеются механизмы, посредством которых происходит элиминация аутореактивных лимфоцитов, в первую очередь селекция.

**Центральная селекция** **Т-лимфоцитов.** Эпителиальные клетки мозгового слоя тимуса экспрессируют транскрипционный фактор AIRE, обеспечивающий включение генов, кодирующих белки различных тканей организма. В результате эти клетки могут синтезировать и презентировать тимоцитам, проходящим селекцию, практически любые белки нашего организма (аутоантигены). Лимфоциты, TCR которых обладают высоким сродством к презентированным аутоантигенам, подвергаются апоптозу или превращаются в регуляторные клетки. Однако лимфоциты с низкой аффинностью к аутоантигенам могут миновать этот этап, размножиться и попасть в кровоток. Следующий этап элиминации таких потенциально аутореактивных клонов Т-лимфоцитов реализуется на периферии.

**Периферическая селекция Т-лимфоцитов**. В норме вышедшие из тимуса Т-лимфоциты благодаря наличию соответствующих рецепторов могут из циркуляции проникнуть только в лимфатические узлы, и не могут попасть ни в какие другие органы и ткани. Следовательно, аутореактивный наивный Т-лимфоцит, который избежал апоптоза в тимусе, не сможет найти свой аутоантиген и через 4-5 дней погибнет.

**Регуляторные Т-клетки**. В развитии неотвечаемости на собственные антигены также участвуют Treg. Толерантность, обусловленная регуляторными клетками, называется *регуляторная толерантность*. Существует два типа регуляторных клеток. Общим для обоих видов регуляторных клеток является экспрессия CD4 и CD25 на их поверхности, а также транскрипционного фактора FoxP3.

Аутореактивные Т-лимфоциты, превратившиеся в регуляторные Т-клетки в тимусе, называются *естественными или натуральными (nTreg)*. При распознавании на периферии аутоантигенов, презентированных АПК или соматическими клетками (которые в определенных ситуациях также могут экспрессировать антигены в комплексе с МНС II класса) nTreg начинают продуцировать TGF-β и ИЛ-10. Эти цитокины подавят активацию и дифференцировку в эффекторные клетки аутореактивных Т-лимфоцитов, в случае распознания ими аутоантигена. Более того, в отсутствие провоспалительных цитокинов под влиянием TGF-β и ИЛ-10 эти аутореактивные Т-лимфоциты превращаются в *индуцированные регуляторные Т-клетки* (iTreg), включающие в себя регуляторные клетки первого типа (Treg1), продуцирующие ИЛ-10, и Т-хелперы 3 (ТH3), продуцирующие TGF-β. В результате содержание цитокинов в среде еще больше возрастет.

Еще одним механизмом формирования периферической аутотолерантности является *индукция анергии* аутореактивных клонов. Известно, что клетки периферических тканей презентируют на своей поверхности собственные антигены в комплексе с молекулами МНС I класса, а дендритные клетки – с молекулами МНС обоих классов. Однако клетки периферических тканей не экспрессируют костимулирующие молекулы, а ДК в отсутствие провоспалительных цитокинов экспрессируют их в минимальном количестве. В случае распознавания антигена Т-лимфоцитами в отсутствии костимулирующих сигналов от АПК, развивается стабильная утрата способности Т-лимфоцитов к активации или их анергия.

Таким образом,центральная селекция – это механизм позволяющий элиминировать вновь сформированные высоко аутореактивные клоны Т-лимфоцитов в тимусе. Принцип периферической толерантности, индуцируемой у зрелых потенциально аутореактивных лимфоцитов, все-таки покинувших тимус, основан на индукции анергии или неотвечаемости на аутоантигены, супрессии регуляторными клетками или индукции развития из наивных Т-лимфоцитов регуляторных клеток, а не эффекторных.

**Селекция аутореактивных В-лимфоцитов.** Этот процесс осуществляется по принципам аналогичным селекции Т-лимфоцитов. Можно выделить следующие этапы селекции аутореактивных В-лимфоцитов:

* клональная селекция незрелых B клеток в костном мозге;
* периферическая селекция наивных B клеток;
* недостаток помощи от T клеток.

Центральная селекция В-лимфоцитов осуществляется в костном мозге. Аутоспецифические В-клетки, провзаимодействовавшие со стромальными клетками костного мозга, аналогично Т-лимфоцитам подвергаются апоптозу. Те аутореактивные В-лимфоциты, которые все-таки попали в циркуляцию, могут здесь встретить и распознать аутоантиген, но после связывания антигена В-клетки утрачивают на своей поверхности молекулы адгезии, позволяющие им попасть в лимфатический узел, а без костимуляции со стороны дендритных клеток лимфатических узлов В-лимфоциты погибают. Аутореактивные клоны В-лимфоцитов, избежавшие элиминации на этапах центральной и периферической селекции, могут служить источником аутоантител, но концентрация их будет невелика, поскольку без Т-лимфоцитов В-клетки не могут эффективно пролиферировать и продуцировать антитела. Поэтому у любого здорового человека можно выявить аутоантитела к широкому спектру аутоантигенов, но в небольших, диагностически не значимых количествах.

## Этиология аутоиммунных заболеваний

К развитию аутоиммунной патологии может привести поломка любого из механизмов, обеспечивающих толерантность к собственным антигенам. Нарушение тимической селекции, по всей видимости, одна из самых важных причин утраты толерантности к собственным антигенам.

**Нарушение тимической селекции.** С периода полового созревания начинается постепенная инволюция тимуса – каждый год примерно 3% ткани вилочковой железы замещается жировой и соответственно тот путь, который проходят Т-лимфоциты в процессе селекции уменьшается, а вероятность того, что аутореактивные Т-лимфоциты избегнут апоптоза и выйдут в циркуляцию увеличивается. Соответственно увеличивается и риск развития аутоиммунных заболеваний. Длительный прием кортикостероидных препаратов, как и хронический стресс, сопровождающийся повышенной продукцией гормонов надпочечников, ускоряют инволюцию тимуса и тем самым приводят к нарушению процессов центральной селекции.

Аутоиммунные заболевания часто начинаются через короткий промежуток после острых инфекций. Считается, что выделяемые в ответ на инфицирование провоспалительные цитокины, способствуют выходу незрелых клеток не только из костного мозга, но и из тимуса. В этом случае повышается вероятность выхода в циркуляцию Т-лимфоцитов, непрошедших селекцию, а значит с большой вероятностью аутореактивных.

**Нарушение периферической селекции.** Наивные лимфоциты, покидающие центральные органы иммунной системы, в нормальных условиях не могут попасть ни в какие ткани, а только в лимфатические узлы. Однако при развитии воспалительной реакции в ответ, например, на инвазию патогенов, на эндотелии сосудов, локализующихся в очаге воспаления, начинается усиленная экспрессия молекул адгезии, что обеспечивает выход лейкоцитов из циркуляции. Благодаря этому, в ткань могут мигрировать и аутореактивные Т-лимфоциты, избежавшие селекции в тимусе и попавшие в кровоток. Разрушение клеток и тканей в результате инфекционного воспалительного процесса приводит к презентации аутоантигенов, в том числе внутриклеточных, которые ранее были «спрятаны». С другой стороны, взаимодействие продуктов патогенов с PRRs вызывает активацию дендритных клеток: усиленное выделение провоспалительных цитокинов и увеличение экспрессии на их поверхности костимулирующих молекул. В таких условиях, наивные аутореактивные Т-лимфоциты могут активироваться, активно размножиться и дифференцироваться в эффекторные аутореактивные лимфоциты.

**Иммунопривилегированные органы**. По определению P.Medawar иммунологически привилегированными называются органы, при трансплантации в которые чужеродных тканей не происходит их отторжения при условии, если не происходит васкуляризации трансплантата. К этим органам относят головной мозг, семенники, яичники, волосяные фолликулы, внутренние среды глаза, беременную матку, щитовидную железу. Антигены иммунопривилегированных органов по неизвестной причине не представлены в тимусе, поэтому аутореактивные Т-лимфоциты, способные распознать эти антигены не элиминируются в процессе центральной селекции. Нарушение барьерной защиты иммунологически привилегированных органов может стать причиной аутоиммунных реакций. Развитие воспаления значительно повышает вероятность поступления в эти органы аутореактивных клонов Т-клеток. Так при травме или инфекционном воспалении яичка может развиться *аутоиммунный орхит,* при иммунизации животных основным белком миелина в полном адъюванте Фрейнда развивается *экспериментальный аллергический энцефаломиелит.*

Классическим примером аутоиммунной реакции в иммунологически привилегированном органе является *симпатическая офтальмия* – воспалительное вялотекущее негнойное заболевание второго, до этого здорового, глаза, обусловленное поражением (обычно травмой) первого. Возникает это воспаление через недели и месяцы после травмы. В случае тяжелых повреждений одного глаза риск развития симпатической офтальмии второго достигает 20%. Выборочность заболевания, вероятно, обусловлена тем, что репертуар TCR и BCR формируется случайным образом и у этих 20% на момент травмы в циркуляции по воле случая были аутореактивные к собственным антигенам глаза Т-лимфоциты. В результате образовались эффекторные аутоспецифичные Т-клетки, инициировавшие воспалительную реакцию во втором, ранее здоровом глазе.

**Модификация структуры собственных белков организма.** Некоторые лекарственные средства, а также тяжелые металлы, такие как свинец или ртуть, могут индуцировать развитие аутоиммунных реакций. Не все механизмы реализации аутоиммунных процессов, возникающих при воздействии этих веществ понятны, но предполагается, что они связываются с белками организма, изменяя их конформацию и антигенные свойства. В результате иммунная система воспринимает собственные измененные белки как чужеродные и соответственно на них реагирует. Большинство лекарственных болезней связано именно с изменением структуры собственных белков и появлением антител против них. Лекарственная болезнь может поражать самые разные органы и имеет очень разнообразную клинику, однако при отмене медикаментов процесс может полностью закончиться и наступит выздоровление, так как нет антигена – нет ответа.

Наиболее известные примеры состояний, ассоциированных с приемом лекарственных препаратов – это аутоиммунная гемолитическая анемия индуцированная α-метил-ДОФА, который модифицирует D (Rh) антиген, системная аутоагрессия (вплоть до волчаночного синдрома) под влиянием пенициллинамида и прокаинамида, полиартрит с образованием антиядерных антител, вызываемый изониазидом, резистентность к β2-агонистам при их частом приеме вследствие модификации β2-адренорецепторов, приводящей к выработке блокирующих антител.

**Молекулярная мимикрия.** Молекулярная мимикрия – схожесть отдельных белковых молекул инфекционных агентов с антигенами организма человека. В результате иммунный ответ, направленный против патогенов, может быть реализован и против собственных тканей организма.

Наличие схожих эпитопов в составе антигенов Yersinia enterocolitica и рецепторов к тиреотропному гормону может приводить к тому, что антитела, выработанные против данного возбудителя, будут стимулировать либо подавлять продукцию гормонов щитовидной железы. Антитела к пневмококковому полисахариду могут перекрестно реагировать с антигенами сердца и почек. Аутоантитела, выявляемые при язвенном колите, взаимодействуют с некоторыми штаммами E.coli. Установлено, что поражение при болезни Чагаса связано с антителами к Trypanosoma cruzi. Антигены Klebsiela имеют схожесть с HLA-B27, что может играть роль в патогенезе анкилозирующего спондилита. Гомология некоторых белков теплового шока (БТШ) микобактерии туберкулеза (МТ) и человека составляет 80%, в результате БТШ являются четвертым фактором вирулентности МТ, поддерживающим хроническое течение воспалительного процесса за счет индукции аутоиммунных процессов.

В качестве классического примера заболевания, патогенез которого связан с молекулярной мимикрией, обычно приводят острую ревматическую лихорадку, но это не совсем верно. При ревматической лихорадке, как и при постстрептококковом гломерулонефрите, антитела вырабатываются против стрептококкового антигена М. Этот антиген имеет высокое сродство к коллагену IV, входящему в состав базальных мембран клубочков почек, а также соединительной ткани эндокарда, суставов, кожи. В результате поражения указанных органов инициируют антистрептококковые антитела, связываясь с комплексами антиген-коллаген IV.

**Дефекты регуляторных Т-лимфоцитов.** Этот вариант часто обусловлен мутациями гена FOXP3. У мышей известна мутация sc (scurfy), фенотипически проявляющаяся полиспецифическими аутоиммунными поражениями кишечника, эндокринных и других органов. У человека описана рецессивная мутация этого гена, вызывающая сцепленный с Х-хромосомой синдром полиэндокринопатии, энтеропатии — IPEX-синдром (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome).

Фенотипически сходные изменения наблюдают при мутации или нокауте генов (gene knockout) ИЛ-2, его рецептора, а также TGFβ, CTLA-4 и PD-1 (мембранные молекулы регуляторных T-лимфоцитов, участвующие в реализации их функций). Во всех случаях в основе патогенеза заболевания лежит ослаблении функции различных регуляторных Т-клеток, как следствие, нарушается формирование регуляторной толерантности, что существенно повышает риск развития аутоагрессии.

**Генетические факторы.** Важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играет генетическая предрасположенность, связанная с полиморфизмом генов системы HLA. Уже идентифицирован ряд аллельных вариантов молекул HLA II класса ассоциированных с нарушением аутотолерантности. Например, анкилозирующий спондилит чаще встречается у носителей HLA-В27, ревматоидный артрит – HLA-DR4, СКВ – HLA-DR3, целиакия – HLA-DQ2/DQ8, сахарный диабет (СД) I типа – у гетерозигот HLA-DR4/HLA-DR3, в то время как генотип HLA-DR2 ассоциирован с наиболее низкой частотой развития СД I типа.

В развитии аутоиммунной патологии также играют роль дефекты ряда генов, обусловливающие нарушение центральной и периферической селекции. Так, например, дефект генов, кодирующих белок AIRE проявляется в виде наследственного аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 (APS-1). Мутации генов, которые кодируют факторы, угнетающие пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, например CTLA4, ведут к гиперактивации иммунного ответа и повышают риск развития аутоиммунных процессов. Наследственный дефицит С1, С2 и С4 компонентов комплемента ассоциирован с развитием СКВ. Гиперэкспрессия или гипоэкпрессия генов цитокинов, факторов трансдукции клеточного сигнала и некоторых ранних транскрипционных факторов также связаны с развитием АЗ (например, гиперэкспрессия Ras в синовиальных фибробластах наблюдается при ревматоидном артрите). Мутации в генах рецепторов NOD2, участвующих в антибактериальной защите и ограничивающих поступление антигенов комменсалов в слизистую кишечника, могут быть причиной Болезни Крона.

Генетическая предрасположенность приводит к развитию АЗ, далеко не в 100% случаев. Важную, но не всегда понятную роль в инициации аутоиммунных заболеваний, играют факторы внешней среды, такие как инфекционные заболевания, особенности питания, прием медикаментов и воздействие токсинов. Совместное влияние генетических и средовых факторов способствует преодолению механизмов толерантности и развитию аутоиммунной патологии. У генетически предрасположенных к АЗ людей больше шансов возникновения ряда совпадений – нарушения толерантности и встречи аутореактивных клонов лимфоцитов, вышедших на периферию со своим аутоантигеном, который в других условиях (без воздействия инфекционного фактора и развития воспаления или действия лекарств, токсинов, травмы и т.д.) был бы недоступен.

**Иммунодефицитные заболевания.** Иммунодефицитные заболевания могут приводить к нарушению формирования аутотолерантности и как следствие к аутоиммунной патологии.

## Патогенез аутоиммунных заболеваний

Само по себе присутствие в организме аутоантител и аутореактивных клонов Т-лимфоцитов еще не означает наличие патологического процесса. Так, у всех людей в сыворотке присутствуют небольшие количества «естественных» аутоантител, которые в силу слабого сродства к антигенам и ограниченности эффекторных функций не способны вызвать повреждение тканей. Практически у всех здоровых людей определяются в небольшом (диагностически незначимом) титре антифосфолипидные антитела, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор и др. В основе аутоиммунной патологии лежат только те формы иммунного ответа на собственные антигены, которые вызывают повреждение клеток и/или тканей, несущих аутоантиген. Причем в основе патологических процессов, приводящих к повреждению тканей антителами и эффекторными Т-лимфоцитами при аутоиммунных заболеваниях, лежат те же иммунные механизмы, которые используются в защите против инфекций.

В патогенезе аутоиммунных заболеваний основную роль играет гиперчувствительность II и III типов, меньшее значение имеют клеточно-опосредованные реакции (IV тип). Иммунные реакции, реализуемые по механизму I типа гиперчувствительности (IgE-опосредованные реакции), существенной роли в развитии аутоиммунной патологии не имеют.

**II тип гиперчувствительности**. Этот тип гиперчувствительности традиционно называется цитотоксическим, хотя повреждение клеток является конечным этапом реакции далеко не во всех случаях (таблица 13). Особенностью II типа является то, что антиген фиксирован, то есть тесно связан либо с клеткой (располагается на ее поверхности или находится в цитоплазме клетки), либо с экстрацеллюлярным матриксом (например, коллагеном IV типа). Аутоантитела вырабатываемые против этих антигенов относятся преимущественно к классу G, реже M. При связывании антител с аутоантигенами в тканях образуются фиксированные иммунные комплексы.

Таблица 13 – Характеристики реакций гиперчувствительности II типа

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Факторы** | **Варианты** | |
| Цитотоксический | Не цитотоксический |
| Антитела (класс**)** | IgG и IgM | IgG и IgM |
| Антиген | Тканевой, мембранный или цитоплазменный | Клеточные рецепторы |
| Эффекторный механизм | Активация комплемента, армирование фагоцитов, NK- и Т клеток, посредством связывания аутоантител с Fc-рецепторами | Антитело, связываясь с рецептором, нарушает его функцию |
| Последствия | Гибель клетки, повреждение ткани | Связаны с нарушением передачи сигналов |
| Примеры | Аутоиммунная анемия, тромбоцитопения, нейтропения | Болезнь Грейвса, миастения gravis |

Далее процесс развивается так же, как при внедрении инфекции: комплексы антиген-антитело активируют комплемент по классическому пути. В результате этого появляются С3а и С5а компоненты комплемента, которые, действуя на сосуды, вызывают расширение артериол, выход в ткани жидкости и экстравазацию лейкоцитов, то есть инициируется местная воспалительная реакция. Третий компонент воспаления – альтерация обусловлен образованием на поверхности несущих аутоантиген клеток мембраноатакующих комплексов, разрушающих клеточные мембраны, а также цитолитическим действием армированных аутоантителами эффекторных клеток.

Образование аутоантител против эритроцитарных антигенов приводит к развитию аутоиммунной гемолитической анемии. Один из механизмов тромбоцитопении обусловлен образованием антитромбоцитарных антител. Полное разрушение аутоантителами обкладочных клеток в слизистой желудка является причиной атрофического аутоиммунного гастрита. При синдроме Гудпасчера антитела вырабатываются к внеклеточному антигену – коллагену IV типа, составляющему основу базальных мембран почек и легких. При миастении образуются антитела против ацетилхолиновых рецепторов, что приводит к блокаде рецепторной функции нервно-мышечного соединения и к развитию мышечной слабости. Аутоантитела при болезни Грейвса продуцируются против рецепторов ТТГ, расположенных исключительно на клетках щитовидной железы. При тироидите Хашимото аутоантитела продуцируются против тироидной пероксидазы. Таким образом, II тип гиперчувствительности лежит в основе органоспецифических аутоиммунных заболеваний.

**Гиперчувствительность III типа.** Реакции гиперчувствительности этого типа носят название иммунокомплексные (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристики реакций гиперчувствительности III типа.

|  |  |
| --- | --- |
| Антитела(классы) | IgG (IgM, IgA) |
| Антиген | Растворимый или очень широко представленный (ДНК) |
| Эффекторный механизм | Армирование фагоцитов, NK- и Т клеток, посредством связывания аутоантител с Fc-рецепторами, активация комплемента |
| Последствия | Воспаление, связанное с миграцией и активацией нейтрофилов и других лейкоцитов |
| Примеры | СКВ, гломерулонефриты, сывороточная болезнь, феномен Артюса и другие |

В реакциях этого типа участвуют не связанные с какой-либо определенной тканью, нефиксированные антигены – чаще всего это растворимые антигены, либо антигены очень широко распространенные в организме. Так, например, при системной красной волчанке антитела вырабатываются против ДНК, а значит, поражаться могут любые клетки. Если антитела связываются со свободно циркулирующими антигенами, образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). В местах, где активно идет фильтрация или снижена скорость кровотока, ЦИК преципитируются на сосудистой стенке и выходят в ткани. Поэтому при иммунокомплексных заболеваниях чаще всего поражаются почки, кожа, суставы, серозные поверхности и мелкие сосуды. Иммунные комплексы, депонированные в тканях, активируют систему комплемента: С3а и С5а вызывают дегрануляцию тучных клеток, действуют на эндотелий сосудов совместно с гистамином и вызывают расширение сосудов и повышение их проницаемости. Все это приводит к выходу жидкости (отеку) и клеток (клеточная инфильтрация) из сосудов в ткани – развивается широкомасштабный воспалительный процесс, захватывающий, как правило, ряд органов. Таким образом, аутоиммунные заболевания, при которых за повреждение тканей несут ответственность реакции гиперчувствительности III типа, как правило, системные и сопровождаются развитием аутоиммунного васкулита.

**Гиперчувствительность IV типа.** Реакции гиперчувствительности IV типа носят название клеточно-опосредованных или реакцийзамедленного типа. Общая характеристика таких реакций представлена в таблице 15.

В патогенезе аутоиммунных заболевания клеточно-опосредованные реакции обычно являются дополнением к реакциям гиперчувствительности II и III типов. В процессе реализации цитотоксических и иммунокомплексных процессов в очаги воспаления мигрируют аутореактивные лимфоциты. Альтерация собственных клеток приводит к тому, что появляется достаточное количество АПК, презентирующих аутоантигены. В результате аутореактивные лимфоциты активируются и начинают активно пролиферировать и продуцировать цитокины, в том числе провоспалительные. Кроме того активированные лимфоциты, как CD8+ клетки так и Т-хелперы, обладают цитотоксической активностью. У Т-хелперов эта активность обусловлена экспрессией поверхностной молекулы TNF-β, при взаимодействии которой с Fas-рецепторами клеток мишеней инициируется апоптоз и тем самым поддерживается процесс альтерации.

Таблица 15 – Характеристики реакций гиперчувствительности IV типа

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Факторы** | **Варианты** | | |
| Вызывают | TH1 клетки | TH2 клетки | Цитотоксические T-лимфоциты |
| Антиген | Растворимый | | Связанный с клеткой |
| Эффекторный механизм | TH1-зависимые эффекторы (макрофаги) | TH2-зависимые эффекторы (эозинофилы, базофилы) | Прямая цитотоксичность |
| Последствия | Хроническое воспаление. Развивается медленно (дни) и сохраняется длительное время | | Гибель клеток-мишеней |
| Примеры | Контактный дерматит, реакция на туберкулин | Хронические аллергические заболевания (при сочетании с реакциями I типа) | Сахарный диабет 1-го типа |

Некоторые органоспецифические аутоиммунные заболевания обусловлены развитием преимущественно реакций IV типа, в которых ТН1 клетки и цитотоксические Т-лимфоциты напрямую повреждают клетки-мишени. Однако чаще всего в развитии аутоиммунных заболеваний участвуют разные механизмы. Так, например, при сахарном диабете 1 типа и при ревматоидном артрите (РА) наиболее значимую роль играют Т-клеточный механизм повреждения тканей, однако имеют значение и антитело-опосредованные реакции. При СКВ основные механизмы, вызывающие повреждение тканей, базируются на реакциях II и III типов, но обязательно в присутствии IV.

Таким образом, клеточно-опосредованные реакции способствуют поддержанию активности воспалительного процесса при аутоиммунных заболеваниях за счет поддержания повышенной продукции провоспалительных цитокинов и разрушения собственных клеток – источников аутоантигенов.

## Общая характеристика аутоиммунной патологии

Аутоиммунными заболеваниями (АЗ) называют патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены.

Аутоиммунным заболеваниям свойственны общие черты:

* общие закономерностям течения иммунных реакций при аутоиммунных процессах и ответе на инвазию инфекционных патогенов идентичны;
* из-за постоянного персистирования аутоантигена АЗ всегда имеют затяжной характер с признаками самоподдержания.

Затяжное или хроническое течение аутоиммунных заболеваний обусловлено тем, что многие аутоантигены, в отличие от инфекционных патогенов, не могут быть элиминированы и постоянно присутствуют в организме. Иммунный процесс длится до тех пор, пока есть антиген. Аутоиммунный процесс в поджелудочной железе при сахарном диабете может прекратиться, когда будут уничтожены все β-клетки островков Лангерганса, но при многих других АЗ процесс заканчивается только вместе с жизнью пациента. Яркий пример, СКВ, при которой аутоантигены (нуклеопротеиды) содержатся в каждой клетке нашего организма.

* проявления аутоиммунных заболеваний зависят от локализации аутоантигена (органоспецифичности)

Если аутоантигены содержатся только в определенном органе, поражение имеет локализованный характер, затрагивая соответствующий орган; при широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс. В зависимости от этого выделяют ***органоспецифичные*** и ***системные*** аутоиммунные заболевания. Основные различия между ними представлены в таблице 16***.*** В каждой из этих групп заболеваний аутоиммунные процессы могут реализоваться с участием разных эффекторных иммунопатологических механизмов (таблица 17). Тем не менее, можно отметить, что в патогенезе системных АЗ доминируют иммунокомплексные реакции, а механизм органоспецифических АЗ связан преимущественно с реакциями II типа.

Таблица 16 – Различия между органоспецифическими и системными АЗ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Характеристики** | **Органоспецифические** | **Системные** |
| Концентрации аутоантигенов | Низкие | Высокие |
| Аутоантитела  (Т-лимфоциты) | Органоспецифичные | Не имеют органной специфичности |
| Тип реакции | II (наряду с IV) | III (наряду со II и IV) |
| Органы-мишени | Чаще железы и желудок (нередки сочетания) | Сочетанные поражения кожи, почек, суставов |
| Основы терапии | Заместительная | Подавление воспаления и синтеза антител |
| Злокачественно перерождаются | Клетки органа-мишени | Лимфоциты |

Таблица 17 – Примеры органоспецифических и системных АЗ с указанием преобладающих типов реакций гиперчувствительности.

|  |  |
| --- | --- |
| **Органоспецифические аутоиммунные заболевания (тип реакции)** | |
| Тироидит Хашимото (II, IV)  Микседема (II)  Тиреотоксикоз (II, IV)  Сахарный диабет I типа (IV)  Тяжелая миастения (II)  Язвенный колит (IV, II)  Синдром Гудпасчера (II)  Хронический гастрит (II, IV)  Целиакия (II, IV)  Острая ревматическая лихорадка (II, IV)  Кардиты (II, IV)  Гломерулонефриты (II, III, IV)  Капилляротоксикозы (II, III, IV)  Эндартерииты (II, III, IV) | Рассеянный склероз (IV)  Аутоиммунная гемолитическая анемия (II)  Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (II)  Пернициозная анемия (II)  Идиопатический фиброзирующий альвеолит (III, IV)  Первичный билиарный цирроз печени (II, IV)  Вульгарная пузырчатка (II)  Симпатическая офтальмия (II, IV)  Острый передний увеит (II, IV) |

Продолжение таблицы 17.

|  |
| --- |
| **Системные аутоиммунные заболевания (тип реакции)** |
| Ревматоидный артрит (IV, II, III)  Ювенильный ревматоидный артрит (IV, II, III)  Склеродермия (III, IV)  Дерматомиозит (III, IV)  Синдром Шегрена (III, IV)  Дискоидная красная волчанка (III, IV)  Системная красная волчанка (III, IV) |

## Принципы диагностики аутоиммунных заболеваний

В целом клинико-лабораторные проявления аутоиммунной патологии очень разнообразны и зависят в первую очередь от того какие конкретно органы и системы подверглись аутоагрессии. Тем не менее, существуют универсальные признаки, типичные для всех заболеваний данной этиологии. Если не касаться деталей, механизмы, лежащие в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний идентичны механизмам противоинфекционного иммунитета, и направлены на формирование воспаления. Поэтому клинические проявления воспаления (такие как повышение температуры тела, сосудистые реакции, нарушение самочувствия, снижение аппетита), а также изменения лабораторных показателей, характеризующих активность воспалительного процесса, определяются при всех формах этой патологии.

**Неспецифические признаки АЗ.** К неспецифическим лабораторным признакам АЗ относятся изменения в общем анализе крови: повышение СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением юных форм лейкоцитов. Кроме того, у пациентов может наблюдаться повышение в крови концентрации C-реактивного белка и других БОФ.

Следует отметить, что при органных поражениях, когда количество антигена небольшое, указанные лабораторные изменения могут отсутствовать или быть выражены незначительно. В то время как при системных аутоиммунных заболеваниях показатели острофазового ответа, как правило, существенно отклоняются от нормальных значений и могут быть использованы для мониторинга эффективности лечения.

**Специфические диагностические маркеры АЗ.** Наиболее специфичными лабораторными маркерами АЗ являются повышенные концентрации аутоантител. Содержание антител обычно определяют методом непрямой иммунофлюоресценции и методом иммуноферментного анализа или иммуноблоттинга. Метод непрямой иммунофлюоресценцииявляется наилучшим для определения антител к нерастворимым тканевым аутоантигенам, причем, в одном тесте можно определить антитела к нескольким мишеням, что делает его оптимальным методом для скрининга аутоантител. Чтобы идентифицировать антиген – мишень аутоантител, используется метод иммуноферментного анализа илииммуноблоттинг.

### Диагностическая значимость определения аутоантител

**Ревматоидный фактор** **(РФ)**. РФ представляет собой гетерогенную группу аутоантител (классов IgM, IgG, IgА) к Fc-фрагменту IgG. Классический ревматоидный фактор (до 90% случаев) – представляет собой антитела класса М против Fc-фрагментов IgG.

Ревматоидный фактор не является строго специфичным тестом для диагностики ревматоидного артрита (РА). В высоком титре РФ выявляется при идиопатическом фиброзирующем альвеолите, синдроме Шегрена, других аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, а кроме того при инфекционном эндокардите и некоторых хронических заболеваниях печени. В низком титре (до 1:80)РФ можно выявить у 1-5% здоровых лиц моложе 60 лет. С возрастом количество человек, у которых выявляется РФ в низком титре, увеличивается и среди людей старше 80 лет достигает 30%.

При ревматоидном артрите РФ определяется у 60-80% пациентов (диагностическая чувствительность теста). Недостатком РФ в качестве диагностического маркера РА является его низкая специфичность, не превышающая 60-70%, а также то, что уровень РФ при РА повышается только через 3-6 месяца от начала заболевания.

Другим заболеванием, в диагностике которого РФ имеет большое значение, является синдром Шегрена (аутоиммунное поражение слюнных и слезных желез). При этом заболевании диагностическая чувствительность повышения РФ составляет 90-95%.

В диагностике других аутоиммунных заболеваний РФ не играет существенной роли.

**Антитела к цитруллинированным протеинам.** Для ранней диагностики РА большое значение имеет выявление антител к цитруллинированным белкам**.** Причиной появления антицитруллиновых антител при ревматоидном артрите является воспаление синовиальной оболочки, в результате которого разные белки соединительной ткани (фибрин, виментин и др. пептиды) подвергаются модификации и в них образуется множество остатков цитруллина, которые становятся мишенью аутоантител.В семейство "антицитруллиновых антител" входят ***антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*** (АЦЦП или anti-CCP от англ. anti cyclic citrullinated peptide antibody), ***антитела к модифицированному цитруллинированному виментину*** (АМЦВ/anti-MCV), а также ***антикератиновые антитела*** (АКА).

Определение АЦЦП благодаря высокой диагностической чувствительности и специфичности, близким к 95%, стало золотым стандартом диагностики РА. Эти аутоантитела могут появляться в сыворотке крови за 1 год до начала заболевания, и их встречаемость в дебюте РА составляет 40-50%, что значительно выше чувствительности РФ, которая на ранних этапах заболевания не превышает 10–15%. Антитела АЦЦП не встречаются у здоровых лиц, а вероятность обнаружения АЦЦП при других воспалительных поражениях суставов не превышает 2-5% случаев.

Чувствительность и специфичность тестов АМЦВ и АЦЦП при диагностике РА сопоставимы. Установлено, что АМЦВ могут быть выявлены за 10-15 лет до развития болезни, поэтому положительный результат исследования на эти антитела не является достаточным критерием для постановки клинического диагноза РА. Наличие АМЦВ связано с развитием деструктивных изменений суставов и более быстрым прогрессированием РА. Концентрация АМЦВ более точно отражает активность заболевания, чем концентрация АЦЦП. При иммуносупрессивной терапии титр АМЦВ постепенно снижается, и результат анализа может стать отрицательным. Поэтому тест на АМЦВ может быть использован для контроля за лечением РА. При трактовке результатов исследования следует помнить, что АМЦВ могут быть обнаружены при СКВ, синдроме Шегрена и псориатическом артрите, а также некоторых других АЗ.

Антикератиновые антитела направлены против филаггрина – белка многослойного плоского эпителия, который в ходе синтеза подвергается цитруллинированию. Среди пациентов с установленным ревматоидным артритом, присутствие АКА ассоциировано с тяжестью эрозивных поражений суставов, риском быстрой инвалидизации и высокой концентрацией циркулирующих иммунных комплексов.

**Антинуклеарные антитела (АНА).** Выявление антинуклеарных (антиядерных) антител представляет незаменимый инструмент ранней диагностики и идентификации аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Установлено, что частота выявления АНА при СКВ составляет 95%, лекарственном волчаночном синдроме – 100%, недифференцированном (смешанном) заболевании соединительной ткани (синдроме Шарпа) – 95%, системной склеродермии – 70-90%, CREST-синдроме – 60-90%, первичном синдроме Шегрена – 70%, ревматоидном артрите – 40-50%.

АНА могут быть обнаружены при множестве других АЗ, не относящихся к системным (идиопатическом фиброзирующем альвеолите, аутоиммунном гастрите, неспецифическом язвенном колите, хроническом активном гепатите, мембранозной нефропатии, миастении, гемолитической анемии), а также при тяжелых инфекционных заболеваниях (гистоплазмозе, туберкулезе, инфекционном мононуклеозе) и онкологической патологии.

Следует помнить, что у клинически здоровых людей частота встречаемости АНА достигает 1-5% и увеличивается с возрастом. Также более высокая вероятность выявления АНА у людей с аутоиммунными заболеваниями в семейном анамнезе.

Антинуклеарные антителавходят в семейство аутоантител, насчитывающих более 200 антигенных специфичностей и реагирующих с нуклеиновыми кислотами и ассоциированными с ними белками.

Термином *«антинуклеарный фактор»* (АНФ) обозначают тест для выявления антинуклеарных антител с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. Этот тест является «золотым стандартом» диагностики, поскольку позволяет определить максимальный спектр антинуклеарных антител и установить их количество. Кроме того, с помощью данной методики можно выявить расположение мишеней антинуклеарных антител в клетке и оценить аффинность антител. Учитывая высокую ее чувствительность, нередко проводят равенство между присутствием АНА в крови пациентов и положительным результатом АНФ. В норме АНФ составляет менее 1/80. Пограничные титры АНФ 1/80–1/160 изредка могут отмечаться у клинически здоровых лиц. Высокие титры АНФ (более 1/320) с большей вероятностью свидетельствуют о системном АЗ.

Антигены, к которым образуются АНА можно разделить на 2 группы:

* истинные ядерные антигены: двуспиральная ДНК, односпиральная ДНК, гистоны, ядерная РНК;
* экстрагируемые ядерные (Extractible Nuclear Antigen): Ro/SS-A, La/SS-B, Sm, U1-RNP, Scl-70 и Jo-1 (диагностическая значимость определения антител к указанным антигенам представлена в таблице 18).

Иногда выделяют 3-ю группу – цитоплазматические антигены, к которым относят Ro/SS-A, La/SS-B и Jo-1, поскольку они могут локализоваться, как в ядрах, так и в цитоплазме.

Таблица 18 – Частота выявления разных видов АНА при АЗ

|  |  |
| --- | --- |
| **Антигены-мишени АНА** | **Заболевания – частота выявления** |
| дсДНК | СКВ – 60% |
| Ядерная РНК | СКВ – 30%; лекарственный волчаночный синдром – 10-20% (в низком титре); системная склеродермия – у большинства пациентов (в низком титре) |
| Ro/SS-A | СКВ – 15-40%; синдром Шегрена – 40-80%; неонатальный волчаночноподобный синдром – 100%;  склеродермия – 60%; ревматоидный артрит – 10%; смешанное заболевание соединительной ткани – менее 5% |
| La/SS-B | СКВ – 15%; первичный синдром Шегрена – 15-60%;  склеродермия – 25 %; ревматоидный артрит – 5 % |
| Sm | СКВ – 30-50% |
| U1-RNP | смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) – у большинства пациентов |
| Pm-1 и Scl-70 | склеродермия, диффузная форма – 20-60% в сочетании с легочным фиброзом |
| Jo-1 | полимиозит, дерматомиозит (антитела выявляются у половины пациентов) в сочетании с легочным фиброзом |
| Центромеры | системная склеродермия – 10-15%; синдром Рейно (CREST-синдром) – 80-90% |
| Гистоны (H2A-H2B) | СКВ – 60%; лекарственный волчаночный синдром – 95%; ревматоидный артрит – 20% |
| Антигены ядрышек | системная склеродермия – у большинства пациентов |

Название экстрагируемые ядерные (нуклеарные) антигены (ЭНА) объединяет фракцию растворимых ядерных белков, в состав которой входят 6 основных указанных выше, а также ряд других минорных антигенов.

Нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК) водонерастворимы и отрицательно заряжены, поэтому в состав экстрагируемых ядерных антигенов не входят. Для выявления антител к ДНК и РНК используют ИФА. Антитела к двуспиральной/нативной ДНК (дсДНК) являются высокоспецифичным маркером СКВ – обнаруживаются у 50-70% пациентов и практически не выявляются при других заболеваниях. Наличие антител к дсДНК наряду с антителами к Sm-антигену и кардиолипину составляют 10-й диагностический критерий СКВ Американского Колледжа Ревматологов. Антитела к дсДНК следует отличать от антител к односпиральной или денатурированной ДНК, так как последние самостоятельного диагностического значения не имеют и могут появляться на фоне вирусных и бактериальных инфекций.

**LE-клетки** (волчаночные клетки). LE-клетки (от англ. Lupus Erythematosus cells) – это нейтрофилы или моноциты, имеющие в цитоплазме крупные включения, которые образовались в результате фагоцитоза ядер разрушенных клеток, опсонизированных антинуклеарными антителами. LE-клетки следует рассматривать в качестве вторичного показателя указывающего на наличие антинуклеарных антител.

В норме LE-клетки в крови отсутствуют. Результат считается положительным при наличии в препарате ≥5 LE-клеток на 1 000 лейкоцитов. LE-клетки могут выявляться в плевральном, перикардиальном, перитонеальном выпоте, синовиальной и спинномозговой жидкости. LE-феномен не является ранним диагностическим критерием СКВ, примерно у 35% пациентов в дебюте заболевания LE-клетки не определяются. Отсутствие их не исключает СКВ.

Трудоемкая методика определения LE-клеток и низкая чувствительность теста не позволяет ему на равных конкурировать с другими диагностическими методами. В настоящее время вместо теста на выявление LE-клеток в большинстве лабораторий используются серологические методы обнаружения антинуклеарных антител к определенным ядерным антигенам.

**Антитела к цитоплазме нейтрофилов** (АНЦА, в английском варианте ANCA)**.** В литературе применяется термин «АНЦА-ассоциированные заболевания», к которым относят гранулематозные васкулиты (или АНЦА-ассоциированные васкулиты), а в последнее время и воспалительные заболевания кишечника, такие как неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона. В результате действия антинейтрофильных антител происходит преждевременная дегрануляция активированных нейтрофилов – это нарушает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и приводит к образованию воспалительных гранулем, ассоциированных с мелкими сосудами, что и является морфологической картиной гранулематозных васкулитов.

По локализации антигенов – мишеней аутоантител, определяемой с помощью иммунофлюоресцентного анализа, все АНЦА делят на три группы***:***

* ***цитоплазматические АНЦА*** (цАНЦА, или англ. cANCA), иногда их называют еще классические АНЦА – наблюдается диффузное свечение цитоплазмы нейтрофилов;
* ***перинуклеарные АНЦА*** (пАНЦА) – наблюдается околоядерное свечение;
* ***атипичные АНЦА*** (аАНЦА) – невозможно четко определить локализацию свечения.

Мишенью цАНЦА является протеиназа-3. Обнаружение цАНЦА (антител к протеиназе-3) с высокой специфичностью (90%) может свидетельствовать о наличии у пациента гранулематоза Вегенера. Реже такая находка встречаются при микроскопическом полиангиите (40-50%), узелковом полиартериите (5-10%).

Перинуклеарные АНЦАв подавляющем большинстве случаев (90%) вырабатываются ***к миелопероксидазе*** (МРО), гораздо реже мишенью этих антител является эластаза, катепсин G, лактоферрин или другие белки.

Антитела к МРО являются важнейшим маркером такого тяжелого заболевания как быстро прогрессирующий нефритический синдром (65-75%). Также с высокой частотой они выявляются у пациентов с синдром Черджа-Стросса (70-80%), при микроскопическом полиангиите (40-50%), синдроме Гудпасчера (20-30%), реже при узелковом полиартериите (5-10%).

Для атипичных АНЦА белки-мишени неизвестны, но в некоторых случаях они те же, что и для пАНЦА. Нетипичные варианты АНЦА с наибольшей частотой выявляются при НЯК (70%), аутоиммунном гепатите (50%), первичном склерозирующем холангите (40%), гораздо реже при болезни Крона (10%), первичном биллиарном циррозе (5%) и васкулитах при ревматоидном артрите (5-10%).

Так как при решении вопроса об отнесении в группу (цАНЦА, пАНЦА или аАНЦА) на основании визуального анализа результатов иммунофлюоресцентного анализа могут возникать трудности, рекомендуется для уточнения и дифференциального диагноза дополнительно использовать ИФА с очищенными антигенами протеиназы-3 (PR3) и миелопероксидазы. Отсутствие аутоантител к МРО и PR3 при наличии антинуклеарных антител может использоваться для дифференциальной диагностики АНЦА-ассоциированных васкулитов и васкулитов при СКВ. Кроме того, уровни анти-PR3 и анти-МРО антител коррелируют с клиническим статусом – они высоки в активную стадию заболеваний и снижаются и становятся ниже чувствительности метода определения во время ремиссии, что может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии.

В дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника кроме определения антител к цитоплазме нейтрофилов важным является определение антител к дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* **(*ASCA*).** ASCA являются основным лабораторным маркером болезни Крона. Специфичность теста 95-100%. Диагностическая чувствительность ASCA для болезни Крона составляет 60-70%, тогда как для НЯК – 5-10%. Для [синдрома раздраженного кишечника](http://helix.ru/kb/item/1305), инфекционной [диареи](http://helix.ru/kb/item/882), онкологических и других заболеваний желудочно-кишечного тракта ASCA нехарактерны. В отличие от болезни Крона, неспецифический язвенный колит близок по патогенезу к гранулематозным васкулитам, что позволяет использовать выявление АНЦА в качестве основного иммунологического метода диагностики НЯК. Учитывая близость симптоматики воспалительных заболеваний кишечника, целесообразно использовать оба серологических маркера совместно, что обеспечивает специфичность, достигающую 95-98% в дифференциальной диагностике этих заболеваний. Так, при выявлении только АНЦА следует думать о НЯК; в случае, когда определяются только ASCA – о болезни Крона. При выявлении обоих разновидностей антител (АНЦА и ASCA) правомочен диагноз «недифференцированный колит», возможно требующий дополнительных диагностических мероприятий. При наличии соответствующей клиники и отсутствии ASCA и АНЦА вероятна инфекционная, токсическая или метаболическая причина колита или это признак ремиссии воспалительного заболевания кишечника.

Несмотря на высокую вероятность определения АНЦА при синдроме Гудпасчера, основным методом лабораторной диагностики этого заболевания является определение методом иммунофлюоресцентного анализа **антител к базальной мембране капилляров** клубочков почек и альвеол.

Васкулиты средних и крупных сосудов не имеют специфических серологических маркеров, в отличие от, например, гранулематозных васкулитов мелких сосудов (АНЦА-ассоциированных васкулитов). Одной из причин воспаления стенки крупных и средних сосудов является индукция **антител к эндотелию**.Антиэндотелиальные антитела (АЭА),например, отмечаются у 90% пациентов с болезнью Кавасаки, у 70-80% пациентов при аортоартериите Такаясу, причем их содержание коррелирует с активностью васкулитов. Антитела к эндотелию также могут определяться у лиц с активной формой АНЦА-ассоциированных васкулитов, у детей с пурпурой Шенлейн-Геноха и при некоторых других васкулитах. Таким образом, выявление АЭА сравнительно неспецифично для определенной формы васкулита и рассматривается в качестве общего диагностического маркера этих заболеваний. Но поскольку концентрация АЭА напрямую связана с активностью воспалительного процесса, определение этих антител можно использовать для мониторинга терапии системных васкулитов.

**Антифосфолипидные антитела.** Антифосфолипидный синдром (АФС), связанный с появлением антифосфолипидных антител, представляет собой наиболее частое иммуноопосредованное нарушение коагуляции, которое проявляется рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами, хроническим невынашиванием беременности и тромбоцитопенией. Вторичный АФС чаще всего ассоциирован с СКВ.

К антифосфолипидным антителам относят ***антитела******к кардиолипину****,* ***антитела к β2-гликопротеину***и***волчаночный антикоагулянт***. Основной мишенью антикардиолипиновых антител (IgG и IgM) является неоантиген, образующийся при взаимодействии кардиолипина (фосфолипида) и сывороточного белка β2-гликопротеина, который является естественным антикоагулянтом. Волчаночный антикоагулянт представляет собой IgG к фосфолипидам, которые играют большую роль в тромбообразовании. Выявление волчаночного антикоагулянта является коагулогическим тестом

Наличие антител к β2- гликопротеину и кардиолипину является международным лабораторным диагностическим критерием АФС (2006 год), а совместно с антителами к двуспиральной ДНК и Sm-антигену – критерием СКВ. IgG и/или IgM к кардиолипину выявляются у 20-50% пациентов с СКВ и 3-20% лиц с другими системными АЗ.

**Аутоантитела к компонентам клеток определенных тканей и органов.** При диагностике ряда органоспецифичных заболеваний, играет роль обнаружение аутоантител к компонентам некоторых тканей и органов:

* при первичной надпочечниковой недостаточности – антител к клеткам коры надпочечников;
* при первичном биллиарном циррозе – антител к митохондриям;
* при хроническом активном гепатите – антител к гладкомышечным клеткам;
* при СКВ с поражением ЦНС – антител к нейронам и к P-белку рибосом;
* при аутоиммунном гастрите – антител к обкладочным клеткам;
* при диффузном токсическом зобе и хроническом лимфоцитарном тиреоидите – антител к микросомальным антигенам щитовидной железы;
* при целиакии – антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию и ретикулину. Наилучшие клинико-лабораторные характеристики имеет тест выявления антител к эндомизию класса IgA, которые отмечаются у 95% пациентов с целиакией.

В качестве резюме следует отметить, что высокий титр аутоантител важный, но не обладающий 100% диагностической надежностью признак АЗ.

### Другие тесты, используемые при диагностике АЗ

При АЗ могут определяться самые разнообразные изменения лабораторных показателей. Их спектр и направленность в, первую очередь, будут определяться тем, какие органы и системы вовлечены в патологический процесс. Анализ этих изменений помогает в проведении дифференциальной диагностики конкретных заболеваний, однако предметом данного раздела являются показатели, используемые в клинической практике для уточнения аутоиммунной этиологии заболевания, независимо от локализации поражения.

Кроме определения аутоантител при проведении лабораторной диагностики АЗ могут быть полезны оценка состояния системы комплемента, обследование на наличие криоглобулинов, HLA типирование.

**Система комплемента.** Поскольку система комплемента практически всегда вовлекается в иммунный ответ, оценка ее состояния помогает уточнить стадию и этиологию заболевания. С этой целью можно использовать определение ***гемолитической активности комплемента*** (CH50). Снижение CH50 свидетельствует:

* об активации комплемента на момент проведения исследования, либо произошедшей не ранее чем за 2 суток до исследования;
* о системном АЗ в активном периоде, сопровождающимся системным васкулитом;
* о наследственной недостаточности комплемента.

Наследственный дефицит С1, С2 и С4 компонентов комплемента, участвующих в активации СК по классическому пути, приводит к нарушению клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов и ассоциирован с развитием и более тяжелым течением СКВ.

CH50 может возрастать при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, синдроме Рейтера, артритах, сопровождающих хронические воспалительные заболевания кишечника.

**Криоглобулины.** Криоглобулины представляют собой свободные или входящие в состав иммунных комплексов иммуноглобулины, которые при снижении температуры ниже 37°С преципитируют.

***Смешанная криоглобулинемия***характерна для васкулитов. Чаще всего определяется при изолированном поражении мелких сосудов кожи конечностей, подверженных действию холода. При низкой температуре утратившие растворимость иммунные комплексы оседают на эндотелии и активируют комплемент, что приводит к развитию васкулита.

Кроме того уровень поликлональных криоглобулинов может быть повышенным при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, узелковом периартериите, синдроме Шегрена и болезни Кавасаки); гепатитах C, B, A, гемобластозах, хронических инфекциях и саркоидозе. В этих случаях провоцируемые холодом проявления васкулита сопутствуют симптомам основного заболевания.

***Моноклональная криоглобулинемия*** (наличие криоглобулинов одинаковой специфичности – моноклональных антител) развивается на фоне множественной миеломы и ее разновидностей, в частности макроглобулинемии Вальденстрема, связанной с избыточным синтезом моноклонального криоглобулина класса IgM.

**Антигены системы HLA.** В настоящее время HLA типирование становится рутинным методом, однако для диагностики АЗ в клинической практике реальную значимость имеет только определение экспрессии HLA-В27. В европейской популяции частота встречаемости этого антигена составляет 5-7%. У пациентов с анкилозирующим спондилитомHLA-B27определяется в 95-100% случаев, при синдроме Рейтера – в 40%, при хроническом переднем увеите – в 25%, при псориатическом артрите с поражением позвоночника – в 11%. Относительный риск развития заболевания в зависимости от экспрессируемых антигенов системы HLA представлен в таблице 19.

В некоторых частных случаях при проведении дифференциальной диагностики может быть полезным определение DQ2 и DQ8. Выявление у пациента гаплотипа HLA-DQ2/DQ8 в сочетании с антителами к тканевой трансглутаминазе позволяет с чувствительностью 98,8% и специфичностью 96,2% установить диагноз целиакии.

Таблица 19 – Ассоциации некоторых заболеваний с системой HLA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевания** | **Класс HLA** | **Относительный риск** |
| Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) | B27 | O-207,9; K-91,0 |
| Болезнь Рейтера | B27 | 37,6 |
| Аутоиммунный увеит | B27 | 14,6 |
| Бактериальные артриты | B27 | 14-30 |
| Подострый аутоиммунный тиреоидит | B35 | 18,9 |
| Псориаз | Cw6 | 13,3 |
| Синдром Гудпасчера, рассеяный склероз | DR2 | 13,1 |
| Герпетиформный дерматит | DR3 | 17,3 |
| Селективный дефицит IgA | DR3 | 17,0 |
| Хронический аутоиммунный гепатит | DR3 | 13,9 |
| Идиопатический мембранозный гломерулонефрит | DR3 | 12,0 |
| Целиакия | DR3 | 11,6 |
| Инсулинозависимый сахарный диабет | DR3/4 | 14,3 |
| Вульгарная пузырчатка, миастении | DR4 | 14,6 |

Примечание: К – кавказоидная раса, О – ориентоидная раса.

## Принципы лечения аутоиммунной патологии

Выбор терапевтический мероприятий для пациента всегда индивидуален и зависит от конкретного заболевания, его стадии, активности, вовлеченных в патологический процесс органов, степени компенсации, наконец, от его возраста и пола, однако, существуют общие принципы лечения, универсальные для всех заболеваний аутоиммунной этиологии. Можно выделить три основных направления терапии АЗ:

1. обучение пациента, неспецифические лечебные мероприятия;
2. противовоспалительная терапия:

* нестероидные противовоспалительные средства (НПВС),
* глюкокортикостероиды (ГКС),
* базисная (иммуносупрессивная, цитотоксическая) терапия,
* иммунотропные препараты;

1. Заместительная терапия.

Главная цель обучения – заставить пациента понять, что его заболевание – это на всю его оставшуюся жизнь. Необходимо научиться с этим жить. Необходимо научиться контролировать свое состояние. Необходимо, чтобы прием препаратов базисной и/или заместительной терапии был не тягостной необходимостью, а элементом образа жизни. Неспецифические лечебные мероприятия включают диету, которая будет зависеть от наличия патологии желудочно-кишечного тракта или характера метаболических нарушений, вызванных основным заболеванием, а также двигательный режим, особенности которого будут определяться степенью вовлечения в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, либо наличием сердечнососудистой недостаточности.

Наиболее частая причиной назначения НПВС является наличие у пациента суставного синдрома. Препараты этой группы назначаются только в период выраженных клинических проявлений и отменяются по мере исчезновения симптоматики.

ГКС, цитостатики и иммунотропные средства назначаются, как правило, только при системных АЗ. При органной аутоиммунной патологии, за исключением заболеваний толстого кишечника, почек, печени, крови и ЦНС препараты этих групп обычно не используются.

Общим показанием к назначению ГКС является наличие активности воспалительного процесса. ГКС подавляют воспаление, в том числе выброс провоспалительных цитокинов макрофагами, ингибируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, а также индуцируют апоптоз лимфоцитов и эозинофилов. Таким образом, ГКС имеют широкий спектр действия (выраженное противовоспалительное, слабое иммуносупрессивное) и одновременного много побочных эффектов, поэтому как дозы, так и побочные эффекты должны тщательно контролироваться. По этой причине и с целью уменьшения дозы, глюкокортикостероиды часто комбинируют с другими иммуносупрессорными препаратами.

Значительно более выраженной иммуносупрессивной активностью в сравнении с кортикостероидами обладают цитостатики, к которым относят алкилирующие средства (циклофосфамид, хлорамбуцил, и др.) и антиметаболиты (меркаптопурин, азатиоприн, фторурацил и др.). Представители этих групп применяются в настоящее время как иммунодепрессанты. Однако эти препараты не обладают избирательностью действия, и их применение может сопровождаться побочными явлениями. Они подавляют продукцию интерферона, угнетают кроветворение (приводя к лейкопении, тромбоцитопении, анемии и даже панцитопении), возможно понижение общих защитных функций организма, активация вторичной инфекции, развитие септицемии, при длительном применении они могут способствовать развитию злокачественных новообразований. К иммунодепрессантам с селективным действием относятся циклоспорин А и такролимус, которые ингибируют в клетке действие кальциневрина, что приводит к блокаде продукции ИЛ-2 и пролиферации Т-лимфоцитов.

Иммуномодуляторная терапия с использованием иммунотропных биологических препаратов характеризуется селективностью и высокой эффективностью действия. Действие биологических препаратов направлено против определенных противовоспалительных цитокинов TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6 (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, анакинра, тоцилизумаб) либо на блокаду конкретных рецепторов (CTLA4, CD20), связанных с активацией и пролиферацией Т- или В-лимфоцитов (абатацепт, ретуксимаб). В настоящее время эти препараты уже активно используют в лечении ревматоидного артрита, СКВ, болезни Крона, неходжкинских лимфом и др.

В настоящее время учеными разрабатывается ряд новых перспективных направлений в лечении аутоиммунных заболеваний в частности аутологичная трансплантация стволовых клеток при СКВ и системной склеродермии, использование ИЛ-10 при лечении псориаза, применение интерферонов и пептидов антагонистов для лечения рассеянного склероза. Перспективными терапевтическими подходами является использование ингибиторов металлопротеиназ и блокаторов цитозольной фосфолипазы А2 в качестве НПВС, а также генотерапия.

Несмотря на современные достижения, лечение АЗ, в особенности органоспецифичных, часто сводится к замещению утрачиваемой функции, например, при сахарном диабете – к назначению инсулина.

## Дополнительная информация

### Терминология

**Относительный риск** или отношение рисков (англ. related risk (RR)) в медицинской статистике и эпидемиологии является отношением риска наступления определенного события у лиц подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе.

**Диагностическая чувствительность (**англ. sensitivity) – это способность диагностического метода давать правильный результат, определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

**Диагностическая специфичность** (англ. specificity) **–** это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых.

# Глава 7 Частная аутоиммунная патология

## Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит(РА) – аутоиммунное заболевание, основным признаком которого является воспаление синовиальных оболочек суставов. Наряду с клиникой деформирующего артрита, у 20% пациентов отмечаются внесуставные проявления заболевания.

Заболеваемость РА достаточно высокая и составляет 1-2% среди взрослого населения независимо от расы и климатогеографических условий. Чаще болеют женщины – среди всех пациентов лица женского пола составляют 70%. Заболевание может начаться в любом возрасте, но чаще в 30-50 лет. Без специфической терапии РА имеет склонность к прогрессированию, хотя периоды ярких клинических проявлений обычно чередуются с периодами относительного улучшения. Последствиями ревматоидного артрита является деградация суставного хряща, с последующей эрозией костной ткани, что приводит к потере функции сустава и инвалидизации. Около 90% пациентов с агрессивной формой РА становятся инвалидами, эти лица составляют 15-20% от общего числа инвалидов. Средняя продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием на 10-15 лет меньше ожидаемой. При системных формах РА пятилетняя выживаемость не превышает 50%.

### Этиология ревматоидного артрита

До настоящего времени многие аспекты этиопатогенеза РА остаются не совсем понятными. Так, например, продолжает дискутироваться вопрос, против каких аутоантигенов при РА может быть направлена иммунная агрессия и почему поражаются суставы. Аутоантитела, определяемые при этом заболевании, направлены против антигенов, которые напрямую с суставами не связаны. Так ревматоидный фактор, который обнаруживается у 75-80% пациентов, представляет собой антитела, чаще всего класса М, против Fc-фрагментов IgG. Антинуклеарные антитела (антитела к гистонам и к дсДНК), выявляемые у 40-50% лиц, страдающих РА, направлены против антигенов ядер, которые имеются у подавляющего большинства клеток нашего организма. Антитела против циклического цитруллинированного пептида и антитела к кератину, определяемые соответственно у 80% и 40% пациентов, направлены против измененных протеинов соединительной ткани или эпителия. Существует гипотеза о наличии некого Х-антигена соединительной ткани суставов, который и является мишенью аутоагрессии, однако он до сих пор не обнаружен.

**Микрохимеризм.** В качестве одной из причин развития РА предполагается микрохимеризм. В последние десятилетия учеными была доказана связь микрохимеризма с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет, склеродермия и др.

Микрохимеризм это явление, характеризующееся присутствием в организме индивидуума небольшой популяции клеток генетически отличных от его собственных. Химерные клетки способны к приживлению и длительной персистенции в организме, а значит, способны к воспроизводству и дифференцировке. Определено, что у человека на 1 млн. собственных клеток приходится приблизительно 1 «чужая»/химерная клетка. Существует несколько видов естественного микрохимеризма.

* материнский (трансплацентарный) микрохимеризм – миграция материнских клеток в организм плода. Для лиц мужского пола эта основная причина микрохимеризма, у женщин есть и другие важные источники микрохимеризма;
* фетальный микрохимеризм – миграция клеток плода в организм матери во время каждой беременности. Патологическое течение беременности способствует проникновению в организм матери больших количеств клеток плода;
* переход клеток от старших братьев и сестёр к младшим в последующие беременности через посредничество матери, обмен клетками между близнецами во внутриутробный период (близнецовый микрохимеризм);
* обмен клетками между партнерами при незащищенных половых контактах;
* трансплантационный микрохимеризм (искусственный микрохимеризм) – результат гемотрансфузий и трансплантаций органов.

В целом источников микрохимеризма у женщин значительно больше и это может служить объяснением более высокой заболеваемости аутоиммунной патологией, в том числе и РА, у женщин.

О косвенной связи РА с микрохимеризмом свидетельствует тот факт, что у 75-90% женщин, страдающих РА, первые симптомы заболевания возникали спонтанно в период беременности, затем через 3-4 месяца регрессировали, однако спустя какое-то время заболевание у этих женщин вновь манифестировало*.* Было также показано, что в сыворотке крови пациенток с РА уровень фетальной ДНК (то есть ДНК ее детей) коррелирует со степенью активности заболевания*.*

При изучении фенотипа химерных клеток оказалось, что достаточно большой процент этих клеток представлен стволовыми клетками с фенотипом СD34, также были обнаружены клетки с фенотипом CD4 и CD8. Предполагается, что лимфоциты плода, попадая в организм матери, могут распознавать некоторые антигены матери как чужие (генотип матери на 50% не совпадает с генотипом плода) и инициировать иммунный ответ.

**Особенности местного иммунитета при РА**. Установлено, что преимущественный фенотип Т-лимфоцитов из синовиальных оболочек пациентов с РА – CD45R0. То есть это клетки памяти, которые не образовались в данной ткани, а мигрировали извне, причем миграция лимфоцитов в синовиальную оболочку не происходит, до тех пор, пока не началось разрушение хряща. Кроме того было показано, что синовиальные Т-лимфоциты характеризуются низким уровнем продукции ИЛ-2 и ИФ-γ, имеют низкую пролиферативную активность и низкий уровень экспрессии CD25 – рецепторов к ИЛ-2. Косвенно это свидетельствует об отсутствии в данной популяции лимфоцитов регуляторных клеток.

Синовиальные В-лимфоцитыу 10-30% пациентов с РА образуют в синовии зародышевые центры, такие как в лимфатических узлах, что свидетельствует об активной продукции этими клетками антител. Синовиальные B-клетки имеют признаки клональной экспансии.

Макрофаги синовиальных оболочек при РА в больших количествах продуцируют TNF-α и ИЛ-1 – цитокины, которые у здоровых людей секретируются этими клетками в очаге микробного воспаления, но не в нормальной ткани. Синовиальные МФ активно экспрессируют FLIP – фактор, препятствующий развитию апоптоза, интегрины, а также FcγRs – рецепторы к Fc-фрагменту IgG. Таким образом, синовиальные макрофаги обладают всеми свойствами цитотоксических клеток, то есть эти МФ могут связывать аутореактивные антитела и поражать ткани, содержащие антигены против которых эти антитела были синтезированы.

**Роль синовиальных фибробластов в развитии РА**. В эксперименте на мышах было установлено, что РА не развивается после имплантации в хрящевую ткань здоровых животных синовиальных Т- и/или В-лимфоцитов и/или макрофагов, полученных от пациентов с РА. Однако заболевание начиналось после имплантации в хрящевую ткань здоровых животных синовиальных фибробластов (СФ), полученных от лиц с РА (Stephanie Lefèvre et al., 2009). Таким образом, именно СФ инициируют развитие РА, а лимфоциты мигрируют в ткани уже после того, как аутоиммунный процесс начался. С учетом этих данных стали понятными особенности СФ при РА, выявленные в более ранних исследованиях, такие как повышенная экспрессия факторов трансдукции клеточного сигнала и ранних транскрипционных факторов (проонкогенов) c-fos, c-jun, ras, raf, sis, myb, myc, sentrin, Bcl-2 и сниженная продукция/активность белков-регуляторов клеточного цикла (антионкогенов) PTEN, р53.

**Роль ретротранспозона L-1 в модификации СФ, приводящей к развитию РА.** Причины, по которым изменяются свойства СФ остаются неясными, однако существует гипотеза об участии в этом процессе ретротранспозона L-1. По литературным данным он выявляется в СФ у 20% пациентов с РА.

В процессе деления клетки происходит удвоение ДНК. Сначала спираль ДНК раскручивается, затем под влиянием ДНК-полимеразы рядом с каждой из двух цепей ДНК формируется еще по одной. Но ДНК-полимераза не может активироваться спонтанно. Процесс начинается, когда на единичную спираль ДНК «падает» белок-затравка. Далее именно от затравки, то есть от того участка с каким случайным образом связалась затравка, ДНК полимераза начинает синтезировать дубль нити ДНК. Оставшиеся недублированными участки одинарных ДНК, расположенные до затравки, обрезаются ферментами. В результате отрезания концевых участков ДНК (***теломеров***), дочерние клетки имеют более короткую хромосому, чем материнская. Чем чаще клетка делится, тем короче становится ее ДНК и тем больше вероятность потери с участками теломер генов. Утрата генов в процессе деления, вероятно, является одной из причин старения.

В механизме, предохраняющем клетку от потери генов во время деления, основную роль играют ***транспозоны***. Транспозоны – это РНК в комплексе с обратной транскриптазой. После деления, транспозон крепится к концевым частям ДНК дочерних клеток и удлиняет их. Последовательность нуклеотидов во фрагменте ДНК, который достраивает транспозон, лишена какого-либо смысла, этот кусок ДНК нужен только для того чтобы в следующий цикл деления «было что отрезать» и вероятность потери нужных структурных генов была меньше.

Ретротранспозон L-1 – это РНК-содержащий ретровирус, в котором есть обратная транскриптаза. В результате потери части генов, которые кодируют капсулу, эти вирусы не могут покинуть клетку. Ретротранспозоны в целом схожи с обычными транспозонами, но в отличие от последних, кроме обратной транскриптазы содержат фермент интегразу, который позволяет им встраиваться в любую часть ДНК, а не только в концевой участок. При этом если ретротранспозон встроится в структурный ген, то этот ген перестает работать, если перед структурным геном, то мощный промотор ретротранспозона может стимулировать транскрипцию расположенного после него гена. Таким образом, ретротранспозоны, вызывая гиперэкспрессию одних генов и подавляя транскрипцию других, могут способствовать появлению у СФ описанных выше качеств.

### Патогенез ревматоидного артрита

В синовиальных фибробластах при РАотмечается гиперэкспрессия ***Ras*** – белка трансдуктора, который участвует в передаче сигнала, поступающего от ростовых рецепторов (например, эпидермального фактора роста) и через МАРК-киназный каскад, приводящего к активации и гиперэкспрессии транскрипционных факторов, стимулирующих продукцию ряда цитокинов, участвующих в патогенезе РА. Кроме того, Ras запускает синтез ***металлопротеиназ***, вызывающих разрушение соединительной ткани.

Наряду с продукцией цитокинов, факторы ***c-fos*** и ***c-myc*** запускают синтез белков***циклинов*,** которые переводят клетку из фазы G0 в G1 (за ними будут следовать S-фаза,G2 фаза и фаза митоза). Таким образом, повышенные уровни белков Ras, c-fos и c-myc свидетельствуют о том, что в клетке постоянно активирован клеточный цикл и стимулируется ее размножение. Схожие изменения обнаруживаются в клетках опухолей.

Как было установлено, 60% СФ при РА не способны синтезировать фактор ***PTEN***. Вероятно, это является одной из причин гиперэкспрессии транскрипционных факторов, поскольку основная функция PTEN – блокада c-Jun и запуск ***p53***. Низкая активностьp53 обусловлена также гиперэкспрессией белка ***sentrin,*** которая в СФ при РА в 30 раз выше, чем в норме. Конечным продуктом sentrin является белок ***SUMO-1***, напрямую блокирующий p53. Кроме этого, у пациентов с РА р53 часто не функционирует, так как в 10-40% СФ в гене р53 обнаруживаются мутации.

Белок р53 играет чрезвычайно важную роль в регуляции жизнедеятельности клетки, он останавливает клеточный цикл, то есть запрещает клетке делиться, если в ДНК имеются какие-либо дефекты, подавляет продукцию фактора ***VEGF-A*** (фактор роста эндотелия) и предотвращает неоангиогенез. В случае возникновения неустранимых поломок в ДНК, р53, подавляя экспрессию ***Bcl-2***, запускает апоптоз.

По данным научной литературы СФ экспрессируют Bcl-2 при РА в 2-10 раз интенсивней, чем у здоровых лиц. В нормальных клетках Bcl-2 находится в равновесии с ***Bcl-XL***. Эти два белка являются антагонистами, которые по-разному действуют на поры в митохондриях: Bcl-2 – закрывает поры, а Bcl-XL (а также Bax) – их открывает. При избыточном образовании в такой клетке р53 (вследствие геномных нарушений) продукция Bcl-2 снижается, и начинает превалировать Bcl-XL. В результате поры открываются, через них цитохром С выходит из митохондрий в цитоплазму и запускает апоптоз. При повышенной экспрессии Bcl-2 дефектные клетки не погибают.

Таким образом, повышенная экспрессия факторов сигнальной трансдукции и транскрипции наряду с уменьшением уровня PTEN, низкой активностью или снижением продукции р53 приводят к тому, что СФ при РА обладают высоким пролиферативным потенциалом, бессмертием и способностью синтезировать металлопротеиназы, вызывающие разрушение окружающих тканей. Кроме того, металлопротеиназы нарушают гликирование гликопротеинов, в том числе иммуноглобулинов, в результате чего изменяются их антигенные свойства. Считается, что именно это является причиной выработки ревматоидного фактора: против дегликозилированного металлопротеиназами IgG начинает синтезироваться IgM. РФ образуется не у всех пациентов, так как формирование специфичности TCR лимфоцитов случайный процесс, но если аутоантитела появления, заболевание отягощается повреждениями, вызываемыми иммунными комплексами.

В результате гиперэкспрессии транскрипционных факторов синовиальные фибробласты приобретают способность, наряду с металлопротеиназами, синтезировать провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF-α, а также ИЛ-15, предохраняющий их от апоптоза и экспрессировать ***RANKL*** – фактор, необходимый для дифференцировки тканевых макрофагов в остеокласты.

Остеокласты образуются из макрофагов, когда последние мигрируют в кость и взаимодействуют там с лигандом RANKL. Усиление экспрессии RANKL фибробластами приводит к увеличению количества остеокластов. Выделяемые фибробластами провоспалительные цитокины активируют остеокласты, которые начинают активно разрушать костную ткань. Одновременно с этим идет активное размножение самих СФ, вследствие чего фиброзная ткань занимают место разрушенной костной ткани.

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF-α), выделяемые СФ, увеличивают проницаемость сосудов и лейкоцитарную миграцию, а также снижают активность С1-ингибитора и стимулируют фактор Хагемана (XII фактор). В результате активируется плазмин, который, в свою очередь, активирует синтез VEGF. Низкая экспрессия р53 – естественного антагониста VEGF еще больше потенцируетпродукциюэтого фактора роста сосудов. В результате в фиброзную ткань, которая заполняет дефекты костной ткани, начинают прорастать сосуды – формируется ***паннус*** (типичный признак, который определяется в суставах при РА). Так как процесс хронический, в очаге скапливаются мононуклеары (долгоживущие клетки) и В-лимфоциты. В-лимфоциты формируют в синовии фолликулы и продуцируют антитела против антител (РФ). Образующиеся *in situ* иммунные комплексы активируют комплемент по классическому пути – высвобождающиеся С3а и С5а, действуют на сосуды и тучные клетки. В результате усиливаются индуцированные цитокинами местные проявления воспаления. Все это обуславливает суставные проявления в клинической картине РА. Общие проявления (лихорадка, нарушение аппетита, астенизация, изменения в общем анализе крови, повышение уровня БОФ и др.), в первую очередь, являются следствием повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Внесуставные поражения (почек, кожи, глаз, серозных оболочек и др.) обусловлены циркулирующими иммунными комплексами, которые образуются в результате связывания РФ, попавшего в кровоток, с IgG.

### Диагностические критерии ревматоидного артрита

При диагностике ревматоидного артрита рекомендуется установить, имеется ли у пациента:

* утренняя скованность в течение 1 часа и более сохраняющаяся, по крайней мере, 6 недель;
* увеличение объема трех и более суставов в течение, по крайней мере, 6 недель;
* увеличение объема лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов в течение, по крайней мере, 6 недель;
* симметричность поражения суставов;
* ревматоидные узелки;
* ревматоидный фактор в сыворотке;
* рентгенологические изменения (эрозии суставных поверхностей, остеопороз).

Диагноз РА ставится при наличии хотя бы 4 положительных ответов. Диагностическая чувствительность алгоритма, базирующегося на указанных выше критериях, составляет 91-94%, а специфичность – 89%.

Диагностику детского варианта РА ***ювенильного ревматоидного артрита*** (ЮРА) рекомендуется проводить на основании следующих критериев:

* начало заболевания до 16-летнего возраста;
* поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом, либо наличие как минимум двух из следующих признаков: ограничение функции, болезненность, повышение местной температуры;
* длительность суставных изменений не менее 6-12 недель;
* исключение всех других ревматических и неревматических заболеваний.

Диагноз ЮРА устанавливается при наличии всех 4 признаков.

### Общие принципы лечения ревматоидного артрита

При лечении РА используются немедикаментозные методы, системная медикаментозная и заместительная (ортопедическая) терапия.

**Немедикаментозные методы терапии**. Немедикаментозные методы включают диету, лечебную гимнастику, массаж и прочие лечебно-реабилитационные мероприятия для поддержания мышечной силы и объема движений в суставах.

**Системная медикаментозная терапия**. Системная терапия базируется на применении четырёх групп лекарственных средств:

* нестероидных противовоспалительных препаратов,
* препаратов для базисной терапии,
* глюкокортикостероидов (ГКС),
* иммунотропных препаратов.

***НПВС*** при ревматоидном артрите эффективно снижают воспаление в суставах и уменьшают болевые ощущения, действуют быстро, но вылечить ревматоидный артрит с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов невозможно. Их применяют как средство первой помощи при суставных болях. По механизму действия различают неселективные и селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ). К первым относятся диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, пироксикам, индометацин. Селективные в свою очередь делятся на преимущественные ингибиторы ЦОГ-2(мелоксикам, нимесулид) и специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб). Неселективные препараты по сравнению с селективными, как правило, более эффективно подавляют воспаление, но чаще дают побочные реакции, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому одновременно с НПВС следует применять омепразол или мизопростол, антацидные средства и Н2-блокаторы противопоказаны.Длительность применения НПВС при РА зависит от клинических проявлений воспаления, прежде всего, боли. Препараты этой группы отменяются при редукции симптомов воспалительного процесса.

***Препараты для базисной терапии*** играют первостепенную роль в комплексной терапии ревматоидного артрита. В настоящее время вместо хорошо известной тактики постепенного наращивания терапии ревматоидного артрита («принцип пирамиды»), пропагандируется раннее агрессивное лечение базисными препаратами сразу после установления диагноза. Цель такой терапии – модификация течения ревматоидного артрита и обеспечение ремиссии заболевания. Это препараты начинают действовать медленно, поэтому, вначале, обычно, их комбинируют с НПВС для получения быстрого противовоспалительного и обезболивающего эффекта. В качестве базисной терапии РА принято использовать препараты следующих групп: цитостатики (метотрексат, лефлуномид), сульфаниламиды (сульфасалазин и салазопиридазин), аминохинолоны (делагил, плаквенил), Д-пеницилламин и препараты золота.Длительность терапии – месяцы, годы.

Метотрексат – наиболее эффективный базисный препарат для лечения РА с относительно хорошей переносимостью. Поэтому на сегодняшний день он считается препаратом первого выбора. Для базисного лечения ревматоидного артрита метотрексат принимают 1 раз в неделю. Терапевтический эффект обычно начинает проявляется через 4-6 недель от начала приема метотрексата и достигает максимума за полгода/год.

Лефлуномид(Арава) – относительно новый, перспективный базисный препарат. Оказывает антипролиферативное, [иммуносупрессивное](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%98%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B0%D0%BD%D1%82%D1%8B&action=edit&redlink=1) и противовоспалительное действие. Подавляет продукцию ИЛ-1, TNF-α и экспрессию NF-κβ. Считается, что по эффективности и переносимости лефлуномид не уступает метотрексату. Рекомендуется пациентам с высокой активностью процесса и тяжелыми клиническими проявлениями, а также при плохой переносимости и недостаточной эффективности метотрексата. Терапевтический эффект обычно проявляется через 4-6 недель от начала приема и нарастает в течение 4-6 месяцев.

Азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин и другие цитостатические препараты применяются при ревматоидном артрите в качестве базисных только при неэффективности метотрексата и лефлуномида.

Сульфаниламиды сульфасалазин и салазопиридазин по силе лечебного действия уступают метотрексату и явно превосходят по силе действия такие препараты, как делагил и плаквенил. Главным преимуществом сульфаниламидов перед остальными базисными препаратами является их хорошая переносимость. Лечебный эффект достигается медленно: некоторое улучшение состояния обычно отмечается лишь после трех месяцев терапии, а максимальный эффект можно получить только спустя 6-12 месяцев.

Аминохинолоны, также известны как антималярийные препараты - делагил (хлорохин) и плаквенил (гидроксихлорохин) самые слабые и медленные из всех современных базисных препаратов, их достоинство – хорошая переносимость и малое количество побочных эффектов.

Препараты золота(ауранофин, кризаноли др.) до появления метотрексата были самой популярной группой базисных препаратов для лечения РА. В настоящее время используются редко, в основном, при серопозитивном РА. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях было установлено, что по терапевтической эффективности при лечении РА препараты золота не отличается от плацебо.

Д-пеницилламин*(купренил, артамин*) по эффективности мало уступает метотрексату, но значительно чаще, вызывает осложнения, поскольку является довольно токсичным препаратом. Может использоваться только при неэффективности основных базисных средств.

**Глюкокортикостероидные гормоны** почти всегда способствует явному улучшению состояния пациента. Практически сразу после их приема уменьшается боль в суставах, исчезает утренняя скованность, пропадают или уменьшаются слабость и ознобы. Однако со временем начинают проявляться побочные действия ГКС, и снижается их терапевтическая эффективность. С другой стороны, в случае длительного использования ГКС попытки отменить препарат или даже снизить дозу могут привести к ухудшению самочувствия и обострению суставных болей.

В настоящее время показаниями для назначения ГКС при РА являются:

* тяжелое течение с высокой лабораторной активностью и вовлечение в патологический процесс других органов (кроме суставов), особенно при наличии васкулита и висцеральных поражений;
* неэффективность или непереносимость базовой терапии.

При отсутствии эффекта от базисной терапии через 1,5-3 месяца следует либо заменить базисные препараты, либо добавить к лечению ГКС в малых дозах. Это, так называемая, терапия «мостик» для более быстрого получения эффекта от базовой терапии (дозы преднизолона при этом <10 мг/сутки).

**Иммунотропные препараты** это одна из новейших групп лекарственных средств для лечения РА. Уже используются в клинической практике антитела против TNF-α, такие как инфликсимаб(ремикейд) и адалимумаб (хумира), а также рекомбинантные человеческие растворимые рецепторы TNF (этанерцепт). Эти препараты, связывая TNF-α и нейтрализуя его действие, быстро и эффективно уменьшают воспаление. *Анакинра* – рекомбинантный протеин, который блокирует рецепторы к ИЛ-1β. Используемый при лечении тяжело протекающего ревматоидного артрита.

Все эти препараты были разработаны в течение последнего десятилетия. Их недостатками являются: высокая цена, то, что они должны вводиться только парентерально (подкожно или внутривенно), причем в стационарных условиях и то, что эффективность этих препаратов при длительном приеме снижается, так как против них начинают вырабатываться антитела. Обычно их применяют в комбинации с метотрексатом или с другим базовым препаратом. Из-за высокой вероятности развития побочных эффектов иммунотропные препараты обычно не комбинируют друг с другом.

## Системная красная волчанка

Полисиндромное заболевание, обусловленное неконтролируемой продукцией антител к компонентам собственных клеток и развитием иммунокомплексного хронического воспаления. Первичная заболеваемость СКВ составляет 3-6 на 100 000 населения, и распространенность – 15-50 на 100 000 населения.

Этиология СКВ до настоящего времени неизвестна. В ее развитии предполагается участие вирусной инфекции, а также генетических, эндокринных и метаболических факторов. О роли наследственности свидетельствует наличие семейной предрасположенности, частота СКВ и другой аутоиммунной патологии у родственников значительно превышает популяционную, а конкордантность монозиготных близнецов достигает 50%. Среди пациентов преобладают молодые женщины, нередко заболевание развивается или обостряется после родов или абортов, что можно объяснить влиянием микрохимеризма. Из факторов окружающей среды имеет значение УФ-облучение: у пациентов после длительного пребывания на солнце не редко появляется кожная эритема, лихорадка, артралгии, однако частота СКВ в зонах с повышенной инсоляцией не отличается от средней.

В патогенезе СКВ задействованы II, III и IV типы гиперчувствительности, но главную роль, вероятно, играет иммунокомплексный механизм, именно его вклад обуславливает системность поражения

### Диагностические критерии СКВ

Для диагностики СКВ широко используются критерии Американской ревматологической ассоциации, пересмотренные в 1982 г и дополненные Американской коллегией ревматологов в 1997 г. К ним относятся:

* скуловая сыпь. Фиксированная эритема типа бабочки над скулами, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки;
* дискоидная сыпь. Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками, которые могут быть представлены на любых участках кожи. Со временем в этих очагах может развиваться атрофическое рубцевание;
* фотосенсибилизация. Кожная сыпь как результат патологической реакции кожи на солнечные лучи;
* язвы слизистой рта и/или носоглотки;
* неэрозивные артриты, поражены не менее двух периферических суставов;
* серозиты. Одно из следующих:

а) плеврит,

б) перикардит;

* поражение почек. Одно из следующих:

а) персистирующая протеинурия, превышающая 0,5 г/сутки,

б) клеточные цилиндры - эритроцитарные и/или гемоглобиновые, и/или зернистые, и/или тубулярные, и/или смешанные;

* неврологические нарушения. Одно из следующих:

а) судорожные припадки,

б) психозы;

* гематологические нарушения. Одно из следующих:

а) гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,

б) лейкопения – уровень лейкоцитов менее 4\*109/л, выявлен не менее двух раз;

в) лимфопения – уровень лимфоцитов менее 1,5\*109/л, выявлен не менее двух раз;

г) тромбоцитопения – уровень тромбоцитов менее 100\*109/л;

* иммунологические нарушения. Одно из следующих:

а) наличие патологического титра антинуклеарных антител, выявляемых посредством иммунофлюоресценции или другими адекватными методиками при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызывать «лекарственную волчанку»

б) наличие патологического титра антител к нативной/двуспиральной ДНК в патологическом титре;

в) наличие патологического титра антител к Sm-ядерному антигену;

г) положительный тест на антифосфолипидные антитела, включая патологические сывороточные уровни антикардиолипиновых антител классов G- и M; положительный тест на волчаночный антикоагулянт; ложноположительный серологический тест на сифилис, выявляемый на протяжении 6 месяцев и подтвержденный РИБТ или РИФ.

Диагноз СКВ считается достоверным при наличии четырех и более из перечисленных выше 11 критериев, выявляемых одновременно или последовательно, или в течение всего периода наблюдения (диагностическая чувствительность – 96%, специфичность – 96%).

### Принципы терапии СКВ

Немедикаментозные методы включают диету, лечебную гимнастику, массаж и прочие лечебно-реабилитационные мероприятия, характер которых зависит от того какие именно органы и в какой степени пострадали от патологического процесса.

Как и при других системных аутоиммунных заболеваниях, при медикаментозной терапии СКВ используют НПВС, препараты базисной терапии, ГКС и иммунотропные средства.

НПВС (индометацин, вольтарен, напроксен) обычно назначают при наличии воспалительных изменений в суставах.

Цитостатические препараты назначают при:

* высокой активности СКВ и быстром прогрессировании заболевания;
* поражении почек;
* недостаточной эффективности ГКС;
* необходимости быстро уменьшить дозу преднизолона из-за выраженных его побочных действий;
* необходимости уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15-20 мг/сутки.

Наиболее часто применяют азатиоприн (имуран) и циклофосфамид в течение многих месяцев и лет.

Глюкокортикостероиды являются основным средствами патогенетической терапии. Они показаны при обострении болезни, генерализации процесса с поражением серозных оболочек, почек, сердца, легких, нервной системы и других органов. Наиболее часто назначают преднизолон, триамцинолон и дексаметазон назначают при резистентности заболевания к преднизолону или при необходимости использовать особенность их действия. Триамцинолон показан при выраженных отеках, избыточной массе тела. Дексаметазон, обладающий большой противовоспалительной активностью по сравнению с преднизолоном, показан при тяжелых обострениях, когда необходимо быстро подавить патологический процесс.

Для подбора дозы, в первую очередь, следует руководствоваться степенью активности. Сначала ГКС даются в максимальной дозе, после получения выраженного клинического эффекта дозу медленно и постепенно снижают до поддерживающей – 5-10 мг/сутки. Поддерживающая терапия проводится годами.

При неэффективности терапии ГКС по вышеуказанной схеме, особенно при тяжелом нефротическом синдроме, назначается пульс-терапия (внутривенно вводят 1000 мг метилпреднизолона 3 дня подряд или 3 раза через день). Во время пульс-терапии и после нее пациенты продолжают принимать ту же пероральную дозу ГКС, как и до процедуры. С целью усиления противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии можно проводить комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфаном.

## Системная склеродермия

Диффузное заболевание соединительной ткани, проявляющееся прогрессирующим фиброзом кожи, внутренних органов, сосудистой патологией по типу облитерирующего эндартериита. Распространенность 3-4 на 100 000 населения.

Причина не выяснена. Предполагаются вирусное и наследственное происхождение заболевания. Провоцирующие факторы - охлаждение, вибрация, травма, контакт с некоторыми химическими веществами, нейроэндокринные нарушения, аллергизация.

Патогенез системной склеродермии включает изменения обмена соединительной ткани (увеличение биосинтеза коллагена и неофибриллогенеза, фиброз тканей), иммунные нарушения (появление антител к коллагену, иногда антинуклеарных антител) и поражение микроциркуляторного русла. Цитотоксические лимфоциты повреждают эндотелий, что сопровождается адгезией и агрегацией тромбоцитов, активацией коагуляции, высвобождением медиаторов воспаления, увеличением проницаемости сосудистой стенки с плазматическим ее пропитыванием и отложением фибрина, сужением просвета. В развитии фиброза большую роль играют цитокины и факторы роста, секретируемые лимфоцитами, моноцитами и тромбоцитами. Они вызывают гиперпродукцию коллагена и макромолекул основного вещества соединительной ткани с последующим развитием участков фиброза.

### Диагностические критерии системной склеродермии

Большой критерий: Симметричное утолщение и уплотнение кожи кистей и стоп, иногда распространяющееся проксимально по конечностям, на лицо, шею и туловище

Малые критерии:

* склеродактилия (перечисленные выше кожные изменения, ограниченные пальцами);
* рубцовые изменения кожи пальцев или атрофия подушечек пальцев;
* двусторонний пневмосклероз (картина «сотового легкого»). На ранних стадиях заболевания рентгенологические признаки поражения легких отсутствуют.

Диагноз достоверен при наличии одного «большого» или двух «малых» критериев.

Ведущим в диагностике склеродермии являются клинические симптомы, а выявление антицентромерных антител, антител к антигену Scl-70 и морфологическое исследование биоптатов кожи лишь подтверждает диагноз.

### Принципы терапии системной склеродермии

Нестероидные противовоспалительные средства (ортофен, ибупрофен, индометацин, вольтарен, пироксикам и др.) в общепринятых дозировках могут использоваться для лечения системной склеродермии при наличии суставного синдрома.

Иммунодепрессанты включают в комплексное лечение пациентов при активности и выраженном прогрессировании заболевания, фиброзирующем альвеолите, отчетливых иммунологических сдвигах, отсутствии эффекта от предшествующей терапии. Используют циклофосфан, хлорбутин (хлорамбуцил), метотрексат, азатиоприн, циклоспорин. Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает Д-пеницилламин (купренил, бианодин и др.).

ГКС (преднизолон, метипред, триамцинолон, дексаметазон) следует назначать при II, III степенях активности процесса в дозах от 20 до 60 мг/день (в зависимости от характера органной патологии) в течение 1–2 месяцев с последующим снижением до поддерживающей дозы.

При хроническом течении заболевания положительный эффект оказывают ферментативные препараты: лидаза, ронидаза. Для улучшения периферического кровообращения используют блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл и др.) и вазапростан (простагландин Е), дающие выраженный вазодилатационный, антиишемический эффект. Вазодилататоры целесообразно сочетать с дезагрегантами (тренталом, вазонитом, курантилом).

В систему комплексного лечения системной склеродермии входит также применение лечебной гимнастики, массажа и локальной терапии. Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50–70% раствор диметилсульфоксида в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами

## Дерматомиозит/полимиозит

Дерматомиозит (синоним болезнь Вагнера-Унферрихта-Хеппа) – тяжелое прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением её двигательной функции, кожных покровов в виде эритемы и отёка сосудов микроциркуляторного русла с поражением внутренних органов. В 25-30% случаев кожный синдром отсутствует, тогда говорят о полимиозите. Распространенность 2-10 на 100 000 населения. Женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины.

Причины неизвестны. В качестве этиологически значимых факторов рассматривают вирусы (гриппа, парагриппа, гепатита В, пикорнавирусы, парвовирус), простейшие (токсоплазма), бактериальные возбудители (боррелиоз и β-гемолитическй стрептококк группы А), некоторые вакцины (против тифа, холеры, кори, краснухи, паротита), лекарственные вещества (Д-пеницилламин, гормон роста), злокачественные опухоли (у мужчин).

Основным патогенетическим фактором дерматомиозита/полимиозита являются аутоантитела, направленные против цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кислот, входящих в состав мышечной ткани (миозит-специфические антитела). Миозит-специфические аутоантитела, связываясь с антигенами, образуют циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, вызывающие иммуновоспалительный процесс в мышцах (поперечнополосатых и гладких). Кроме того, большое патогенетическое значение имеет цитотоксический эффект Т-лимфоцитов против клеток мышечной ткани.

### Диагностические критерии дерматомиозита/полимиозита

Основные диагностические критерии:

* характерное поражение кожи: периорбитальный отек и эритема (симптом "очков"); телеангиоэктазии, эритема на открытых участках тела (лицо, шея, верхняя часть груди, конечности);
* поражение мышц (преимущественно проксимальных отделов конечностей), выражающееся в мышечной слабости, миалгиях, отеке и позже – атрофии;
* характерная патоморфология мышц при биопсии (дегенерация, некроз, базофилия, воспалительные инфильтраты, фиброз);
* увеличение активности сывороточных ферментов – креатинфосфокиназы, альдолазы, трансаминаз на 50% и более по сравнению с нормой;
* характерные данные электромиографического исследования.

Дополнительные диагностические критерии: кальциноз, дисфагия.

Диагноз дерматомиозита достоверен при наличии 3 основных критериев и сыпи или при наличии 2 основных, 2 дополнительных критериев и сыпи. Диагноз дерматомиозита вероятен при наличии первого основного критерия, при наличии двух остальных из основных критериев; при наличии одного основного и двух дополнительных критериев. Диагноз полимиозита достоверен при наличии четырех критериев без сыпи.

У 90% пациентов с дерматомиозитом/полимиозитом определяются аутоантитела, среди них наиболее важное диагностическое значение имеют миозитспецифические аутоантитела, прежде всего к антигену Jo-1, реже к антигенам Мі-2 и PM-Scl, а также Ro/SS-A и La/SS-B. Анти-Мi-2 более характерны для дерматомиозита, анти-Jo-l - для полимиозита. Достаточно часто при этих заболеваниях обнаруживаются и неспецифические антитела (к миозину, тиреоглобулину, эндотелиальным клеткам, РФ и др.).

### Принципы терапии дерматомиозита/полимиозита

В качестве базисной терапии из цитостатических препаратов предпочтенье отдается метотрексату. Назначают его внутрь или внутривенно, при данном заболевании метотрексат внутримышечно не вводят! Клинический эффект препарата развивается обычно через 6 недель, максимальный эффект – через 5 месяцев. По достижении ремиссии метотрексат отменяют, постепенно снижая дозу.

Менее эффективны, чем метотрексат азатиоприн и циклоспорин. Циклофосфамид применяют при развитии поражения легких, аминохинолиновые производные (гидроксихлорохин) позволяют контролировать кожные проявления дерматомиозита.

Наличие активности является показанием для назначения ГКС при лечении дерматомиозита. Начальная доза преднизолона в острой стадии заболевания – 1 мг/кг/сутки, при отсутствии улучшения в течение 4 недель дозу постепенно увеличивают до 2 мг/кг/сутки. После достижения клинико-лабораторной ремиссии (но не ранее чем через 4–6 недель от начала лечения) дозу преднизолона постепенно снижают. Общая продолжительность лечения приблизительно 2-3 года.

Большую роль в лечении этого заболевания играет физиотерапия. В этом случае процедуры подбираются индивидуально для каждого пациента в зависимости от его состояния, симптомов заболевания и сопутствующих патологий.

## Дополнительная информация

Иммунологические аспекты бесплодия

Существуют две проблемы взаимоотношения иммунной и репродуктивной функции организма: бесплодие и предупреждение нежелательной беременности.

По данным исследований 20-25% всех случаев бесплодия относится к аутоиммунным формам. В основе аутоиммунного бесплодия лежит продукция антител против антигенов сперматозоидов, при этом сперматозоиды погибают или блокируются, хотя их подвижность сохраняется.

У мужчин продукция аутоантител к сперматозоидам (иммунологически привилегированная ткань) возможна при травмах или инфекциях наружных половых органов. В подобных случаях в несколько раз увеличивается число антиспермальных антител. Лечение заключается в санации урогенитальных инфекций, своевременном лечении травм или элиминации условий повторения контакта с травматизирующим фактором (в том числе профессиональным).

В организме женщин в ряде случаев также могут продуцироваться антиспермальные антитела, иногда даже без влияния каких-либо воспалительных или травматизирующих процессов (иммунный ответ на чужеродный антиген). Лечение заключается во временном (до 6 месяцев) прекращении непосредственного контакта с партнером при контроле титра антител, а также выработке у женщины иммунологической толерантности к сперматозоидам партнера.

Иммунологическая профилактика нежелательной беременности заключается в индукции выработки антител к хорионическому гонадотропину. В настоящее время это достигается с помощью специальных прививок, эффект продолжается несколько лет.

# Глава 8 Противопаразитарный иммунитет

Слизистые оболочки, в частности мукозальная иммунная система кишечника, играют важную роль в защите от различных инфекционных агентов. Иммунный ответ слизистых оболочек на микробные патогены был рассмотрен в предыдущих главах. Чтобы понять принцип иммунной защиты от паразитов и тесно связанный с ним механизм развития аллергических реакций, следует прежде разобраться, как в слизистых оболочках формируется толерантность к ряду «безвредных» антигенов, таких как антигены пищи или комменсальные микроорганизмы.

## Индукция толерантности в слизистой кишечника

Мукозальная иммунная система кишечника постоянно контактирует с огромным количеством разных антигенов. Источником большинства этих антигенов являются пища и бактерии комменсалы. Несмотря на то, что эти антигены являются чужеродными для нашего организма, на них не развивается воспалительный ответ, что обусловлено наличием особого механизма индукции толерантности к ним.

М-клетки эпителиального слоя слизистой оболочки активно захватывают антигены пищи или комменсальных микроорганизмов из просвета кишечника и транспортируют их в Пейеровы бляшки или изолированные лимфоидные фолликулы *Lamina propria*. Здесь эти антигены фагоцитируются или поглощаются путем пиноцитоза дендритными клетками и макрофагами.

Дендритные клетки транспортируют поглощенные антигены в региональные лимфатические узлы, где презентируют их наивным CD4 Т-лимфоцитам. Этот процесс происходит в определенном микроокружении – в обычных условиях (без инфекции) эпителиальные и мезенхимальные клетки слизистой продуцируют TGF-β, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и простагландин Е2, которые подавляют активацию дендритных клеток и сохраняют их в спокойном состоянии, то есть с низким уровнем экспрессии костимуляторных молекул. Презентация антигена дендритными клетками со слабым костимуляторным сигналом и в присутствии ИЛ-10 (его синтезируют сами ДК в отсутствие стимуляции их TLRs и NOD рецепторов инфекционными патогенами) приводит к тому, что наивные CD4 Т-клетки дифференцируются в регуляторные Т-лимфоциты. В свою очередь Treg, посредством выделяемых цитокинов, препятствуют развитию иммунного ответа на презентируемые антигены. Создается среда, в которой образование TH17, TH1 и TH2 из наивных Т-лимфоцитов подавляется. Регуляторные Т-лимфоциты (FoxP3+) мигрируют обратно в слизистую кишечника и секретируют цитокины TGF-β и ИЛ-10. В таком микроокружения антигенспецифичные В-лимфоциты переключаются на синтез IgA. IgА практически не активируют комплемент, а поэтому комплексы IgA-антиген в слизистой не вызывают воспалительной реакции. В просвете кишечника IgA связываясь со свободными молекулами (например, пищевыми антигенами) или антигенами комменсальных микроорганизмов ограничивают их адгезию к эпителию и препятствуют проникновению в *Lamina propria.*

Макрофаги также презентируют антигены комменсалов. В этом случае антигены могут быть распознаны эффекторными Т-лимфоцитами (TH1 и TH17), но активное развитие Т-клеточного воспалительного ответа будут сдерживать присутствующие в среде регуляторные Т-клетки. Тем не менее, минимальная активность TH1 и TH17 имеет значение в сохранении толерантности. Например, ИЛ-17 продуцируемый ТН17 индуцирует синтез ИЛ-22 и антимикробных пептидов, которые препятствуют проникновению через эпителий любых микроорганизмов.

В отличие от комменсалов, которые попадают в *Lamina propria* главным образом после поглощения М-клетками, патогенные микроорганизмы могут активно проникать в слизистую оболочку благодаря наличию факторов вирулентности, способствующих разрушению слизистого барьера и повреждению кишечного эпителия. Отличие иммунного ответа на патогенные микроорганизмы от реакции на комменсалы обусловлено наличием у первых специфических молекулярных паттернов (мурамилпептид, липополисахариды и др.), которые распознаются PRRs рецепторами (TLRs и NOD) макрофагов, дендритных и эпителиальных клеток. В результате активации этих рецепторов инициируется синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов – развивается воспаление. Активация ДК инфекционным патогенами через TLRs рецепторы сопровождается усилением экспрессии на этих клетках молекул МНС в комплексе с инфекционными антигенами и костимулирующих молекул CD80/86, обеспечивающих 2-й сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцитов. Кроме того активированная дендритная клетка начинает секретировать ИЛ-12, а активированные макрофаги – ИЛ-1 и ИЛ-6. Эти цитокины в региональных лимфатических узлах стимулируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов, распознавших свой антиген, в ТН17, ТН1 и ТН2, участвующих в дальнейшем развитии воспалительного иммунного ответа на проникшие патогены.

Таким образом, развитие мукозальной толерантности не только предотвращает развитие реакции на антигены нормальной микробиоты кишечника и пищи, но и препятствует развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Так, в случае слишком сильного Т-клеточного ответа на комменсальные микроорганизмы может развиться воспалительное заболевание кишечника, например, болезнь Крона. Примером нарушения толерантности к антигенам пищи является целиакия – это заболевание, развивается у генетически предрасположенных лиц, у которых вырабатываются специфические к протеинам злаков (глютену) CD4+ клетки. При контакте с антигеном эти лимфоциты активируются и секретируют лимфотоксин β, ИФ-γ, что приводит к развитию воспаления и в итоге к атрофии слизистой тонкого кишечника. Примером нарушения толерантности к антигенам пищи так же является IgE-опосредованная пищевая аллергия, часто встречающаяся у детей в первые годы жизни. Это связано с тем, что у взрослых, в отличие от детей раннего возраста, крупные белковые молекулы в тонком кишечнике подвергаются расщеплению высокоактивными ферментами. Пептиды, в составе которых менее 6 аминокислот не вызывают специфический иммунный ответ, поскольку не могут «заякориться» в молекуле МНС и поэтому не презентируются Т-клеткам.

## Противопаразитарный иммунный ответ

Проблема паразитизма существует столько, сколько существуют многоклеточные организмы, а паразитарные заболевания являются одними из самых частых заболеваний в мире. По данным ВОЗ более миллиарда людей инфицировано паразитами. Человек может быть хозяином почти 270 видов гельминтов. В европейских странах среди всех паразитов наибольшую проблему представляют кишечные гельминты.

Инвазия гельминтами в отличие от бактериальной или вирусной инфекции имеет некоторые особенности. Во-первых, паразитические черви живут в полости кишечника хозяина, где содержится много активных ферментов, а в таких условиях клетки иммунной системы и белковые молекулы (комплемент, иммуноглобулины) практически не могут функционировать. Во-вторых, гельминты слишком крупные, чтобы можно было их уничтожить просто путем фагоцитоза. Тем не менее, в процессе эволюции сложились механизмы, специально предназначенные для борьбы с кишечными паразитами.

Ленточные черви (цестоды) плоские паразитические черви полностью утратили пищеварительную систему и получают необходимые для своей жизнедеятельности питательные вещества из кишечника хозяина. Для осуществления пристеночного пищеварения поверхность паразита секретируют ферменты. Круглые черви (нематоды) в естественных условиях, выделяют множество антигенов, среди которых большое количество пищеварительных ферментов, происходящих из кишечника взрослых червей. Часть кишечных нематод являются гемофагами. Так, например, власоглав своим длинным головным концом похожим на волос внедряется в слизистую и питается кровью из сосудов хозяина. Проникновение в слизистую осуществляется благодаря продуцируемым головной частью гельминта ферментам. Таким образом, можно сказать, что «визитной карточкой» гельминтов являются ферменты. Эти паразитарные антигены имеют молекулярный вес от 10 до 40 кДа и хорошо растворимы, благодаря чему легко диффундируют внутрь слизистой оболочки кишечника.

В слизистой ферменты, а кроме того хитин, выделяемый паразитами и также легко диффундирующий через слой эпителия в собственную пластину, непосредственно воздействуют на резидентные тучные клетки и активируют их. В результате ТК начинает синтезировать ИЛ-4, который подавляет продукцию TGF-β.

Проникающие в слизистую антигены фагоцитируются ДК, МФ и захватываются В-лимфоцитами. Дендритная клетка после фагоцитоза мигрирует в региональные лимфатические узлы, где презентирует наивным Т-лимфоцитам антигены в комплексе с молекулами МНС. В отсутствие TGF-β экспрессия на дендритных клетках костимуляторных молекул CD80/CD86, необходимых для активации Т-лимфоцита, будет высокой. Таким образом, наивный Т-хелпер получает 1-й сигнал в результате распознавания антигена презентированного дендритной клеткой, 2-й сигнал – от ее молекул костимуляции CD80/CD86 и 3-й (цитокиновый) сигнал – воздействие ИЛ-4. В конечном счете, это приводит к активации Т-лимфоцита и дифференцировке его в Т-хелпер 2 типа.

Установлено также, что сами паразиты выделяют вещества – иммуномодуляторы способствующие образованию ТH2. Паразитарные иммуномодуляторы функционируют на нескольких уровнях важнейших иммунорегуляторных клеток. Их продукты, имитирующие цитокины, например, фактор подавляющий миграцию макрофагов (MIF) и TGF-β модулируют функцию макрофагов и приводят к индукции TH2 и подавлению TH1 ответа. Гельминты также производят простагландины PGD2 и PGE2, которые блокируют производство дендритными клетками ИЛ-12, необходимого для превращения наивных Т-клеток в TH1. Прямое вмешательство в презентацию антигена паразитарных цистатинов (например, CPI2) предотвращает активацию Т-клеток и на уровне взаимодействия Т-клеточного рецептора с комплексом МНС-пептид (путем ингибирования протеаз, участвующих в процессинге антигена), а также путем стимуляции продукции ИЛ-10 вспомогательными клетками. Небелковые молекулы паразитов, такие как фосфатидилсерин и фосфорилхолин, а также ряд гликанов могут взаимодействовать с дендритными клетками и в результате индуцировать как образование TH2, так и Treg клеток.

В-лимфоцит после распознавания паразитарного антигена своим BCR интернирует его и презентирует на своей поверхности в комплексе с молекулами МНС II типа. Этот комплекс распознает Т-хелпер 2 типа и в результате начинает продуцировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13.

Под действием ИЛ-4 и ИЛ-13 происходит размножение В-лимфоцитов, и часть из них превращается в плазматические клетки, продуцирующие IgE. При микробной инфекции процесс также сначала начинается с продукции IgE, но под влиянием ИФ-γ активно секретируемого Т-хелперами 1 типа, происходит переключение с класса IgE на IgG. В ситуации глистной инвазии образование ТH1 нарушено, и превалируют TH2 и Treg клетки, поэтому у хозяев, зараженных гельминтами, особенно высока концентрация IgE. Важным свойством IgE участвующего в противопаразитарном ответе является то, что он не активирует комплемент. В противном случае связывание антигена с IgE и образование иммунного комплекса приводило бы к активации комплемента, образованию хемоаттрактантов С3а и С5а и привлечению в очаг иммунных клеток, а как следствие к возникновению картины острого воспаления кишечника.

Синтезированные плазматическими клетками IgE связываются с расположенными в *Lamina propria* тучными клетками посредством имеющихся на этих клетках высокоаффинных рецепторов к Fc фрагменту IgE (FcεRI). Этот процесс приводит к развитию ***сенсибилизации к антигену***. Фиксированные на тучной клетке с помощью FcεRI рецепторов молекулы IgE сами становятся рецепторами этой клетки, специфичными к паразитарным антигенам. Антигены достаточно больших размеров (более 10 кДа), связываясь с расположенными рядом двумя специфичными к ним молекулами IgE, объединяют их, как мостики. При образовании более 100 таких пар происходит ***дегрануляция тучной клетки***и выделение медиаторов. Достаточное количество антител необходимое для индукции массовой дегрануляции ТК накапливается примерно за 3-6 недель от первого контакта с антигеном.

В результате дегрануляции из пресинтезированных гранул тучных клеток выделяются гистамин, гепарин и ферменты (триптаза, химаза, катепсин и карбоксипептидаза). Кроме этих биологически активных веществ, сразу после активации тучная клетка начинает синтезировать цитокины, хемокины и липидные медиаторы (таблица 20). Выделяющиеся из тучных клеток вещества оказывают ряд эффектов необходимых для борьбы с глистной инвазией. Так, гистамин действует на артериолы, что приводит к их расширению и повышению проницаемости, и как следствие – выходу жидкости из сосудов. Гистамин и ИЛ-13 стимулируют бокаловидные клетки, которые начинают усиленно секретировать слизь. Слизь обволакивает гельминта и препятствует в первую очередь его пищеварению, а во-вторых, затрудняет фиксацию в кишечнике хозяина. Действуя на гладкую мускулатуру кишечника, гистамин и ряд других веществ, вызывают ее сокращение, что клинически проявляется спазмами и усилением перистальтики, способствующей изгнанию ослабленного паразита из организма.

Таблица 20 – Биологически активные вещества, выделяемые активированными тучными клетками и базофилами

|  |  |
| --- | --- |
| **Медиаторы** | **Биологические эффекты** |
| *Ферменты*: триптаза, химаза, катепсин, карбоксипептидаза | Активируют металлопротеазы, участвующие в ремоделировании соединительно-тканного матрикса |
| *Токсические медиаторы*: гистамин, гепарин | Токсично действуют на паразитов.  Повышают сосудистую проницаемость.  Вызывают сокращение гладкомышечных волокон.  Оказывают антикоагулянтное действие. |
| *Цитокины*:  а) ИЛ-4, ИЛ-13 | а) Стимулируют ТН2 клеточный эффект |
| б) ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ | б) Индуцируют продукцию эозинофилов в костном мозге и их активацию. |
| в) TNF-α | в) Индуцирует развитие воспаления, синтез цитокинов разными типами клеток, активирует эндотелий – способствует миграции лейкоцитов в ткани. |
| *Хемокин:* CCL3 | Привлекает в очаг моноциты, макрофаги и нейтрофилы |
| *Липидные медиаторы:*  а) простагландины D2, Е2 и лейкотриены С4, D4, Е4. | а) Вызывают сокращение гладкомышечных волокон; являются хемоаттрактантами для эозинофилов, базофилов и ТН2 клеток; повышают сосудистую проницаемость, усиливают секрецию слизи, вызывают бронхоконстрикцию. |
| б) фактор активации тромбоцитов | б) Привлекает в очаг лейкоциты, липидные медиаторы, активирует нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты. |

Наряду T-хелперами 2 типа тучные клетки также продуцируют ИЛ-5, который стимулирует синтез эозинофилов в костном мозге, выход их в циркуляцию, а также усиливает экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, необходимых для миграции эозинофилов из циркуляции в ткани. Далее движение эозинофилов направляют хемокины CCL11, CCL24 и CCL26, известные как эотаксины 1, 2 и 3 соответственно.

Таким образом, параллельно с наработкой специфических противопаразитарных антител в крови повышается количество эозинофилов, которые начинают активно мигрировать из кровотока в слизистую к месту внедрения паразитарных антигенов. Только небольшое количество эозинофилов находится в циркуляции, подавляющее большинство этих клеток располагаются в слизистых оболочках, то есть в местах реализации защитных иммунных реакций. Причем процесс проникновения эозинофилов в слизистую и реализация их защитной функции начинается раньше, чем произойдет сенсибилизация тучных клеток.

**Функции эозинофилов.** Эозинофилы выполняют ряд важных функций:

* снижают содержание гистамина в тканях, разрушая его с помощью фермента гистаминазы, фагоцитируя гистаминсодержащие гранулы тучных клеток, вырабатывая фактор, тормозящий дегрануляцию тучных клеток. Снижение содержание гистамина эозинофилы препятствуют генерализации воспалительного процесса;
* экзо- и эндофагоцитоз.

Синтезированные противопаразитарные антитела (IgE и sIgA), некоторые медиаторы тучных клеток, а также эозинофилы проникают в просвет кишечника и воздействуют непосредственно на гельминтов. Иммуноглобулины связываются с соответствующими поверхностными антигенами паразита и затрудняют его фиксацию в кишечнике (адгезию к стенке). Эозинофилы через рецепторы к Fc-фрагменту IgE (FcεRI и FcεRII), имеющиеся в большом количестве на их поверхности, связываются с противопаразитарными антителами, фиксированными на поверхности гельминта, и активируются. На поверхности эозинофилов экспрессируется также рецепторы к константным фрагментам IgA (FcαR), рецепторы к ИЛ-5 через которые эозинофилы также могут активироваться. В результате активации через свои рецепторы эозинофил изменяет форму, вытягивается и уплощается, приобретая форму полусферы. Край полусферы крепятся к поверхности паразита, в результате между паразитом и эозинофилом образуется ограниченное пространство, в которое эозинофил выделяет высокотоксичные энзимы, прежде всего основной эозинофильный белок, и свободные радикалы, буквально растворяющие паразита. Этот процесс получил название экзофагоцитоз.

Из гранул эозинофилов выделяются:

* противопаразитарные протеины (главный основной протеин, эозинофильный катионный белок) обладающие токсическим действием в отношении гельминтов;
* ферменты (эозинофильная пероксидаза, коллагеназа, матриксная металлопротеиназа 9), вызывающие ремоделирование соединительной ткани;
* лейкотриены С4, D4, Е4, вызывающие сокращение гладкомышечных волокон, повышающие сосудистую проницаемость и усиливающие секрецию слизи;
* цитокины: ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ, которые индуцируют продукцию эозинофилов в костном мозге и их активацию, а также TGF-α, TGF-β, усиливающие пролиферацию эпителия;
* фактор активации тромбоцитов PAF, привлекающий в очаг лейкоциты, стимулирующий синтез липидных медиаторов, активирующий нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты;
* нейротоксины.

Базофилы, также как и эозинофилы, находятся преимущественно в тканях. На их поверхности, как и на тучных клетках, есть высокоаффинные рецепторы к IgE. Присоединение антигена к фиксированным на их поверхности FcεRI приводит к активации базофилов – выделению ими гистамина и синтезу ИЛ-4 и ИЛ-13.

Иммунный ответ хозяина существенно зависит от размеров гельминтов, их локализации, особенностей размножения, наличия цикличности развития, способности продуцировать иммуномодуляторы. Наиболее напряженный иммунитет вырабатывается при так называемых тканевых гельминтозах – трихинеллезе, филяриидозах, шистосомозах. Относительно напряженный иммунитет развивается при кишечных мигрирующих гельминтозах – аскаридозе, анкилостомидозах и при инвазиях, возбудители которых определенный период времени проводят в толще слизистой оболочки кишечника (гименолепидоз, трихоцефалез). При гельминтозах, вызываемых кишечными немигрирующими гельминтами (тениаринхоз, энтеробиоз), иммунитет выражен слабо.

Особенностью иммунного ответа при гельминтозах является также его слабая специфичность, обусловленная гетерогенностью антигенов паразитов, так как геном гельминтов содержит до 20 000 структурных генов (всего в 2 раза меньше, чем у человека), а также наличием у них множества антигенов, перекрестно реагирующих с антигенами других, таксономически не только близких, но и далеких видов, например, с антигенами хозяина. Это, с одной стороны, затрудняет специфическую иммунологическую диагностику гельминтозов, а с другой – обусловливает возможность неспецифической защиты, когда присутствие в организме хозяина паразитов одного вида ограничивает восприимчивость к другому виду. Показано, например, что у мышей, зараженных трихинеллами, развивался иммунитет к аскаридам, и наоборот.

Наибольшая напряженность специфического иммунного ответа наблюдается в острый период паразитарной инвазии, при элиминации гельминтов иммунитет быстро ослабевает, так как эффекторные факторы: специфические IgE и эозинофилы имеют короткий период полужизни. При переходе острой инфекции в стадию хронического носительства, продукция специфических антител также существенно уменьшается, однако поддерживается напряженный ответ на большое количество низкоспецифических антигенов. Считается, что именно такой ответ и приводит к хроническому паразитированию. Оптимальное соотношение специфических TH2 / TH1 / Treg клеток способствует выработке больших количеств специфического IgE и эффективной элиминации паразитов. Превалирование в этом соотношении TH1 сопровождается низкой продукцией IgE и способствует хронизации процесса с сохранением всех клинических проявлений гельминтоза. Третий вариант – превалирование Treg клеток – наиболее благоприятный для паразита и позволяет ему сделаться буквально симбиотом хозяина. При этом варианте продуцируется преимущественно IgG4, что не мешает гельминту паразитировать, с другой стороны, клиническая симптоматика у пациента отсутствует, а повышенное образование Treg клеток предохраняет хозяина от аллергической и аутоиммунной патологии.

Таким образом, иммуноглобулины класса E, Т-хелперы 2 типа обеспечивающие их продукцию, IgE-зависимые реакции тучных клеток, эозинофилы и базофилы эволюционно предназначены для борьбы с паразитарными инвазиями. Их участие в патогенезе аллергических заболеваний, по сути, является результатом ошибки распознавания.

# Глава 9 Этиология и иммунопатогенез аллергических заболеваний

Механизмы иммунной защиты слизистых оболочек мало зависят от конкретной локализации, в целом функционируют идентично и поэтому чужеродные ферменты и хитин (антигены, в первую очередь, ассоциированные с глистной инвазией) способны индуцировать в любом компартаменте слизистой ответ по противопаразитарному сценарию, описанному в предыдущей главе. Однако антигены, являющиеся по своей природе ферментами, в наш организм могут проникнуть не только в кишечнике, но и, например, в дыхательных путях. Так, пыльца растений представляет собой гамету, спрятанную в оболочку, содержащую ферменты, микрочастицы насекомых, клещей и тараканов содержат хитин, а их экскременты очень богаты пищеварительными ферментами. Плесень также содержит большое количество ферментов, которые при высыхании попадают в воздух, смешиваются с пылью и затем вместе с ней могут попасть в дыхательные пути. Таким образом, иммунные процессы, реализуемые в кишечнике в ответ на глистную инвазию, могут иметь место и в слизистых дыхательных путей, но уже в ответ на проникновение непаразитарных, но схожих с ними по строению антигенов. То есть, аллергические заболевания – результат «ошибки» иммунной системы при распознавании аллергенов.

## Аллергены

Аллергены – это антигены, вызывающие у чувствительных к ним людей аллергические реакции. Аллергены характеризуются рядом свойств, которые определяют развитие иммунного ответа в направлении TH2 ответа и продукции IgЕ. Аллергены по своей природе являются белками, так как только белки могут индуцировать Т-клеточный ответ. Аллергены проникают в организм через слизистые оболочки и в низких концентрациях – эти факторы способствуют дифференцировке наивных антигенспецифичных Т-клеток в Т-хелперы 2 типа. В большинстве случаев аллергены это ферменты, которые разрушая межклеточные связи эпителиальных клеток, способствуют проникновению этих веществ в слизистые оболочки. Низкий молекулярный вес аллергенов (10-40 кДа) определяет их высокую растворимость и также способствует легкому проникновению их в слизистые оболочки.

### Классификация аллергенов

Существует несколько классификаций аллергенов, например, в зависимости от пути проникновения в организм их разделяют на ингаляционные, пищевые, контактные, парентеральные (инсектные, лекарственные). Однако такая классификация не всегда корректна, поскольку один и тот же аллерген может проникать в организм разными путями, поэтому обычно аллергены классифицируют по происхождению на:

* бытовые – домашняя и бытовая пыль, продукты переработки нефти, используемые в быту, моющие средства, косметика и т.п.;
* эпидермальные – шерсть, пух, перо, перхоть, экскременты, слюна домашних животных (кошек, собак, морских свинок, хомяков, птиц, кроликов, лошадей, овец и др.), эпидермис человека;
* грибковые – основной компонент домашней пыли, чаще речь идет о плесневых и дрожжевых грибках;
* инсектные – микроскопические клещи, тараканы, жалящие и кровососущие насекомые, паукообразные;
* пыльцевые – пыльца различных растений, чаще злаковых, сорных трав, деревьев;
* пищевые – потенциально любой пищевой продукт может быть аллергеном. Высокая степень аллергизирующей активности у коровьего молока, рыбы и морепродуктов, яичного белка, куриного мяса, сои, пшеницы, клубники, малины, цитрусовых, шоколада, орехов. Наиболее часто пищевые аллергены являются причинным фактором аллергопатологии раннего детского возраста;
* лекарственные – аллергенами могут быть любые лекарственные препараты, включая и противоаллергические средства.

### Зависимость характера аллергической реакции от путей проникновения аллергена

IgЕ-опосредованный ответ на любые аллергены всегда связан с дегрануляцией тучных клеток, но клинические симптомы аллергической реакции зависят от пути проникновения аллергена, то есть от того, какие тучные клетки дегранулируют – расположенные в соединительной ткани возле сосудов или расположенные в слизистом слое респираторного и желудочно-кишечного трактов.

Аллергены, поступающие через респираторный тракт, активируют ТК слизистых оболочек дыхательных путей. В результате выделения медиаторов в верхних отделах дыхательной системы происходит усиление секреции слизи, раздражение и отек назальной слизистой (аллергический ринит). В нижних дыхательных путях – гиперсекреция слизи, отек слизистой и сокращение гладких мышц бронхов (бронхиальная астма). Аллергический ринит характеризуется такими симптомами как зуд, чихание, ринорея, затруднение носового дыхания из-за отека слизистой. Основными клиническим симптомами бронхиальной астмы являются – кашель, свистящее дыхание, чувство стеснения в груди и экспираторная одышка.

Попадание в организм пищевых аллергенов (оральный путь) сопровождается большим разнообразием клинических проявлений, особенно у детей раннего возраста. Аллергены, проникающие в организм через эпителий слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, у маленьких детей могут вызывать рвоту из-за сокращения гладких мышц кишечника или диарею из-за гиперсекреции слизи. Пищевые аллергены, всасываясь в кишечнике, могут попадать в кровоток, что приводит появлению острой крапивницы. В основе развития острой крапивницы лежит IgE-опосредованная дегрануляция ТК в ответ на аллерген, в отличие от хронической крапивницы, при которой эти реакции не имеют существенного значения. Пищевые аллергены, попадающие в кровь из кишечника, также могут быть причиной развития атопического дерматита и редко, но могут развиваться жизнеугрожающие анафилактические реакции.

Поступление аллергена через кожу также приводит к активации соединительнотканных ТК, в результате развивается местная аллергическая реакция в виде отека и гиперемии. Как, например, после укуса насекомых или при проведении кожных прик-тестов с аллергенами. У атопиков аэроаллергены, проникающие через кожу, могут вызывать развитие атопического дерматита (АтД) и его обострений. В недавних исследованиях была доказана роль дефицита филагрина в развитии атопического дерматита. Филагрин это белок, который связывает клетки эпидермиса между собой, способствуя формированию плотного барьера, который препятствует потере влаги и проникновению в кожу аэроаллергенов. Дефицит филагрина приводит к развитию сухости кожных покровов и снижению их барьерной функции, в результате чего создаются условия для сенсибилизации людей с атопией аэроаллергенами. Как оказалось, многие пациенты с атопической экземой имеют мутации в гене, кодирующем белок филагрин. Однако атопический дерматит у детей раннего возраста чаще всего развивается как реакция на пищевые аллергены, такие как, например, коровье молоко. Это первый индикатор атопии у сенсибилизированных детей. Преобладание TH2 ответа у людей с атопической экземой приводит к подавлению TH1 реакций и соответственной к снижению противоинфекционной защиты кожных покровов. Однако в иммунопатогенезе АтД имеет значение не только TH2 ответ и IgE-опосредованные реакции, но и TH1 ответ, а в некоторых случаях последний даже доминирует, поскольку ремоделирование ткани и развитие фиброзных изменений при АтД в большей степени обусловлено апоптозом кератиноцитов, индуцируемым ИФ-γ и TNF-α – цитокинами TH1.

Аллерген, попадающий прямо в системный кровоток, например в результате укуса пчелы или инъекций, активирует соединительнотканные ТК расположенные возле сосудов. Это приведет к немедленному высвобождению гистамина и других медиаторов в кровоток – в результате развиваются анафилактические реакции. Проявления анафилаксии могут варьировать от легких форм в виде локального отека или крапивницы, до тяжелых, которые манифестирует клиникой отека гортани и/или системного коллапса и шока (анафилактического) и сопровождаются потенциальной угрозой жизни. Анафилактический шок является результатом системного высвобождения в кровоток больших количеств гистамина, который повышает сосудистую проницаемость и приводит к катастрофическому падению давления, бронхоконстрикции и затрудненному дыханию, а отек клетчатки подсвязочного пространства и надгортанника – к асфиксии. Это жизнеугрожающее состояние, требующее немедленной медицинской помощи в виде инъекций адреналина, который немедленно нивелирует кардиоваскулярный эффект гистамина и его действие на гладкую мускулатуру – вызовет вазоконстрикцию и расширит бронхи.

Сенсибилизация и анафилактические реакции на яды насекомых, пищевые продукты и лекарства не связаны с атопией, хотя и являются IgE-опосредованными реакциями. Анафилаксия обусловлена поступлением одновременно больших доз аллергена в организм в сравнении, например, с дозами аэроаллергенов пыльцы. Главные причины анафилаксии это укусы пчел и ос, или пищевая аллергия (орехи) у сенсибилизированных людей.

## Этиология аллергических заболеваний

В связи с существенным ростом аллергической заболеваемости, особое внимание ученых в последние десятилетия обращено на причины возникновения IgЕ зависимых реакций и факторы способствующие формированию аллергической патологии.

Согласно проведенным исследованиям, вероятность развития аллергических заболеваний на 50% определяется генетическими факторами и на 50% факторами окружающей среды. Вероятность появления аллергии у ребенка, если ни один из родителей не страдает аллергией, составляет не более 10%, в том случае если один из родителей аллергик – 30-40%, если оба родителя страдают аллергией – 50-70%. С другой стороны, что частота аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, выше в экономически развитых регионах, что вероятно обусловлено влиянием факторов окружающей среды.

### Генетические факторы, способствующие развитию IgE-опосредованных аллергических заболеваний

Почти на половине хромосом человека имеются локусы, полиморфизм которых может приводить к повышению или уменьшению склонности к аллергии. Генетические дефекты, касаются всех аспектов патогенеза: продукции IgE, выраженности воспалительного ответа и клинических ответов на специфическую терапию.

**Регуляция продукции и рецепции IgE**. Важнейшей хромосомой ответственной за развитие аллергии, вероятно, является 5 хромосома, на которой кодируется минимум 6 факторов, способствующих синтезу IgE, выживанию эозинофилов и пролиферации тучных клеток. Тесно сцепленная группа генов, кодирующих цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и GM-CSF, индуцирующие образование ТН2, располагается в области 5q31-33. Полиморфные варианты указанных генов, ассоциированные с повышенной активностью и продукцией цитокинов, будут способствовать развитию ТН2 ответов, со сниженной – защищать от возникновения аллергических заболеваний.

Гены семейства TIM кодируют поверхностные белки Т-лимфоцитов. В зависимости от того экспрессия каких генов преобладает, изменяется склонность к развитию Т-хелпер 1 или Т-хелпер 2 зависимых реакций. Если у наивных Т-хелперов повышена экспрессия генов белков TIM-3, то эти клетки не способны синтезировать ИФ-γ, и, соответственно, не могут трансформироваться в TH1 – в результате повышается склонность к аллергическим заболеваниям. Аналогично гены TIM-1 и TIM-2 снижают способность TH2 выделять ИЛ-4 и активировать В-лимфоциты, тем самым предохраняют от развития аллергических реакций.

ИЛ-12, выделяемый дендритными клетками, индуцирует развитие ТH1 ответа. Наследственное снижение экспрессии гена, кодирующего p40, одну из двух субъединиц ИЛ-12, приводит к превалированию TH2 ответов и ассоциировано с тяжелой астмой.

Выраженность IgE-ответа на некоторые аллергены ассоциирована с разными аллельными вариантами генов HLA II класса, в комплексе с которыми презентируются эти аллергены. Так, некоторые комбинации антигенов с молекулами HLA могут индуцировать более сильный TH2 ответ. Например, IgE-опосредованный ответ на пыльцу амброзии обусловлен гаплотипами, содержащими аллель DRB1\*1501 HLA II класса. Есть варианты DR, которые не связывают амброзию и у этих людей не может быть аллергии на нее. Таким образом, наличие определенных аллельных вариантов HLA II класса может предрасполагать к более сильному IgE-опосредованному ответу на некоторые аллергены и может защищать от него.

β-субъединицу высокоаффинного IgE рецептора (FcεRI) кодирует ген, расположенный на 11 хромосоме (11q12-13). Полиморфные варианты гена, обеспечивающие низкую силу связывания IgE с рецепторами, предохраняют от развития аллергических заболеваний либо ассоциированы с более легким течением заболевания, поскольку при этих вариантах менее активно происходит сенсибилизация тучных клеток. Полиморфные варианты гена FcεRI, приводящие к увеличению силы связывания иммуноглобулинов E, сопутствуют более тяжелому течению заболевания.

**Регуляция воспаления и ответа на терапию.** Большую роль в ответе на воспаление играет расположенный на 20 хромосоме ген ADAM33, который кодирует металлопротеиназу, экспрессируемую бронхиальными гладкомышечными клетками и фибробластами легкого. Эта металлопротеиназа вызывает деструкцию соединительной ткани и способствует бронхиальной гиперреактивности. Активирующие мутации этого гена ускоряют процесс ремоделирования бронхов.

Гены GSTP1 и GSTM1 кодируют ферменты семейства Glutathione-S-Transferase, играющие важную роль в защите от оксидативного стресса. Полиморфные варианты генов GSTP1 и GSTM1, приводящие к снижению активности глутатионтрансфераз, повышают чувствительность к токсичным веществам (озону, табачному дыму и др.), что в свою очередь способствует развитию гиперреактивности бронхов. Эти гены имеют значение в возникновении ХОБЛ, но доказана роль инактивационных полиморфизмов и в развитии бронхиальной астмы.

Легкие иннервируются только парасимпатическими и классическими автономными нервами. Симпатическая регуляция осуществляется гуморальным путем через β-адренорецепторы, расположенные непосредственно на клетках. Некоторые полиморфные варианты гена β-адренергического рецептора (расположенного в 5 хромосоме) кодируют низкоаффинные β-адренергические рецепторы. Такие рецепторы плохо связывают свои агонисты и не могут на должном уровне поддерживать симпатический тонус, что способствует развитию бронхиальной гиперреактивности. У пациентов с бронхиальной астмой, имеющих такой вариант гена, заболевание хуже поддается контролю, вследствие резистентности к лечению β-агонистами.

### Факторы окружающей среды, влияющие на частоту аллергических заболеваний

**Питание.** Одной из особенностей иммунной системы у детей является низкая продукция IgA, кроме того в раннем возрасте ферменты желудочно-кишечного тракта вырабатываются в небольших количествах и имеют низкую активность. Все это создает условия для проникновения в слизистую ЖКТ крупных белковых молекул, в результате чего резко повышается риск сенсибилизации. Примерно у 70-80% детей на 1 году жизни имеются аллергические проявления на коже, которые ранее называли диатезом, а в настоящее время – младенческой формой атопического дерматита. Неоправданно раннее введение прикормов детям первого года жизни повышает риск развитию аллергии. Чем в более раннем возрасте вводится прикорм, тем ниже у ребенка активность ферментов желудочно-кишечного тракта и поэтому выше вероятность проникновение крупных белковых молекул.

**Инфекция.** Кишечные инфекции наряду с погрешностями диеты и приемом антибактериальных препаратов могут привести к нарушению биоценоза кишечника. Вследствие этого уменьшается продукция IgA и соответственно снижается барьерная функция слизистых.

В оболочке респираторно-синцитиального вируса (РСВ) содержится вещество схожее с ИЛ-10 и способное подавлять ТH1 ответы. Без помощи Т-хелперов 1 типа цитотоксические CD8 Т-лимфоциты не пролиферируют, поэтому защита от вирусной инфекции будет не эффективна, а течение бронхиолита длительное и плохо поддающееся лечению. У пациентов с РСВ инфекцией соотношение ИФ-γ и ИЛ-4 смещается в сторону продукции ИЛ-4, вследствие чего превалируют TH2 ответы. Вероятность развития бронхиальной астмы у детей, перенесших на 1 году жизни бронхиолит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом, составляет 50%.

**Поллютанты.** Загрязнение атмосферы различными химическими веществами в комбинации с аллергенами значительно увеличивает риск развития аллергии у генетически предрасположенных лиц. Так, например, продукты сгорания дизельного топлива при совместном воздействии с аллергеном увеличивают производство IgE в 20-50 раз.

### Факторы, предохраняющие от развития аллергических заболеваний

В рамках программы ISAAC, которая проводится на протяжении уже почти 20 лет и охватывает 64 страны мира, было проанкетировано и обследовано около 2 миллионов человек. В программе принимали участие дети 6-7 лет и 12-14 лет, а также их родители. В результате был выявлен ряд интересных фактов. Оказалось, что:

* сельские жители достоверно реже болеют аллергическими заболеваниями, чем городские;
* вероятность развития аллергии у ребенка меньше, если во время беременности его мать постоянно была в контакте с домашними животными;
* в многодетных семьях младшие дети реже, чем старшие болеют аллергическими заболеваниями, а чаще простудными;
* ранняя колонизация кишечника комменсальными микроорганизмами, такими как лакто- и бифидобактерии, а также инфицирование Helicobacter pylori и Toxoplasma gondii предохраняет от аллергических заболеваний;
* дети, перенесшие корь, гепатит А, а также имеющие положительную пробу с туберкулином (подтверждение инфицирования Mycobacterium tuberculosis) реже имеют проявления аллергии;
* вакцинация детей на 1 году жизни является фактором, ассоциированным с низким уровнем аллергических заболеваний (исключением является прививка против коклюша).

На основании этих и других подобных фактов в 1989 году была сформулирована «Гигиеническая гипотеза». Согласно этой гипотезе одним из главных факторов, способствующих увеличению частоты аллергических заболеваний, является более низкая инфекционная заболеваемость детей раннего возраста. Переход от сельского хозяйства к промышленным технологиям привел к уменьшению контакта с микроорганизмами. Полагают, что такие контакты в раннем детстве, препятствуют развитию аллергических заболеваний, поскольку большинство патогенных возбудителей способствуют переключению на ТH1 ответ, а цитокины выделяемые Т-хелперами 1 типа переключают В-лимфоциты с синтеза IgЕ на синтез IgG.

Позже было установлено, что дети, получавшие антигельминтные препараты для лечения паразитарных инфекций, имели большую распространенность атопии по сравнению с детьми которые не получали такого лечения и были заражены гельминтами. С одной стороны, острая паразитарная инвазия провоцирует развитие TH2 опосредованного IgE-ответа, и полученные результаты, казалось, идут в разрез с гигиенической гипотезой, но с другой стороны известно, что при длительном носительстве гельминты активируют образование Treg лимфоцитов. С учетом новых данных гигиеническая гипотеза была дополнена. Теперь принято считать, что от развития аллергии защищают инфекции, способные поддерживать баланс TH1/TH2 и/или Treg/TH2 с превалированием TH1 или Treg клеток. Поэтому, снижение частоты контактов с инфекционными патогенами и комменсальными микроорганизмами приводит к снижению активности образования TH1 или Treg лимфоцитов и увеличивает риск развития аллергических заболеваний.

Большинство инфекций, вызывающих заболевания в детском возрасте (за исключением небольшого количества респираторных вирусных), защищают от аллергических болезней.

Таким образом, наличие генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций, излишне строгое соблюдение гигиенических мероприятий и как следствие отсутствие достаточных контактов с микроорганизмами, а также низкая частота инфекционных заболеваний в раннем возрасте способствуют нарушению иммунорегуляторных механизмов и развитию аллергических заболеваний.

## Патогенез аллергических заболеваний

Дендритные клетки связывают аллергены, проникающие через слизистые, и презентируют их наивным Т-лимфоцитам в лимфатических узлах. Под влиянием этиологических факторов в результате образуются TH2, цитокины которых стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов и переключают плазматические клетки на синтез IgЕ. Плазматические клетки возвращаются в слизистую и здесь продуцируют IgЕ, специфичные к проникшему аллергену. Эти антитела, связываясь с высокоаффинными рецепторами FcεRI на тучных клетках и базофилах, вызывают их сенсибилизацию. Константный фрагмент IgЕ может связываться с FcεRI при свободном АВ фрагменте (не связанном с антигеном). Антитела других классов могут связаться со своими Fc рецепторами на клетках, только будучи в составе иммунных комплексов. Поэтому, в отличие от иммуноглобулинов классов G, M, A, находящихся, главным образом, в жидких средах организма, IgE фиксированы на клетках, имеющих рецепторы к их Fc фрагментам.

Связывание аллергенов со специфичными IgЕ может приводить к активации и дегрануляции клеток, на которых эти иммуноглобулины фиксированы, в том случае, если каждый антигены будет связываться с двумя фиксированными рядом молекулами IgЕ и количество таких связанных пар на клетке превысит 100. Поскольку количество FcεRI-рецепторов на поверхности тучной клетки от 100 до 500 тысяч, то очевидно, что концентрация IgE должна быть очень высокой, чтобы эти иммуноглобулины случайным образом заняли расположенные рядом рецепторы, и затем каждая из этих пар связала один антиген. Необходимость образования «мостиков» из аллергенов между двумя молекулами IgE является своего рода защитой, препятствующей развитию аллергических реакций, поскольку и у здоровых людей постоянно синтезируются IgE, но в количестве недостаточном для того, чтобы вызвать активацию ТК.

Дегрануляции одной ТК может провоцировать дегрануляцию рядом расположенных ТК (цепная реакция) и без участия аллергенов, так как выделяемый при дегрануляции гистамин действует на H1-гистаминовые рецепторы других тучных клеток и тем самым активирует их.

В результате активации тучные клетки высвобождают воспалительные медиаторы, цитокины и хемокины. Эти вещества вызывают развитие воспалительного ответа и привлекают к месту проникновения аллергенов эозинофилы и базофилы, а также T-хелперы 2 типа.

Аллергические реакции в ответ на внедрение аллергена можно разделить на 2 вида: *немедленный (ранний) ответ*, который проявится в течение нескольких минут после контакта, *и отсроченную (позднюю) реакцию*, которая развивается через 6-8 часов. Ранняя аллергическая реакция проявляется отеком ткани, обусловленным прямым действием быстро метаболизирующихся веществ, таких как гистамин и липидные медиаторы, выбрасываемых из гранул тучных клеток на сосуды и гладкую мускулатуру. В литературе нередко называется реакцией гиперчувствительности I типа (по P.G.H. Gell и R. Coombs, 1963), реагиновой либо анафилактической. Отсроченная реакция – формирование клеточного инфильтрата – индуцируется воспалительными медиаторами, цитокинами и хемокинами, которые синтезируются ТК после активации и привлекают из циркуляции в место контакта с аллергеном, в первую очередь, эозинофилы, нейтрофилы и моноциты, позднее лимфоциты.

Частые многократные контакты с аллергеном могут привести к развитию *хронического аллергического воспаления.* В клеточном инфильтрате в таком случае превалируют долгоживущие лейкоциты, прежде всего TH2 и В-лимфоциты, причем последние могут образовывать скопления по типу фолликулов лимфатических узлов. Биологически активные вещества, выделяемые мигрировавшими лимфоцитами, привлекают в очаг воспаления новые клетки, а кроме того могут вызывать необратимые повреждения тканей. Так, например, при бронхиальной астме медиаторы, выделяемые иммуноцитами, приводят к ремоделированию бронхов (гипертрофии и гиперплазии мышечной ткани бронхов), развитию фиброза, что необратимо нарушают структуру бронхов и сужает просвет дыхательных путей. При атопическом дерматите, как и при бронхиальной астме, имеет место хронический воспалительный процесс сопровождающийся признаками ремоделирования ткани и развитием фиброза.

## Дополнительная информация

### Взаимодействие эффекторных клеток аллергии

Базофилы, эозинофилы и тучные клетки взаимодействуют между собой и с В-лимфоцитами. Так, главный основной белок эозинофилов вызывает дегрануляцию базофилов и тучных клеток. ТК и базофилы могут регулировать синтез IgЕ В-лимфоцитами. Сенсибилизация приводит к активации этих клеток, и они начинают секретировать ИЛ-4 и экспрессировать CD40L, поэтому, наподобие T-хелперам 2 типа, тучные клетки и базофилы могут индуцировать переключение В-лимфоцитов на синтез IgЕ непосредственно в месте реализации иммунного ответа.

# Глава 10 Аллергические заболевания

## Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) – это заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей и бронхиальная гиперреактивность, что приводит к возникновению приступов обратимой бронхиальной обструкции, обусловленной гиперсекрецией, спазмом гладкой мускулатуры, отеком и клеточной инфильтрацией слизистой бронхов и проявляющейся эпизодами свистящих хрипов, одышки, кашля, чувства стеснения в груди, особенно ночью или ранним утром.

БА – одно из самых частых хронических заболеваний легких. В мире ее распространенность составляет от 6 до 20%. По данным официальной статистики показатели заболеваемости данной патологией в Республике Беларусь не превышают 1%. Больше БА распространена среди городского населения с низким уровнем жизни, а также среди лиц, живущих в индустриальных районах и в странах с холодным климатом.

Среди детей, страдающих БА, мальчиков на 30% больше, чем девочек, причем у мальчиков заболевание протекает более тяжело. В подростковом возрасте и у взрослых заболевание чаще встречается у лиц женского пола.

Если БА начинается в раннем детском возрасте, то прогноз, как правило, благоприятный: к периоду полового созревания у 80% пациентов все проявления заболевания исчезают или становятся менее выраженными. Примерно у 20% из них после 45 лет возникает рецидив заболевания. Случаи выздоровления среди взрослых пациентов отмечаются реже.

Летальность у детей составляет около 1% (1-1,5:100.000 в популяции), у взрослых – 2-4%.

### Патогенез

Ведущую роль в патогенезе бронхиальной астмы играют хроническое аллергическое воспаление и повышенная реактивность бронхов, которые приводят к периодической обратимой бронхиальной обструкции.

Медиаторы, выбрасываемые ТК, влияют на тонус бронхов и сосудов. Гистамин вызывает мгновенный и кратковременный бронхоспазм, тогда как лейкотриены – отсроченный и более длительный. Наряду с отеком и гиперсекрецией, вызываемыми гистамином и лейкотриенами, большой вклад в бронхиальную обструкцию при хроническом аллергическом воспалении вносит клеточная инфильтрация. Медиаторы стимулируют миграцию вначале эозинофилов и нейтрофилов, а при более длительном течении процесса моноцитов и лимфоцитов. Этим частично объяснятся резистентность к терапевтическим воздействиям, особенно к тем, которые направлены преимущественно на блокаду эффектов медиаторов ТК.

Второй патогенетический фактор – гиперреактивность бронхов, т.е. склонность отвечать бронхоконстрикцией на большое число специфических и неспецифических стимулов. Эти стимулы могут непосредственно влиять на механизмы бронхиальной обструкции, например, гистамин или метахолин, или действовать опосредованно – физические нагрузки, холодный воздух, брадикинин, диоксид серы и др.

Бронхиальная гиперреактивность выявляется при провокационном тесте с метахолином или физической нагрузкой (снижение ОФВ1 более чем на 15%), но слабо коррелирует с клиническими проявлениями болезни, кожными пробами с аллергенами, суточной динамикой пикфлоуметрии. Мало того, бронхиальная гиперреактивность часто встречается у людей, никогда не страдавших БА.

В норме тонус гладких мышц бронхов регулируется преимущественно парасимпатическими волокнами, входящими в состав блуждающего нерва. Применение лекарственных средств, блокирующих проведение возбуждения по парасимпатическим волокнам, приводит к расширению бронхов. Стимуляция этих волокон, напротив, вызывает бронхоспазм. Рецепторы парасимпатической нервной системы активируются гистамином, холодным воздухом, SO2. Чувствительность и тонус афферентных холинэргических структур повышается при поражении эпителия и выбросе медиаторов воспаления. Бронхиальная гиперреактивность может быть проявлением синдрома вегетативной дисфункции с преобладанием парасимпатотонуса.

На гладкомышечных клетках бронхов находятся α-, β1- и β2-адренорецепторы. Преобладают β-адренорецепторы, причем, β2-адренорецепторов в 3 раза больше, чем β1-адренорецепторов. В норме симпатическая нервная система играет незначительную роль в регуляции тонуса гладких мышц бронхов. Мало того, гладкая мускулатура бронхов не имеет адренергической иннервации, симпатическое влияние на эти мышцы поддерживается за счет катехоламинов, циркулирующих в крови. Основной их источник – мозговое вещество надпочечников. Снижение функции надпочечников способствует повышению гиперреактивности.

В дополнение к парасимпатическому звену вегетативной нервной системы за повышение тонуса бронхов отвечает так называемый NANC-механизм (неадренэргический нехолинэргический), опосредованный передачей возбуждения по так называемым классическим автономным нервам. Ингибиторами NANC являются вазоактивный интерстициальный пептид (VIP) и окись азота (NO). Как VIP, так и NO способны предупредить развитие бронхоспазма, индуцируемого фармакологическими препаратами. Однако VIP быстро разрушается триптазой, высвобождаемой при дегрануляции ТК, а NO – свободными радикалами кислорода, выделяемыми нейтрофилами. Подавление ингибиторов NANC наблюдается при хроническом аллергическом воспалении и обуславливает усиление бронхиальной гиперреактивности. Стимуляторами NANC являются многочисленные нейропептиды, например, вещество P и нейрокинин, которые вызывают сужение бронхов, отёк слизистой и увеличение секреции слизи. В норме их разрушает нейтральная эндопептидаза, вырабатываемая бронхиальным эпителием. Слущивание эпителия, наблюдаемое при хроническом аллергическом воспалении, способствует развитию гиперреактивности.

Острые респираторные заболевания очень часто ассоциированы с приступами бронхиальной астмы. У 40% астматиков выявляются антигены респираторно-синцитиального вируса, парагриппа и гриппа, риновируса и аденовируса. Предполагается, что вирусы снижают чувствительность β-адренорецепторов, повреждают эпителий и таким образом повышают реактивность бронхов, а также способствуют переключению иммунного ответа на Тh2-вариант. До 50% детей, перенесших на первом году жизни бронхиолит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом, заболевают астмой в течение последующих 8 лет. Таким образом, атопия и гиперреактивность бронхов тесно переплетаются в патогенезе бронхиальной астмы, взаимно стимулируя и поддерживая друг друга.

Обструкция дыхательных путей – основной, наиболее характерный признак БА. Патологические изменения, приводящие к сужению просвета бронхов, затрагивают слизистую оболочку, подслизистый слой и мышечную оболочку бронхиального дерева. Патологический процесс распространяется от трахеи и крупных бронхов к терминальным бронхиолам. К нарушению бронхиальной проводимости приводит спазм гладких мышц бронхиальной стенки, образование слизистых пробок и воспаление слизистой бронхов.

Обструкция бронхов во время приступа бронхиальной астмы приводит к уменьшению форсированной жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ), особенно в первую секунду (ОФВ1) и увеличению остаточного объема (ОО). Обструкция бронхов во время приступа неравномерна, поэтому одни участки легких вентилируются лучше, другие – хуже. Перфузия плохо вентилируемых участков снижается. Равновесие между вентиляцией и перфузией нарушается, что приводит к снижению paO2 (в артериальной крови). В легких случаях это может быть единственным изменением газового состава крови. Уровень paCO2 зависит от вентиляции альвеол. При легких и среднетяжелых приступах бронхиальной астмы возникает гипервентиляция, которая приводит к уменьшению paCO2 и дыхательному алкалозу.

Тяжелые приступы бронхиальной астмы, при которых ОФВ1 составляет менее 15–20% нормального, сопровождаются снижением pH. Это обусловлено накоплением лактата и метаболическим ацидозом (BE менее –2 мэкв/л), которому сопутствует повышение paCO2 – респираторный ацидоз, развивающийся вследствие гиповентиляции. Перерастяжение легких и снижение парциального давления кислорода в альвеолах вызывают сужение капилляров альвеол и повышение давления в легочной артерии.

### Классификация БА

В МКБ-10 предлагается следующая классификация бронхиальной астмы:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| J45 | | Астма. | | |
| J45.0 | | Астма с преобладанием аллергического компонента. | | |
|  | | Аллергический: | | |
|  | | | * бронхит БДУ | | |
|  | | | * ринит с астмой | | |
|  | | Атопическая астма, Экзогенная аллергическая астма, Сенная лихорадка с астмой | | |
| J45.1 | Неаллергическая астма. | | |
|  | Идиосинкразическая астма, Эндогенная неаллергическая астма | | |
| J45.8 | Смешанная астма. | | |
|  | Сочетание состояний, указанных в рубриках J45.0 и J45.1 | | |
| J45.9 | Астма неуточненная. | | |
|  | Астматический бронхит БДУ, Поздно начавшаяся астма | | |
| J46 | Астматический статус [status asthmaticus]. | | |
|  | Острая тяжёлая астма | | |

Астма с преобладанием аллергического компонента возникает практически в 80% случаев у лиц младше 20 лет и приблизительно в 40–50% случаев у взрослых. Кожные и провокационные пробы с аллергенами высоко информативны. Неаллергическая астма обусловлена главным образом бронхиальной гиперреактивностью. Провоцируют бронхообструкцию не аллергены, а инфекция, физическое или эмоциональное перенапряжение, резкие смены температуры, влажности воздуха и т.д. Смешанная форма заболевания сочетает в себе признаки обоих указанных выше вариантов БА.

В связи с изменением аллергической номенклатуры эксперты EAACI (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) предложили несколько изменить (в сторону упрощения) и классификацию БА, оставив только аллергическую (опосредованную иммунными механизмами) и неаллергическую астму, выделив в аллергической астме IgE-опосредованный и не IgE-опосредованный варианты.

Второй классификационный критерий – степень контроля. Он устанавливается на основании таких показателей, как частота приступов, наличие ночных приступов, потребность в β2-агонистах, выраженность нарушения функции легких (таблица 21).

Таблица 21 – Степени контроля астмы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **БА контролируемая** | | | |
| **Полностью** | **Хорошо** | **Частично** | **Нет** |
| Дневные симптомы | Нет | ≤ 2 в неделю | >2 в неделю | Постоянные |
| Ночные симптомы | Нет | ≤1 раза в месяц | >1 раза в месяц | Еженедельные |
| Потребность в  β2-агонистах | Нет | ≤ 2 в неделю | >2 в неделю | Ежедневно |
| Ограничение активности | Нет | Нет | Некоторое | Выраженное |
| ОФВ1 / ПОСВ | >80% | ≥80% | 60-80% | <60% |
| Число обострений за год | 0 | 1 | 2 | >2 |

Диагностика БА

Оценка аллергического статуса помогает определить факторы риска, что важно для составления профилактических рекомендаций и необходима для проведения иммунотерапии аллергенами. Правильно собранный аллергологический анамнез позволяет выяснить не только характер заболевания, но и предположить его этиологию (наиболее вероятный аллерген или группу аллергенов, ответственных за развитие БА в каждом конкретном случае). При сборе аллергологического анамнеза особое внимание следует обращать на:

* + - семейную предрасположенность к аллергическим заболеваниям и аллергическим реакциям;
    - характер работы родителей пациента (родителей пациента) – производственные вредности, работа с химическими веществами, на пищевом производстве, в парфюмерной промышленности и т.д.
    - связь ухудшения состояния пациента с употреблением определенных продуктов, приемом медикаментов, выездом в лес (поле), контактами с книгами, животными (птицами, рыбами), воздействием тепла или холода, пребыванием в сыром помещении и т.д.
    - сезонность обострений;
    - жилищно-бытовые условия (старое жилье, «скученность» проживания, наличие в помещении ковров, мягкой мебели, книг, животных, рыб, птиц, старых постельных принадлежностей, цветов и др.);
    - улучшение состояния пациента вне дома, при госпитализации или перемене места жительства;
    - наличие других аллергических симптомов (зуд век, слезотечение, чихание, заложенность носа, высыпания на коже);
    - сопутствующие заболевания (органов пищеварения, почек, ЛОР органов, нервной системы);
    - наличие в анамнезе указаний на кожные аллергические проявления в первые годы жизни (упорные опрелости, гнейс, гиперемия, шелушение, экссудация, сухость кожи, экскориации) и их причины (прививки, переход на смешанное вскармливание, введение прикорма и т.д.);
    - частота ОРВИ (сколько раз в год).

При грамотно собранном анамнезе можно установить связь появления симптомов с определенными аллергенами. Для ***пыльцевой аллергии*** характерно сочетание БА с ринитом и конъюнктивитом, сезонность обострений (появление признаков болезни в период цветения растений), метеозависимость (ухудшение самочувствия пациентов в сухую ветреную погоду, когда создаются наилучшие условия для распространения пыльцы), перекрестная пищевая сенсибилизация (примерно в 40%) и непереносимость некоторых фитопрепаратов.

Для бытовой аллергии типично уменьшение или исчезновение симптомов болезни вне дома, обострения в сырое время года (осенью, зимой, ранней весной), усиление симптомов в первую половину ночи, появление симптомов при уборке квартиры, выбивании ковров и т.п.

Для аллергии на шерсть животных характерно возникновение симптомов при контакте с животными и ношении одежды из шерсти и меха, непереносимость препаратов, содержащих белки животных (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.д.).

При грибковой аллергии отмечается непереносимость продуктов, содержащих дрожжи (пиво, квас, сухие вина, кисломолочные продукты), ухудшение состояния во влажную погоду, при посещении сырых, плохо проветриваемых помещений, ухудшение состояния весной, летом и в начале осени, наличие очагов грибковой инфекции.

Наиболее диагностически значимыми проявлениями БА являются обратимые приступы свистящих хрипов, мучительный кашель, по ночам, свистящие хрипы или кашель, возникающие после физической нагрузки, свистящие хрипы, чувство «стеснения в груди» или кашель в результате воздействия аэроаллергенов или поллютантов. Указание на то, что острый ринофарингит у пациента часто осложняется бронхитом или продолжается более 10 дней, а также положительный эффект при использовании антиастматического лечения.

Особое внимание следует уделять диагностике БА у детей с повторяющимися эпизодами кашля и у пожилых людей с профессиональными факторами риска, которые способны вызывать БА.

Оценка функции легких значительно повышает достоверность диагноза. Наиболее информативны при постановке диагноза БА (у пациентов старше 5 лет): объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха (ПСВ). Бронхиальная обструкция проявляется снижением этих показателей и в первую очередь снижением ОФВ1. Увеличение ОФВ1 после применения бронходилататоров более чем на 15% так же свидетельствует об обратимом бронхоспазме. Для контроля состояния пациентов на амбулаторном этапе лечения достаточно с помощью пикфлоуметра измерять суточную вариабельность ПСВ. Ее определяют по формуле:



где A – суточная вариабельность ПСВ, V1 – ПСВ утром, V2 – ПСВ вечером.

Другой способ оценки вариабельности ПСВ – определение минимальной за 1 неделю ПСВ в процентах от самого лучшего в этот же период показателя. Чем выше вариабельность ПСВ, тем хуже контролируется астма.

При лабораторном обследовании в крови может определяться умеренная эозинофилия, изменения других показателей, как в общем, так и в биохимическом анализе не являются специфичными для БА.

Важным для дифференциальной диагностики является исследование бронхиального секрета (бронхоальвеолярной лаважной жидкости). Чем выше роль аллергического компонента, тем выше уровень эозинофилов в секрете. Для правильной трактовки результатов рекомендуется сравнивать лейкоцитарную формулу бронхиального секрета с лейкоцитарной формулой крови (их образцы должны быть получены с минимальным временным разрывом). Если процент эозинофилов в секрете выше, чем в крови – это с большой вероятностью свидетельствуют о хроническом аллергическом процессе, если повышены (по сравнению с показателями крови) нейтрофилы – это является признаком инфекционного воспаления.

При аллергической БА в период обострения общий уровень IgE в сыворотке обычно повышен. Это особенно характерно при сочетании БА с атопическим дерматитом или ринитом.

Для уточнения этиологических факторов и определения тактики лечения аллергической БА проводят кожные пробы методом скарификации или prick-теста (микро-укол глубиной в пределах эпидермиса). Альтернативным способом выявления причинно значимого аллергена является определение уровня специфических IgE в сыворотке крови, например, с помощью иммуноферментного анализа. Определение уровня специфических IgE имеет следующие преимущества по сравнению с кожными пробами:

* + - это исследование безопасно для пациента;
    - может выполняться в период обострения заболевания;
    - результаты не зависят от кожной реактивности.

К недостаткам этого метода исследования относятся:

* + - ограниченный набор аллергенов, используемых для выявления антител;
    - более низкая чувствительность, чем у внутрикожных проб;
    - большие затраты времени;
    - высокая стоимость;
    - возможность ложноотрицательных результатов при длительном отсутствии контакта с причиннозначимым аллергеном.

Определение уровня специфических IgE показано при сочетании БА с диффузным атопическим дерматитом, пониженной или повышенной кожной реактивностью, анафилаксией в анамнезе, приёме H1-блокаторов невозможностью прекращения медикаментозной терапии заболевания.

Для выявления гиперреактивности бронхов обычно используют провокационные пробы. Ингаляция M-холиностимулятора метахолина вызывает бронхоспазм у большей части пациентов бронхиальной астмой и у 10% здоровых лиц. У последних он может быть обусловлен недавно перенесенной инфекцией верхних дыхательных путей (в течение последних 6 недель), недавней вакцинацией против гриппа, контактом с веществами, загрязняющими воздух. Другие провокационные пробы включают физическую нагрузку (6–10 минут велоэргометрии или бега на тредмиле с нагрузкой 1,5 Вт/кг), ингаляцию гипотонического раствора хлорида натрия.

Тесты с ингаляцией аллергенами проводятся очень редко, если на основании анамнеза не удается выявить связь между приступами астмы и воздействием аллергенов, выявляемых с помощью кожных проб или радиоаллергосорбентного теста.

Исследование газов артериальной крови показано при выраженной одышке, снижении эффективности бронходилататоров, значительных тахипноэ и тахикардии. При значительном снижении paO2 (<60 мм рт.ст.) или повышении paCO2 показана ингаляция кислорода.

### Лечение бронхиальной астмы

Программа ведения пациентов включает их обучение, устранение воздействия причинных факторов, разработку индивидуальных планов купирования обострений и медикаментозной терапии для длительного ведения пациентов вне обострений, мониторирование тяжести БА путем записи симптомов, и с помощью инструментального исследования функции легких (пикфлуометрия и спирография).

**Обучение пациентов с БА.** Обучение пациента подразумевает установление партнерства между ним и медицинским работником для постоянного обновления и проверки знаний. Цель – научить пациента самостоятельно контролировать свое состояние под постоянным наблюдением медицинского работника. Основной формой очного обучения в РБ является астма-школа. Пациенту необходимо довести информацию о:

* + - заболевании, подчеркивая хронический характер БА, что определяет необходимость длительного (постоянного) лечения;
    - разнице между базисными противовоспалительными препаратами и средствами для купирования приступов;
    - использовании ингаляционных устройств;
    - методах профилактики;
    - способах мониторирования БА;
    - признаках, предполагающих ухудшение течения БА, и действиях, которые необходимо предпринять;
    - том, где и как получить медицинскую помощь.

**Устранение воздействия причинных факторов**. Элиминация аллергена – чрезвычайно важный компонент лечения БА, приводящий к снижению тяжесть болезни, длительности госпитализации, и потребности в фармакологических препаратах.

При аллергии к пыльце рекомендуется использовать кондиционеры воздуха. Приступ БА может вызывать сухой воздух. Для поддержания оптимальной влажности воздуха (около 60%) следует использовать комнатные или центральные увлажнители. Электронные фильтры (комнатные или центральные) удаляют более 90% взвешенных в воздухе частиц, однако они недостаточно эффективны для удаления микроклещей.

Следует использовать гипоаллергенные постельные принадлежности и покрытия для мягкой мебели, убрать ковры, тщательно и часто делать уборки и еженедельно менять постельное белье. Ограничения в диете должны зависеть от индивидуальной переносимости продуктов. Полностью исключают только те виды пищи, прием которых провоцирует возникновение бронхиальной обструкции.

**Лекарственные средства, используемые для лечения БА.** Лекарственные препараты, используемые для лечения БА, подразделяют на базисные и симптоматические. Базисные препараты принимают ежедневно, длительно с целью достичь и сохранить контроль над БА; в их состав входят ингаляционные ГКС, системные ГКС, теофиллин замедленного высвобождения, ингаляционные β2-агонисты длительного действия, антилейкотриеновые препараты, а также антагонисты IgE. Симптоматические препараты, или препараты неотложной помощи, используют для устранения бронхоспазма и облегчения сопутствующих симптомов (свистящих хрипов, чувства стеснения в грудной клетке и кашля). Они включают β2-агонисты и метилксантины короткого действия и антихолинергические препараты.

Препараты для лечения БА могут вводиться ингаляционно, перорально и парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно). Основное преимущество ингаляционного способа введения – более эффективное создание высоких концентраций препарата в дыхательных путях и устранение или сведение к минимуму нежелательных системных эффектов. Некоторые лекарства, эффективные при БА, могут применяться только путем ингаляции (например, некоторые холиноблокаторы). Действие бронхолитиков, введенных ингаляционным путем, проявляется быстрее, чем после перорального приема.

Существуют следующие формы выпуска аэрозольных препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), активируемые дыханием ДАИ, дозированные «порошковые» ингаляторы (ДПИ) и «влажные» аэрозоли, подаваемые через небулайзер.

У детей более эффективно применение дозированного аэрозоля со спейсером. Больным, которым трудно пользоваться ДАИ, можно предложить применять дозированные аэрозоли, которые активируются при дыхании.

***Ингаляционные глюкокортикостероиды*** в настоящее время являются самыми эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА. Установлено, что при БА прием ингаляционных ГКС в течение 1 мес. или более достоверно уменьшает воспалительные изменения в дыхательных путях. ГКС различаются по силе действия и биодоступности после ингаляционного введения. В таблице 22 перечислены примерно эквипотентные дозы различных ингаляционных ГКС.

Таблица 22 – Расчетные суточные дозы (мкг) ингаляционных ГКС у лиц в возрасте старше 5 лет

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Низкая доза** | **Средняя доза** | **Высокая доза** |
| БДП**\*** | 200-500 | 500-1000 | 1000-2000 |
| Будесонид | 200-400 | 400-800 | 800-1600 |
| Циклесонид | 80-160 | 160-320 | 320-1280 |
| Флунизолид | 500-1000 | 1000-2000 | >2000 |
| Флютиказона пропионат | 100-250 | 250-500 | 500-1000 |
| Триамцинолона ацетонид | 400-1000 | 1000-2000 | >2000 |
| Мометазона фуроат | 200 | >400 | >800 |

Примечание: \* – беклометазона дипропионат

Большинству пациентов для контроля БА достаточно 500 мкг беклометазона дипропионата (БДП) в сутки или эквивалента этой дозы. Следует помнить, что кривая «доза–эффективность» для ГКС относительно плоская. Поэтому перевод на более высокие дозы ингаляционных ГКС почти не улучшает функцию внешнего дыхания, но увеличивает риск побочных эффектов. Присоединение препарата из другого класса базисных средств более предпочтительно, чем увеличение дозы ингаляционных ГКС. Нежелательные местные эффекты при ингаляционном применении ГКС включают кандидоз полости рта и ротоглотки, дисфонию, иногда кашель. Полоскание после ингаляции рта водой (с последующим сплевыванием) и использование спейсера может предотвратить эти эффекты. Риск нежелательных системных эффектов ингаляционных ГКС зависит от дозы и активности ГКС, а также его биодоступности, метаболизма при первом прохождении через печень и периода полувыведения, поэтому системные эффекты будут различны у разных ингаляционных ГКС. Так будесонид и флютиказон обладают меньшим системным действием, чем беклометазон и триамцинолон. Риск системных эффектов также зависит от типа ингалятора: применение спейсеров уменьшает системную биодоступность ГКС.

При длительной терапии высокими дозами ингаляционных ГКС могут развиться следующие системные эффекты: истончение кожи, повышенная проницаемость капилляров, подавление функции коры надпочечников, остеопороз, катаракта и глаукома. Однако практика показывает, что при назначении взрослым ингаляционных ГКС в дозах, эквивалентных 500 мкг БДП или меньших, нежелательные системные эффекты не являются реальной проблемой.

***Системные глюкокортикостероиды*** обычно используется для контроля тяжелой БА, однако их применение ограничено риском нежелательных эффектов. Следует помнить, что нежелательные системные эффекты при пероральном приеме ГКС бывают реже, чем при парентеральном введении. Лучше назначать такие пероральные ГКС, как преднизон, преднизолон или метилпреднизолон, поскольку они обладают минимальным минералокортикоидным эффектом и относительно коротким периодом полувыведения. В большинстве случаев при длительной терапии пероральные ГКС можно назначать один раз в сутки, утром, ежедневно или через день. Только при очень тяжелой БА может потребоваться ежедневный пероральный прием высоких доз ГКС два раза в сутки.

Нежелательные системные эффекты при длительной пероральной или парентеральной терапии ГКС включают остеопороз, артериальную гипертензию, диабет, подавление функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, катаракту, глаукому, ожирение, истончение кожи с образованием стрий и повышенной капиллярной проницаемостью, мышечную слабость. Больные БА, длительно получающие системные ГКС, должны получать превентивную терапию остеопороза.

***Метилксантины.*** Из препаратов этой группы для лечения БА рекомендуется использовать теофиллин замедленного высвобождения и аминофиллин. Теофиллин – бронхолитик, обладающий также противовоспалительным эффектом. Бронхорасширяющее действие теофиллина может быть обусловлено подавлением активности фосфодиэстеразы и наблюдается при высоких концентрациях препарата в крови (более 10 мкг/мл), в то время как его противовоспалительный эффект реализуется через неизвестный механизм и возникает при меньших концентрациях (5–10 мкг/мл).

Длительный прием теофиллина замедленного высвобождения эффективно контролирует симптомы БА и улучшает функцию внешнего дыхания. Он обладает большой продолжительностью действия, и поэтому его целесообразно применять для контроля ночных симптомов, которые сохраняются, несмотря на лечение другими препаратами. Теофиллин применяют также в качестве дополнительного бронхолитика у пациентов с тяжелой БА. При этом он, как правило, менее эффективен, чем ингаляционные β2-агонисты длительного действия, однако представляет собой более дешевую альтернативу.

В высоких дозах (10 мг/кг массы тела в сутки или более) теофиллин может вызвать значительные нежелательные эффекты. Самыми частыми и рано возникающими нежелательными явлениями являются симптомы со стороны ЖКТ – тошнота и рвота, кроме того может возникать тахикардия, аритмии, иногда перевозбуждение дыхательного центра, судороги.

Как правило, при концентрациях препарата в сыворотке до 15 мкг/мл серьезные токсические эффекты не возникают. Индивидуальная потребность пациентов в препарате может варьировать, но общая тактика при длительной терапии теофиллином заключается в поддержании сывороточной концентрации теофиллина в пределах 5-15 мкг/мл (28–85 мкМ/мл).

β2-агонисты подразделяются на препараты короткого и длительного действия. Первые имеют продолжительность действия от 4 до 6 часов, вторые обладают бронхорасширяющей активностью, которая продолжается не менее 12 часов.

***Ингаляционные β2-агонисты длительного действия*** расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, усиливают мукоцилиарный клиренс, уменьшают сосудистую проницаемость и могут подавлять высвобождение медиаторов из ТК и базофилов. В таблице 23 сравниваются начало и продолжительность действия различных ингаляционных β2-агонистов.

Таблица 23 – Начало и продолжительность действия ингаляционных β2-агонистов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Начало действия** | **Продолжительность действия** | |
| **короткая** | **длительная** |
| Быстрое | Фенотерол  Пирбутерол  Прокатерол  Альбутерол (сальбутамол)  Тербуталин | Формотерол |
| Медленное |  | Сальметерол |

Назначают ингаляционные β2-агонисты длительного действия, когда стандартные начальные дозы ингаляционных ГКС не позволяют достичь контроля БА, это дает лучший эффект, чем просто увеличение дозы ингаляционных ГКС в 2 раза. Прием β2-агонистов всегда должен сочетаться с приемом ингаляционных ГКС. Для этого более удобно использовать ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов (флютиказона пропионат плюс сальметерол, будесонид плюс формотерол).

При ингаляционном введении β2-агонисты длительного действия вызывают меньше нежелательных системных эффектов, чем при пероральном приеме. ***Пероральные β2-агонисты длительного действия*** (сальбутамол или тербуталин длительного действия, а также бамбутерол, пролекарство, которое в организме превращается в тербуталин) могут быть полезными для контроля ночных симптомов БА. Их можно использовать в дополнение к ингаляционным ГКС, если стандартные дозы последних не обеспечивают достаточного контроля ночных симптомов. Бамбутерол столь же эффективен, как и сальметерол в лечении БА у пациентов, плохо отвечающих на монотерапию низкими дозами ингаляционных ГКС, хотя чаще вызывает нежелательные эффекты.

Возможные нежелательные эффекты включают стимуляцию тахикардию, повышение АД, тревогу, тремор скелетной мускулатуры, гипокалиемию и могут потенцироваться приемом теофиллина.

***Антилейкотриеновые препараты*** включают антагонисты рецепторов к цистеинил-лейкотриену (цисЛТ1) (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст) и ингибитор 5-липооксигеназы (зилеутон).

Ингибиторы 5-липооксигеназы подавляют синтез всех лейкотриенов. Антагонисты рецепторов лейкотриена блокируют цисЛТ1-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и других клеток и тем самым угнетают эффекты лейкотриенов, которые высвобождаются из тучных клеток. Эти механизмы уменьшают бронхоконстрикцию, индуцированную аллергенами, физической нагрузкой и двуокисью серы. Клинические исследования показали, что антилейкотриеновые средства обладают слабым и нестойким бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов, улучшают функцию внешнего дыхания и уменьшают число обострений БА. Их эффективность ниже, чем у ингаляционных ГКС. В качестве дополнительного компонента терапии эти средства менее эффективны, чем ингаляционные β2-агонисты длительного действия. Наиболее хороший эффект антилейкотриеновые средства дают при аспириновой астме. Антилейкотриеновые препараты обычно хорошо переносятся. Имеется только несколько сообщений о гепатотоксичности зилеутона.

Для снижения потребности в пероральных ГКС в случае их плохой переносимости применяют ***иммуномодуляторы*** (тролеандомицин, метотрексат, циклоспорин, препараты золота) и некоторые макролиды. Эти лекарства следует, назначать только отдельным пациентам под наблюдением пульмонолога, поскольку их возможный эффект по снижению дозы стероидов может не оправдать риска нежелательных действий.

***Ингаляционные β2-агонисты быстрого действия*** (симпатомиметики) оказывают бронхорасширяющий эффект и обеспечивают быстрое купирование симптомов БА. К ним относятся сальбутамол (альбутерол), тербуталин, фенотерол, репротерол и пирбутерол. Эффект от лечения ингаляционными β2-агонистами быстрого действия сопоставим и даже превосходит по бронхорасширяющей эффективности пероральную терапию. Ингаляционные β2-агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для лечения острых приступов БА и профилактики БА, провоцируемой физическими нагрузками. Ингаляционные β2-агонисты быстрого действия применяют для купирования эпизодических бронхоспазмов. Рекомендуется использовать ингаляционные β2-агонисты быстрого действия «по потребности», только для контроля симптомов. Частое или регулярное применение ингаляционных β2-агонистов быстрого действия не позволяет адекватно контролировать симптомы БА, показатели спирометрии или бронхиальную гиперреактивность и может привести к увеличению тяжести БА.

Потребность в ежедневном, применении ингаляционных β2-агонистов быстрого действия является тревожным симптомом, свидетельствующим об ухудшении течения БА и о необходимости назначить или усилить постоянную противовоспалительную терапию. Аналогичным образом, отсутствие быстрого и стойкого ответа на применение β2-агониста при обострении БА требует повышенного внимания и может указывать на необходимость короткого курса пероральных ГКС.

***Пероральные β2-агонисты короткого действия*** назначают пациентам, которые не могут пользоваться ингаляционными препаратами. Лечение ингаляционными β2-агонистами быстрого действия вызывает меньше нежелательных системных эффектов (таких как тахикардия, аритмии, тремор скелетных мышц и гипокалиемия), чем пероральная терапия.

***Метилксантины короткого действия*** (эуфиллин, теофиллин короткого действия) можно применять для купирования симптомов, хотя их эффект проявляется существенно позже, чем β2-агонистов быстрого действия, но они могут улучшать функцию дыхательного центра или дыхательной мускулатуры и удлинять или делать более стабильным ответ на β2-агонисты быстрого действия. При снятии приступа бронхиальной обструкции метилксантины короткого действия сначала назначают в насыщающей дозе, а затем проводят длительную инфузию в периферическую вену. Концентрацию теофиллина в сыворотке следует определять каждые 12-24 часа.

***Ингаляционные антихолинергические препараты*** (ипратропиума бромид, окситропиума бромид) – это бронхолитики, которые блокируют эффект ацетилхолина, высвобождающегося из холинергических нервных окончаний в дыхательных путях. После ингаляции эти препараты вызывают расширение бронхов путем снижения собственного холинергического тонуса ветвей блуждающего нерва в дыхательных путях. Они также блокируют рефлекторную бронхоконстрикцию, вызванную вдыханием раздражающих веществ. Ингаляционные антихолинергические препараты менее мощные бронхолитики, чем ингаляционные β2-агонисты, и, как правило, медленнее начинают действовать (30–60 мин до достижения максимального эффекта). Считается, что ипратропиума бромид усиливает действие β2-агониста быстрого действия при одновременном введении с помощью небулайзера при обострении БА. Ипратропиум является альтернативным бронхолитиком для пациентов, у которых при лечении β2-агонистами быстрого действия возникают такие нежелательные явления, как тахикардия, аритмия и тремор.

**Ступенчатый подход к медикаментозной терапии БА.** Важнейшим компонентом любого индивидуального плана лечения является мониторирование степени контролируемости БА. Схематически ступенчатый подход к терапии БА представлен в таблице 24.

В период обострения БА рекомендуется начинать лечение со 2-й ступени, при выраженной клинической симптоматике – с 3-й. В качестве «скорой помощи» на любой ступени назначаются ингаляционные β2-агонисты короткого действия. Их принимают только для купирования приступа (на фоне базисной терапии). Частое (более 4-х раз в сутки) использование бронхолитиков короткого действия, а также появление симптомов в ночные и ранние утренние часы могут указывать на неадекватный контроль заболевания. Как только удается удержать контроль БА в течение 3 месяцев, можно обсуждать вопрос об уменьшении терапии на ступень вниз. Если в течение месяца состояние не улучшается и полный контроль не достигается – следует подняться на ступень вверх.

Таблица 24 – Принципы ступенчатой терапии БА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ступени** | **Рекомендуемая терапия** | **Другие варианты лечения** |
| **1** | Нет необходимости | Нет необходимости |
| **2** | Ингаляционный ГКС (низкие дозы) | Антилейкотриеновый препарат |
| **3** | Ингаляционный ГКС (низкие дозы) плюс ингаляционный β2-агонист длительного действия | Ингаляционный ГКС (средние или высокие дозы)  или  ингаляционный ГКС (низкие дозы) плюс теофиллин замедленного высвобождения,  или  ингаляционный ГКС (низкие дозы) плюс антилейкотриеновый препарат, |
| **4** | Ингаляционный ГКС (средние или высокие дозы) плюс ингаляционный β2-агонист длительного действия | **К рекомендуемой для ступени 4 терапии можно добавить**:  теофиллин замедленного высвобождения  и/или  антилейкотриеновый препарат. |
| **5** | **Рекомендуемая для ступени 4 терапия** плюс системные ГКС | Антитела против IgE |

Примечание: Альтернативные варианты лечение могут включать ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β2-агонисты короткого действия, некоторые β2-агонисты длительного действия и метилксантины короткого действия. Не рекомендуется регулярный прием β2-агонистов короткого и длительного действия без ГКС.

В период обострения БА рекомендуется начинать лечение со 2-й ступени, при выраженной клинической симптоматике – с 3-й. В качестве «скорой помощи» на любой ступени назначаются ингаляционные β2-агонисты короткого действия. Их принимают только для купирования приступа (на фоне базисной терапии). Частое (более 4-х раз в сутки) использование бронхолитиков короткого действия, а также появление симптомов в ночные и ранние утренние часы могут указывать на неадекватный контроль заболевания. Как только удается удержать контроль БА в течение 3 месяцев, можно обсуждать вопрос об уменьшении терапии на ступень вниз. Если в течение месяца состояние не улучшается и полный контроль не достигается – следует подняться на ступень вверх.

Уменьшать терапию следует постепенно, снижая дозу ингаляционных ГКС примерно на 25% каждые 3 месяца или отменяя бронхолитик у пациентов, получающих низкие дозы ингаляционных ГКС. После того как доза ГКС составит менее 500 мкг БДП (или эквивалент), можно осторожно отменить дополнительную терапию. На этапе уменьшения интенсивности терапии рекомендуется наблюдать пациента не реже 1 раза в 3 месяца.

**Специальные методы лечения БА.** Во многих странах для лечения аллергических заболеванийприменяется ***иммунотерапия аллергенами*** (ИТА) с использованием экстрактов аллергенов применяется. Наибольший эффект ИТА отмечался при аллергическом рините. У пациентов с БА ИТА способствует снижению выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах, а также улучшению специфической и неспецифической гиперреактивности дыхательных путей. Тем не менее, учитывая относительно умеренную эффективность ИТА при БА, ее рекомендуется назначать в случаях, когда фармакотерапия, включая ингаляционные ГКС, не позволила достичь контроля БА.

Лечение БА ***гистаглобулином*** в настоящее время используется достаточно редко, показания к его назначению сильно сужены в связи с тем, что гистаглобулин является препаратом крови. Оказывает положительный эффект у некоторых пациентов с бронхиальной астмой. Проводится в период ремиссии. Эффект, вероятно, связан со стимуляцией гистаминпектической ферментной системы.

**Нетрадиционные методы лечения БА**. Хотя у некоторых пациентов альтернативные и народные методы лечения весьма популярны, они пока недостаточно изучены, а их положительный эффект при лечении БА большей частью не доказан. К таким методам относятся ***акупунктура***, ***гомеопатия***, ***траволечение***, ***спелеотерапия***, ***гипноз и внушение***, ***натуропатия*** и ***поведенческая терапия***. До проведения адекватно контролируемых исследований никаких выводов об их эффективности делать нельзя.

***Метод Бутейко*** – дыхательная техника, заключающаяся в уменьшении глубины и частоты дыхания. Она используется в России, Австралии, Новой Зеландии и Великобритании. Методика основана на теоретическом предположении, что задержка дыхания увеличивает концентрацию СО2 в конце выдоха, что ведет к расширению бронхов и даже излечению заболевания. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что у пациентов БА, дышавших «по Бутейко», уменьшалась альвеолярная вентиляция (что было особенно выражено у пациентов с тенденцией к гипервентиляции) и потребность в β2-агонистах.

### Астматический статус

Астматический статус – это тяжелый приступ БА, при котором неэффективны ингаляционные β2-адреностимуляторы и кортикостероиды. Астматический статус в 1–3% случаев приводит к смерти, поэтому требует оказания неотложной помощи. Лечение проводится в реанимационном отделении. В течение всего периода неэффективности бронходилататоров регулярно определяют газовый состав артериальной крови. Всем пациентам показан мониторинг ЭКГ. Осуществляется непрерывная подача кислорода с низкой скоростью через носовые канюли или маску для поддержания paO2 выше 60 мм рт. ст.

Ингаляционные β2-агонисты короткого действия можно назначать в сочетании с β-адреностимуляторами для приема внутрь, например тербуталином (2,5–5,0 мг каждые 8 часов), сальбутамолом (2–4 мг каждые 8 часов) или орципреналином (10–20 мг каждые 6 часов).

Метилксантины (аминофиллин и теофиллин) короткого действия сначала назначают в насыщающей дозе, а затем проводят длительную инфузию в периферическую вену. Концентрацию теофиллина в сыворотке следует определять каждые 12–24 часа. Если нет возможности определить концентрацию препарата в сыворотке, то пациентам, постоянно принимающим теофиллин замедленного высвобождения, теофиллин короткого действия назначать не следует.

Системные ГКС назначают в средних и высоких дозах. Так, доза гидрокортизона для взрослых колеблется от 200 мг в/в 4 раза в сутки до 4-6 мг/кг каждые 4–6 часов, доза метилпреднизолона – от 60 мг до 250 мг внутривенно каждые 6 часов. Доза метилпреднизолона для детей составляет 1-2 мг/кг внутривенно каждые 6 часов. Если через 24 часа после начала лечения улучшение не наступает, дозу удваивают каждые 24 часов до максимально допустимой.

Для внутривенной инфузии применяют 5% раствор глюкозы и изотонический раствор хлорида натрия. Инфузию жидкости продолжают в течение 6–12 часов, затем по возможности переходят на прием жидкости внутрь. Во избежание перегрузки объемом необходимо следить за количеством введенной жидкости и ее потерями. Особенно осторожно следует проводить инфузионную терапию при сердечнососудистых заболеваниях.

При ацидозе снижается чувствительность β-адренорецепторов к эндогенным и экзогенным катехоламинам. Поэтому, когда статус на фоне ацидоза (показатель BE – base excess – имеет отрицательные значения) не купируется, внутривенно назначают бикарбонат натрия. Его дозу (ммоль) рассчитывают по следующей формуле: 0,3\* массу тела (кг)\*BE (мэкв/л).

Откашливание способствует эффективному отделению мокроты при небольших затратах энергии. Если мокрота очень густая, для облегчения её отхождения проводят ингаляции гипотонических растворов, например 0,45% раствора хлорида натрия

Для оценки состояния пациента необходимо регулярно оценивать:

* + - газовый состав артериальной крови, особенно если исходно paCO2 превышало 40 мм рт.ст., а paO2 было менее 60 мм рт.ст.;
    - ОФВ1 и ПСВ до и после применения ингаляционных бронходилататоров;
    - ежедневное определение абсолютного числа эозинофилов в крови для оценки эффективности лечения кортикостероидами. Так, если в течение 24 часов абсолютное число эозинофилов не опускается ниже 50 в 1 мкл крови, дозу ГКС увеличивают.

### БА физического усилия

Для большинства пациентов с БА физическая нагрузка – важный фактор, провоцирующий обострения. Даже 10–15-минутная физическая нагрузка может вызывать бронхоспазм. Чем тяжелее БА, тем более выраженный бронхоспазм вызывает физическая нагрузка, но лишь у небольшой части пациентов возникновение приступа бронхиальной обструкции провоцируется не контактом с аллергеном, а только физической нагрузкой. Состояние, при котором бронхоспазм, возникший после физической нагрузки, самостоятельно разрешается спустя 30–45 мин (редко сохраняется более 1 ч) носит название БА физического усилия.

Частота и выраженность приступов бронхиальной астмы, вызванных физической нагрузкой, зависят от характера этой нагрузки. Чаще всего бронхоспазм возникает при быстром беге, реже – при ходьбе и езде на велосипеде. Плавание обычно не вызывает бронхоспазма. БА физического усилия может возникнуть в любых климатических условиях, но ее вероятность значительно выше при вдыхании сухого холодного воздуха.

БА физического усилия – это одно из проявлений гиперреактивности дыхательных путей, а не особая форма БА. В механизме бронхиальной обструкции основную роль, вероятно, играет охлаждение и «пересушивание» слизистой оболочки дыхательных путей. Следует подчеркнуть, что морфологические изменения в слизистой респираторного тракта при аллергической астме и астме физического усилия идентичны, поэтому общие принципы лечения этих заболеваний одинаковы. БА физического усилия иногда служит индикатором плохого контроля БА и, как правило, адекватная противовоспалительная терапия приводит к уменьшению ее симптомов.

В редких случаях когда, несмотря на проводимую в полном объеме терапию, сохраняется БА физического усилия, и когда эта форма БА является единственным проявлением болезни, наиболее эффективным способом профилактики обострения служит ингаляция β2-агониста короткого действия за 15–20 мин до физической нагрузки. Многие другие препараты (кромогликат натрия, недокромил, антихолинергические препараты, теофиллин, ингаляционные ГКС, β2-агонисты длительного действия, антигистаминные и антилейкотриеновые препараты) также бывают эффективны при БА физического усилия. Тренировки и поддержание комфортного температурного режима и влажности окружающей среды снижают частоту и тяжесть БА физического усилия.

Поскольку эффективность лечения БА физического усилия обычно высокая, пациентам не следует избегать физической активности. Напротив, цель лечения БА заключается в том, чтобы большинство из них могло безбоязненно участвовать в любом виде физической активности. Более того, физическая активность должка быть частью схемы лечения БА. Занятия физкультурой снижают уровень вентиляции, необходимый для поддержания определенного уровня активности, а поскольку тяжесть БА физического усилия зависит от вентиляции, у хорошо тренированных пациентов симптомы БА возникают только при более тяжелых нагрузках, чем во время обычных тренировок. Кроме того, занятия физкультурой улучшают состояние сердечно-легочной системы, поэтому важно рекомендовать пациентам заниматься спортом и не избегать физических нагрузок.

Риниты и синуситы

У большинства пациентов с БА (75% с аллергической БА и свыше 80% с БА неаллергического генеза) имеются симптомы сезонного или круглогодичного аллергического ринита. Как БА, так и ринит считаются воспалительными заболеваниями дыхательных путей, однако между двумя этими заболеваниями существуют некоторые различия относительно механизмов, клинических признаков и подхода к терапии. При рините назальная обструкция вызвана во многом переполнением кровеносных сосудов, в то время как при БА обратимая обструкция дыхательных путей обусловлена, главным образом, сокращением гладкой мускулатуры. При БА воспаление слизистой дыхательных путей сопровождается слущиванием эпителия, утолщением ретикулярного слоя субэпителиальной базальной мембраны и гипертрофией гладкой мускулатуры дыхательных путей. При круглогодичном рините эпителий обычно не слущивается.

Лечение ринита может уменьшить симптомы БА. При обоих состояниях эффективны противовоспалительные препараты, включая ГКС, кромоны, антилейкотриеновые препараты и антихолинергические средства. Однако существуют различия в лечении двух заболеваний: некоторые препараты избирательно эффективны при рините (например, α-агонисты, Н1-антагонисты), а другие – при БА (например, β2-агонисты).

Синусит – это осложнение инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей, аллергического ринита, полипоза носа и других форм назальной обструкции. Как острый, так и хронический синусит может провоцировать приступы БА. Диагностика синусита требует проведения рентгенографии или компьютерной томографии; клинические признаки синусита часто слишком стерты, чтобы поставить диагноз. Антибиотикотерапия синуситов может на какой-то период сопровождаться снижением тяжести БА. Вероятность эффективности такой терапии будет выше, если антибиотики назначают не менее чем на 10 дней. Лечение должно также включать препараты, уменьшающие застойные явления в носовых ходах (деконгестанты или ГКС интраназально). Каким бы важным ни было такое лечение, оно остается лишь дополнением к основной противоастматической терапии.

Гастроэзофагеальный рефлюкс

Связь усиления симптомов БА, особенно ночью, с гастроэзофагеальным рефлюксом остается предметом дискуссии, хотя среди пациентов с БА это состояние встречается примерно в 3 раза чаще, чем в популяции. В большинстве таких случаев также выявляется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; более того, использование метилксантинов может повысить частоту симптомов за счет развития гипотонии эзофагогастрального сфинктера. Диагноз ставится с помощью одновременного мониторирования рН в пищеводе и показателей функции внешнего дыхания.

Для уменьшения симптомов рефлюкса необходимо назначать консервативное лечение: частые приемы пищи маленькими порциями, отказ от приема пищи или питья между основными приемами пищи и, особенно на ночь, отказ от жирной пищи, алкоголя, теофиллина и пероральных β2-агонистов, применение Н2-блокаторов или ингибиторов протонной помпы. Назначение лекарств, повышающих давление в нижних отделах пищевода, и сон с приподнятым головным концом кровати. Для пациентов с тяжелыми симптомами и подтвержденным эзофагитом, не поддающимся консервативному лечению, в резерве остаются хирургические методы лечения; однако они не всегда эффективны.

### Аспириновая астма

У 4–28% взрослых пациентов с БА, но редко у детей обострения БА вызывают аспирин и другие НПВС. Первые симптомы, как правило, появляются на третьей или четвертой декаде жизни. В типичных случаях у пациентов возникает вазомоторный ринит и полипоз носа, БА и непереносимость аспирина развиваются на последующих стадиях заболевания. Сама по себе картина непереносимости очень своеобразна: в пределах 1 ч после приема аспирина возникает острый приступ БА, часто сопровождающийся ринореей, раздражением конъюнктивы с появлением скарлатиноподобной сыпи на коже головы и шеи. Эти реакции опасны, даже однократный прием любого ингибитора циклооксигеназы может вызвать тяжелый бронхоспазм, шок, потерю сознания и остановку дыхания.

В дыхательных путях пациентов с аспириновой астмой обнаруживается персистирующее воспаление и эозинофилия более выраженная, чем у лиц с БА, переносящих аспирин. При аспириновой астме в дыхательных путях увеличена продукция ИЛ-5, лейкотриенов и экспрессия лейкотриен-С4-синтетазы (LТС4-синтетаза). Этот феномен частично объясняется генетическим полиморфизмом промотора гена LТС4-синтетезы, вариант, создающий предрасположенность к аспиринчувствительной астме, обнаруживается у 70% пациентов. Однако до конца патогенез аспириновой астмы, остается неясным.

Частота и тяжесть приступов БА зависят от вида НПВС и его дозы, а также от индивидуальной чувствительности пациента. Приступ могут вызвать индометацин, мефенамовая кислота, феназон, аминофеназон, пищевой краситель тартразин, а также некоторые продукты питания, содержащие аспириноподобные вещества. В первую очередь это малина, клубника, виноград, сливы и т.п. Обычно не противопоказаны неацетилированные салицилаты и парацетамол.

Лабораторных тестов для верификации диагноза аспириновой БА не существует, с достоверностью он может быть установлен лишь после пробы с аспирином. Эту пробу выполняют у пациентов с БА в стадии ремиссии и при показателях ОФВ1 выше 70% от должных или наилучших индивидуальных значений. Пероральную пробу проводить опасно, более безопасной является ингаляционная проба с лизин-аспирином. Интраназальная проба менее чувствительна, но более безопасна, чем ингаляционная, поэтому ее можно использовать в качестве первоначального теста. Пробу проводят утром, в присутствии квалифицированного врача и при наличии реанимационной аппаратуры. Ее считают положительной при снижении ОФВ1 или ПСВ, не менее чем на 15%, с появлением симптомов бронхиальной обструкции, раздражения со стороны носа и глаз. В отсутствие этих симптомов реакция считается положительной, если ОФВ1 или ПСВ снижается более чем на 20%.

Однажды развившись, непереносимость аспирина или НПВС сохраняется на всю жизнь. Пациентам с аспириновой астмой нельзя принимать аспирин, продукты, его содержащие, другие анальгетики, которые ингибируют циклооксигеназу, а также гидрокортизона гемисукцинат. Однако эти мероприятия не предотвращают прогрессирования воспалительного процесса. Помощь при приступах БА проводят по стандартной схеме. Однако приступы при аспириновой БА обычно тяжелые и плохо снимаются адреномиметиками, часто обструкция снимается только при назначении ГКС, а в качестве дополнительного средства для контроля рассматриваемого заболевания назначают антилейкотриеновые препараты.

Пациентам с аспириновой БА, которым НПВС необходимы для лечения других заболеваний, можно проводить десенситизацию. После десенситизации ежедневный прием высоких доз аспирина снижает симптомы воспалительного процесса в слизистой (особенно в полости носа).

## Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) – это заболевание, обусловленное хроническим аллергическим воспалением, протекающим в слизистой носовых ходов.

Распространенность АР за прошедшее столетие выросла в десятки раз. В развитых странах этим заболеванием страдает от 10 до 30% людей. Чаще всего заболевание возникает в возрасте 6–13 лет, но нередко проявляется и у детей 3-5 лет. В возрасте до 10 лет чаще заболевают мальчики, в период с 10 – лица женского пола. АР характеризуется длительным, рецидивирующим течением. Все симптомы обычно становятся менее выраженными в период полового созревания, а к 20–40 годам вновь усиливаются. Во время беременности часто наблюдается ремиссия заболевания, а в постменопаузе, напротив, – обострение. В 45% случаях АР предшествует БА. В 35% случаев астма развивается одновременно с ринитом.

### Патогенез

Патогенез АР близок к патогенезу БА и в его основе лежит хроническое аллергическое воспаление, однако имеются и некоторые отличия:

* + - при АР назальная обструкция, главным образом, вызвана переполнением кровеносных сосудов, в то время как обструкция дыхательных путей при БА – сокращением гладкой мускулатуры;
    - при АР в механизме хронического аллергического воспаления более выражен экссудативный компонент при БА – клеточная инфильтрация слизистой оболочки бронхов;
    - при БА воспаление слизистой бронхов сопровождается слущиванием эпителия, утолщением ретикулярного слоя субэпителиальной базальной мембраны и гипертрофией гладкой мускулатуры дыхательных путей. При АР эпителий обычно не слущивается.

Как и при БА, на выраженность симптоматики АР влияет наличие гиперреактивности слизистой носовых ходов. Высокая гиперреактивность может приводить к развитию носовой блокады даже при отсутствии аллергического компонента. В этом случае ставится диагноз ***вазомоторный ринит***. Считается, что гиперреактивность связана с нарушением вегетативной регуляции тонуса сосудов и проявляется отеком слизистой носа и увеличением секреции слизи, которые могут быть спровоцированы теми же факторами, что и бронхиальная гиперреактивность: перепадами атмосферного давления, температуры и влажности воздуха, запахами, дымом, лекарственными средствами, эмоциональными стимулами.

### Классификация

В МКБ-10 приведена следующая классификация аллергического ринита:

|  |  |
| --- | --- |
| J30 | Вазомоторный и аллергический ринит. |
| J30.1 | Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений. |
|  | Аллергия БДУ, вызванная пыльцой растений |
|  | Сенная лихорадка |
|  | Поллиноз |
| J30.2 | Другие сезонные аллергические риниты. |
| J30.3 | Другие аллергические риниты. |
|  | Круглогодичный аллергический ринит |
| J30.4 | Аллергический ринит неуточненный. |

Клиническая классификация АР учитывает продолжительность и степень выраженности симптомов болезни (таблица 25).

### Диагностика

Особенности сбора аллергологического анамнеза описаны в предыдущем разделе.

К типичным клиническим проявлениям АР относятся:

* + - отек слизистой и заложенность носа;
    - обильные водянистые выделения из носа, отечность и гиперемия кожи крыльев носа и над верхней губой;
    - чихание и зуд в носу, начинающиеся при контакте с аллергеном;
    - «першение» в горле;
    - стекание слизи по задней стенке глотки, вызывающее сухой кашель;
    - хриплый голос.

Таблица 25 – Клиническая классификация аллергического ринита

|  |  |
| --- | --- |
| **Классификация** | **Симптомы** |
| По характеру течения: | |
| * интермиттирующий | < 4-х дней в неделю или < 4-х недель |
| * персистирующий | > 4-х дней в неделю или > 4-х недель |
| По степени тяжести: | |
| * лёгкий | Сон не нарушен. Симптомы не влияют на дневную физическую активность, работоспособность, занятия спортом, досуг. Симптомы не имеют мучительного характера. |
| * умеренно тяжелый | Нарушение сна, дневной физической активности, работоспособности, досуга. Мучительные симптомы. |

Менее постоянные признаки аллергического ринита:

* + - головная боль, боль в области придаточных пазух носа и носовые кровотечения;
    - темные круги под глазами;
    - «аллергический салют» – жест, характерный для пациентов с АР (особенно детей): пытаясь уменьшить зуд и облегчить носовое дыхание, пациенты потирают кончик носа ладонью снизу вверх;
    - поперечная складка между кончиком носа и переносицей;
    - аденоидное лицо – открытый рот, сонное выражение лица. Если заболевание развивается в раннем возрасте, формируются готическое небо, удлиненная, верхняя челюсть, недоразвитый подбородок и неправильный прикус;

Обострения аллергического ринита часто возникают под действием неспецифических факторов, например табачного дыма, запаха духов, типографской краски, этанола и т.д. В положении лежа заложенность носа увеличивается, при физической нагрузке – уменьшается.

При передней риноскопии и эндоскопическом исследовании выявляются отек носовых раковин, серый или цианотичный цвет и характерная пятнистость слизистой оболочки (симптом Воячека), а в момент обострения – значительное количество белого, иногда пенистого секрета в носовых ходах. При многолетнем анамнезе персистирующего аллергического ринита наблюдаются полипозные изменения слизистой оболочки, обычно в области среднего носового хода, гипертрофия и полипозное перерождение задних концов нижних носовых раковин. Проба с эпинефрином демонстрирует обратимость выявленных изменений. Следует обращать внимание на аномалии анатомического строения полости носа, особенно острые шипы и гребни перегородки носа. "Вонзаясь" в слизистую оболочку противоположной носовой раковины, они усиливают и поддерживают имеющийся уже отек и выраженность клинических проявлений, снижают эффективность медикаментозного лечения и, кроме того, могут быть источником патологического рино-бронхиального рефлекса, приводящего к развитию бронхоспазма.

Аллерготестирование и лабораторная диагностика при АР проводится также, как при БА. Дополнительное обследование – риноцитограмма (исследование отделяемого из носа) Для сезонного АР в мазке слизи из носа характерны скопления эозинофилов, их относительное число превышает 10% общего числа лейкоцитов и выше, чем процент эозинофилов в крови. Преобладание нейтрофилов в мазке свидетельствует об инфекционном рините (или наличии инфекционного компонента).

### Лечение

Устранение контакта с аллергеном является непреложным условием лечения при всех формах аллергического ринита. Мероприятия, направленные на обеспечение этой задачи описаны в предыдущем разделе.

**Препараты, используемые для лечения АР**. ***α-адреностимуляторы*** (деконгестанты) вызывают сужение сосудов слизистой носа. Используются α-адреностимуляторы как для местного применения, так и для приема внутрь. Использовать эти средства можно лишь в течение нескольких суток. Более длительное применение может приводить к усилению отека слизистой. Известны случаи, года местный прием α-адреностимуляторов провоцировал ишемические нарушения в миокарде и тахиаритмию.

***H1-блокаторы*** – основа медикаментозного лечения аллергического ринита. H1-блокаторы следует по возможности принимать до контакта с аллергеном. Во время обострения препараты необходимо принимать постоянно. Они уменьшают зуд в носу, чихание, ринорею, раздражение глаз.

Недостатком препаратов 1-го и 2-го поколений является то, что они слабо влияют на «носовую блокаду». Кроме того, у H1-блокаторов первого поколения имеются побочные действия: сонливость, реже возбуждение, раздражительность, бессонница, головокружение, шум в ушах, нарушения координации, нечеткость зрения, дисфагия, сухость во рту, задержка мочи, сердцебиение и головная боль, снижение аппетита, тошнота, рвота, понос или запор. При приеме H1-блокаторов второго поколения нередко отмечается аритмия и тахикардия. Системные H1-блокаторы первого поколения (супрастин, фенкарол) назначают при выраженных слизистых выделениях, чтобы «подсушить» слизистую и оказать седативный эффект на срок 7–10 дней. H1-блокаторы второго поколения (цитеризин, эбастин, лоратадин, дезлоратадин, зиртек) можно применять длительно.

Антигистаминовые препараты 3-го поколения более эффективны и безопасны, чем препараты 1-го и 2-го поколений. Так, например, телфаст в отличие от указанных выше препаратов, достоверно уменьшает заложенность носа, лишен седативного эффекта и не оказывает кардиотоксического действия, назначается 1 раз в день, а курс лечения может продолжаться до 12 месяцев.

Топические антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин) используют при легком течении аллергического ринита. При длительном приеме этих средств может возникнуть сухость слизистой, чувство жжения, носовые кровотечения.

При аллергическом рините используют 4% раствор ***кромолина*** в форме дозированного аэрозоля. Препарат назначают периодически перед возможным контактом с аллергеном при сезонном аллергическом рините или постоянно – при круглогодичном аллергическом рините. Действие кромолина обычно развивается только через 2–4 недели после начала лечения. Это следует учитывать при назначении препарата для профилактики обострения сезонного аллергического ринита. Недокромил подобен кромолину, но более эффективен.

ГКС для местного применения (***топические ГКС***) показаны при тяжелом сезонном аллергическом рините в тех случаях, когда другие лекарственные средства неэффективны. Назначают беклометазон, флунизолид, будесонид, триамцинолон или мометазон. В отличие от H1-блокаторов и сосудосуживающих средств, ГКС вызывают улучшение лишь через несколько суток применения. В периоды повышенной концентрации аллергенов в воздухе кортикостероиды, как и кромолин, назначают постоянно. При тяжелом обострении аллергического ринита, когда другие методы лечения неэффективны, назначают ***ГКС для системного применения***, но курс лечения не должен превышать 14 суток. Побочным эффектом ГКС является чихание и чувство жжения в носу. У 5% пациентов отмечаются носовые кровотечения. В редких случаях развиваются ринит и фарингит, вызванные Candida albicans, и изъязвление слизистой носа. Системные реакции при применении препаратов в рекомендуемых дозах не отмечаются.

**Тактика лечения АР**. Как и бронхиальная астма, аллергический ринит хроническое заболевание, при котором требуется систематическое продолжительное, а при круглогодичном рините, особенно при среднетяжелом течении – непрерывное лечение. В построении плана такого лечения может помочь схема ступенчатой медикаментозной терапии аллергического ринита (таблица 26).

Таблица 26 – Ступенчатая терапия АР

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Интермиттирующий** | | **Персистирующий** | |
| **Легкий** | **Ср. тяжелый** | **Легкий** | **Ср. тяжелый** |
| **I ступень** | **II ступень** | | **III ступень** |
| * оральные или местные Н1‒ блокаторы   и/или   * деконгестанты   или   * антилейкотриеновые средства | * оральные или интраназальные Н1‒ блокаторы   и   * деконгестанты   или   * интраназальные ГКС   или   * антилейкотриеновые средства   или   * интраназальные кромоны | | * интраназальные ГКС   и   * оральные Н1‒ блокаторы   или   * антилейкотриеновые средства.   При отсутствии эффекта – увеличить дозу интраназальных ГКС |

Как и при ступенчатой терапии БА, при лечении АР требуется постоянный контроль общего состояния пациента, динамикой жалоб и клинических проявлений. Начинать лечение в период обострения рекомендуется с препаратов 2-й ступени. При наличии положительной динамики нужно перейти на ступеньку вниз, при ухудшении состояния – вверх.

АР часто сочетается с аллергическим конъюнктивитом. При появлении признаков конъюнктивита рекомендуется добавить в лечение пероральный блокатор H1-рецепторов (если пациент его не получает) или блокатор H1-рецепторов в виде глазных капель или кромон в виде глазных капель или просто физиологический раствор.

**Иммунотерапия аллергенами.** При аллергическом рините, особенно при сезонном варианте, этот метод дает наилучшие результаты. При круглогодичном аллергическом рините иммунотерапия не столь эффективна.

**Хирургическое вмешательство** при аллергическом рините показано:

* при аномалиях анатомического строения полости носа, которые делают течение ринита персистирующим и не позволяют добиться адекватного эффекта от консервативного лечения;
* при необратимой гипертрофии нижних носовых раковин, развившейся на фоне персистирующего аллергического ринита. В этом случае операция должна быть минимально инвазивной и выполняться на фоне курса медикаментозного лечения, чтобы не спровоцировать дебют БА.

## Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) хроническое аллергическое лихенифицирующее воспаление кожи. Оно характеризуется зудом, сухостью кожи, рецидивирующим течением и частым инфицированием.

За 30 лет заболеваемость в мире увеличилась в 3-5 раз. Распространенность заболевания среди детей младше 5 лет составляет от 15%. (Европа США) до 25% (Япония). 60% детей заболевают в грудном возрасте, 80% – возрасте до 2 лет, 90% – в течение первых 5 лет. Примерно у 40-60% детей проявления АтД разрешаются к пубертатному периоду. Первичные проявления атопического дерматита после периода полового созревания относительно редки. Среди взрослых частота встречаемости АтД составляет от 0,25% до 5%. В грудном и детском возрасте чаще болеют лица мужского пола, а в более старшем – женского.

Если родители не страдают аллергическими заболеваниями – риск возникновения АтД у ребенка составляет 5-10%, если болен один родитель – риск 50–56%, если оба родителя – риск 75%, если болен один ребенок, риск для второго составляет 21–23% (если монозиготные близнецы – риск 72-86%).

### Патогенез

В основе патогенеза АтД лежит хроническое аллергическое воспаление, однако его развитие имеет некоторые особенности.

На поверхности клеток Лангерганса имеются высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεR1), которые связывают специфические IgE. При проникновении в эпидермис (из крови или через повреждённый роговой слой эпидермиса) аллерген связывается с IgE на поверхности клеток Лангенгарса, это вызывает активацию клеток, комплекс интернируется и дефрагментируется. Активированные клетки Лангерганса мигрируют из кожи в региональный лимфатический узел, где презентируют антиген в комплексе с молекулой MHC-II T-лимфоцитам-хелперам. Наивные TН0 клетки дифференцируются в TН2-лимфоциты. Кроме того, циркулирующие IgE образуют с аллергенами комплексы, которые фиксируются на рецепторах FcεR2 моноцитов, тканевых макрофагов, кератиноцитов и клеток Лангерганса в эпидермисе или на дендритных клетках в дерме и активируют их. TН2 синтезируют ИЛ-4, 5 и 13. Эти цитокины активируют В-лимфоциты и способствуют продукции антител класса IgE, и повышению числа эозинофилов в крови.

Контакт с аллергеном не всегда вызывает немедленное обострение заболевания. Это обусловлено тем, что сенсибилизация тучных клеток не играет большой роли в патогенезе АтД, но, вероятно, избыточная продукция гистамина базофилами и тучными клетками служит основной причиной появления зуда и повышенной чувствительности кожи к раздражителям. В свою очередь при расчесах повышается риск «втирания» аллергена в глубокие слои эпидермиса.

В первую фазу манифестации АтД высыпания зависят главным образом от TН2. При контакте с аллергеном в течение первых 24 часов в очаге поражения превалируют TН2, секретирующие ИЛ-4 и ИЛ-5. ИЛ-5 является хемотаксическим фактором для эозинофилов, вследствие чего на 2-й день после действия аллергена эти клетки скапливаются в коже. ИЛ-12, продуцируемый эозинофилами, ответственен за активацию TН1. Вследствие этой активации наблюдается постепенный рост концентрации ИФ-γ, ИЛ-2 и LT-α. Уже через 2 дня в месте в месте введения аллергена доминируют активированные TН1, результатом чего является миграция из сосудистого русла макрофагов и нейтрофилов и инфильтрация ими пораженного участка.

При хроническом течении процесса отмечается нарушение структуры коллагеновых волокон в поверхностных слоях дермы и разрастание нервных окончаний (активированные кератиноциты выделяют ряд цитокинов, в том числе фактор роста нервов). Для АтД характерно нарушение регуляции тонуса сосудов кожи – проявляется стойким белым дермографизмом. В норме после механического раздражения кожа немедленно краснеет, а затем постепенно бледнеет. При АтД покраснение кожи через 15–30 секунд сменяется бледностью (по-видимому, в результате спазма сосудов), которая сохраняется в течение 1–3 мин.

Повышенная продукция ИЛ-4 и 10 способствует снижению активности TН1, в результате чего местная защита против бактерий, вирусов и грибов нарушается, поэтому у пациентов с АтД обычно выявляется инфицирование кожи, усугубляющее течение основного заболевания. Особую роль в поддержании патологического процесса играет стафилококк. Колонии Staphylococcus aureus выявляются на коже у 90% лиц с АтД (у 5% здоровых), IgE-антитела к дрожжеподобным грибам Pityrosporum ovale определяются более чем у 60% пациентов. Суперантигены стафилококка вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, в том числе В-клеток вырабатывающих антител класса Е. Кроме того, токсины стафилококка нарушают взаимодействие ГКС с рецепторами и делают пациента нечувствительными к лечению кортикостероидами.

Одним из факторов, способствующих возникновению АтД, является врожденное нарушение синтеза фермента дельта-6-десатуразы. В результате недостатка этого энзима в коже снижен уровень церамидов – производных линолиевой кислоты. Нарушения синтеза липидов приводит к недостатку нейтрального увлажняющего фактора – NMF (neutral moisturizing factor). Сухость кожи является одним из малых критериев АтД. Повреждение эпидермального барьера облегчают проникновение аллергенов с поверхности кожи вглубь к клеткам Лангерганса и эозинофилам.

### Классификация

В МКБ-10 приведена следующая классификация АтД:

|  |  |
| --- | --- |
| L20 | Атопический дерматит. |
| L20.0 | Почесуха Бенье. |
| L20.8 | Другие атопические дерматиты. |
|  | Экзема: |
|  | * сгибательная НКДР |
|  | * детская (острая) (хроническая) |
|  | * эндогенная (аллергическая) |
|  | Нейродермит: |
|  | * атопический (локализованный) |
|  | * диффузный |
| L20.9 | Атопический дерматит неуточненный. |

### Диагностика

**Особенности анамнеза.** При сборе аллергологического анамнеза у пациентов (родителей пациентов) с АтД необходимо учитывать возрастные особенности. У детей первых месяцев жизни пищевая аллергия является основной причиной заболевания. Наиболее значимыми аллергенами у них (более чем в 90% случаев) являются белки куриного яйца, молока и рыбы. Второе место по частоте занимают злаки: пшеница, кукуруза, ячмень, рожь, рис и греча, а также соя и арахис. Реже отмечается гиперчувствительность к антигенам свинины и говядины. В возрасте от 1 до 3 лет несколько снижается процент детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца и увеличивается число детей, имеющих аллергию к злакам. С увеличением возраста процент детей, имеющих аллергию к пищевым антигенам, уменьшается. У 25% детей пищевая гиперчувствительность исчезает в течение первого года после исключения аллергенов из питания, еще у 10% – в течение второго года жизни. В большинстве случаев дети «перерастают» аллергию на белки куриного яйца, молока, злаков и сои. У части детей пищевая аллергия сохраняется в старшем возрасте, чаще на рыбу и орехи, и продолжает играть существенную роль во взрослом периоде жизни.

Ингаляционные аллергены приобретают большое значение в возникновении и развитии АтД у детей в возрасте от 3 лет и старше. При наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям по обеим линиям родословной, гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам может появляться в возрасте до 2-х лет. Наибольшее значение имеют пыльцевые аллергены, плесневые грибы, клещи домашней пыли, аллергены тараканов и, вероятно, перхоть животных.

Следует помнить, что обострение АтД могут спровоцировать факторы, не являющиеся причинно значимыми аллергенами, например химические раздражающие вещества: средства для стирки, мыла, химические вещества для уборки помещений, лосьоны с отдушкой, а также пища, оказывающая раздражающий эффект (острая, кислая). Триггерами АтД являются физические раздражающие факторы, такие как расчесывание, воздействие пота, контакт пораженных участков кожи с синтетической одеждой. Важную роль играют климатические особенности: обострение заболевания чаще наблюдается зимой, однако жаркая погода и высокая влажность также нередко служат причиной обострения. Повышают риск обострения АтД острые инфекционные заболевания и обострения хронической патологии, психосоциальный и эмоциональный стрессы, нарушение сна.

**Клиническая картина.** От возраста пациента, в котором началось заболевание, зависят клинические проявления, течение и прогноз заболевания. Выделяют следующие клинические формы АтД:

* младенческая (2-3 месяца–3 года),
* детская (3 года–12 лет),
* подростковая (12–18 лет) и форма взрослых.

У детей в возрасте менее 3 лет сыпь, как правило, локализуется на лице (чаще на щеках), волосистой части головы, шее, разгибательной поверхности конечностей, реже на верхней части туловища. Промежность и ягодицы обычно не поражаются.

В возрасте от 3 до 12 лет сыпь обычно характеризуется выраженной лихенизацией и незначительной экссудацией, чаще всего локализуется на сгибательной поверхности конечностей, особенно в локтевых и подколенных ямках, на шее, в области лучезапястных и голеностопных суставов.

После 12 лет поражение чаще всего локализуется на сгибательной поверхности рук и ног, характерна выраженная лихенизация. На лице сыпь локализуется вокруг глаз и рта. Наибольшее беспокойство причиняет поражение кистей. Если начавшееся в детстве заболевание сохраняется во взрослом возрасте, оно обычно не излечивается.

Характерными для АтД клиническими проявлениями являются повышенная сухость кожи, линии Денни – складки под нижними веками, тёмные круги под глазами, глубокие складки на ладонях и подошвах, гипопигментированные, шелушащиеся бляшки неправильной формы на щеках, верхней части туловища, руках и ногах (проявление легкой формы заболевания), фолликулярный кератоз – закупорка волосяных фолликулов слущенным эпидермисом; обычно локализуется на разгибательной поверхности плеч и бедер, у детей – на щеках.

При постановке диагноза АтД удобно пользоваться следующими критериями:

Обязательный признак – ***наличие зуда*** – должен сочетаться хотя бы с тремя любыми признаками из приведенных ниже четырех:

* наличие дерматита (или дерматит в анамнезе) в области сгибательной поверхности конечностей (на локтевых и подколенных сгибах, передней поверхности лодыжек),
* наличие у ближайших родственников АтД, БА или АР,
* распространенная сухость кожи,
* начало дерматита до двухлетнего возраста.

«Чувствительность» диагностики, базирующейся на этих критериях, составляет 85%, «специфичность» – 96%.

Наиболее информативным обследованием при подозрении на наличие аллергенности пищевого продукта у детей первых лет жизни являются элиминационно-провокационные тесты, менее показательны кожные пробы и определение специфического IgE. В целом обследование пациентов с АтД проводится так же, как при БА и АР, но есть некоторые особенности. Важную роль может играть определение на коже микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, особенно в случаях упорного рецидивирования заболевания, резистентности к топическим ГКС, наличия мокнутия. В некоторых случаях с дифференциально-диагностической целью показано морфологическое исследования биоптата кожи с пораженного участка.

### Лечение

Современная стратегия терапии атопического дерматита, базируется на следующих принципах:

* Устранение причинных факторов, вызывающих обострение.
* Лечебно-косметический уход за кожей.
* Наружная противовоспалительная терапия.
* Симптоматические и профилактические средства.

**Устранение причинных факторов**. При подозрении на наличие у пациента пищевой аллергии общая рекомендация – не запрещать никакие продукты питания без убедительного обоснования! В возрасте старше 5 лет диета эффективна менее чем у 20% пациентов. Однако если причинная значимость пищевого аллергена подтверждена, следует полностью исключить аллерген из рациона и соблюдать строгую диету не менее одного года. Через год провести провокационную пробу и в случае отрицательного результата ввести бывший аллергенный продукт в рацион питания. В случае положительного результата – продлить диету еще на год.

Большое значение имеет устранение неаллергенных провоцирующих факторов. Следует поддерживать комфортную температуру и влажность в помещении. Не пользоваться одеждой из синтетических и грубоволокнистых тканей. Использовать жидкие стиральные средства без отбеливателя, двойное полоскание. Избегать видов спорта, сопряженные с повышенной физической активностью, так как это способствует усилению потоотделения.

**Лечебно-косметический уход за кожей.** Уход за кожей пациентов с АтД включает адекватное, индивидуальное, сочетание гидратации кожи с использованием наружных косметических и лечебно-косметических средств. Целесообразно применение средств, содержащих естественные липиды (церамиды, ненасыщенные жирные кислоты, холестерол). В острую и подострую фазу дерматита без мокнутия кожи рекомендуется ежедневное купание с последующим использованием кремов с ненасыщенной текстурой. При уходе за кожей предпочтение отдается орошениям термальной водой, использованию эмульсий предпочитаются специальное мыло, гель, мусс.

В острую и подострую фазу дерматита при наличии мокнутия кожи показано применение влажно-высыхающих повязок, примочек, орошение термальной водой, использование кремов и мазей в этой фазе АтД не показано, так как их применение может спровоцировать мокнутие. Купание детей в эту фазу дерматита не противопоказано.

В хронической фазе АтД основным является применение достаточного количества увлажняющих и главным образом смягчающих средств. Обязательным является нанесение увлажняющих/смягчающих средств после купания. При выраженной сухости кожи, можно рекомендовать неоднократную ванну (душ) в течение дня для усиления гидратации кожи с последующим нанесением на нее увлажняющих/смягчающих средств.

**Наружная противовоспалительная терапия.** При ведении пациентов с АтД, следует помнить, что эффективность лечения во многом связана с лекарственной формой используемых препаратов. Выбор конкретной формы лекарственного средства зависит от характера местного воспалительного процесса (таблица 27).

Для снятия воспаления при АтД используют ***традиционные средства комбинированного действия***, такие как препараты серы, дегтя, нафталанской нефти, окиси цинка, салициловой кислоты, дерматола, ихтиола. Если положительный эффект не достигается в течение 5–7 дней, необходимо менять препарат. Лекарственные средства на основе ***активированного цинка*** (Скин-кап). Назначаются с возраста 1 год. Применяется 2 раза в сутки. Курс лечения – до 1 месяца. ***Ингибиторы кальциневрина*** (Такролимус, Пимекролимус). Эффективны в начале обострения при легкой и средней степени тяжести заболевания. Не применяется для лечения пациентов, имеющих тяжелые формы АтД, и при тяжелом обострении АтД. Назначается с 3-месячного возраста в виде 1% крема, наносится на пораженную кожу 2 раза в день. При необходимости можно применять до 12 месяцев. Эффективность оценивают в течение 5-7 дней применения. При отсутствии эффекта следует выбрать другой наружный противовоспалительный препарат.

Таблица 27 – Применение лекарственных форм в зависимости от остроты и характера поражения кожного покрова

|  |  |
| --- | --- |
| **Характер воспалительного процесса** | **Лекарственная форма** |
| Острое воспаление с мокнутием | примочки, аэрозоли, влажно-высыхающие повязки |
| Острое воспаление без мокнутия | примочки, водные болтушки, кремы, присыпки, пасты, аэрозоли |
| Подострое воспаление | кремы, пасты, присыпки, мази |
| Хроническое неспецифическое воспаление | мази, согревающие компрессы |
| Выраженная инфильтрация и лихенификация в очагах | мази, кремы (с кератолитическими средствами) |
| Стадия реконвалесценции | мази, кремы (с биологическими добавками и витаминами) |

Наиболее эффективными препаратами для лечения АтД являются ***топические ГКС*** (гидрокортизон, беклометазона дипропионат, флуоцинодона ацетонид, триамцинолона ацетонид, метилпреднизолона ацепонат, мометазона фуроат, флутиказона пропионат, клобетазола пропионат). Рациональное и своевременное использование наружных ГКС в значительной степени повышает эффективность лечения АтД и является «переломным» моментом в купировании кожных проявлений аллергии. Основным показанием для применения топических ГКС является резистентность к лечению традиционными наружными средствами пациентов со среднетяжелым, тяжелым и/или непрерывно рецидивирующим течением АтД, а также ухудшение и/или обострение патологического кожного процесса при назначении средств с резким специфическим запахом (деготь, нафталан, ихтиол и т.п.).

Существует несколько технологий применения топических ГКС. При *Ступенчатой терапии* топический ГКС наносят поочередно на различные участки поражения (в виде аппликаций). Методика целесообразна для длительного использования ГКС или при большой площади поражения. При *Тандем-терапии* ГКС, чередуют с индифферентной мазью. У маленьких детей при большой площади поражения используют *штриховой метод*. При необходимости длительного использования ГКС используют *метод нисходящей терапии:* начинают лечение с сильных ГКС (до 7 дней), после достижения терапевтического эффекта понижают концентрацию ГКС (метод разведения), смешивая его с индифферентной основой в соотношении 1:1, 1:2, 1:3 и т.д., либо понижают силу лечебного воздействия, переходя на ГКС с меньшей степенью активности.

**Противомикробные и антисептические средства.** Назначаются при наличии инфицирования. При негенерализованной форме (если отсутствуют признаки системного воспалительного ответа) в острой стадии в течение 1–2 дней применяют фукорцин, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, бетадин, затем переходят на банеомицин, гентамициновую мазь, гарамицин, эритромициновые и линкомициновые 1–3% мази и пасты. Можно использовать комплексные препараты, содержащие ГКС и антибактериальные средства (пимафукорт акридерм). При наличии выраженных признаков инфекции применяются системные антибиотики. Если не выполнен анализ на чувствительность флоры к антибиотикам, обычно используют диклоксациллин, клоксациллин, амоксициллин-клавуланат и цефалоспорины.

**Симптоматические и профилактические средства***.* Для устранения зуда применяются H1-блокаторы. Можно сочетать эти препараты с транквилизаторами (реланиум). Систематическое использование кишечной флоры у детей раннего возраста, по данным американских педиатров, в два раза уменьшает частоту возникновения АтД в группе риска его развития. У некоторых пациентов с АтД эффективно коротковолновое ультрафиолетовое облучение (подавляет активность дендритных клеток). Иммунотерапия аллергенаминеэффективна у большинства пациентов. Её проводят лишь в тех случаях, когда результаты кожного тестирования и определения специфического IgE совпадают с клиническими данными и результатами провокационной пробы. Возможен положительный эффект при сочетании АтД с атопическими заболеваниями дыхательных путей.

Заболевание атопическим дерматитом приводит к значительному снижению качества жизни, как у пациента, так и у его родственников. Психологические проблемы, возникающие в семье, создают и поддерживают ситуацию хронического стресса, что в свою очередь усугубляет проявление болезни и снижает эффективность медикаментозного лечения. Поэтому профессиональная психологическая помощь – важный метод лечения АтД.

## Крапивница

Крапивница (лат. Urticaria) – дерматит преимущественно аллергического происхождения, характеризующееся быстрым появлением зудящих волдырей, сходных по виду с волдырями от ожога крапивой. Крапивница может быть самостоятельным заболеванием (обычно аллергической реакцией на какой-либо раздражитель), либо является одним из проявлений другого заболевания.

Хотя бы один раз в жизни крапивницу перенесли 15-35% населения. Наиболее часто заболевание встречается у женщин в возрасте 20-60 лет. У 70-75% пациентов заболевание имеет острое течение, у 25-30% – хроническое. В общей популяции распространенность хронической крапивницы составляет 0,5-5,0%. В половине случаев крапивница сочетается с ангионевротическим отеком, изолированная крапивница наблюдается примерно у 40% пациентов.

Симптомы крапивницы, не сопровождающейся ангионевротическим отеком, не представляют угрозы для жизни пациента, однако могут приводить к утрате трудоспособности и существенно ухудшать качество жизни, вызывая значительный дискомфорт. У пациентов отмечают нарушения сна, повседневной активности, расстройства эмоциональной сферы, стремление к социальной изоляции. Наибольшее беспокойство вызывает зуд кожи. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что влияние симптомов хронической крапивницы на пациента сопоставимо с таковыми проявлений ишемической болезни сердца

### Патогенез

Причиной появления зудящих волдырей при крапивнице являются активные вещества, выделяемые при дегрануляции тучных клеток (гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, брадикинин). Медиаторы, высвобождаемые из ТК, вызывают повышение проницаемости сосудов кожи, а также гиперемию и зуд. Формы заболевания классифицируются на основании факторов, эту дегрануляцию вызывающих.

Острая крапивница чаще всего обусловлена реакцией гиперчувствительности немедленного типа в ответ на пищевые аллергены, лекарственные средства, реже на эпидермальные, клещевые, пыльцевые аллергены и яд перепончатокрылых. Примерно в 70% случаев ее возникновению способствуют гельминтозы, а также вирусные или бактериальные инфекции. Острая крапивница, вызванная йодсодержащими и другими подобными веществами (рентгеноконтрастными средствами, топическими бактерицидными препаратами и т.д.) обусловлена прямым (не IgE зависимым) воздействием вещества на тучные клетки.

Причины хронизации крапивницы в большинстве случаев остаются неясными. Предполагается, что, в первую очередь, провоцирует рецидивы этого заболевания хроническое носительство простейших (*Endolimax nana, Ciardia lamblia*), грибков (*Candida, Trichophyton*), вирусов (*Herpes simplex* и др.) бактериальной (стрептококковой, стафилококковой, хеликобактерной) инфекции, а также кишечный дисбиоз и эндокринная патология. Не редко хронической крапивнице сопутствуют аутоиммунные заболевания (на первом месте аутоиммунный тиреоидит). В сыворотке пациентов, с хронической крапивницей, чаще развившейся на фоне аутоиммунных или опухолевых заболеваний, выявляются аутоантитела (класса G) к высокоафинному рецептору IgE (FcεR1), обладающие способностью непосредственно вызывать дегрануляцию тучных клеток. Высокий тонус парасимпатического звена вегетативной нервной системы является фактором, способствующим возникновению крапивницы, индуцируемой физическими факторами (холодом, теплом, давлением, вибрацией, инсоляцией и др.). Предполагается, что определенную роль в патогенезе хронической крапивницы играют некоторые нейропептиды, в частности вазоактивный интестинальный пептид, субстанция Р и нейрокинин. Установлено, что в коже пациентов с хронической крапивницей увеличено число тучных клеток.

Следует заметить, что наличие других атопических заболеваний, не смотря на схожесть этиопатогенезов, не повышает риск возникновения хронической крапивницы и не влияет на прогноз заболевания.

### Классификация

По патогенетическим механизмам крапивницу подразделяют на:

* аллергическую (IgE-опосредованная);
* Неаллергическую (исключены иммунологические механизмы).

По течению на:

* острую (сохраняется менее 6 недель).
* хроническую (сохраняется более 6 недель).

В МКБ-10 приведена следующая классификация этого заболевания:

|  |  |
| --- | --- |
| L50 | Крапивница. |
| L50.0 | Аллергическая крапивница. |
| L50.1 | Идиопатическая крапивница. |
| L50.2 | Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры |
| L50.3 | Дерматографическая крапивница |
| L50.4 | Вибрационная крапивница |
| L50.5 | Холинергическая крапивница |
| L50.6 | Контактная крапивница |
| L50.8 | Другая крапивница.  Крапивница: хроническая, периодическая повторяющаяся |
| L20.9 | Крапивница неуточненная. |

### Диагностика

Основная цель сбора анамнеза у пациента с крапивницей – установить причинно значимый фактор, провоцирующий появление патологических симптомов. Для этого выясняют переносимость пищевых продуктов и лекарственных препаратов, наличие реакции на физические факторы (холод, тепло, инсоляцию, давление, вибрацию и т.д.), контакт с различными веществами (водой, моющими средствами, промышленными факторами, растениями и т.д.), бытовые и пыльцевые аллергены, укусы насекомых, физическую нагрузку, стрессовые ситуации. Уточняют наличие сезонности и наследственной предрасположенности к аллергической, аутоиммунной, онкологической патологии, у женщин – связь проявлений с менструальным циклом. Обращают внимание на ранее перенесенные пациентом заболевания, наличие очагов хронической инфекции, признаки, свидетельствующие о наличии сопутствующей патологии (ЖКТ, эндокринной, ЛОР органов, вегетативной дисфункции, системных и паразитарных заболеваний и т.д.).

Клинически крапивница проявляется волдырями, которые имеют пять типичных признаков:

* четко отграниченные, возвышающиеся над поверхностью кожи размером от нескольких мм до нескольких см;
* волдыри окружены зоной эритемы;
* бледнеют при надавливании;
* сопровождаются зудом и, иногда, чувством жжения;
* исчезают обычно через 1-24 часа.

Для подтверждения диагноза аллергическая крапивница определяют общий уровень IgE и число эозинофилов в крови, проводят кожные пробы с аллергенами или исследуют сыворотку на наличие в ней специфических IgE. В диагностике крапивницы, вызванной физическими факторами, ведущую роль играют провокационные пробы. Дерматографическая крапивница подтверждается выраженной реакцией при механическом воздействии на кожу (проверке дермографизма), крапивница от давления – положительным результатом на пробу с грузиком, холодовая – на пробу с кубиком льда, тепловая – при контакте с флаконом с водой, имеющей температуру 43°С, солнечная – на ультрафиолетовое излучение, контактная – на воздействие причинно значащего вещества на кожный покров, аквагенная – на прикладывание салфетки, смоченной водой с температурой 37°С, холинэргическая – на физическую нагрузку.

Скрининговым тестом для выявления аутоиммунной крапивницы является кожная проба с аутологичной сывороткой. Используется также тест дегрануляции базофилов доноров под действием сыворотки обследуемого. Кроме того, в сыворотке крови пациентов с такой крапивницей нередко присутствуют антимикросомальные антитела.

Необходимо обследование на наличие хронической инфекции (в первую очередь хеликобактерной, герпетической, кандидозной, лямблиозной, стрептококковой, стафилококковой и гельминтозы). Пациент должен проконсультироваться у оториноларинголога, стоматолога, гинеколога.

При составлении плана обследования следует помнить, что пациенты с крапивницей в анамнезе относятся к группе повышенного риска по развитию лейкемии, лимфомы или миеломы. Кроме того, эта патология может быть симптомом аутоиммунной патологии, поэтому взрослые пациенты должны обследоваться на предмет таких заболеваний, как системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит.

В тех случаях, когда анамнестические данные, результаты инструментального и лабораторного обследования не позволяют установить причину заболевания – хроническая крапивница считается идиопатической.

### Лечение

Целью обучение является максимальный контроль триггеров. Для этого пациенту (родителям пациента) следует объяснить, какие факторы являются возможной причиной его заболевания, что способствует возникновению и усилению патологических проявлений и как можно избежать воздействия этих триггеров. Необходимо научить пациента методам контроля заболевания и оказания неотложной помощи.

В большинстве случаев средствами первого выбора в лечении пациентов с крапивницей считают блокаторы Н1-рецепторов. При острой крапивнице предпочтение отдается антигистаминным препаратам первого поколения (дифенгидрамину, хлоропирамину, клемастину, прометазину, мебгидролину, диметиндену, ципрогептадину и др.), которые быстро и обратимо связываются с Н1-рецепторами. Длительность приема антигистаминных препаратов при острой форме – 5-7 дней. Для достижения основного фармакологического эффекта требуются высокие дозы таких антагонистов, кроме того, кратковременность действия этих препаратов требует их многократного применения в течение суток, но при этом чаще и интенсивнее проявляются их побочные свойства. Антигистаминные препараты первого поколения в терапевтических дозах оказывают блокирующее действие на холинорецепторы, что проявляется повышением вязкости секретов, сухостью слизистых оболочек, расстройством мочеиспускания, тошнотой, рвотой, диареей, потеря аппетита. Центральная холинолитическая активность проявляется сонливостью, нарушением координации движений, вялостью, снижением концентрации внимания, скачками артериального давления. Кроме того, при длительном применении их терапевтическая эффективность снижается (тахифилаксия).

При хронической крапивнице используют антигистаминные средства второго поколения (цетиризин, терфенадин, астемизол, лоратадин, эбастин и некоторые другие), которые более прочно и неконкурентно блокируют Н1-рецепторы, могут использоваться однократно в сутки и не обладают тахифилаксией. Последнее очень важно, так как в ряде случаев необходимая длительность приема этих препаратов – месяцы. В отличие от своих предшественников блокаторы Н1-рецепторов второго поколения не оказывают или оказывают крайне незначительное седативное воздействие, однако, некоторые из них имеют определенными ограничениями, связанные с сочетанным применением с другими лекарственными средствами (макролидами, кетоконазолом и некоторыми другими).

Дозы антигистаминных препаратов при лечении хронической крапивницы подбираются индивидуально и могут в 2-3 раза превышать средние терапевтические.

При лечении дермографической крапивницы блокаторы H1 гистаминовых рецепторов следует сочетать с Н2-блокаторами (ранитидином, фамотидином). При холинергической, а также других вариантах крапивницы у пациентов с клиническими проявлениями повышенного парасимпатотонуса, в дополнение к антигистаминным препаратам, применяют М-холиноблокаторы (препараты белладонны в течение 4-х недель повторяющимися курсами).

Применение мембраностабилизирующих препаратов (кетотифена, налкрома) также может быть полезно при лечении хронической крапивницы. Их эффективность оценивают через 1-2 месяца от начала приема. При наличии положительного эффекта продолжают принимать 3-6 месяцев.

Показаниями для назначения системных ГКС являются тяжелое течение заболевания и отсутствие эффекта от блокаторы Н1-рецепторов. ГКС назначают в дозе 1-2 мг/кг (по преднизолону) в сутки в течение 5-7 дней.

При подозрении на пищевую природу аллергенов для связывания и выведения их из желудочно-кишечного тракта используют энтеросорбенты (энтеросгель, активированный уголь, лактофильтрум). Длительность приема сорбентов 5-7 дней, не более 10. Обязательно следует следить за регулярностью стула, в случае его нерегулярности или отсутствия назначать слабительные препараты и очистительные клизмы.

Основными методами лечения, индуцирующими ремиссию у пациентов с аутоиммунной крапивницей, являются плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина, применение циклоспорина А и глюкокортикостероидов.

Топические антигистаминные средства и ГКС показаны, если зуд не удается купировать энтеральным приемом препаратов.

Обязательным является лечение выявленной хронической инфекции и сопутствующих заболеваний – триггеров.

Следует отметить, что ремиссия хронической крапивницы, ***не зависимо от того проводилось или не проводилось лечение***, у 50% пациентов наступает в течение шести месяцев с момента дебюта заболевания, у 25% – в течение трех лет, у 20% – в течение пяти лет. У 5% заболевание длится более 10 лет. У каждого второго пациента со спонтанной ремиссией хронической крапивницы в дальнейшем развивается, по меньшей мере, один рецидив заболевания.

## Ангионевротический отек

Ангионевротический отек (АНО) – заболевание, проявляющееся внезапным резко выраженным отеком дермы и подкожной клетчатки, сопровождающимся скорее болью, чем зудом, часто с вовлечением подслизистого слоя слизистых оболочек внутренних органов, разрешается медленно, может сохраняться до 72 часов.

Распространенность АНО в популяции составляет от 0,2 до 3,0%, причем на формы не связанные с дегрануляцией ТК приходится от 2,0 до 13,0% из общего числа случаев АНО.

### Патогенез

В основе патогенезе АНО лежат несколько совершенно различных механизмов. Наиболее частый вариант заболевания по механизму развития идентичен крапивнице – так же является IgE-опосредованным, индуцируется медиаторами ТК и обычно проявляется на фоне крапивницы.

При других вариантах клинические проявления обусловлены высвобождением брадикинина (брадикинин индуцированный АНО – БИАНО). Причиной, по крайней мере, половины случаев БИАНО являются полиморфизм гена SERPING1, кодирующего сывороточный ингибитор С1-эстеразы – С1inh. Дефектные полиморфные варианты гена наследуются по аутосомно-доминантному типу и обуславливают либо полное отсутствие С1inh , либо снижение его продукции.

C1inh принадлежит суперсемейству ингибиторов сериновых протеаз (serpin) и является основным ингибитором ряда протеаз системы комплемента (C1r, C1s, и ассоциированными с МСЛ сериновыми протеазами 1 и 2) и системы контактных протеаз (плазменного каликреина и фактора свертывания XIIa), а также минорным ингибитором фибринолитической протеазы плазмина и фактора свертывания XIa.

Установлено, что за возникновение отеков при БИАНО несет ответственность брадикинин, увеличивающий проницаемость сосудов. Нанопептид брадикинин образуется при расщеплении кининогена под действием активированного плазменного каликреина. Плазменный каликреин активируется под влиянием XIIa фактора. В норме и плазменный каликреин и XIIa фактор ингибируются С1inh, таким образом, при отсутствии или дефиците последнего, создаются предпосылки для образования большого количества брадикинина.

Еще один вариант БИАНО ассоциирован с мутацией в гене, кодирующем XII фактор, при этом продукция С1inh, не нарушена, но симптоматика также обусловлена избыточным образованием брадикинина.

Возникновение отеков при этих вариантах БИАНО провоцируется неспецифическими факторами (триггерами): случайными травмами, хирургическими операциями, удалением зубов, использованием эстроген содержащих противозачаточных средств или гормональная заместительная терапия, антагонистами АПФ, стрессами, усталостью, повышением температуры, алкоголем, хеликобактерной инфекцией, менструацией и т.д.

Наконец существует вариант БИАНО, связанный с приемом ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ). У 1-го из 200-1000 пациентов, принимающих препараты этой группы, развиваются отеки. Это объясняется тем, что ангиотензин превращающий фермент (angiotensin-I converting enzyme), иначе называемый кининаза II (kininasa II) обладает способностью инактивировать брадикинин.

### Классификация

В директиве ВОЗ по тактике ведения наследственного АНО (WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema, 2012) приведена патогенетическая классификация АНО (таблица 28), базирующаяся на основной причине возникновения отеков.

Таблица 28 – Патогенетическая классификация АНО

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брадикинин индуцированный | | | | Индуцированный медиаторами ТК | |
| C1-INH дефицит или дефект | | C1-INH норма | | IgE опосредованный | Не IgE опосредованный |
| Врож-денный | Приобре-тенный | Врож-денный | Приобре-тенный | Ангиоотек +крапивница | |
| HAE-1  HAE-2 | AAE | HAE-3 | ACE-I | - | - |

Примечание: Выделяют еще идиопатический вариант, когда заболевание не связано ни с одним из указанных в таблице факторов.

HAE-1 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency;

HAE-2 – hereditary angioedema due to C1 Inhibitor defect;

AAE – acquired angioedema;

HAE-3 – hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels;

ACE-I – angiotensin-converting enzyme-induced angioedema.

Названия вариантов предложены ВОЗ в качестве международных.

В МКБ-10 для этого заболевания отведены 2-е подрубрики различных рубрик, причем варианты HAE-1и HAE-2 кодируются первой из них, а все остальные – второй:

D84.1 Дефект в СК. Дефицит C1 ингибитора эстеразы (C1-INH).

T78.3 Ангионевротический отек. Гигантская крапивница Отек Квинке.

### Диагностика

Принципы диагностики АНО, индуцированных медиаторами ТК, такие же, как при установлении диагноза крапивница.

При диагностике вариантов БИАНО необходимо опираться на данные анамнеза: наличие подобных заболеваний в роду, возникновение заболевания в детском или подростковом возрасте, периодически возникающие острые боли в животе, указание на случаи затрудненного дыхания на фоне рецидива заболевания, наличие продромальных симптомов, предшествующих появлению отека, отсутствие эффекта от антигистаминовых средств, ГКС или адреналина, а также факт приема ингибиторов АПФ.

Лабораторная диагностика должна включать определение содержания в крови С4, и C1inh, а также оценку активности C1inh. Ненормально низкие значения этих показателей характерны для вариантов БИАНО HAE-1, HAE-2 и AAE, но не ACE-I и HAE-3. Наличие вариантов HAE-1, HAE-2 можно подтвердить с помощью секвенирования гена SERPING1. Для варианта AAE характерно появление первых симптомов после 40 лет, низкий уровень C1q компонента комплемента и наличие антител к C1inh. Вариант HAE-3 можно диагностировать с помощью секвенирования гена XII фактора. Вариант ACE-I устанавливается на основании анамнеза.

### Лечение

Терапевтическая тактика при брадикинин индуцированных вариантах АНО и отеках, индуцированных медиаторами ТК, принципиально различается. Последние лечатся также как крапивница

Помощь при БИАНО следует начинать оказывать как можно раньше – при первых признаках возникающего отека и использовать в качестве терапевтических средств отчищенный, концентрированный C1inh (berinert), ингибитор каллекреина (ecallantide) или блокатор рецептора брадикинина (icatibant). Детям и беременным женщинам предпочтительно назначение концентрированного C1inh.При отсутствии указанных средств вводится свежезамороженная плазма. Если эффект от проводимой терапии отсутствует и начинается отек верхних дыхательных путей – пациенту показана трахеотомия с интубацией.

В качестве профилактических мер при БИАНО рекомендуется избегать воздействия триггеров, показана вакцинация с целью снижения риска возникновения инфекционных заболеваний, а также прием андрогенов (даназола или станозолола) короткими или пролонгированными курсами. Каждый пациент должен постоянно иметь при себе препараты (berinert, ecallantide или icatibant) для оказания неотложной помощи. Рекомендуется также использовать эти препараты в качестве профилактических средств перед проведением хирургических вмешательств или инвазивных диагностических процедур (бронхоскопией, лапароскопией и т.п.).

## Анафилаксия

Термин анафилаксия, англ. anaphylaxis (от греческих слов ana – обратная и phylaxis – защита). Общепринятого определения анафилаксии нет. В настоящее время наиболее часто используются следующие дефиниции анафилактических реакций: «потенциально угрожающая жизни реакция гиперчувствительности», или «тяжелая аллергическая реакция, которая имеет острое начало и может привести к смерти» (WorldAllergyOrganization, 2011). В странах СНГ вместо термина «анафилаксия» часто используется термин «анафилактический шок»

### Патогенез

Развитие анафилаксии обусловлено попаданием аллергена/триггера непосредственно в кровоток (как при укусе пчелы или осы, парентеральном введении лекарств), либо связано с быстрой абсорбцией триггеров в кровоток из кишечника. В результате тучные клетки и базофилы соединительной ткани сосудов по всему телу немедленно активируются и дегранулируют – происходит генерализованное высвобождение больших количеств гистамина и других биологически активных веществ в окружающие ткани, что приводит к появлению характерной клинической симптоматики.

Дегрануляция тучных клеток может быть обусловлена иммунными (аллергическая гиперчувствительность) IgЕ-опосредованными и не IgЕ-опосредованными реакциями, а также неиммунными механизмами (неаллергическая гиперчувствительность). Анафилактические IgE-опосредованные реакции развиваются при поступлении в кровоток во много раз больших количеств аллергенов по сравнении с концентрацией, например, аэроаллергенов во вдыхаемом воздухе инициирующих приступ бронхиальной обструкции.

Чаще всего в клинической практике встречается IgЕ-опосредованная анафилаксия. Триггерами для нее являются продукты питания (молоко, яйца, орехи, рыба и морепродукты, бобовые, персики, сезам и др.), яд некоторых насекомых (пчелы, осы, огненные муравьи) и змей, лекарственные препараты (β-лактамные антибиотики, гормоны, ферменты), вакцины, латекс.

Некоторые лекарства (НПВС, моноклональные антитела, декстраны, микроэлементы, например, железо в составе препаратов) и рентгеноконтрастные вещества могут провоцировать развитие анафилаксии и через IgE-независимый иммунный механизм.

Прямая дегрануляция тучных клеток (неиммунный механизм) может быть вызвана воздействием физических факторов (физическая нагрузка; холода и тепла, инсоляция), этанола и ряда медикаментов (опиоидов, мышечных релаксантов, ингибиторов АПФ).

### Классификация

В МКБ-10 анафилактический шок относится к рубрикам T78, T80 и T88:

|  |  |
| --- | --- |
| T78.0 | Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу. |
| T78.2 | Анафилактический шок неуточненный. Аллергический шок. Анафилактическая реакция БДУ. Анафилаксия. |
| T80.5 | Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки. |
| T88.2 | Шок, вызванный анестезией. Шок, обусловленный анестезией, при которой необходимый препарат был правильно введен. |
| T88.6 | Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство. |

### Диагностика

Для анафилаксии характерно внезапное появление симптоматики (в первые 5-30 минут, реже спустя несколько часов с момента воздействия предполагаемого триггера) одновременно со стороны двух и более систем организма. Частота вовлечения в патологический процесс кожи и слизистых оболочек составляет 80-90%, несколько реже страдают дыхательные пути – 70% случаев, сердечнососудистая система и желудочно-кишечный тракт – в 45%, наиболее редко (в 15%) отмечается симптоматика со стороны центральной нервной системы (таблица 29). Однако иногда анафилаксия может быть диагностирована и при вовлечении в процесс только одной системы организма. Единственным проявлением анафилаксии может стать внезапное появление симптомов со стороны сердечнососудистой системы сразу после укуса осы или острое развитие генерализованной крапивницы после начала иммунотерапии аллергенами.

Таблица 29 – Клинические симптомы анафилаксии

|  |
| --- |
| **Кожа, подкожная клетчатка и слизистые оболочки**   * гиперемия, зуд, крапивница, ангионевротический отек, кореподобная сыпь; * зуд, эритема и отек периорбитальной области, гиперемия конъюнктивы, слезотечение; * зуд губ, языка, неба и наружных слуховых проходов; отек губ, языка и мягкого неба; * зуд гениталий, ладоней и подошв**.** |
| **Дыхательная система**   * зуд и заложенность носа, ринорея, чихание; * зуд в горле, затрудненный вдох, дисфония, охриплость голоса, стридор, сухой кашель стокатто; * тахипноэ, одышка, чувство стеснения в груди, глубокий кашель, сухие свистящие хрипы/бронхоспазм, снижение максимальной скорости выдоха; * цианоз; * остановка дыхания. |
| **Желудочно-кишечный тракт**   * боль в животе, тошнота, рвота (густая слизь), диарея, дисфагия. |
| **Сердечно-сосудистая система**   * боль в груди; * тахикардия, брадикардия (реже), другие аритмии, сердцебиение; * гипотония, недержание мочи или кала, шок; * остановка сердца**.** |
| **Центральная нервная система**   * чувство страха смерти, тревожность (у детей внезапное изменение поведения, например, раздражительность, прекращения игры, капризничанье, желание, чтобы взяли на руки); пульсирующая головная боль, изменения психического состояния, головокружение, спутанность сознания, туннельное зрение. |
| **Другие**   * металлический привкус во рту; * судороги и кровотечение в результате сокращений матки у женщин**.** |

Примечание: Источник – World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis: WAO position paper // WAO J. - 2011. - № 4. – P. 13-37.

Диагностикаоснована, главным образом, на клинических данных. Важным является внезапное появление симптомов в течение несколько минут, иногда часов с момента воздействия причинного фактора. Клинические диагностические критерии анафилаксии, рекомендованные WAO представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Клинические диагностические критерии анафилаксии

|  |
| --- |
| **Вероятность анафилаксии высокая при наличии одного из трех следующих критериев** |
| 1. Острое начало заболевания (в течение несколько минут, иногда – часов с момента воздействия причинного фактора) с поражением кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд и гиперемия, отек губ, языка и мягкого неба). В сочетании с как минимум одним из следующих признаков: 2. дыхательные нарушения (одышка, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой объемной скорости выдоха, гипоксемия); 3. снижение артериального давления или ассоциированные с ней симптомы органной дисфункции (гипотензия, коллапс, синкопе, недержание мочи). |
| 1. Два или более признаков поражения различных органов и систем (из перечисленных ниже), развивающихся быстро (минуты-часы) после экспозиции вероятного аллергена\*. 2. поражение кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд и гиперемия, отек губ, языка и мягкого неба); 3. дыхательные нарушения (одышка, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой объемной скорости выдоха, гипоксемия); 4. снижение артериального давления или ассоциированные с ней симптомы органной дисфункции (гипотензия, коллапс, синкопе, недержание мочи); 5. персистирующие гастроинтестинальные симптомы (спастические боли в животе, рвота). |
| 1. Снижение артериального давления через несколько минут, в отдельных случаях часов с момента воздействия известного причинного фактора:  * у детей – систолическое артериальное давление ниже нижней границы возрастной нормы\*\* или ниже индивидуального показателя более чем на 30%; * у взрослых – систолическое артериальное давление ниже 90 мм.рт.ст. или ниже индивидуального показателя более чем на 30%. |

Примечание:\* – или другого триггера, вызывающего дегрануляцию тучных клеток иммунным IgE–независимым или неиммунным способом.

\*\* – нижняя граница нормы систолического давления: в возрасте от 1 до 12 месяцев – 70 мм.рт.ст., от 1 года до 10 лет – 70+2n, где n – возраст в годах, от 11 до 17 лет – 90 мм.рт.ст.

Клинические проявления анафилаксии могут различаться и по своей тяжести – от более легких до потенциально угрожающих жизни состояний. Так, например, генерализованное повышение сосудистой проницаемости вследствие массивного высвобождения гистамина из тучных клеток приводит к катастрофическому падению артериального давления и развитию анафилактического шока, обструкция дыхательных путей из-за отека надгортанника, подсвязочного пространства или бронхоспазма может стать причиной удушья. Летальный исход возможен уже через несколько минут от начала возникновения реакции, что объясняет ургентность ситуации и необходимость оказания неотложной помощи.

Лабораторные исследования для подтверждения диагноза, как правило, не требуются. Однако, если диагноз неясен или есть необходимость в дифференциальной диагностике возможно определение триптазы и гистамина в сыворотке крови.

### Лечение

Анафилаксия требует безотлагательного проведения неотложной терапии. В медицинских учреждениях необходимо иметь письменный протокол неотложной помощи при анафилаксии. Эпинефрин (адреналина хлорид) – средство первой линии помощи при анафилаксии, а точнее средство спасения жизни.

**Стартовая терапия.** Стартовая терапия анафилаксии должна быть направлена на решение следующих задач:

* уменьшить или прекратить воздействие триггеров, если имеется возможность (прекратить введение препаратов и др.);
* оценить проходимость дыхательных путей, состояние кровообращения, дыхания и сознания пациента, внешний вид кожи, массу тела;
* ввести 0,1% раствор адреналина хлорида (1мг/мл, 1:1000) внутримышечно в среднюю треть бедра по переднебоковой поверхности из расчета 0,01 мг/кг (максимум 0,3 мг детям и 0,5 мг взрослым). Записать время введения первой дозы, при необходимости повторить ее через 5-15 мин под контролем симптомов и артериального давления. У большинства пациентов достигается фармакологический ответ на 1-ю или 2-ю дозы;
* уложить пациента на спину или на бок при рвоте, придать возвышенное положение ногам, запретить резко вставать или садиться (возможна мгновенная смерть!);
* по показаниям обеспечить подачу кислорода со скоростью 6-8 л/мин. через лицевую маску или ротогортанный воздуховод;
* обеспечить стабильный доступ к вене. При наличии показаний начать внутривенное введение 1-2 литров 0,9% раствора натрия хлорида. В первые 5-10 минут вводить жидкость из расчета 5-10 мл/кг;
* при остановке сердца и дыхания на любом этапе начать базовую сердечно-легочную реанимацию;
* проводить мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, оксигенации крови.

**Лекарственные средства второй линии**. При отсутствии эффекта от стартовой базовой терапии или недостаточном фармакологическом ответе показано внутривенное введение лекарственных средств второй линии: блокаторов Н1- и Н2- гистаминных рецепторов, глюкокортикостероидов, β2-агонистов (по показаниям). В случае рефрактерной анафилаксии прибегают к внутривенному введению адреналина и других вазопрессоров, возможно использование глюкагона и атропина.

После выведения из анафилаксии терапию системными стероидами продолжают 5-6 дней с последующим постепенным снижением дозы. Обязательным является обучение пациента, в том числе оказанию помощи самому себе при повторении анафилаксии. За рубежом пациентов с анафилаксией в анамнезе снабжают специальным шприцом – аутоинъектором с адреналином (Epi-pen, Аnа-Kit), который значительно облегчает эту процедуру.

# Рекомендуемая литература

## Учебные пособия

1. Ковальчук, [Л. В.](http://www.ozon.ru/context/detail/id/6675955/#tab_person) Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: «[ГЭОТАР-Медиа](http://www.labirint.ru/pubhouse/1815/)», 2011. – 352 с.
2. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М: «Медицинская литература», 2009. – 692.
3. Новикова, И.А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И. А. Новикова. – Минск: «Тесей», 2011. – 391,
4. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: «[ГЭОТАР-Медиа](http://www.labirint.ru/pubhouse/1815/)», 2009. – 352 с.: ил.
5. Цинкернагель, Н. Основы иммунологии / Н. Цинкернагель. – М: «Мир», 2008. – 928 с.
6. Ярилин, А.А. Иммунология: Учебник / А.А. Ярилин. – М.: «[ГЭОТАР-Медиа](http://www.labirint.ru/pubhouse/1815/)», 2010. – 749 с.: ил.

## Internet-ресурсы

1. [www.booksmed.com/allergologiya-immunologiya/](http://www.booksmed.com/allergologiya-immunologiya/)
2. [www.booksmed.com/farmakologiya/](http://www.booksmed.com/farmakologiya/)