Е. И. Змушко
Е. С. Белозеров
Ю. А. Митин

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПИТЕР®
Санкт-Петербург
Москва · Харьков · Минск
2001

Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Серия «Современная медицина»

Главный редактор	*В. В. Усманов*
Заведующий редакцией	*П. В. Алесов*
Редактор	*Т. П. Ульянова*
Художественный редактор	*В. Б. Шимкевич*
Корректор	*Т. В. Дудова*
Дизайн и верстка	*Е. Ю. Паллей*

Рецензент:
академик РАМН, профессор Е. П. Шувалова.

ББК 52.54 УДК 612.017.1

Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А.

369 Клиническая иммунология: руководство для врачей. — СПб: Питер, 2001. — 576 с. — (Серия «Современная медицина»).

ISBN 5-272-00161-3

В руководстве подробно изложены основные вопросы современной клинической иммунологии. Дана характеристика структурной организации иммунной системы, функций клеточного и гуморального иммунитета, их связи с неспецифическими факторами защиты. Представлены варианты клинических проявлений, развивающихся при нарушении функции иммунной системы, описаны первичные и вторичные иммунодефициты. Особое внимание уделено этиологии, патогенезу, классификации, клинике, диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции.

Для иммунологов, инфекционистов, терапевтов и студентов старших курсов медицинских вузов.

© Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А., 2001
© Серия, оформление, Издательский дом «Питер», 2001

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 5-272-00161-3

Лицензия ИД № 01940 от 05.06.2000.

Налоговая льгота – общероссийский классификатор продукции
ОК 005-93, том 2; 95 3000 – книги и брошюры.

Подписано к печати 29.11.2000 г. Формат 84x108$^{1}/_{32}$. Усл. п. л. 30,24. Тираж 4000 экз. Заказ № 910.

ЗАО «Питер Бук». 196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 67.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ГИПК «Лениздат» (типография им. Володарского) Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. 191023, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 59.

Оглавление

Список основных сокращений 8

Предисловие 10

ГЛАВА1
СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 15

1.1. Органы иммунной системы 20

1.2. Клетки иммунной системы 30

1.3. Молекулы иммунной системы 62

ГЛАВА 2
ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 117

2.1. Иммунный статус 118

2.2. Иммунный ответ 128

2.3. Иммунологическая толерантность 135

2.4. Противоинфекционный иммунитет 138

2.5. Аллергия 142

2.6. Трансплантационный иммунитет 168

2.7. Иммунология фертильности 169

2.8. Противоопухолевый иммунитет 179

ГЛАВА 3
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 191

3.1. Аллергические заболевания 192

3. 2. Аутоиммунные заболевания 259

ГЛАВА 4
ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ 263

4.1. Общие вопросы 264
4.2. Дефициты В-звена иммунной системы 274
4.3. Дефициты Т-звена иммунной системы 297
4.4. Дефициты фагоцитоза 303
4.5. Дефициты системы комплемента 309
4.6. Диагностика первичных иммунодефицитов 316

ГЛАВА 5
ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ 325

5.1. Иммунодефицит в старческом возрасте 328
5.2. Иммунитет и иммунопатологические эффекты в регионе ядерного полигона 330

ГЛАВА 6
ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ 349

6.1. История вопроса 354
6.2. Этиология 360
6.3. Эпидемиология 371
6.4. Патогенез 379
6.5. Классификация ВИЧ/СПИД 393
6.6. Клиника ВИЧ-инфекции 412
6.7. Органопатология ВИЧ-инфекции 436
6.7.1. Поражение кожи и слизистых оболочек 436
6.7.2. Поражение желудочно-кишечного тракта 443
6.7.3. Лимфопролиферативный синдром 451
6.7.4. ВИЧ-инфекция и система кроветворения 456
6.7.5. Поражение нервной системы 460

6.7.6. Поражение глаз 466
6.7. 7. Поражение респираторного тракта 468
6.7.8. Мочеполовые проявления ВИЧ/СПИД 478
6.7.9. Опухоли 485
6.8. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции 487
6. 9. Лечение ВИЧ/СПИД 497
6.10. Профилактика ВИЧ-инфекции 543
Словарь иммунологических терминов 553
Список литературы 568

Список основных сокращений

АГ (Ag) — антиген
АЗТ (AZT) — азидотимидин
АТ (Ab) — антитело
ГГ — генитальный герпес
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
ГКГС (MHC) — главный (большой) комплекс гистосовместимости
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
ИКК — иммунокомпетентные клетки
ИЛ (IL) — интерлейкины
ИФН (IFN) — интерферон
ИФА — иммуноферментный анализ
КонА — конкавалин А
ЛИФ — лейкоцитингибирующий фактор
ЛПС — липополисахарид
МИФ — миграцию ингибирующий фактор
НК (NK) — натуральные киллеры
ПГ (HS) — простой герпес
ПГЕ — простагландин Е
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РБТЛ — реакция бластной трансформации лимфоцитов
РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов
СИН — синдром иммунологической недостаточности
СК — саркома Капоши
СКВ — системная красная волчанка
СОС — синдром острой сероконверсии
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
Тх — Т-хелперы
Тс — Т-супрессоры
ФГА — фитогемагглютинин
ФНО (TNF) — фактор некроза опухолей
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

ЦМВ (CMV)	— цитомегаловирус
ЭБВ (EBV)	— вирус Эпштейна—Барр
С	— комплемент
CD	— дифференцировочный антиген на мембране иммунокомпетентных клеток
CD4	— Т-лимфоциты с хелперным фенотипом
CD8	— Т-лимфоциты с супрессорным фенотипом
CD16	— натуральные киллеры
CD20	— В-лимфоциты
HLA	— система тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens)
HSV	— вирус простого герпеса
HTLV	— человеческий Т-лимфоцитарный вирус
HZV	— вирус опоясывающего герпеса (herpes zoster)
Ig	— иммуноглобулины

Предисловие

Иммунология — наука сравнительно молодая и далеко не все практические врачи и ученые правильно оценивают ее роль и место в медицинской практике. Причина в том, что, как и в любой молодой и быстро развивающейся науке, в иммунологии многое еще следует осмыслить, классифицировать, ранжировать, а главное, придать четкость понятиям. Так, нарушение функций иммунной системы может носить транзиторный характер (например, после ОРВИ), может приобретать хроническое течение в виде донозологических форм иммунологической недостаточности — *синдромов иммунологической недостаточности.* Но это — варианты снижения, а не выпадения функций тех или иных структур иммунной системы, синдромы, а не нозологические формы болезни. Болезни иммунной системы — это нозологические формы с конкретным названием и четко очерченными патогенезом и клиникой. Болезни иммунной системы объединены в единое понятие — *иммунодефициты.* Как диарея — это синдром многих заболеваний, а дизентерия — это нозологическая форма, при которой диарея — одно из проявлений болезни, так и в иммунологии нельзя адаптивным изменениям функции иммунной системы и количества иммунокомпетентных клеток (например, при вирусном гепатите), приписывать состояние иммунодефицита, которого в острых стадиях большинства инфекционных болезней нет. Иммунная система, как правило, полностью выполняет свою функцию, поэтому для таких заболеваний, как хронический вирусный гепатит, не характерны свойственные иммунодефицитам проявления — наслоение суперинфекций или развитие опухолей, как правило, обусловленных герпесвирусами. Конечно, в условиях тяжелой хронической вирусной инфекции возможно угнетение неспецифических факторов защиты и недостаточность (но не выпадение) определенных звеньев иммунной системы, что

проявляется развитием синдромов иммунологической недостаточности. Больные умирают от недостаточности функции печени, а не от формирования суперинфекций и опухолей — главной причины смерти больных с иммунодефицитами.

Достижения в иммунологии, бурно развивающейся в последние 50 лет, уже сегодня определили развитие многих отраслей медицины, расшифровку патогенеза, диагностику, лечение и профилактику заболеваний.

Иммунология — наука о системе, обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить гомеостаз. Иммунная система включает органы и ткани, клетки и молекулы, функция которых — распознавать, уничтожать и выводить из организма болезнетворные микроорганизмы, поступающие извне или образующиеся в самом организме вследствие мутаций (опухолевые клетки). И эту функцию иммунная система выполняет постоянно, каждое мгновение, на протяжении всей жизни.

Как и любой орган, любая система, иммунная система может быть дефектна при рождении (первичные иммунодефициты) или ее заболевание может развиться под влиянием болезнетворных возбудителей (например, вирус иммунодефицита), физических (радиация) или химических (например, циклофосфан) факторов. Болезни иммунной системы – это новая глава в медицине, рождением этой научной дисциплины мы обязаны американскому практическому врачу, полковнику Брутону, впервые выявившему у постоянно страдающего гнойными заболеваниями ребенка причину болезни — агаммаглобулинемию (синдром Брутона) — врожденное отсутствие способности к синтезу антител.

Аллергология является самостоятельной медицинской дисциплиной и хотя патогенетически она связана с иммунной системой, но аллергические заболевания не являются болезнями иммунной системы, так как при аллергических заболева-

ниях нет иммунодефицита, а происходит извращение ответа отдельных компонентов иммунной системы на определенные антигены. В целом же иммунная система обеспечивает генетический контроль.

Клиническая иммунология — раздел иммунологии, изучающий функции иммунной системы в норме и патологии. Ее задачами являются: изучение функций иммунной системы в норме; изучение функций иммунной системы при различных заболеваниях человека; выявление, изучение и классификация иммунодефицитных состояний; изучение болезней, в том числе инфекций иммунной системы; разработка методов диагностики и оценки иммунного статуса; разработка методов коррекции иммунного статуса; поиск и разработка иммунотропных препаратов.

Различают два вида иммунитета: естественный (врожденный) и приобретенный (адаптивный). Естественный иммунитет является неспецифическим по отношению к патогенным агентам, приобретенный — специфичным.

Естественный иммунитет в свою очередь подразделяется на *неспецифический* и *специфический*. К неспецифическому иммунитету относится совокупность защитных факторов, направленных на элиминацию патогенов. Эти факторы являются универсальными, детерминируются многими генами, передаются по наследству, являются видовыми.

Естественный иммунитет включает *неиммунные* и *иммунные* факторы. Первую группу составляют барьеры (кожа, слизистая), секрет потовых, сальных, слюнных желез (содержит разнообразные бактерицидные вещества), желез желудка (соляная кислота и протеолитические ферменты), нормальная микрофлора (антагонисты патогенных микроорганизмов). В группу *иммунных* входят гуморальные (система комплемента, лизоцим, β-лизин, трансферрин и др.) и клеточные (фагоцитарная реакция, работа NK-клеток) факторы.

Развитие иммунологии в России связано, прежде всего, с именем акад. Р. В. Петрова, основавшего в 1978 г. пер-

вую в России кафедру иммунологии на базе II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова и первый в России Институт иммунологии (ныне ГНЦ — Институт иммунологии Минздрава РФ) в 1980 г. Р. В. Петровым и его учениками разработаны критерии выявления иммунодефицитных состояний, создана классификация первичных иммунодефицитов, обоснованы и разработаны препараты тимусного происхождения для лечения иммунодефицитов, создана поэтапная методология оценки иммунного статуса человека.

В становлении клинической иммунологии определенный вклад внесен одним из авторов этой монографии заслуженным деятелем науки профессором Е.С.Белозеровым, создавшим в 1985 г. первую в стране кафедру клиничской иммунологии в Семипалатинском медицинском институте, а позднее написавшим в соавторстве первое в стране учебное пособие «Клиническая иммунология и аллергология» (Алма-Ата, 1992), допущенное Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения в качестве учебника для медицинских институтов.

В клинической иммунологии выделяют 5 групп заболеваний, связанных непосредственно с патологией иммунной системы:

а) болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы (первичные, вторичные, транзиторные иммунодефициты);

б) группа заболеваний, обусловленных избыточным реагированием иммунной системы;

в) болезни иммунных комплексов;

г) инфекции иммунной системы;

д) опухоли иммунной системы.

Именно этим вопросам посвящена настоящая монография, авторами которой являются сотрудники Военно-медицинской академии проф. Е.И.Змушко, главный специалист МО РФ, начальник НИЛ СПИД и инфекционных заболеваний в ВС РФ; профессор Е. С. Белозеров, клиницист, в течение трех десятиилетий руководивший кафедрами инфек-

ционных болезней и вузами (Семипалатинский, Алма-Атинский мединституты), доктор медицинских наук Ю. А. Митин — главный аллерголог МО РФ.

Настоящая книга будет полезна студентам старших курсов медицинских вузов, клиническим ординаторам, аспирантам и врачам общей практики.

Академик РАМН
профессор Е. П. Шувалова

Глава 1

СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Ф. Бернет (1968) впервые придал иммунной системе то значение, которое позволило поставить ее в ряд важнейших систем жизнеобеспечения. Им была сформулирована концепция иммунного надзора, осуществляемого иммуннокомпетентными клетками.

Иммунная система человека представлена совокупностью лимфоидных органов и тканей, которые определяют контроль за антигенным постоянством внутренней среды организма. Ее органами являются красный костный мозг, тимус, селезенка, лимфоузлы и лимфатические образования кишечника и других органов. Клетки иммунной системы представлены Т- и В- лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, базофилами, эозинофилами, тучными, эпителиальными клетками и фибробластами. В функции иммунной системы важнейшая роль принадлежит биомолекулам: иммуноглобулинам, цитокинам, антигенам, рецепторам.

Органы иммунной системы подразделяются на центральные и периферические. К центральным относятся: а) красный костный мозг (medulla ossea rubra), осуществляющий продукцию иммунокомпетентных клеток из стволовой полипотентной клетки; б) вилочковая железа (thymus), в ней происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, чем дольше функционирует вилочковая железа, тем дольше живет организм. К периферическим органам иммунной системы относятся селезенка, лимфатические узлы (500–600 отдельных лимфатических узлов), миндалины и скопления лимфоидной ткани, локализованной в полых органах желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Кроме того, лимфоидная ткань диффузно рассеяна в слизистых оболочках внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, бронхи).

Обобщив данные литературы, М.Р. Сапин и Л.Е. Этинген (1996) приводят сроки закладки органов иммунной системы (табл. 1): на 4–5-й неделе эмбриогенеза закладываются костный мозг и тимус, на 5–6-й неделе — лимфатические узлы.

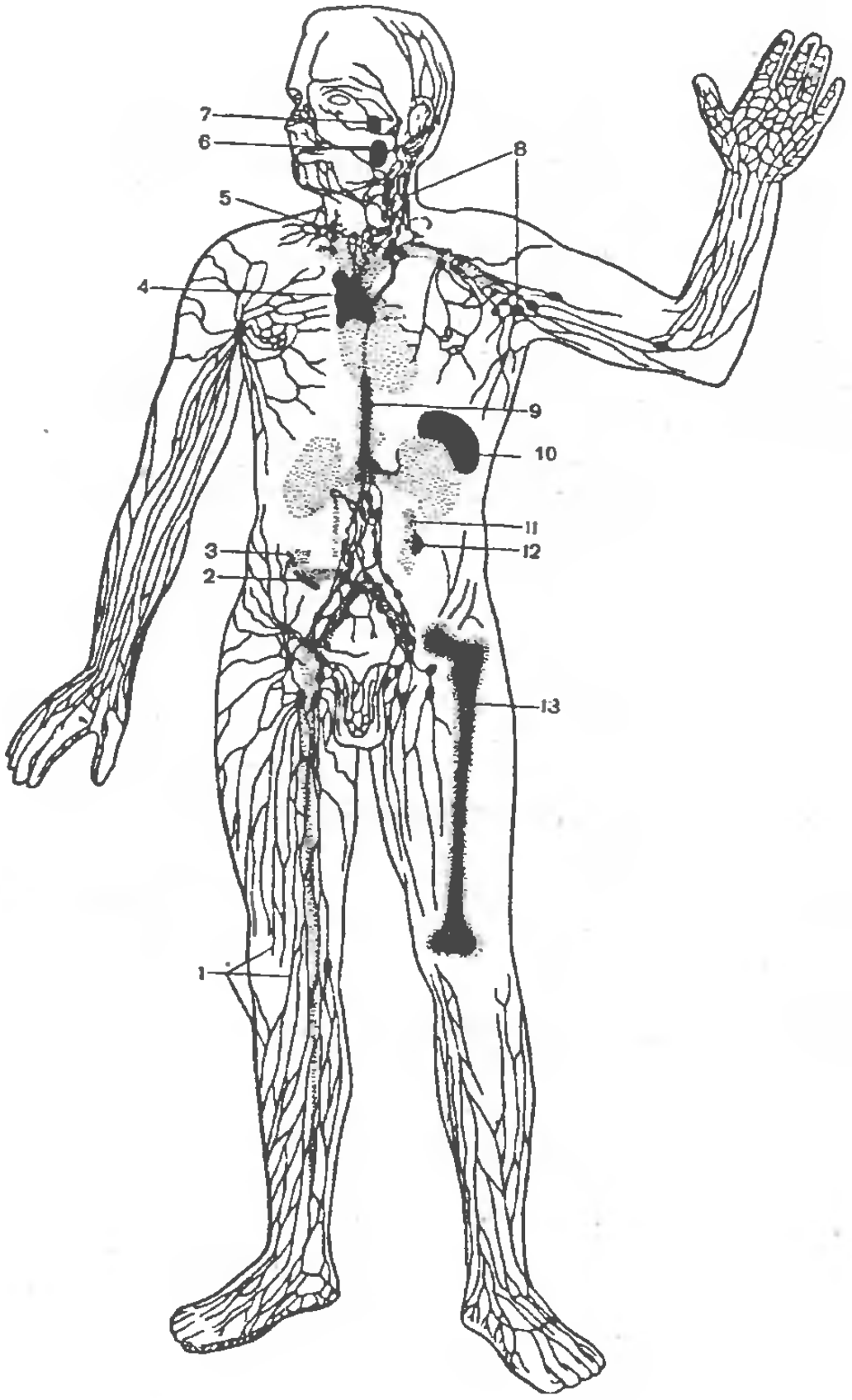


Рис. 1. Лимфоидная система человека [Петров Р.В., 1987].
1 — тканевые лимфатические сосуды; 2 — аппендикс; 3 — толстая кишка; 4 — вилочковая железа; 5 — левая подключичная вена; 6 — миндалины; 7 — аденоиды; 8 — лимфвтические узлы; 9 — грудной проток; 10 — селезенка; 11 — тонкая кишка; 12 — групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки); 13—костный мозг.

Таблица 1

Сроки закладки органов и структур иммунной системы

Органы, структуры	Закладка органа (недели эмбриогенеза)	Появление лимфоидных узелков (иедели эмбриогенеза)	Появление центров размножения в лимфоидных узелках
Костный мозг	4–5	—	
Тимус	4–5	—	
Небные миндалины	9–12	20–22	После рождения
Глоточная миндалина	12–14	После рождения	« »
Язычная миндалина	24–25	32–34	« »
Трубные миндалины	28–32	После рождения	« »
Лимфоидные бляшки	14–16	16–20	« »
Лимфоидные узелки в слизистой оболочке внутренних полых органов	16–18	20–22	« »
Аппендикс	14–16	16–20	« »
Лимфатические узлы	5–6 и позже	20–22 и позже	« »
Селезенка	5–6	16–20	« »

Иммунная система по структуре многокомпонентна, но функционально выступает, как единое целое, определяя клеточное и гуморальное постоянство организма. Основной рабочий орган иммунной системы — лейкоцит, а ее специфических реакций — лимфоцит. Иммунная система имеет:

а) мультивариантную регуляцию, многократное дублирование функций компонентами, ее составляющими,

б) многокомпонентность,

в) открытую систему функционирования.

Защитные реакции организма по функциональному признаку условно можно разделить на специфические и неспецифические, причем число неспецифических элементов защиты во много раз превышает количество специфических.

Иммунная система представлена следующими компонентами.

I. Биологически активные макромолекулы.

а) медиаторы иммунных реакций:

— интерлейкины.

б) ростовые факторы:

— интерфероны;
— фактор некроза опухоли;
— лимфотоксин;
— эктодермальный фактор роста;
— фактор роста фибробластов;
— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;
— макрофагальный колониестимулирующий фактор.

в) гормоны:

— тимопептиды;
— миелопептиды.

II. Иммунокомпетентные клетки:

а) Т- и В - лимфоциты;

б) цитотоксические клетки;

в) предшественники иммунокомпетентных клеток;

Ш. Органы иммунной системы.

а) центральные:

— тимус (Т-система);
— костный мозг (В-система).

б) периферические:
- селезенка;
- лимфатические узлы;
- лимфоидные скопления желудочно-кишечного тракта.

1.1. Органы иммунной системы

Красный костный мозг (medulla ossea rubra) не является непосредственным лимфоидным органом, но рассматривается как один из центральных органов иммунитета, его главная функция — продукция иммунокомпетентных клеток из полипотентной стволовой. На поверхности всех лимфоидных клеток имеются липопротеиновые маркеры — кластеры дифференцировки (cluster of differentiation – CD). Так, стволовая клетка — предшественница клеток лимфоидного и миелоидного рядов имеет маркер $CD34^+$.

В костном мозге синтезируется миелопептид — стимулятор продуцентов антител. Из костного мозга получен препарат с коммерческим названием «Миелопид».

Гемопоэз в костном мозге охватывает все типы клеток крови. В костном мозге можно встретить стволовые клетки и клетки-предшественники эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, мегакариоцитов и лимфоцитов. Лимфоидные клетки составляют примерно 6–8% клеток костного мозга.

В костном мозге могут протекать разнообразные иммунные реакции, как в периферическом органе иммунитета. Например, цитотоксические реакции (панмиелофтиз, агранулоцитоз) могут быть связаны с агрессией цитотоксических клеток против стволовых, клеток-предшественников и более зрелых клеток. При лучевой болезни человек погибает прежде всего

из-за уничтожения клеток костного мозга под воздействием радиации

Среди клеточной массы костного мозга периферические клетки являются более стойкими к облучению, ввиду этого облучившийся еще является жизнеспособным непродолжительное время. Пересадка совместимого по HLA-системе костного мозга позволяет спасти таких больных. Уничтожение опухолевых клеток при лейкозе с пересадкой совместимого костного мозга также может спасти больных. В будущем возможно создание банка криоконсервированной собственной крови, костного мозга, что не только позволит лечить многие заболевания, но и предотвратить посттрансфузионные осложнения, заражение различными инфекциями от доноров.

Вилочковая железа (thymus) и красный костный мозг относятся к центральным органам иммунной системы. Вилочковая железа является местом созревания и дифференцировки Т- лимфоцитов (их общий маркер — $CD3^+$), затем заселяющих периферические органы иммунитета. В ней происходит селекция Т- лимфоцитов, имеющих рецепторы к собственным тканям. Тимус наиболее развит в детском возрасте, его инволюция начинается примерно в 12–14 лет.

В кортикальном слое вилочковой железы находятся гигантские эпителиальные «клетки-няньки», в цитоплазме которых или в ассоциации с ними находятся митозирующие лимфоциты. Пребывание лимфоцитов в кортикальном слое обеспечивает их иммунокомпетентность. Гемато-тимусный барьер ограждает кортикальный слой от взаимодействия с антигеном и обеспечивает антигеннезависимость дифференцировки клеток. В мозговом слое находятся тельца Гассаля — скопления эпителиальных клеток, продуцирующих гормон тимуса — тимозин. Основная масса (95%) лимфоцитов в тимусе разрушается и только 5% поступает в кровь. Гибель клеток в тимусе усиливается при стрессе, гипертермии, облучении, длительном голодании, назначении глюкокортикостероидов, АКТГ, больших доз половых гормо-

нов, бактериальных липополисахаридов (пирогенала, продигиозана) и т. д. Это приводит к уменьшению размеров тимуса, инволюции его кортикального слоя. В ответ на гибель клеток усиливается продукция тимозина эпителиальными клетками тимуса, что приводит к активации лимфоцитов в периферических лимфоидных органах.

Вилочковая железа продуцирует ряд биологически активных факторов:

— тимозин, является гормоном тимуса, индуцирует экспрессию Т-клеточных рецепторов, восстанавливает иммунологическую компетентность;

— фактор со свойствами холинэстеразы, блокирующий передачу ацетилхолином импульсов на мышечное волокно. У детей с тимиколимфатическим состоянием и тимомегалией повышенная выработка данного фактора является, вероятно, причиной миотонического синдрома, а при опухолях тимуса — злокачественной миастении. Пониженная продукция этого фактора (при гипоплазии тимуса или тимомегалии) может привести к холинергическому кризу, сопровождающемуся спазмами гладкой мускулатуры, которые могут перейти в атонию;

— тимопоэтин-2 — усиливает экспрессию Т-клеточных антигенов на цитомембранах клеток костного мозга, увеличивает содержание цАМФ в лимфоцитах, что является важным, например, в лечении больных аллергией;

— убикивин — индуцирует экспрессию антигенов на Т- и В-лимфоцитах, лимфоцитоз и лейкоцитоз, синтез антител; стимулирующие факторы, которые индуцируют лимфоцитоз и синтез антител;

— гомеостатический тимический гормон, являющийся антагонистом АКТГ и синергистом соматотропного гормона;

— тимический гипокальциемический фактор, вызывающий гипокальциемию, сопровождающуюся лимфоцитозом [Бейсембаев Е. А., 1997].

Известны несколько видов патологии тимуса: аплазия, гипоплазия, гиперплазия (тимомегалия), различные опухоли — тимомы (лимфоцитарная, эпителиальная, гранулематозная, лимфоэпителиальная), липома, лимфосаркома и др. Врожденное отсутствие тимуса наблюдается при синдроме Ди-Джорджи (отсутствие или малые размеры тимуса, классические признаки Т-клеточной иммунологической недостаточности, гипокальциемические судороги из-за отсутствия паращитовидных желез, пороки развития сердца, крупных сосудов, лицевого скелета).

Из тимуса получены различные лекарственные средства: тимозин, тимоптин, тималин, тактивин, вилозен и другие. При изучении фракций тималина синтезирован искусственный дипептид тимоген, имеющий более высокую стимулирующую, но не заместительную способность по сравнению с экстрактами тимуса.

Селезенка является лимфоидным органом и фильтрующим аппаратом, в котором осуществляется детоксикация, удаление и деструкция старых и поврежденных эритроцитов, тромбоцитов и других клеток, происходит дифференцировка лимфоцитов, образуются синтезирующие антитела клетки, тафтсин. Тафтсин является тетрапептидом, который может повышать миграцию, фагоцитарную активность и продолжительность жизни макрофагов и нейтрофилов, увеличивает цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, стимулирует синтез антител и обучение Т-клеток макрофагами. По структуре тафтсин напоминает Fc-фрагмент иммуноглобулинов и введение иммуноглобулинов способно компенсировать дефицит тафтсина и активировать фагоцитарные клетки. Селезенка в большей мере вовлекается в иммунный ответ при внутривенном введении антигена, при интоксикации, бактериемии. Спленэктомия предотвращает или уменьшает разрушение эритроцитов или тромбоцитов при

нов, бактериальных липополисахаридов (пирогенала, продигиозана) и т. д. Это приводит к уменьшению размеров тимуса, инволюции его кортикального слоя. В ответ на гибель клеток усиливается продукция тимозина эпителиальными клетками тимуса, что приводит к активации лимфоцитов в периферических лимфоидных органах.

Вилочковая железа продуцирует ряд биологически активных факторов:

— тимозин, является гормоном тимуса, индуцирует экспрессию Т-клеточных рецепторов, восстанавливает иммунологическую компетентность;

— фактор со свойствами холинэстеразы, блокирующий передачу ацетилхолином импульсов на мышечное волокно. У детей с тимиколимфатическим состоянием и тимомегалией повышенная выработка данного фактора является, вероятно, причиной миотонического синдрома, а при опухолях тимуса — злокачественной миастении. Пониженная продукция этого фактора (при гипоплазии тимуса или тимомегалии) может привести к холинергическому кризу, сопровождающемуся спазмами гладкой мускулатуры, которые могут перейти в атонию;

— тимопоэтин-2 — усиливает экспрессию Т-клеточных антигенов на цитомембранах клеток костного мозга, увеличивает содержание цАМФ в лимфоцитах, что является важным, например, в лечении больных аллергией;

— убикивин — индуцирует экспрессию антигенов на Т- и В-лимфоцитах, лимфоцитоз и лейкоцитоз, синтез антител; стимулирующие факторы, которые индуцируют лимфоцитоз и синтез антител;

— гомеостатический тимический гормон, являющийся антагонистом АКТГ и синергистом соматотропного гормона;

— тимический гипокальциемический фактор, вызывающий гипокальциемию, сопровождающуюся лимфоцитозом [Бейсембаев Е. А., 1997].

Известны несколько видов патологии тимуса: аплазия, гипоплазия, гиперплазия (тимомегалия), различные опухоли — тимомы (лимфоцитарная, эпителиальная, гранулематозная, лимфоэпителиальная), липома, лимфосаркома и др. Врожденное отсутствие тимуса наблюдается при синдроме Ди-Джорджи (отсутствие или малые размеры тимуса, классические признаки Т-клеточной иммунологической недостаточности, гипокальциемические судороги из-за отсутствия паращитовидных желез, пороки развития сердца, крупных сосудов, лицевого скелета).

Из тимуса получены различные лекарственные средства: тимозин, тимоптин, тималин, тактивин, вилозен и другие. При изучении фракций тималина синтезирован искусственный дипептид тимоген, имеющий более высокую стимулирующую, но не заместительную способность по сравнению с экстрактами тимуса.

Селезенка является лимфоидным органом и фильтрующим аппаратом, в котором осуществляется детоксикация, удаление и деструкция старых и поврежденных эритроцитов, тромбоцитов и других клеток, происходит дифференцировка лимфоцитов, образуются синтезирующие антитела клетки, тафтсин. Тафтсин является тетрапептидом, который может повышать миграцию, фагоцитарную активность и продолжительность жизни макрофагов и нейтрофилов, увеличивает цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, стимулирует синтез антител и обучение Т-клеток макрофагами. По структуре тафтсин напоминает Fc-фрагмент иммуноглобулинов и введение иммуноглобулинов способно компенсировать дефицит тафтсина и активировать фагоцитарные клетки. Селезенка в большей мере вовлекается в иммунный ответ при внутривенном введении антигена, при интоксикации, бактериемии. Спленэктомия предотвращает или уменьшает разрушение эритроцитов или тромбоцитов при

аутоиммунной или иммунокомплексной патологии, сепсисе, является вынужденным, но в принципе неверным решением. Адсорбция вирусов, бактериальных токсинов на эритроцитах, тромбоцитах ведет к их уничтожению в селезенке. У некоторых больных спленэктомия угнетает первичный иммунный ответ, повышает склонность к сепсису и развитию абсцессов, повышает катаболизм IgG, утяжеляет течение протозоонозов. После спленэктомии усиливается отторжение трансплантата, снижается способность к формированию толерантности, уменьшается частота злокачественных новообразований, что связано с усилением клеточного иммунитета и снижением содержания блокирующих антител.

Если у больного после удаления селезенки развивается фагоцитарная недостаточность (сепсис, флегмоны, абсцессы), становится очевидным диагноз: дефицит тафтсина. Этот дефицит замещает введение иммуноглобулинов и спленина. Спленин оказывает заместительное, дезинтоксикационное, противоаллергическое, иммуномодулирующее действие. В зависимости от состояния больного спленин может стимулировать иммунный ответ, или снижать его выраженность, подавляя иммунопатологические проявления. Спленин в таких случаях, снимая воспалительную реакцию, помогает организму не столько бороться с инфекцией, сколько выжить и улучшить состояние здоровья, несмотря на наличие инфекции. При лимфопении введение спленина повышает содержание лимфоцитов в крови. Согласно учения о цитомединах, назначение спленина показано при вовлечении в патологический процесс селезенки, также как показано введение препаратов тимуса при патологии тимуса.

Лимфатические узлы выполняют неспецифическую барьерную функцию — элиминацию микробов из лимфы, они являются местом развития клеточного и гуморального иммунного ответа. В лимфатических узлах есть зоны, где представлены преимущественно Т-лимфоциты и зоны, где преобладают В-лимфоциты.

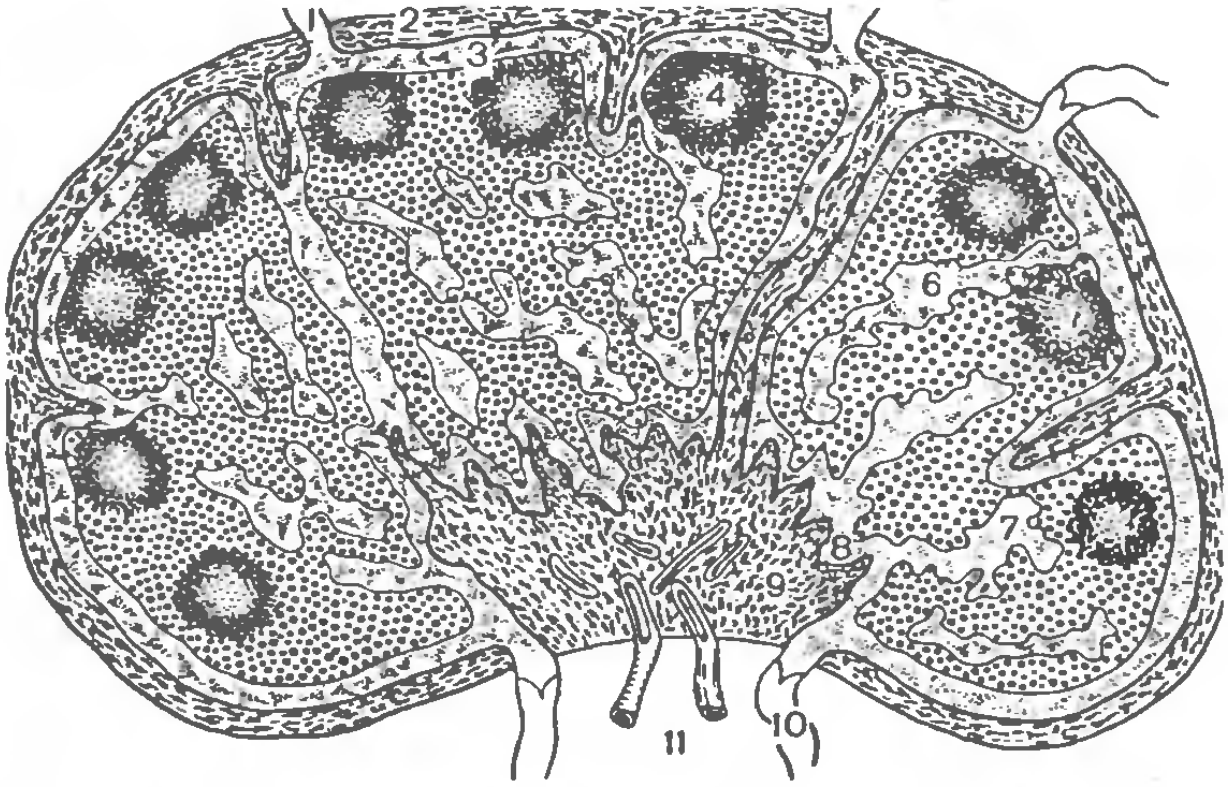


Рис. 2. Схема строения лимфатического узла на гистологическом срезе [Сапин М. Р. и Этинген Л. Е., 1996].
1—приносящий лимфатический сосуд; 2—капсула; 3—подкапсульный синус; 4 — лимфоидные узелки; 5— трабекула; 6— корковый синус; 7— мозговой синус; 8— воротный синус; 9—воротное (хилярное) утолщение; 10— выносящий лимфатический сосуд; 11—кровеносные сосуды

Известно, что клетки Лангерганса, обнаруживаемые в эпидермисе, способны захватывать антиген и представлять его клеткам иммунной системы. Меньше изучена функция клеток Лангерганса в слизистых оболочках, которые, вероятно, выполняют аналогичную функцию. Клетки Лангерганса мигрируют в дренирующие регионарные лимфоузлы, где могут представлять антиген Т-лимфоцитам-хелперам. Субпопуляции хелперов первого типа (Тх-1) могут взаимодействовать с В-лимфоцитами и запускать синтез IgG, что способствует развитию реакций повышенной чувствительности замедленного типа (туберкулиновый тип реакции). Субпопуляция хелперов второго типа (Тх-2), взаимодействуя с В-лимфоци-

тами, ответственными за синтез IgE, развивает реакции гиперчувствительности немедленного типа, которые во врачебной практике и называют аллергическими реакциями. На самом деле это IgE-зависимый тип аллергической реакции.

У человека 500–1000 лимфатических узлов, которые осуществляют регионарную защиту организма и при инфекции, лимфопролиферативном ответе или злокачественных опухолях увеличиваются в размерах, становясь доступными для пальпации. Если лимфоузлы не пальпируются — это вполне нормальное явление при условии, что человек не болеет и у него нет очагов хронической инфекции. Если человек часто болеет, имеет очаги хронической инфекции, а со стороны регионарных лимфоузлов отсутствует какая-либо реакция, то этот признак должен трактоваться как гипоплазия лимфоидной системы, характерный для клеточных вариантов иммунологической недостаточности. Одновременно при обследовании можно выявить гипоплазию тимуса, небных миндалин, лимфатических образований на задней стенке глотки.

Увеличение всех групп лимфатических узлов (лимфаденопатия, микрополиаденит) наблюдается при поликлональной активации В-лимфоцитов с гиперпродукцией иммуноглобулинов, при гиперпродукции IgM, что характерно для хронических инфекций с недостаточной функцией Т-лимфоцитов-хелперов, от которых зависит переключение синтеза антител с IgM-класса на IgG. Такие состояния грозят переходом в злокачественные варианты лимфопролиферативных состояний. Повышенные потери иммуноглобулинов, например, при нефротическом синдроме могут вызвать компенсаторную гиперпродукцию иммуноглобулинов и приводить к развитию лимфопролиферативного синдрома, вплоть до злокачественных вариантов.

Лимфаденопатия может быть обусловлена непосредственным инфицированием лимфоцитов и выявляется при простом герпесе, кори, краснухе, гепатите В, цитомегаловирусной

инфекции. Ткани лимфатических узлов могут быть поражены при аденовирусной инфекции, бруцеллезе, туберкулезе, чуме, туляремии, включая вакцинную инфекцию. Реакция со стороны лимфатических узлов на инфекцию в виде микрополиаденита, мононуклеозоподобного синдрома, лимфаденопатии более характерна для детей в возрасте от 1 года до 10–12 лет, но может встречаться и у взрослых.

Лимфаденопатия при ВИЧ-инфекции, вследствие поликлональной активации В-лимфоцитов, имеет характерные особенности: увеличиваются все группы лимфатических узлов или пальпируются лимфоузлы выше пояса, отмечается необычность локализации значительно увеличенных групп (подбородочный, заушный, в локтевом сгибе), немотивированность их увеличения, т. е. отсутствие регионарных поражений, воспалительных явлений, которые могли бы объяснить увеличение данной группы лимфоузлов.

Небные миндалины осуществляют защиту верхних дыхательных путей от инфекции, снабжают лимфатическую систему по всему организму иммунокомпетентными клетками и участвуют в формировании микробной флоры полости рта и носоглотки. Тимус взаимосвязан с миндалинами. Тимэктомия ведет к гипертрофии миндалин, тонзиллэктомия — к атрофии тимуса. Тонзиллэктомия ведет также к более частому поражению нижних дыхательных путей, к нарастанию аллергических заболеваний и лимфогранулематоза.

Гиперплазия миндалин свидетельствует о местной лимфопролиферативной реакции, гиперпродукции антител. Гипоплазия миндалин характерна для клеточных вариантов иммунологической недостаточности. С инволюцией тимуса с возрастом атрофируются и миндалины. У детей гипертрофия миндалин при наличии признаков клеточной иммунологической недостаточности сочетается с тимомегалией. Тонзиллиты чаще обусловлены стрептококковой инфекцией, а при наслоении анаэробной инфекции в период обострения хронического тонзиллита отмечается неприятный запах из ротовой полости. В таких случаях реабилитационные ме-

роприятия начинают с назначения пенициллинов и средств, подавляющих анаэробную инфекцию (далацин, трихопол, тинидазол и др.). Интраназальное введение бактериальных липополисахаридов (продигиозан, пирогенал и др.) снижают не только частоту обострений хронического тонзиллита и эпизодов респираторных инфекций, но и последующие иммунопатологические осложнения.

Лимфоидная ткань в виде скоплений имеется под слизистой оболочкой тонкой кишки, гортани, бронхов, мочеполовых органов, а также в почках и коже.

Пейеровы бляшки кишечника имеют огромное значение как для формирования иммунного ответа, так и для созревания Т- и В-лимфоцитов. Неадекватная антигенная стимуляция пейеровых бляшек кишечника может приводить к их атрофии, нарушению созревания в зрелые клетки предшественников Т-лимфоцитов. Нарушение созревания клеток в зрелые Т-лимфоциты может приводить к атрофии пейеровых бляшек кишечника и к аллергическим заболеваниям. Выведена порода крыс с врожденной атрофией пейеровых бляшек. У них развиваются аллергические поражения кожи.

Иммуностимуляция комплексными бактериальными препаратами (бронховакс, бронхомунал) стимулирует лимфатические образования в кишечнике и оказывает лечебно-профилактическое действие. Следует отметить, что такой центральный орган иммунитета как тимус поражается значительно реже, чем лимфатический аппарат кишечника. Клиническая практика показывает, что после коррекции дисбактериоза и функции желудочно-кишечного тракта нередко отпадает необходимость в иммунологическом вмешательстве [Бейсембаев Е. А., 1997].

Кровь не относят к лимфоидным тканям. В ней циркулирует 1,5–3% от всех лимфоцитов, имеющихся в организме. Основная масса лимфоцитов сосредоточена в лимфоидных и других тканях. Из этого ясно, что, определяя количество лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови лабора-

торными методами, невозможно оценить состояние иммунного статуса. К сожалению, широко распространена практика оценки иммунного статуса по иммунограмме без подробного опроса и клинического обследования больного. Кровь является обычным источником лимфоцитов для лабораторных иммунологических исследований. Однако данные этих тестов трудно интерпретировать, так как повышение и понижение содержания отдельной субпопуляции в крови не говорит о повышении или понижении их содержания в организме в целом. Трактовка затрудняется также тем, что факторы, регулирующие рециркуляцию лимфоцитов, практически не изучены. Известно только, что при всех инфекциях и воспалительных заболеваниях снижается содержание Т-лимфоцитов в крови, так как они уходят в ткани.

Таким образом, в организме человека иммунная система представлена лимфоидной тканью, рассредоточенной по всему организму. Ее составляют ретикулярные и лимфоидные клетки.

Филогенетически иммунитет давно стали делить на наследственный (несоответствие молекулярного строения клеточных барьеров макроорганизма факторам патогенности микроорганизма, непроницаемость физиологических барьеров для микроорганизма, ферментные системы макроорганизма типа комплемент, лизоцим, пропердин, трансферрин, С-реактивный белок и другие белки острой фазы, фагоцитоз, естественные киллеры) и приобретенный (антителогенез, гиперчувствительность замедленного типа, иммунологическая память, иммунологическая толерантность). Р. В. Петров (1986), выделяя неспецифические факторы защиты и иммунологическую реактивность, подчеркивает особенное положение фагоцитоза и комплемента в этих процессах (табл. 2).

Общее число лимфоидных клеток, т. е. клеток иммунной системы, у человека составляет 10^{12} (в сумме около 1–1,5 кг). Функция иммунной системы определяется иммунокомпетентными клетками.

Таблица 2

Иммунная реактивность и неспецифические факторы защиты

Неспецифические факторы защиты	Иммунная реактивность
Фагоцитоз	Антитела
Комплемент	Гиперчувствительность немедленного типа
Интерферон и лимфокины	Гиперчувствительность замедленного типа
Непроницаемость покровов	Иммунологическая память
Бактерицидные субстанции тканей	Иммунологическая толерантность
Гидролитические ферменты	Идиотипы-антиидиотипы
Лизоцим	Фагоцитоз
Пропердин	Комплемент

1.2. Клетки иммунной системы

Формирование иммунокомпетентных клеток начинается в костном мозге, имеющем массу около 3 кг. В нем из полипотентной стволовой клетки формируются все циркулирующие в крови форменные элементы, в том числе четыре основных функциональных клеточных компонента иммунной системы: Т-, В-лимфоциты, моноциты и макрофаги (рис. 3). В норме в периферической крови взрослого здорового человека число лейкоцитов колеблется от 4,90±0,26 до 6,53±0,25×10^9/л.

В крови циркулирует 5 типов лейкоцитов, которые с позиции иммунологии можно разделить на фагоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и моноциты) и иммуноциты (лимфоциты). Морфологически же лейкоциты разделяются на полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) и мононуклеары (лимфоциты и моноциты). Особенность полиморфноядерных лейкоцитов – присутствие

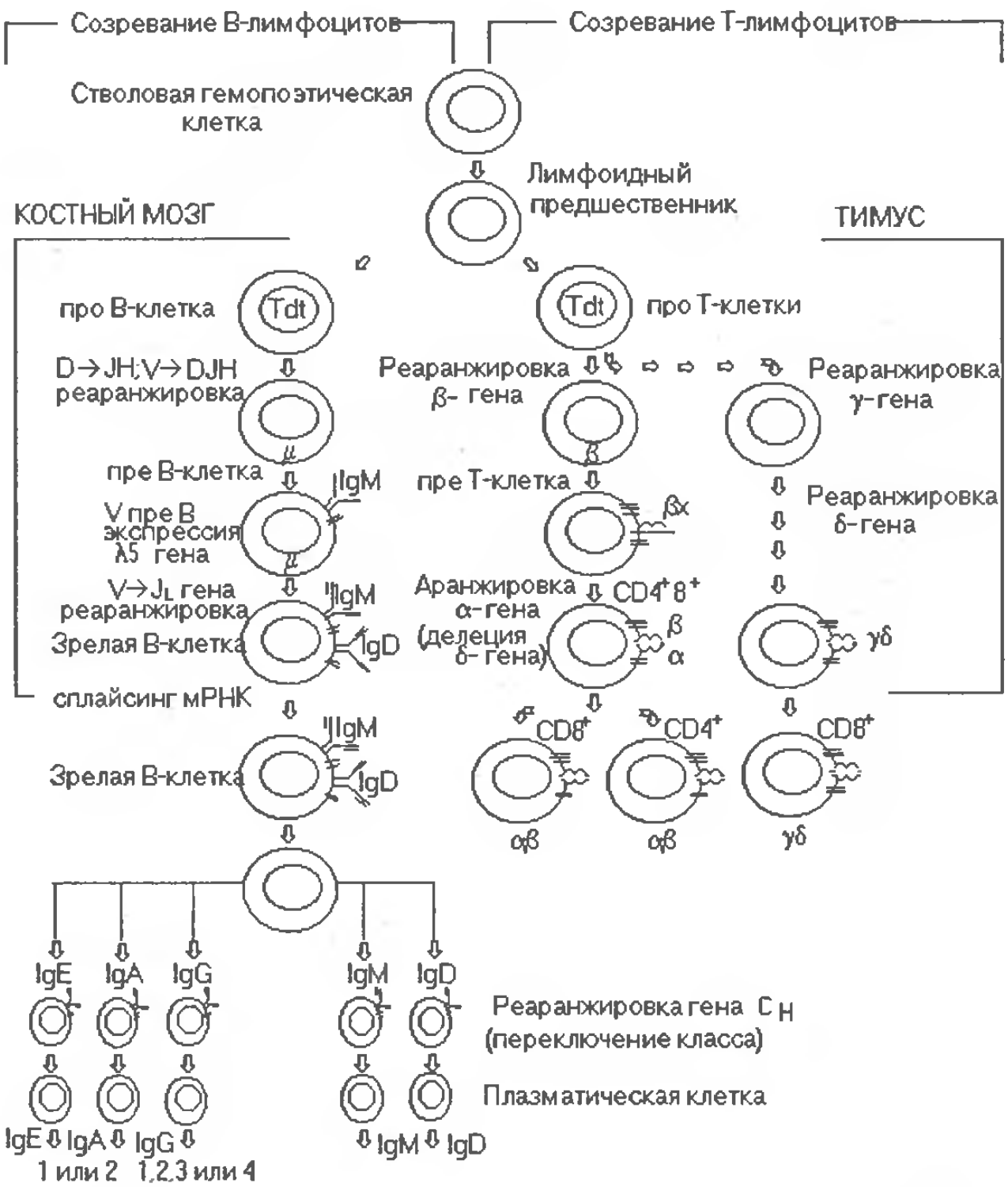


Рис. 3. Этапы созревания иммунокомпетентных клеток

в цитоплазме нескольких гранул, поэтому они и получили название «гранулоциты».

В отличие от эритроцитов и тромбоцитов полиморфноядерные лейкоциты в крови — временные представители, ибо их главная функция — фагоцитоз, осуществляется в тканях. Группу фагоцитов составляют микрофагоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и мононуклеарные фагоциты (моноциты, макрофаги).

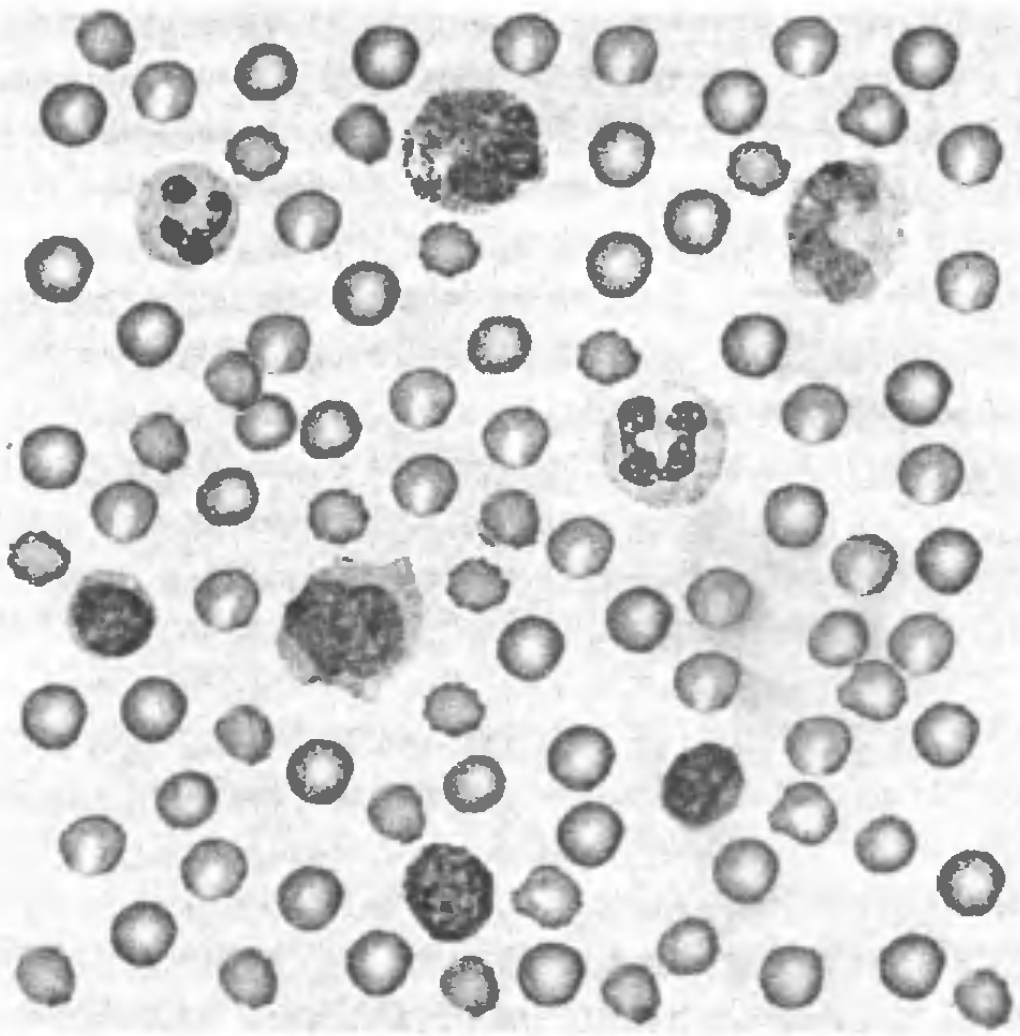
Созревшие фагоциты из костного мозга поступают в кровоток, где находятся только несколько часов, а дальше поступают в ткани и там функционируют несколько дней. Нейтрофилы в связи с непродолжительностью жизни называют «комикадзе», ибо они быстро покидают и костный мозг, и кровь. Моноциты из кровотока поступают в ткани, где дифференцируются на макрофаги различного вида с продолжительностью жизни от нескольких месяцев до нескольких лет.

Лимфоциты также первоначально образуются в костном мозге, откуда поступают в кровь. В отличие от фагоцитов они живут дольше и могут циркулировать многократно между лимфатической системой и кровотоком.

Хотя защитные функции лейкоцитов носят неспецифический характер, прослеживается уже некоторая дифференцировка их участия в реакциях защиты. Так, нейтрофилы и моноциты выполняют роль фагоцитов, эозинофилы и базофилы организуют очаг воспаления, лимфоциты — основной рабочий орган в специфических иммунных реакциях.

Нейтрофилы, базофилы и эозинофилы (рис. 4) играют определенную роль в фагоцитозе условно-патогенных бактерий, развитии аллергий. Активированной формой базофилов являются *тучные клетки,* их также называют тканевыми базофилами. Они принимают участие в иммунном ответе аллергического характера.

Зрелые (полиморфноядерные) нейтрофилы имеют сегментарное ядро с 2–5 долями, в их цитоплазме содержится



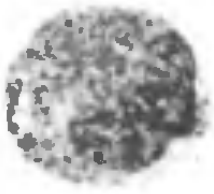
Клетки крови:



Моноцит



Нейтрофил



Эозинофил

Рис. 4. Периферическая кровь

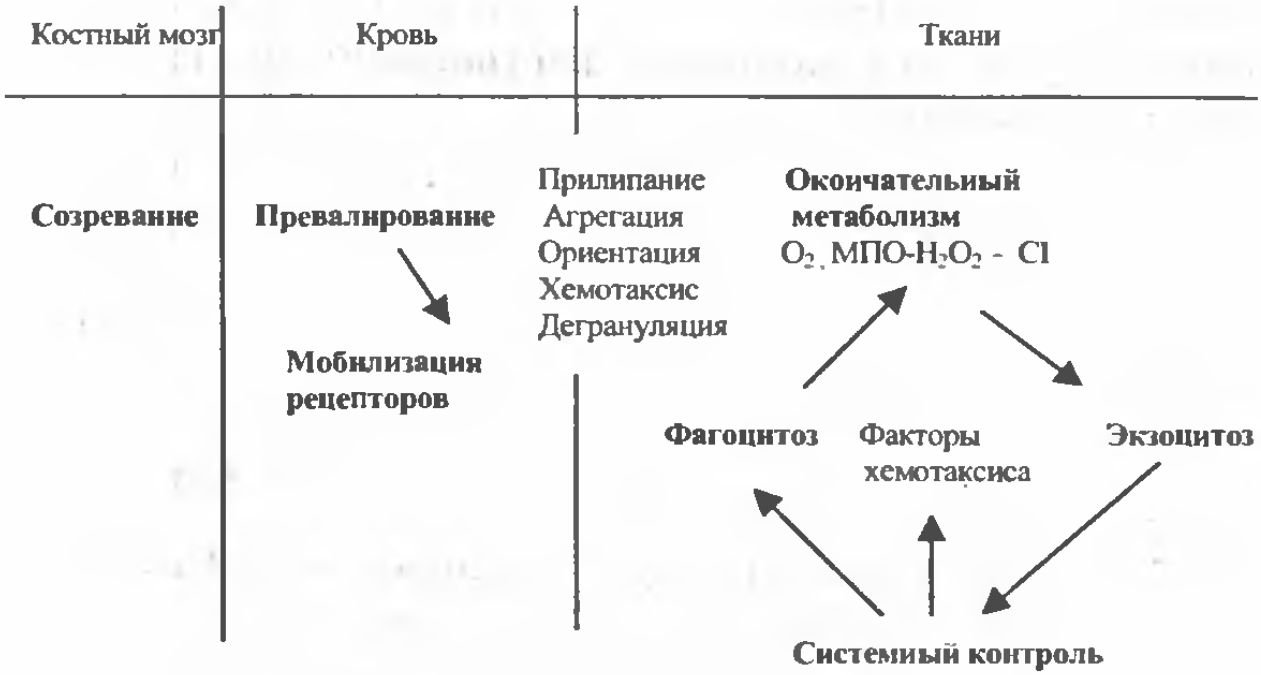


Рис. 5. Схема жизненного цикла нейтрофилов.
МПО — миелопероксидаза

несколько сот гранул, содержащих в основном ферменты лизоцим (мурамидаза) и лактоферин. В цитоплазме также имеется несколько больших азурофильных гранул, являющихся типичными лизосомами, содержащими миелопероксидазу, лизоцим, кислые гидролазы и ряд других бактерицидных протеинов. Жизненный цикл нейтрофилов начинается в костном мозге и завершается в тканях (рис. 5).

В костном мозге гранулопоэз осуществляется в виде колоний из групп клеток, включающих 50 и более гранулоцитов и макрофагов. Каждая из колоний возникает из одной, так называемой колониеформирующей единицы (для гранулоцитов и макрофагов). Колонии — это ранняя, предшествующая миелобластной стадии фаза. Процесс созревания лейкоцитов осуществляется в митотической лакуне в течение 5–10 дней и в зрелой постмитотической лакуне 3–5 дней. Лейкоциты в последней могут расцениваться как складской пул и в случае инфекционного процесса мобилизуются в кровоток. В этом случае в кровь поступают как

зрелые, так и незрелые нейтрофилы, вплоть до метамиелоцитов, определяя характерный для гнойной инфекции сдвиг формулы «влево».

В норме в периферической крови взрослого человека на долю нейтрофилов приходится 57–80% от общего количества лейкоцитов, в том числе 1–5% составляют палочкоядерные и 45–75% – сегментоядерные нейтрофилы (табл. 3).

Таблица 3

Форменные элементы крови у взрослого человека
(К.А.Лебедев, Н. Д. Поднякина, 1990)

Клетки крови	**Колебания в популяции,%**		
	70% населения	**90 % населения**	**95% населения**
Нейтрофилы			
сегментоядерные,%	56–68	52–72	45–75
палочкоядерные,%	1–3	1–4	1–5
Эозинофилы,%	2–3	1–4	1–5
Базофилы,%	0,3–0,6	0,2–0,8	0,1–1,0
Лимфоциты:			
Т-лимфоциты % (от всех лимфоцитов)	60–72	55–78	50–85
Т-хелперы,%	30–56	24–65	21–70
Т-супрессоры,%	7–20	5–30	3–40
В–лимфоциты,% (от всех лимфоцитов)	8–16	5–22	3–30
О-клетки (нулевые),%	8–25	4–30	1–35
Лейкоциты, 10^9 /л	4–7,5	3,5–9,0	3,0–9,5
NK-клетки	4–5% от всех лимфоцитов		
Плазматические клетки	1–2 на 1000 лейкоцитов		

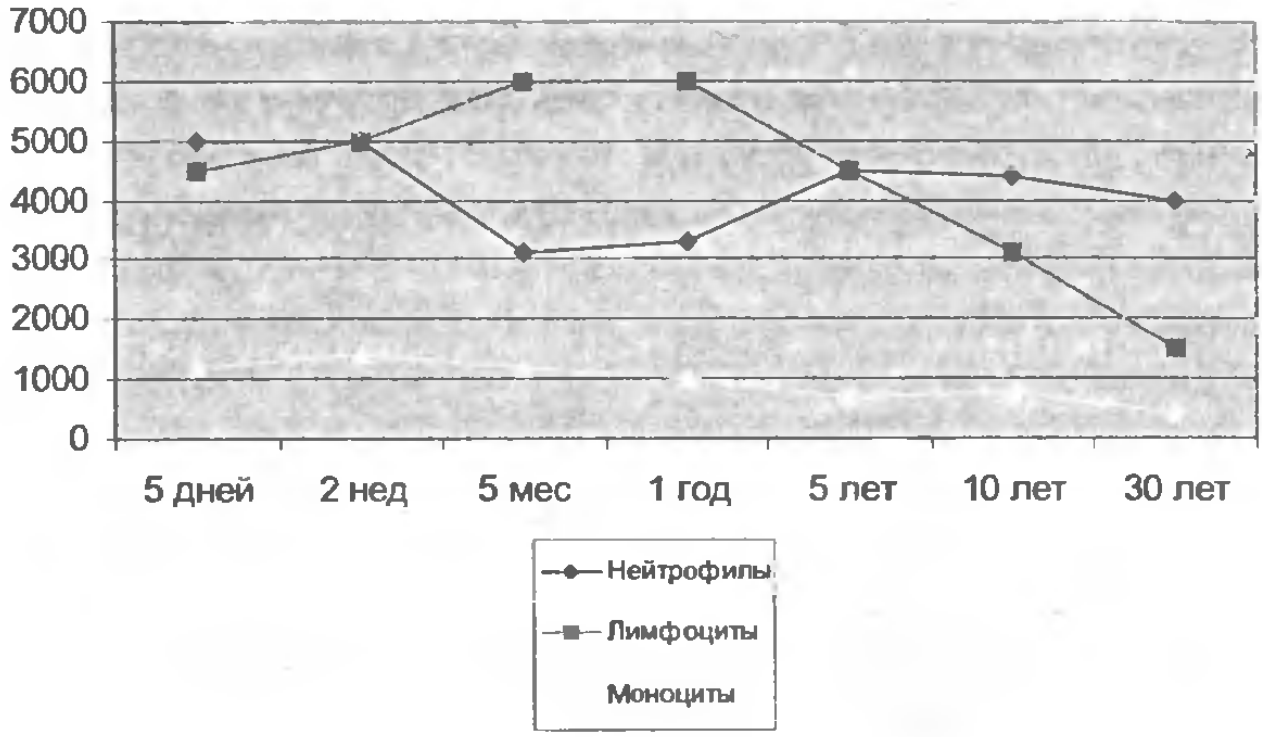


Рис. 6. Абсолютное содержание форменных элементов «белой» крови (в 1 мкл)

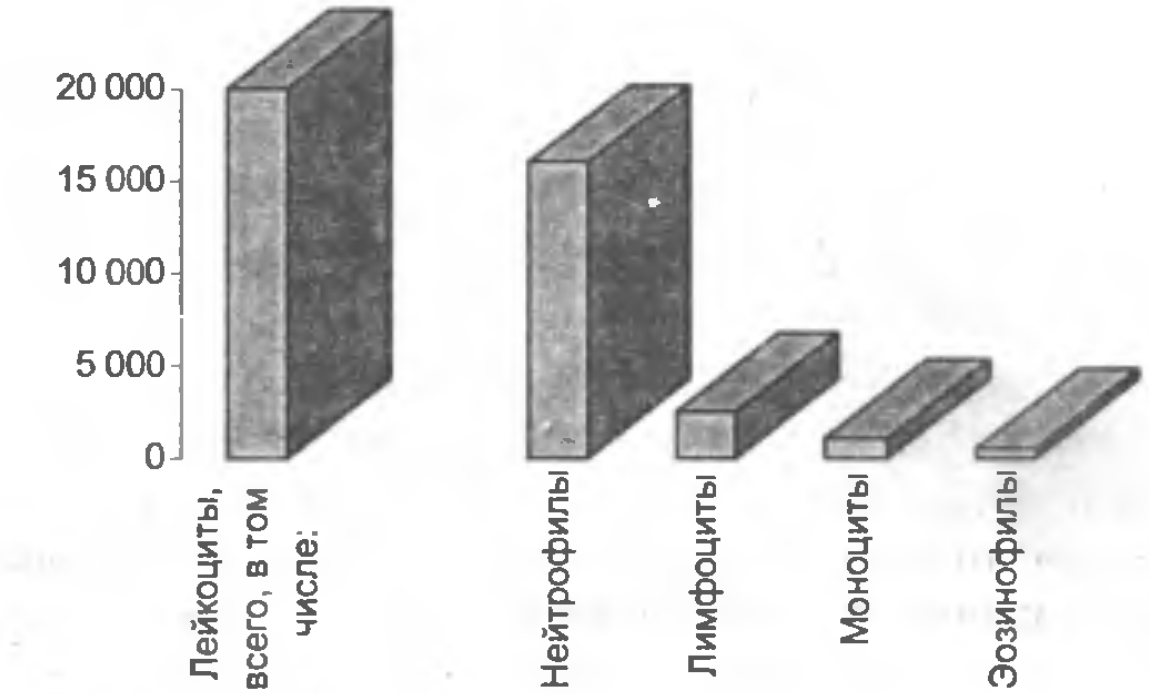
Абсолютное количество нейтрофилов колеблется в пределах $2–6\times10^9/л$, в среднем 4500 клеток в 1 мкл и имеет незначительные колебания в течение жизни (рис. 6). Как в абсолютном, так и относительном показателях нейтрофилы занимают ведущее место среди клеток «белой» крови (рис.7). Количество нейтрофилов увеличивается (нейтрофильный лейкоцитоз) при гнойной инфекции (рис. 8 а), так как они принимают участие в уничтожении мно-



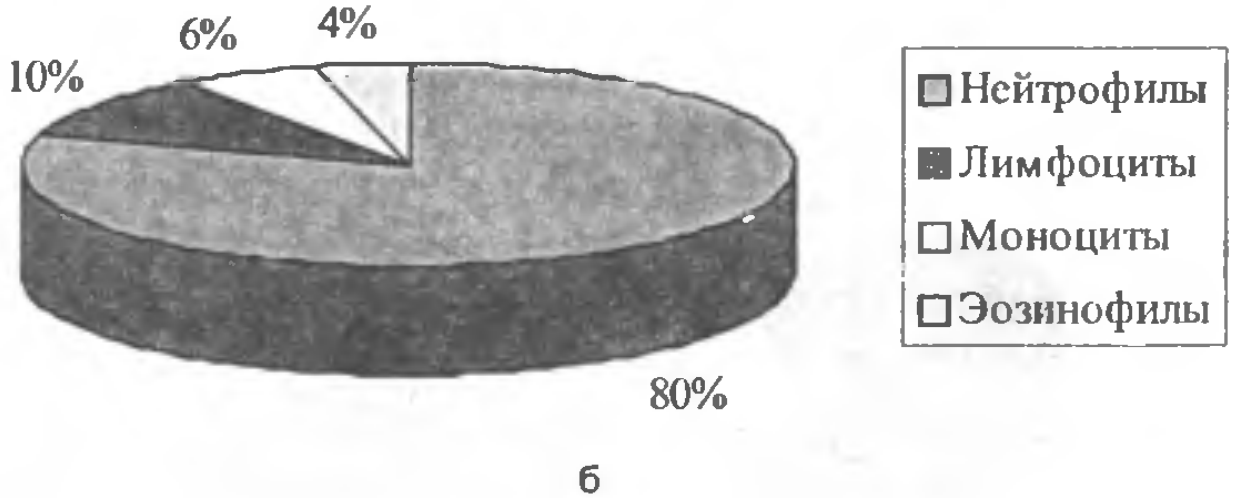
Рис. 7. Удельный вес форменных элементов «белой» крови

гих гноеродных бактерий, в частности кокков, их число снижается (нейтропения, агранулоцитоз) при некоторых вирусных заболеваниях, действие токсических веществ, в том числе некоторых лекарственных средств на гранулопоэз.

Лишь около половины нейтрофилов в крови циркулируют в свободном состоянии, остальные находятся в маргинальном пуле — прикреплены к стенке сосудов. С этим пулом связано кратковременное физиологическое повыше-



а



б

Рис. 8. а — нейтрофильный лейкоцитоз (абс. количество в 1 мкл); б — гемограмма того же больного, относительные показатели (формула крови)

ние в крови нейтрофилов, как реакция на пищу, физическую нагрузку, суточные ритмы, определенные гормональные сдвиги.

Поступившие из костного мозга нейтрофилы в крови находятся около 6 ч, после чего переходят в ткани, где и функционируют 3–5 дней.

Поступая и покидая кровоток через маргинальную лакуну, нейтрофилы могут даже в условиях короткого пребывания в кровяном русле свободно обмениваться между циркулирующим и маргинальным пулом. При общем анализе крови выявляются только нейтрофилы циркулирующего пула. Но количественное соотношение между пулами может меняться в зависимости от условий, в частности лейкоцитоз при гнойной инфекции чаще обусловлен переходом нейтрофилов из маргинального пула в циркулирующий.

Нейтрофилы навсегда покидают кровоток через базальную мембрану, однако в гистологически нормальной ткани их мало, они интенсивно накапливаются в местах тканевого повреждения и воспаления. Миграции нейтрофилов в очаг воспаления благоприятствуют изменениям в микроциркуляции, повышение сосудистой проницаемости.

Основная функция нейтрофилов — киллинг бактерий. Нейтрофил фагирует бактерии вместе с окружающей средой. Фагоцитоз усиливается, если бактерии покрыты иммуноглобулинами (опсонизация) или С3в-компонентом комплемента. Опсонизация содействует прикреплению бактерий к специфическому IgG или рецепторам комплемента на поверхности нейтрофила. Высокие уровни циркулирующего IgG, специфичного для инфицирующего возбудителя, появляются на поздних стадиях воспаления, а на ранних опсонизация может происходить путем активизации комплемента альтернативным путем с производством С3в-компонента комплемента, который «закрепляется» на мембране фагоцита.

У нейтрофилов имеются Fc и C_3-рецепторы. В иммунных реакциях нейтрофилы расщепляют иммуноглобулины до Fc и Fab, которые выступают как избирательные факторы хе-

мотаксиса В-лимфоцитов. Нейтрофилы также выделяют митоген, активирующий бластную трансформацию В-лимфоцитов.

В очаге воспаления взаимодействия между бактериями, антителами, нейтрофилами и веществами, выделяемыми фагоцитами, увеличивают воспалительную реакцию, активизирует комплемент, кинины, коагуляцию и фибринолитический каскад. В результате высвобождаются вещества, которые активно привлекают нейтрофилы к месту воспаления. К ним относятся С5а, прекалликреин, плазменногенный активатор, простагландины.

Гранулопоэз, участие нейтрофилов в фагоцитозе и других процессах острого воспаления находятся под контролем. В частности, из многих тканей выделен колониестимулирующий фактор (КСФ). Он также вырабатывается Т-клетками и моноцитами/макрофагами. Получены 4 разновидности КСФ: С-КСФ, М-КСФ, СМ-КСФ и интерлейкин-3. Именно активированные макрофаги и Т-клетки, выделяющие КСФ, в избытке накапливаются в очаге воспаления.

Фагоцитоз стимулирует ряд метаболических процессов внутри самих нейтрофилов, обеспечивающих киллинг поглощенных микробов. Так, цитоплазменные гранулы соединяются с фагоцитной вакуолью, в которую они впрыскивают свое содержимое, чем подвергают бактерии воздействию ферментов и катионных белков. Но эти механизмы не обеспечивают полное уничтожение всех бактерий и киллинг завершают перекись водорода и кислородные радикалы: гипероксид, простой кислород, гидроксилы ионов, обладающие высокой токсичностью. Этот тип реакций называется респираторным взрывом, или взрывом оксидантного метаболизма. Он способствует изменению мембран нейтрофилов, необходимому во время фагоцитоза. Активность перекиси водорода усиливается миелопероксидазой. Процесс переваривания завершается действием многочисленных ферментов, поступающих в вакуоль, в том числе высвобождающихся из содержимого гранул дегенерирующих нейтрофилов.

Эозинофилы. В периферической крови содержится не более 1% всей популяции эозинофилов. Они живут в кровотоке не более 10 ч, после чего поступают в ткани и осуществляют там свои защитные функции в течение 1–2 дней, а затем погибают. Их роль — регуляция сосудисто-инфильтративной фазы воспаления, контроль выделения гистамина и других биологически активных веществ базофилами и тучными клетками. Эозинофилы нейтрализуют избыточно выброшенный гистамин. Иными словами, эозинофилы — регуляторы функции базофилов и тучных клеток.

Человек как вид формировался на Земле в окружении повсеместно распространенных гельминтов и в филогенезе сформировалась защита организма от этих паразитов, позволившая смягчить тяжесть поражения гельминтами, обеспечить взаимную адаптацию (табл. 4).

Эта защита идет по пути: эозинофил ⇒ тканевый базофил ⇒ иммуноглобулин Е.

При подсчете абсолютное содержание эозинофилов в 1 мкл составило 34 600 против 60–240 клеток в норме (разница примерно в 200 раз).

Таблица 4

Эозинофильный механизм защиты
(Беклемишев Н.Д., 1986)

Состояние	Эффекторы	Результат
Норма	Эозинофилы	
Иммунитет	Эозинофилия, специфический IgE + антиген → медиаторы	Уничтожение паразитов
Аллергия	То же	Аллергические реакции I типа
Аутоиммунные заболевания	То же, аутоантигены	Холодовая крапивница

Эозинофилия как защитная реакция, сформировавшаяся против гельминтов, развивается в основном в ответ на антигены крупных размеров, не подлежащие фагоцитозу. В качестве примера выраженной эозинофилии (табл. 5) приводим гемограмму одного из наших больных [Белозеров Е. С., Шувалова Е. П., 1982].

Таблица 5

Динамика показателей периферической крови больного Г. (острый описторхоз)

Дата	Лейкоциты, 10^9/л	Эозинофилы	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты	СОЭ мм/ч
			П.	С.			
8.07	15,6	55	6	28	9	2	37
17.07	43,3	80	1	10	8	1	40
29.07	17,.8	55	1	20	21	3	41

Базофилы. В крови человека на долю базофилов приходится около 0,5% всей популяции лейкоцитов. Из костного мозга созревшие базофилы поступают в кровоток, затем в ткани, где их функция сводится к выделению биологически активных веществ гистамина, серотонина, тетрапептиды и др.

Гистамин составляет почти 10% массы гранул базофила и, освобождаясь при дегрануляции базофила, обусловливает расширение кровеносных сосудов, чем способствует миграции клеток в очаг повреждения. Гистамин и тетрапептиды стимулируют уничтожение паразита эозинофилами и нейтрофилами при участии комплемента. Если дегрануляция носит чрезмерный характер, интенсивно выражена, развивается иммунопатологический процесс — атопические заболевания.

Третьим компонентом цепи этого древнейшего вида защиты организма является иммуноглобулин Е, роль которого рассмотрена ниже.

Моноцитарно-макрофагальная система представлена моноцитами, макрофагами, эпителиальными клетками (наибольшее их скопление имеет место в гранулемах), многоядерными гигантскими клетками (образуются от слияния отдельных макрофагов), в частности клетками Лангерганса и купферовскими клетками (отдельные макрофаги печени), альвеолярными макрофагами (выстилают альвеолы легких). Макрофаг обладает высокой фагоцитарной активностью и подвижностью в тканях.

Моноциты — основные клетки моноцитарно-макрофагальной системы (СМФ), ранее носившей название ретикуло-эндотелиальной. Моноциты являются предшественниками тканевых макрофагов. Дифференцировка происходит по стадиям: монобласт — промоноцит — моноцит крови — тканевый макрофаг. Моноциты образуются в костном мозге, затем поступают в кровь, но быстро покидают ее и в тканях под названием **макрофаги** выполняют свою эффекторную функцию. Из клеток СМФ наиболее многочисленны макрофаги, причем внесосудистый пул СМФ в 25 раз превышает их число в крови. Особенно много макрофагов в печени, селезенке, легких. Поэтому различают следующие макрофаги — перитонеальные, легочные, купферовские клетки, клетки Лангерганса, мезангиальные клетки почек, остеокласты, клетки микроглии. Макрофаги (рис. 9) — своеобразные «мусорщики», они участвуют в формировании фагоцитарной реакции, гуморального иммунитета. Важнейшая функция макрофагов — «презентация» антигенов.

Основные функции клеток СМФ:

а) синтез биологически активных веществ, регулирующих образование других иммунокомпетентных клеток;

б) защита от чужеродных веществ путем киллинга и переваривания;

в) роль клеток-»мусорщиков», убивающих и разрушающих собственные поврежденные, дефектные, состарившиеся клетки;

г) киллинг и переваривание собственных клеток, несущих на себе генетически чужеродную информацию (опухолевые клетки и другие мутанты);

д) участие в двухсторонних клеточных регуляторных взаимодействиях с лимфоцитами и представление им чужеродных антигенов.

В настоящее время различные аспекты функционирования фагоцитарной системы интенсивно изучаются. Особое внимание придается молекулярным механизмам активации фагоцитов, дефектам фагоцитоза. По мере накопления фактов все больше подтверждаются идеи И.И.Мечникова: фагоцитоз не только защищает организм от болезнетворных агентов, но и обеспечивает гомеостаз. В отличие от нейтрофилов, всегда настроенных на деструкцию, мононуклеарные фагоциты многофункциональны, они и осуществляют процессинг и презентацию антигенов, регуляторные функции, модулируя иммунный ответ или оказывая супрессорный эффект на иммуногенез.

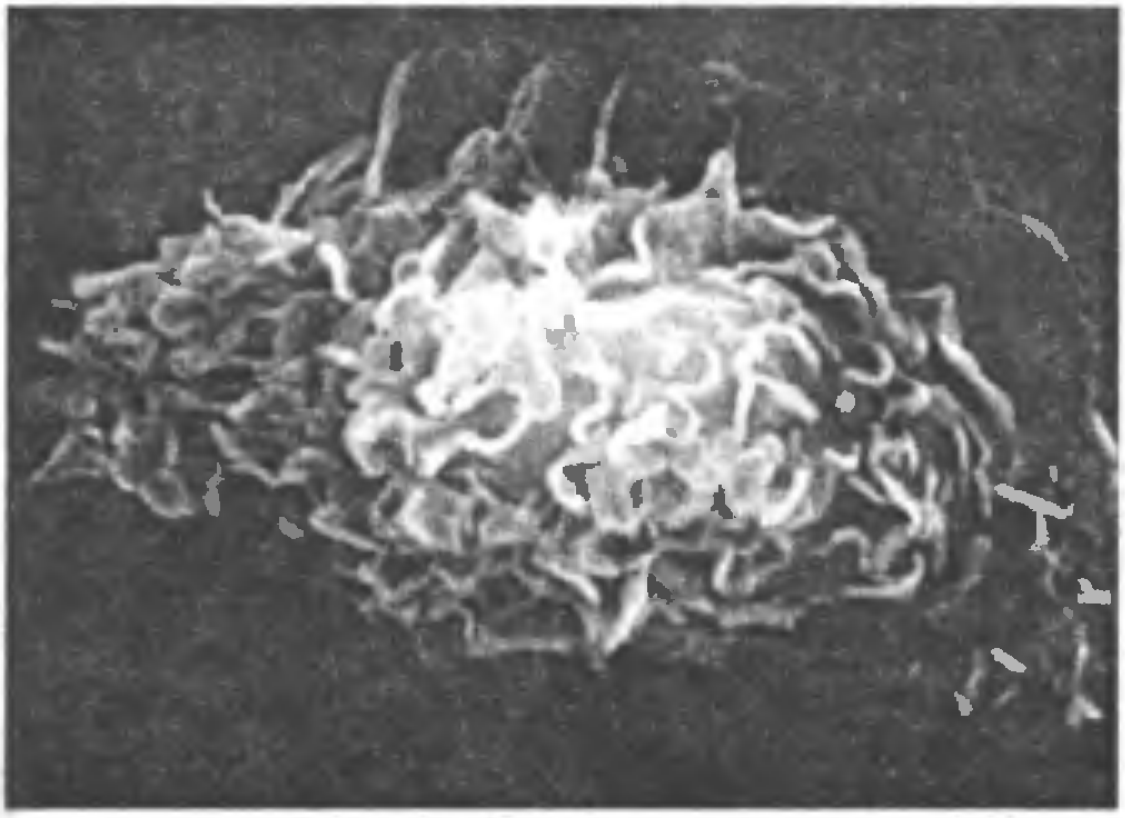


Рис. 9. Макрофаг

Макрофаги относятся к секреторным клеткам, синтезируя и выделяя более 40 ферментов, монокинов и биологически активных веществ с различной структурой и разнонаправленными точками приложения. Так, первым изученным монокином, первоначально описанным как эндогенный пироген, стал интерлейкин-1. Затем была доказана его способность усиливать ответ Т- и В-лимфоцитов на митоген, поэтому он первоначально получил название фактора, активирующего лимфоциты (ЛАФ), а в 1979 г. все факторы с подобной активностью получили название интерлейкины (ИЛ), ЛАФ был переименован в ИЛ-1.

Макрофаги имеют рецепторы к антигенам Fc, C3b-рецепторы, антигены гистосовместимости. Они участвуют как в естественном, так и в специфическом иммунном ответе. Причем, на ранней стадии иммунного ответа макрофаги выполняют функцию презентации антигена (в результате фагоцитоза антиген расщепляется, а его эпитоп выносится на мембрану в комплексе с белком HLA II, а на конечной стадии макрофаг активируется лимфокинами.

Лимфоциты. В периферической крови насчитывается $1–4 \times 10^9$/л лимфоцитов (рис. 10), но это составляет не

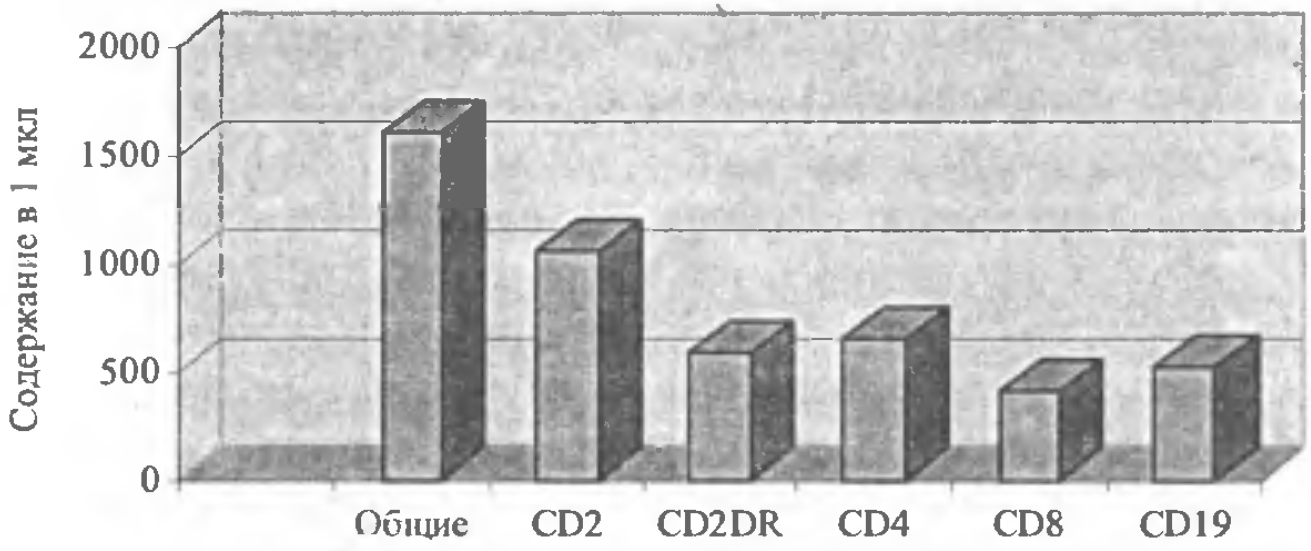


Рис. 10. Лимфоциты периферической крови

более 1% всех лимфоцитов организма. Все лимфоциты делятся на популяции Т-клеток, В-клеток и 0 (нулевых)-клеток.

Т- лимфоциты — наиболее многочисленная (60%) популяция иммунокомпетентных клеток, которая в свою очередь разделяется на субпопуляции. Хелперы и супрессоры являются иммунорегуляторными клетками, а киллеры и эффекторы ГЗТ — эффекторными. Т- киллеры разрушают инфицированные клетки и клетки опухолей. Существует еще субпопуляция естественных киллеров (NK) — большие гранулярные клетки, в гранулах содержится белок перфорин. Последний способен проникать в мембрану клетки-мишени, образуя мембраноатакующий комплекс, вызывающий осмотический «взрыв» и лизис клетки.

Т-лимфоциты разделяют на четыре основных субпопуляции — Т -хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры и Т-эффекторы. Все они имеют рецепторы к эритроцитам барана, к иммуноглобулинам (Fc), к белкам системы комплемента (но не имеют рецепторов к C3b), к интерлейкинам, к антигенам. Субпопуляции Т-лимфоцитов неоднородны, так, Т-хелперы разделяются на две группы — Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2. Т-хелперы-1 являются активаторами клеточного иммунного ответа, а Т-хелперы-2 — гуморального. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный, антивирусный, антибактериальный иммунитет, ГЗТ.

Созревание Т-лимфоцитов начинается в костном мозге из полипотентной стволовой клетки. В результате созревания и дифференцировки из стволовой клетки в костном мозге образуются пре-Т-лимфоциты, в тимусе Т-хелперы и Т-супрессоры, цитотоксические Т-клетки. Ежедневно из тимуса мигрирует в кровь около 2×10^6 клеток, около 70% из них — зрелые Т-лимфоциты. Во вторичных лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы, органные скопления лимфоидной ткани) уже образуются эффекторные клетки — малые лимфоциты. Около 80% малых лимфоцитов живут одни сутки, а 20% относятся к долгоживущим.

Из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток формируются предшественники Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров. Клетки макрофагально-моноцитарного ряда, клетки Лангерганса, дендритные и другие клетки, функция которых в обработке и презентации антигена, в процессе иммунного ответа действуют содружественно с Т- и В-лимфоцитами.

Из крови клетки-предшественники попадают в тимус, где взаимодействуют с тимическими стромальными клетками и их растворимыми продуктами, проходя несколько стадий деления и созревания. Клетки Т-линии взаимодействуют со своим микроокружением с помощью поверхностных гликопротеинов. Последние служат молекулами адгезии и рецепторами.

Выявлено два пути дифференцировки Т-клеток. В клетках-предшественниках, развивающихся по первому из них, происходит реаранжировка и экспрессия Т-клеточного рецептора вместе с комплексом белков CD3. В клетках-предшественниках, которые не способны произвести реаранжировку, происходит реаранжировка генов и экспрессия полноценной β-цепи вместе с суррогатной α-цепью (x) и белками CD3. Эти пре-Т-клетки затем осуществляют реаранжировку и экспрессию генов α-цепи и становятся Т-клетками, экспрессирующими на свой рецепторный комплекс αβ/CD3. Т-клетки этой линии первоначально экспрессируют одновременно CD4 и CD8 молекулы. Взаимодействие этих молекул с молекулами II или I класса MHC на стромальных клетках тимуса является фактором, определяющим выживает ли αβ-Т-клетка и превратится ли она в зрелый $CD4^+$- или $CD8^+$-Т-лимфоцит. Как положительная, так и отрицательная селекция незрелых αβ-Т-клеток являются следствием взаимодействия Т-клеточного рецептора (TCR) с собственными антигенами, представленными в виде пептидных фрагментов в щели молекул II и/или I класса главного комплекса гистосовместимости на тимических стромальных клетках.

После миграции Т-клеток в периферические ткани клоны Т-клеток отбираются для роста и последующей дифференцировки. При взаимодействии Т-клеточных рецепторов с фрагментами антигенов, презентированных в комплексе с молекулами МНС, αβ-Т-клетки активируются. Они продуцируют лимфокины, такие как интерлейкин (ИЛ-2), и экспрессируют высокоаффинные рецепторы к этому лимфокину. Взаимодействие ИЛ-2 и его индуцируемого рецептора вовлечено во множество эффекторных и регуляторных функций Т-клеток.

Т-хелперы. В большинстве случаев иммунный ответ на природные антигены осуществляется с участием Т-лимфоцитов. Начальный этап иммунного ответа — распознавание антигена — осуществляется именно Т-хелперами, причем распознают они клетки-мишени в комплексе с локализованными на мембране клеток-мишеней антигенами HLA-DR, т. е. антигенами комплекса гистосовместимости II класса. Помимо распознавания чужеродного антигена, Т-хелперы осуществляют важнейшую роль в гуморальном иммунитете, неся положительный, стимулирующий импульс на В-лимфоциты и этим обеспечивая антителогенез. Выделяя лимфокины интерлейкин-2, фактор, регулирующий пролиферацию В-лимфоцитов и фактор дифференцировки В-лимфоцитов, Т-хелперы стимулируют гуморальный иммунный ответ (рис. 11).

Т-супрессоры выполняют противоположную Т-хелперам функцию в гуморальном иммунитете. Активированные Т-супрессоры, подавляя активность Т-хелперов, тормозят реакцию гуморального иммунного ответа. Т-супрессоры принимают также определяющее участие в формировании естественной и индуцированной антигеном иммунологической толерантности. Нарушение функции Т-супрессоров ведет к формированию аутоаллергических заболеваний.

Т-лимфоциты выполняют эффекторную и регуляторную функции. Эффекторная функция — специфическая цитотоксичность (цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры).

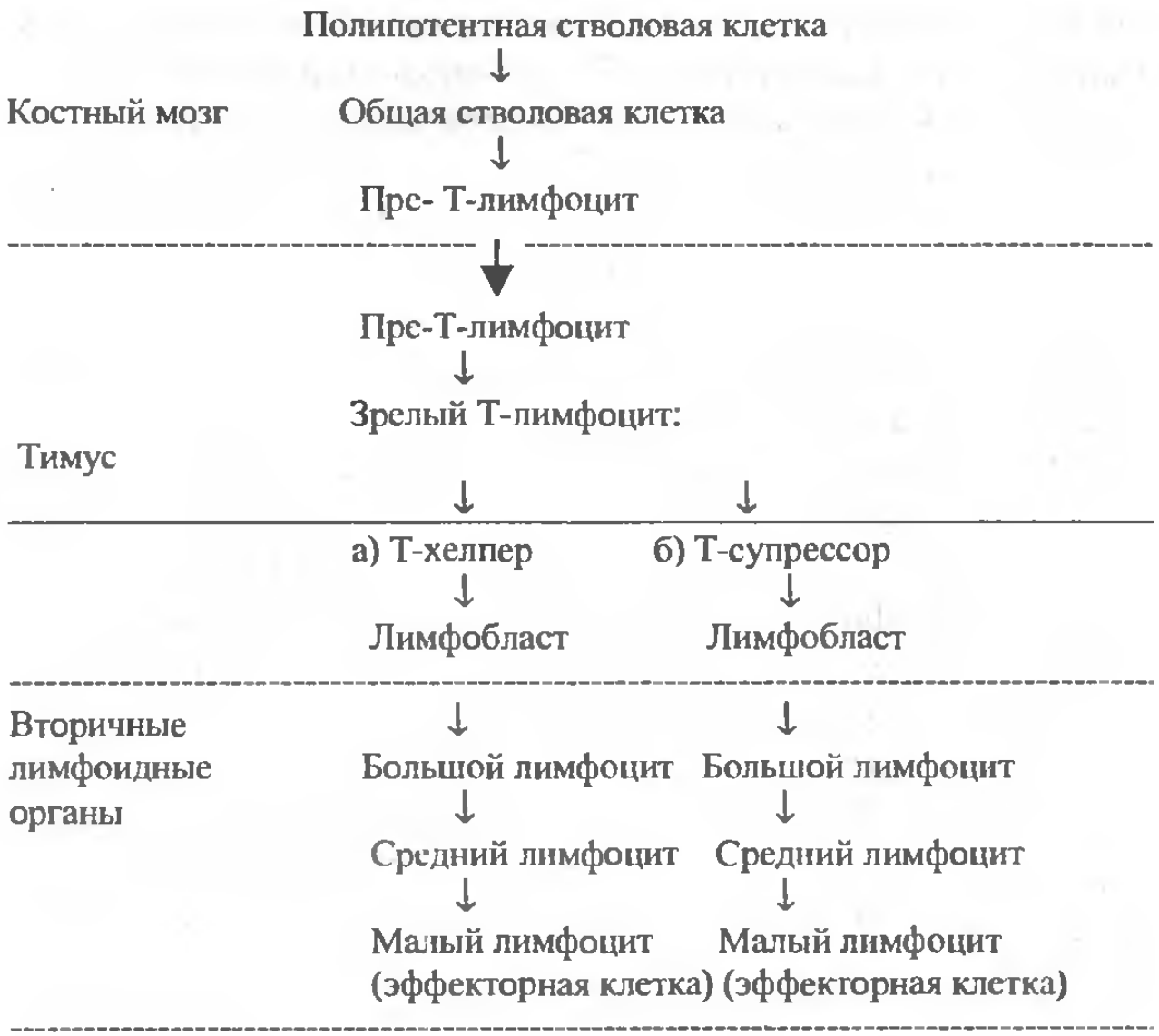


Рис. 11. Этапы созревания Т-лимфоцитов

В организме человека имеются долгоживущие Т-киллеры, они, очевидно, функционируют на начальных этапах воспаления, до появления короткоживущих специфических Т-лимфоцитов. Т-киллеры разрушают клетки-мишени без помощи антител и комплемента. Специфический рецептор Т-клетки входит в контакт с антигеном клетки-мишени, что индуцирует выброс лимфоцитом серии окислительных ферментов, ведущих к гибели клетки. Одна иммунокомпетентная клетка может разрушить несколько клеток-мишеней.

Регуляторная функция Т-лимфоцитов — выработка ими специфических клонов биологически активных веществ: фак-

тор хемотаксиса, фактор торможения миграции нейтрофилов и макрофагов, фактор переноса, армирующий фактор и др.

В зависимости от того, участвуют или нет Т-лимфоциты в процессе синтеза антител, все антигены делятся на тимусзависимые и тимуснезависимые. В первом случае процесс антителогенеза идет по пути: антиген → Т-хелпер → В-лимфоцит → плазматическая клетка → антителогенез. К таким антигенам относятся растворимые полисахариды, бактериальные липополисахариды.

В процессе антителогенеза действие Т-хелперов идет двумя путями. При первом — по схеме Т-хелпер → В-лимфоцит, когда Т-хелпер распознает детерминанту антигена, находящегося на В-лимфоците. Во втором случае Т-хелпер выделяет лимфокины: интерлейкин-2 и фактор, регулирующий пролиферацию В-лимфоцитов.

В-лимфоциты составляют 15–20% от всех лимфоцитов периферической крови, они являются более гомогенной популяцией, отвечают за развитие гуморального иммунитета. Стимулированные В-лимфоциты называют плазмоцитами, они вырабатывают иммуноглобулины. В-лимфоциты имеют рецепторы к эритроцитам мышей, Fc иммуноглобулинов, к компоненту комплемента C3b, к антигенам, к антигенам гистосовместимости. Они не имеют специфических антиген-распознающих рецепторов, разделяются на огромное количество клонов. Антиген-распознающим рецептором является молекула иммуноглобулина.

Процесс дифференцировки В-лимфоцитов начинается в конце эмбрионального и начальных этапах постнатального периодов, идет в два этапа: антигеннезависимый и антигензависимый. На первом этапе образуются различные по антигенной специфичности клоны клеток, каждый из которых детерминирован к иммунному ответу на строго определенный, специфический для данного клона В-лимфоцитов антиген. Сначала в эмбриональной печени, а затем в костном мозге (центральный орган дифференцировки В-лимфоцитов) из единого предшественника В-клеток под влиянием костномозгового гормоноподобного пептида происходит образо-

вание В-лимфоцитов: предшественники В-клеток → Пре-В-клетка → Во-клетка → B_1-клетка → $B_м$-клетка → B_G-клетка. Пре-В-лимфоциты и Во-лимфоциты еще не способны к иммунному ответу, B_1-лимфоциты уже заселяют В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы и способны отвечать пролиферацией на поликлональные митогены, способны к иммунному ответу, но только на тимуснезависимые антигены с образованием сывороточных IgM. В периферических органах B_1-лимфоциты подвергаются дальнейшей дифференцировке в $B_м$-лимфоциты, способные на иммунный ответ как на тимуснезависимые, так и тимусзависимые антигены с образованием IgM. Дифференцировка $B_м$-клеток в B_G клетки обеспечивает способность В-лимфоцитов отвечать на все виды антигенов с образованием IgG. Каждый этап дифференцировки проявляется появлением на поверхности В-клеток мембранных иммуноглобулинов, сначала IgM, затем IgG и IgA с приобретением клетками способности к синтезу соответствующего класса сывороточных иммуноглобулинов. Эти мембранные иммуноглобулины играют роль антигенраспознающих рецепторов.

На завершающей стадии дифференцировки В-лимфоцит на своей мембране несет антигены, рецепторы и маркеры. Благодаря наличию соответствующих рецепторов (С-рецепторы) только В-клетки из всей популяции лимфоцитов способны связывать компоненты комплемента С4, С5 (неактивные) и С3b, С4b (активные). Наличие рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов определяет способность связывать их молекулы. Экспериментально установлено, что В-лимфоциты имеют рецепторы к эритроцитам мышей, что легло в основу выявления В-лимфоцитов в реакции розеткообразования с эритроцитами мышей. На В-клетках выявлены рецепторы для бактериальных липополисахаридов, вируса Эпштейна – Барр и ряда растительных митогенов. На поверхности этих клеток имеются антигены гистосовместимости I (HLA -A, HLA-B, HLA-C) и II (HLA-D, HLA-DR) классов.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов является вторым этапом их развития. Этот этап дифференцировки характерен только для тех клонов В-лимфоцитов, которые имеют антигенраспознающие рецепторы, специфичные (комплементарные) для данного вида антигена, его детерминант. Этот этап дифференцировки осуществляется при участии макрофагов (А-клетки) и Т-лимфоцитов. В результате дифференцировки В-лимфоцит трансформируется в активно пролиферирующие бласты (реакция бластной трансформации лимфоцитов — РБТЛ), на завершающем этапе превращаясь в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины (антитела). Первоначально происходит синтез грубодисперсных менее специфичных IgM, а на конечной фазе иммунного ответа — высокоспецифичных мелкодисперсных IgG (рис. 12).

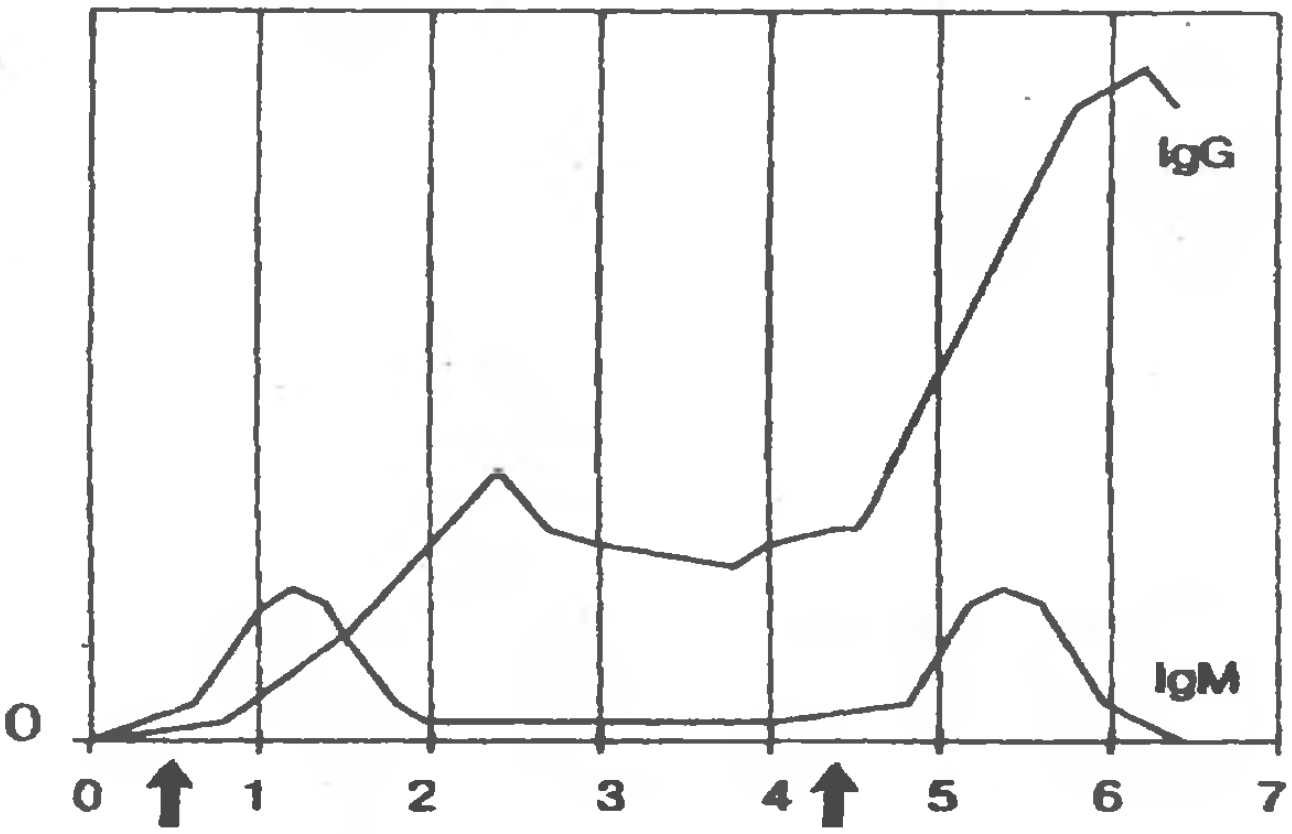


Рис. 12. Динамика синтеза IgM и IgG при первичном и вторичном иммунном ответе на антиген [Пухальский А. Л., 1998]. По оси абсцисс – время (дни) после первичной иммунизации. Стрелки – моменты введения антигена

Формирование клеток В-линии происходит в фетальной печени, пока костный мозг не становится главным гемопоэтическим органом. Клетки-предшественники взаимодействуют со стромальными клетками и дают начало быстро делящейся популяции пре-В-клеток. В них происходит реаранжировка сегментов генов и продукция цитоплазматической тяжелой m-цепи. Эти пре-В-клетки не имеют иммуноглобулиновых рецепторов на своей поверхности до экспрессии m-цепей вместе с комплексом легкой цепи. Пре-В-клетки могут впоследствии проходить продуктивную реаранжировку генов легких цепей, чтобы стать В-клетками, несущими IgM. Незрелые, несущие мембранный иммуноглобулин (mIg) В-лимфоциты, специфически коммитированные по отношению к антителам, которые их потомки — плазматические клетки — будут синтезировать и секретировать, легко становятся иммунологически толерантными или погибают после контакта с антигеном. После выхода из костного мозга В-клетки приобретают mIgD и могут отвечать на контакт с комплементарным белковым антигеном и $CD4^+$-Т-хелперами трансформацией в плазматические клетки.

В герминальном центре В-клетки взаимодействуют с антигеном, презентированном на фолликулярных дендритных клетках и с Т-хелперами, чтобы пролиферировать и приобрести соматическое разнообразие посредством мутаций генов иммуноглобулинов и переключения класса. Таким образом, в герминальном центре происходит селекция В-лимфоцитов, дающих начало зрелым плазматическим клеткам, которые синтезируют высокоаффинные антитела различных изотипов (IgM, IgG, IgA или IgE) или превращаются в рециркулирующие В-лимфоциты памяти. Молекулы клеточного взаимодействия в этом процессе представлены CD40 на В-клетках и дендритных клетках, и CD40-лигандом на активированных Т-клетках. Ко-стимулирующий эффект оказывает взаимодействие CD80-молекул, экспрессированных на активированных В-клетках, с CD28 и CTLA на Т-клетках.

Различные цитокины (ИЛ-2, 4, 6, 10, 14 и т. д.) и комплементарные им рецепторы на поверхности клеток также являются важными элементами в специфическом иммунном ответе. Этот ответ включает заложенные генетически взаимодействия между антиген-презентирующими клетками и Т-клеточными субпопуляциями в процессе реализации клеточно-опосредованного иммунного ответа, и между $CD4^+$ Т-клетками и В-клетками при реализации гуморального ответа. Т-клетки могут развиваться по двум основным функциональным направлениям в зависимости от того, какие цитокины они продуцируют. Т-хелперы 1 типа продуцируют преимущественно ИЛ-2 и интерферон g, в то время как Т-хелперы 2 типа продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Цитокины могут определять направление развития Т-клеток.

В-лимфоциты отвечают на антигенное раздражение при адекватной иммунной реакции синтезом антител, связывающих эти антигены, конечной фазой этой реакции является лизис микробов. Но В-лимфоциты также участвуют в аллергических реакциях II (цитотоксические) и III (аллергические реакции Артюса) типов и аутоаллергии.

Нулевые клетки (0-клетки, ни В-, ни Т-лимфоциты) составляют 5–10% лейкоцитов периферической крови. Их число увеличивается при ряде заболеваний (например, при ревматоидном артрите). Среди нулевых клеток по функциональным характеристикам выделяют естественные киллеры **(NK-клетки)**, эффекторы антителозависимой клеточной цитотоксичности **(К-клетки)**. Помимо этого к нулевым клеткам относятся лимфоциты с пониженной функциональной активностью, незрелые или стареющие, дефектные, например, временно лишенные рецепторов клетки или Т- и В- лимфоциты с блокированными рецепторами. Поскольку в периферической крови уровень Т-лимфоцитов намного превышает уровень В-лимфоцитов, то количество 0-клеток определяется Т-лимфоцитами.

Повышение количества нулевых клеток чаще обусловлено усиленным выходом из крови в очаг воспаления и лимфоидную ткань Т- и В-лимфоцитов, так как в очаг воспаления уходят наиболее функционально активные лимфоциты, а менее активные остаются в кровотоке, что и увеличивает их удельный вес. Кроме того, поступление в кровь в высоких дозах чужеродного антигена и токсинов подавляет функциональную активность лимфоцитов, поэтому в крови увеличивается число нулевых клеток. Чаще это наблюдается при тяжелых инфекционных заболеваниях, протекающих с выраженным токсикозом.

Увеличивается число нулевых клеток при усиленном выбросе из костного мозга юных форм Т- и В-лимфоцитов, значительная часть которых — с недостаточно высоким уровнем рецепторов. Подобная ситуация наблюдается при сепсисе, перитоните и других тяжелых истощающих заболеваниях.

Повышение уровня нулевых клеток обычно является свидетельством снижения количества Т-лимфоцитов. При лимфопролиферативных заболеваниях увеличение уровня нулевых клеток — прогностически неблагоприятный показатель утяжеления процесса.

Среди нулевых клеток К-клетки и NK-клетки осуществляют главнейшую функцию иммунной системы — сохранение генетического гомеостаза организма путем киллинга всех клеток, несущих генетическую чужеродность: мутанты (в основном опухолевые клетки), клетки, зараженные вирусом, или клетки трансплантата.

К-клетки оказывают только специфическое цитотоксическое действие, т. е. киллинг против тех клеток, которые несут те же антигенные свойства. Свою специфичность К-клетки приобретают после антигензависимой дифференцировки и цитотоксически действуют на клетки-мишени, покрытые антителами (IgG). Антитела выполняют роль мостика между клеткой-мишенью и К-клеткой.

NK-клетки оказывают цитотоксическое действие при первичном контакте с клеткой, генетически чужеродной организ-

му. Они составляют 4–6 % всех лимфоцитов. В гранулах цитоплазмы NK-клеток содержится пептид — цитотоксический фактор натуральных киллеров (перфорин). NK-клетки образуются из пре-Т-лимфоцитов в костном мозге. Помимо прямого цитотоксического действия на соматические клетки организма с чужеродной генетической характеристикой NK-клетки секретируют интерлейкины 1 и 2, интерферон, ростовые факторы для В-лимфоцитов.

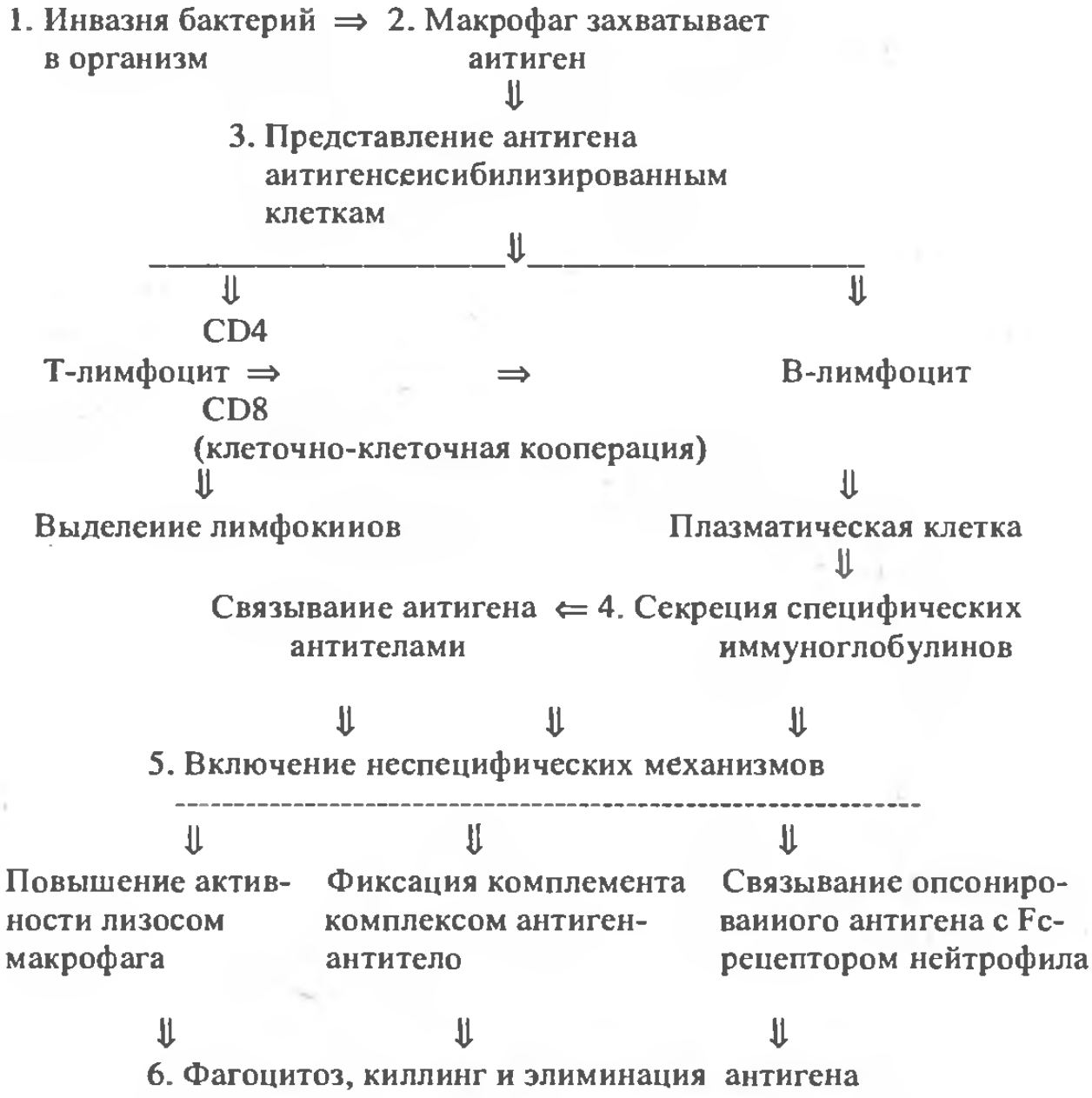


Рис. 13. Взаимосвязь специфических и неспецифических иммунных механизмов.

В отличие от Т-хелперов, распознающих клетки-мишени в совокупности с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса (DR), Т-киллеры распознают клетки-мишени в комплексе с антигенами А, В, С, т. е. HLA I класса.

В организме человека функция специфических и неспецифических иммунных механизмов взаимосвязана (рис.13). Под влиянием антигена Т- и В-лимфоциты усиливают неспецифические эффекторные механизмы, направленные на удаление антигена: комплементзависимый лизис и фагоцитоз антигена нейтрофилами и макрофагами.

Фибробласты и эпителиальные клетки являются микроокружением лимфоидных органов, участвуют в локализации микроорганизмов и воспалительных процессов (образование гранулем), вырабатывают фибробластный интерферон.

Маркеры иммунокомпетентных клеток. Методом клональных антител дифференцируют иммунокомпетентные клетки по качественному составу антигенов на мембранах этих клеток. На Т- и В-лимфоцитах, а также на других иммунокомпетентных клетках выделен ряд так называемых дифференцировочных антигенов (CD-маркеры). Так CD4-антиген описан в 1979–1981 гг. как дифференцировочный антиген, экспрессированный на мембране определенных субпопуляций Т-лимфоцитов, выполняющих функции хелперов и индукторов. CD4 отсутствует на Т-клетках-супрессорах и киллерах. CD4-антиген идентифицирован по связыванию с определенными моноклональными антителами. Эти антитела выделены в составе панели моноклональных антител мыши, полученной при иммунизации суммарным пулом Т-лимфоцитов периферической крови человека. CD4-антиген является определяющим как реагент Т-хелперов и индукторов (Т4-лимфоциты), а их количественный показатель в крови — характеристикой иммунного статуса, так как количество Т4-лимфоцитов строго коррелирует с иммунным ответом на всевозможные чужеродные антигены.

Сегодня известно, что CD4-антигены экспрессированы не только на Т-лимфоцитах-хелперах/индукторах, но и ряде

других клеток: дендритных лимфоцитах, моноцитах, некоторых линиях В-лимфоцитов, а также ряде клеток неиммунной системы (эозинофилы, мегакариоциты, нейроны, ворсинки хорионтрофобласта плаценты, сперматозоиды).

Дифференцировочные антигены выделены на всех субпопуляциях лимфоцитов. На мембране ***В-лимфоцитов*** имеется четыре В-клеточных антигена (CD19, CD24, CD20, CD37) и ряд стадийспецифических маркеров, т. е. появляющихся на определенной стадии развития В-лимфоцита (CD9, CD10, CD 21, CD22, CD23).

CD19 (гликопротеид 95, gp95) — антиген, самый ранний маркер, позволяющий выделять в группе лимфоцитов В-клеточный ряд. CD19 появляется раньше CD10 (маркер пре-В-лимфоцитов). Но плотность CD19 на мембране лимфоцитов ниже плотности других маркеров В-лимфоцитов.

CD24 (gp45,55,65) моноклональными антителами выявляются на всех зрелых В-лимфоцитах и их предшественниках. Но этот антиген помимо В-лимфоцитов несут также гранулоциты. Функция антигена неизвестна.

CD20 (gp35) — антиген, специфичный для В-лимфоцитов, появляется на них после CD19 и CD10.

CD37 (gp40–45) — антиген на мембране всех периферических В-лимфоцитов, появляется после CD19, CD10, CD 37. Имеется также на моноцитах, гранулоцитах и Т-лимфоцитах.

К стадиеспецифическим маркерам В-лимфоцитов относятся 8 антигенов.

CD9 (gp24) имеется только на ранних стадиях созревания В-лимфоцитов, на зрелых клетках он отсутствует.

CD10 (gp100) выявляется на пре-В-лимфоцитах, однако имеется и на гранулоцитах и некоторых линиях Т-лимфоцитов.

CD21 (gp140) представлен на В-лимфоцитах в лимфоидных органах и слабее — на В-лимфоцитах периферической крови. Характерен для относительно зрелых В-клеток, так как начинает экспрессироваться на мембране клеток после

CD10. В-лимфоциты лимфатических узлов с маркерами CD21 расположены преимущественно в маргинальной зоне лимфатических узлов и реже — в кортикальной. CD21 служит рецептором для 3d компонента комплемента и вируса Эпштейна – Барр пре-В-лимфоцитов. Выполняет функции, идентичные CD3 на Т-лимфоцитах.

CD23 (gp 45) характерен для В-лимфоцитов лимфоидных органов. Выявляется также на ретикулярных дендроцитах. Очевидно, выполняет роль специфического антигена активированных В-лимфоцитов, так как выступает в роли низкоаффинного рецептора IgE и рецептора низкомолекулярного ростового фактора В-лимфоцитов.

CD39 (протеид 80 р80) выявляется на В-лимфоцитах маргинальной и кортикальной зоны лимфоидных органов, а также на моноцитах и эпителиальных клетках.

CDw40 (р50) обнаруживается на всех периферических В-лимфоцитах, а в лимфоидных органах на В-клетках кортикальной и маргинальной зон.

CD 38 (gp45) широко представлен на В-лимфоцитах, особенно высока плотность на В-бластах.

Т-лимфоциты имеют также ряд дифференцировочных антигенов. К pan-клеточным маркерам общих Т-клеток относятся CD2, 3, 5, 6 и 7.

CD2 (gp50) идентичен «рецептору эритроцитов барана» Т-лимфоцитов человека, выявляется на всех зрелых Т-клетках и на большинстве тромбоцитов и части моноцитов. Функциональное значение не выяснено, лишь установлено, что он принимает участие в неспецифической активации Т-клеток.

CD3 представлен трехмолекулярным комплексом, образующим на мембране клетки комплекс с антигенспецифическим рецептором (альфа- и бета-цепи). Следовательно, CD3-антиген представляет собой комплекс белковых молекул. Характеризует общий уровень Т-лимфоцитов периферической крови.

CD5 (gp 67) выявляются на всех зрелых Т-лимфоцитах, появляется на клетках в большом количестве в тимусе на поздних стадиях дифференцировки. Однако диагностическую значимость маркера снижает его наличие у 3% В-лимфоцитов периферической крови и на В-лимфоцитах больных хроническим В-клеточным типом лимфолейкоза.

CD6 (gp120) представлен на мембране зрелых Т-лимфоцитов, на небольшой части В-лимфоцитов и на В-клетках большинства больных хроническим В-клеточным хроническим лимфолейкозом.

CD7 (gp40) выявляется на 85% зрелых Т-клеток, на всех тимоцитах, появляется рано, уже на стадии пре-тимоцитов. Наиболее эффективен для диагностики острых Т-клеточных лейкозов. Помимо этих pan-Т-клеточных маркеров для определения стадий онтогенеза в качестве дифференцировочных используются CD 1-маркеры (CD1a, CD1b, CD1c).

Для определения субпопуляций Т-лимфоцитов используют маркеры: CD4, CD8 и другие.

CD4 (gp 55) относится к стабильным маркерам выявления Т-лимфоцитов с функцией хелперов и индукторов (Т4+ лимфоциты). Около $^2/_3$ Т-лимфоцитов периферической крови имеют CD4, причем лишь 5% Т-клеток имеют одновременно CD4 и CD8). Именно молекула CD4 связывает оболочечный белок ВИЧ, что и приводит к проникновению вируса внутрь Т-хелпера.

CD8 (gp 32–33) экспрессируются на $^1/_3$ периферических Т-лимфоцитов, Т8+ лимфоциты относятся к цитотоксической и супрессорной субпопуляции Т-клеток.

CD45R (gp 190) выявляется на различных популяциях лимфоцитов, в том числе у 50% Т-клеток, а также на В-лимфоцитах и моноцитах. Т-клетки с маркерами одновременно CD4 и CD45R относятся к популяции индукторов/супрессоров.

CD29 (p 135) выявляется у половины Т-клеток периферической крови, включающих популяцию лимфоцитов

хелперной функции. Антиген обнаруживается также на В-лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах и тромбоцитах. В диагностике используется лишь в комплексе с CD4 в качестве двойной метки выявления Т-хелперов.

CD27 присутствует на 70 % периферических Т-лимфоцитов, но также выявляется в цитоплазме плазматических клеток.

CD28 (р 44) выявляется на мембране половины периферических Т-лимфоцитов и 20% тимоцитов, имеющих цитотоксическую функцию.

CD38 (gp 45) относится к маркерам В-лимфоцитов, выявляется в цитоплазме плазматических клеток, на мембранах у 15% периферических Т-лимфоцитов и 70% тимоцитов.

CD25 (gp 55) выявляется на активированных Т-лимфоцитах, реже на активированных В-лимфоцитах, обработанных гамма-интерфероном. С мембран В-лимфоцитов может поступать в сыворотку крови.

CD26 (gp 120–200) имеется на активированных Т- и В-лимфоцитах, на клетках лимфомы Ходжкина.

С учетом клеточных маркеров модель созревания Т-лимфоцитов представлена на рис. 13. При этом во вторичных лимфоидных органах образование Т-хелперов и Т-супрессоров идет по пути: лимфобласт → большой лимфоцит → средний лимфоцит →малый лимфоцит. Малые лимфоциты составляют 80% популяции и живут 1 сутки, большие – 20% и относятся к долгоживущим.

Раньше для количественного определения иммунокомпетентных клеток в качестве индикаторов использовали тест розеткообразования, в том числе с эритроцитами барана (Е-РОК) для выявления Т-лимфоцитов и мышей (М-РОК) для выявления В-лимфоцитов. Использовался также тест розеткообразования с эритроцитами, нагруженными иммуноглобулинами различных классов (ЕА, т. е. эритроциты + антитела) для обнаружения рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов соответствующего класса. Применялся и метод для обнаружения клеток, несущих на своей поверх-

ности рецепторы к компонентам комплемента (ЕАС — т. е. эритроцит + антитело + комплемент). Нагрузочный тест Е-розеткообразования с теофиллином ставился для оценки субпопуляции лимфоцитов, обладающих хелперной (теофиллин-резистентные Т-клетки) и супрессорной (теофиллин-чувствительные Т-клетки) активностью.

В настоящее время количественное определение иммунокомпетентных клеток проводится путем выявления моноклональными антителами дифференцировочных антигенов, находящихся на поверхности этих клеток. Например, антиген CD4, характерный для Т-клеток с хелперным фенотипом.

Уровень иммунокомпетентных клеток подвержен определенным возрастным изменениям (табл. 6).

Таблица 6

Абсолютные показатели иммунокомпетентных клеток
(абс. $\times 10^9$ / л)

Клетки	Возрастные группы	
	1–6 лет	**7–14 лет**
Лейкоциты, абс.	6,8–10 (7.8)	4,7–7,3 (6,0)
Лимфоциты, абс.	2,9–5,1(3,6)	2,0–2,7 (2,4)
CD3+	1.8–3,0 (2,5)	1.4–2,0 (1,8)
CD4+	1,0–1,8 (1,6)	0,7–1,1 (0,8)
CD8+	0,8–1,5 (0,9)	0,6–0,9 (0,8)
CD4/CD8	1,0–1,4 (1,3)	1,1–1,4 (1,3)
CD20+(B-клетки)	0,7–1.3 (0,9)	0,3–0,5 (0,4)
CD16+(NK-клетки)	0,2–0,6 (0,4)	0,2–0,3 (0,3)

1.3. Молекулы иммунной системы

Молекулы иммунной системы представлены антигенами, рецепторами, белками системы комплемента, иммуноглобулинами и цитокинами.

Антигены иммунной системы — химические вещества, свободные или встроенные в мембрану клетки, способные индуцировать иммунный ответ. Мембранные антигены делятся на *дифференцировочные* (CD-антигены), *HLA* (human leukocyte antigen), относятся к главному комплексу гистосовместимости (ГКГС или *MHC* — main histocompartibility complex), *детерминантные*.

В целом антигены классифицируются на токсины, изоантигены, гетерофильные антигены, домашние (доступные) антигены, гаптены, иммуногены, скрытые антигены, адъюванты.

Группу токсинов представляют токсические продукты, выделяемые бактериями. В практической деятельности применяют ослабленные и химическим путем превращенные в анатоксины, в результате токсины теряют токсичность, но сохраняют антигенные свойства токсина, из которого получены. Для этих целей используют бактерии, имеющие экзотоксины, наиболее известны анатоксины, приготовленные из бацилл дифтерии и столбняка.

Изоантигены А и В являются мукополисахаридными антигенами — единственная система аллоантигенов, против которых постоянно имеются натуральные антитела (агглютинины). По антителам к А- и В-изоантигенам определяются четыре основные группы крови.

Гетерофильные антигены (антигены Форссмана) присутствуют на тканевых клетках многих видов животных, в частности лошади, овцы и мыши, но отсутствуют у человека и кролика. Лошадиная сыворотка содержит антиген, подобный

изоантигену А, поэтому при инъекции лошадиной сыворотки человеку с группой крови 0 резко повышаются титры антител против А.

Домашние антигены – это аутоантигены, в норме они не имеют доступ к иммунной системе, в силу чего организм в норме толерантен к ним.

К гаптенам относятся вещества, специфически реагирующие с антителами, но не индуцирующие их образования, если они не комплексованы с молекулой носителя, например белка. С гаптенами связаны аллергические реакции на лекарства. Большинство гаптенов представляет собой малые молекулы (молекулярная массы менее 1000).

Иммуногены — корпускулярные антигены (бактерии, вирусы) являются более сильными иммуногенами, чем растворимые антигены. Большинство иммуногенов имеет молекулярную массу 100 000 и выше.

К скрытым антигенам относится сперма, которая в определенных условиях может действовать как чужеродный антиген и вызвать образование антител, реагирующих на сперму. В частности, сперма как антиген действует на иммунную систему после повреждения яичек или после изменений, вызванных таким вирусом, как вирус паротита. В основе болезни Хашимото лежит образование антител, реагирующих против какого-либо из компонентов щитовидной железы.

Адъювантами называются неспецифические вещества, которые при введении одновременно с антигенами усиливают иммунный ответ на антиген. Широкое применение нашел полный адъювант Фрейнда — эмульсия воды в масле, причем в масляной фазе суспендированы убитые высушенные микобактерии туберкулеза. Адъювант Фрейнда широко используется для того, чтобы усилить антигенную активность.

Антигены разделяются также на ряд категорий: внешний: антиген, который не является компонентом клетки; внутренний: антиген, который является компонентом клетки; скрытый: аутоантиген, который не проникает к иммунокомпетентным клеткам.

На мембране клеток расположены **рецепторы**, они являются анализаторами внешней среды. На поверхности каждой клетки 10^2-10^5 рецепторов, обеспечивающих поступление в клетку цитокинов, гормонов.

Полноценный антиген состоит из двух частей:

а) носитель (стабилизирующая часть), составляет 97–99% молекулы антигена; как правило, это макромолекулы, инертные корпускулярные частицы;

б) детерминантиая группа (эпитоп) — олигосахариды или олигопептиды, располагающиеся на поверхности молекулы. На одном носителе может быть несколько эпитопов, в связи с этим вводят понятие *эпитопная плотность.* Детерминантная группа определяет специфичность антигена. Таким образом, антигенные детерминанты (эпитопы) — это те участки антигенной молекулы, которые индуцируют антигенный ответ и которые в свою очередь реагируют с антителами и сенсибилизированными лимфоцитами.

Антигены специфически взаимодействуют с различными молекулами и клетками. Если антиген обладает обоими указанными свойствами, то его называют полноценным, если реализовано только второе свойство, то его называют неполноценным (гаптеном). Последний может быть фиксирован на специальные носители — *адъюванты.* Адъюванты создают депо антигенов, укрупняют молекулу, активируют лимфоидную ткань.

Антигены подразделяются:

а) по чужеродности: на гетеро- или ксероантигены — не принадлежащие к особям данного вида; гомо- или аллоантигены — принадлежащие к особям данного вида, аутоантигены — собственные антигены, собственные клетки с иммунной активностью;

б) по типу вызываемого иммунного ответа: иммуногены, аллергены, толерогены, трансплантационные антигены;

в) по связи с вилочковой железой: Т-зависимые, Т-независимые.

г) по локализации в микроорганизме: О-антигены — липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки, термостабильные, высокоактивные, многообразны у разных микроорганизмов и даже у одного и того же; Н-антиген — жгутиковый белок, термолабильный, достаточно активный, также разнообразен; К-антигены — капсульные гликопротеиды, иммуногенность зависит от химической природы; фимбриальные антигены; протоплазматические антигены; экзоаллергены;

д) по специфичности для микроорганизма-носителя: видовые — у всех особей вида; типовые — вариантные; групповые — общие для микроорганизмов разных видов и родов; стадийные — появляются на определенных стадиях развития; штаммоспецифичные.

Функцию антигена характеризует антигенная детерминанта — трехмерная конфигурация антигенной молекулы, соединяющейся со специфическим антителом. На антигенной модели выделяют антигенные структуры, выступающие на поверхности молекулы — эпитопы. Число антигенных детерминант на антигенную молекулу означает валентность данного антигена. Продуцируемые в ответ на специфический антиген антитела имеют на поверхности выемки или углубления, соответствующие выступам антигена. Для объяснения образование комплексов антиген — антитело выдвинута гипотеза «модели ключа», вставленного в замок.

Часть антигенной детерминанты, которая имеет решающее значение для придания иммуногенности детерминанте и обеспечивающая наибольшую энергию связывания при взаимодействии с антителами получила название иммунодоминантная группа.

При некоторых системах необходимо, чтобы иммунодоминантная группа занимала терминальное положение в молекуле, тогда как в других системах, видимо, несущественно, погружена ли иммунодоминантная группа или занимает терминальную позицию в первичной структуре иммуногена. Иммунодоминантные группы принимают определяющее учас-

тие в образовании специфической третичной структуры антигенной молекулы.

При иммунном ответе возможны несколько вариантов взаимодействия антигена. Он может соединиться с рецептором на поверхности макрофага и оставаться в этом положении до высвобождения для переноса к антительному рецептору на поверхности лимфоцита. Антиген может проникать внутрь макрофага путем пиноцитоза и быть элиминирован там или же он может быть перенесен вместе с РНК макрофага на антительный рецептор на поверхности лимфоцита. Антиген может реагировать с антителом на дендритном отростке макрофага и затем войти в контакт с лимфоцитом. Антиген может обойти макрофаг и взаимодействовать прямо с антительным рецептором на поверхности лимфоцита или может проникнуть в клетку.

При действии антигена возможны специфические реакции:

а) лимфоцит может трансформироваться в иммунобласт — плазматическую клетку, что приводит к образованию гуморальных антител;

б) лимфоцит может превратиться в клетку памяти, способную позднее распознать переработанный антиген, который ее сенсибилизировал;

в) активированный антигеном лимфоцит может приобрести способность лимфоцита-киллера;

г) лимфоцит в присутствии избытка антигена может стать толерантной клеткой, так как все его антителъные рецепторы будут заняты антигеном и из-за этого он больше не сможет реагировать на антиген.

В характеристике антигена важная роль принадлежит его иммуногенности. Чем более чужеродным является по своей химической природе и структуре антиген для иммунизируемого организма, тем выше его иммуногенность. Правда, чужеродность не всегда достаточна для антигенной активности, так как часто встречаются общие антигены у неродственных организмов. Но и чужеродность не всегда нужна для анти-

генной активности, так как при некоторых функциональных расстройствах собственные белки, некоторые высокомолекулярные полисахариды организма могут стать антигенами, антигенные свойства могут приобрести полисахариды с меньшей молекулярной массой, липиды и нуклеиновые кислоты становятся антигенами при соединении с соответствующими носителями.

Антигенность, т. е. способность антигена индуцировать синтез антител зависит от его формы, дозировки и пути проникновения в организм. Антигенность может быть изменена, если антиген будет смешан с адъювантом. При внутривенном введении антиген может парализовать лимфоциты вместо того, чтобы вызвать образование антител. Поэтому интервал между первичным и вторичным введением должен быть не слишком коротким, как правило, свыше 10 дней, чтобы получить максимальный ответ, при последующих инъекциях интервал необходимо еще увеличивать.

Иммуноглобулины. По своему составу иммуноглобулины (Ig) представляют собой белки гамма-глобулиновой структуры (рис.14), среди которых различают пять фракций: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE (табл. 7, 8, 9).

Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух параллельных цепочек: 2H (две «тяжелые» цепочки) и 2L (две «легкие» цепочки). Существует 5 типов тяжелых цепей — они клоноспецифичны и обозначаются буквами греческого алфавита — δ, μ, α, δ, ε, и 2 типа легких цепей — κ и λ . В одной молекуле иммуноглобулина никогда не может быть два одинаковых типа цепей.

В структуре иммуноглобулина можно выделить: константные области (SH и SL), в них постоянная последовательность аминокислот; вариабельные части; гипервариабельные участки; шарнирные области — необходимы для изменения конформации, в них есть участки связывания белков системы комплемента (рис. 15).

При обработке молекулы иммуноглобулина папаином он распадается на два фрагмента — Fab (Fragment antigen-binding)

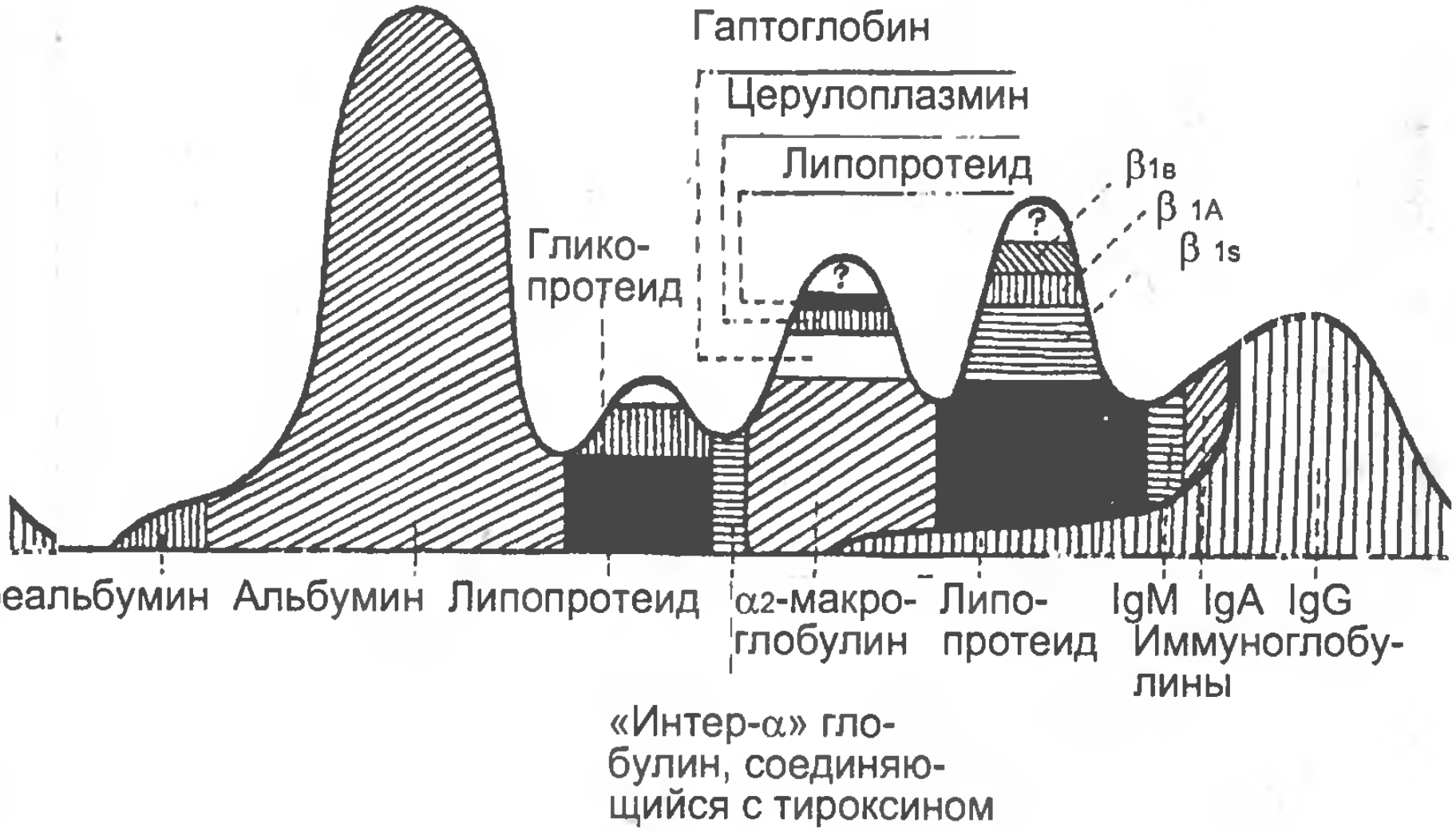


Рис. 14. Фракции белков сыворотки крови, выявленные с помощью электрофореза на бумаге

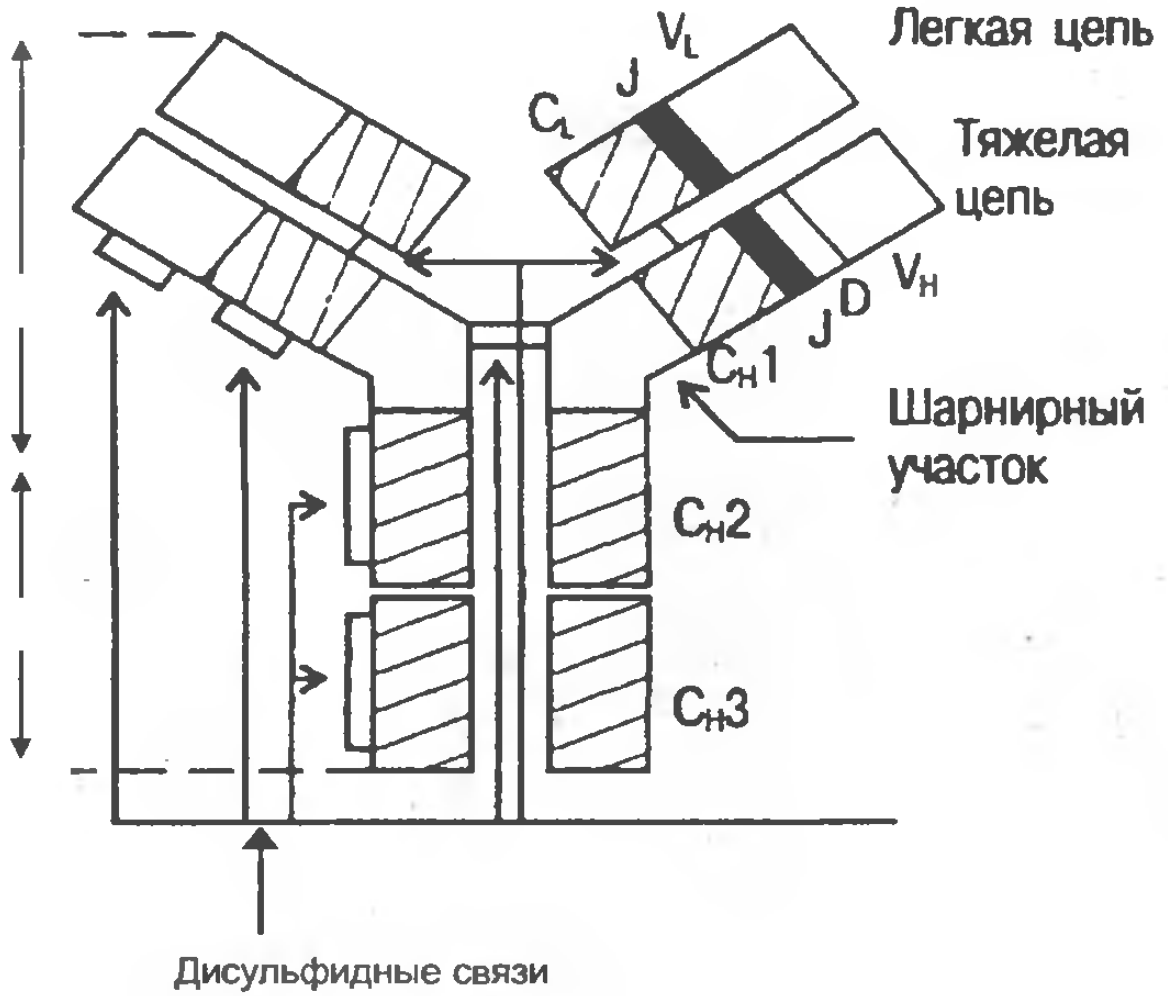


Рис. 15. Топология и функциональная архитектоника молекулы IgG [Пухальский А. Л., 1998]

и Fc. С-концевой участок Н-цепей служит для прикрепления к клеточному Fc-рецептору. Fc-фрагмент способен активировать систему комплемента, обеспечивает способность иммуноглобулина G проходить через биомембрану (проходит через фетоплацентарный барьер), определяет цитофильность, оказывает опсонизирующее действие на объекты фагоцитоза. Любой иммуноглобулин имеет как минимум 2 активных центра, а если молекулы объединены в полимер — и более. Иммуноглобулины разделяют на классы, а те, в свою очередь, на подклассы. Класс иммуноглобулина соответствует типу тяжелой цепи, — следовательно, существует 5 классов иммуноглобулинов: G (g), M (m), A (a), D (d), E (e).

Таблица 7

Классы и субклассы иммуноглобулинов

Классы	Суб-классы	Время полужизни	Краткая характеристика
G	G1, 2, 3, 4	18–23 дня	Около 80% всех Ig, обладает высоким противовоспалительным действием, тормозит синтез IgM, проходит через фетоплацентарный барьер
M	M1, 2, 3	5–6,5 дней	Около 6% всех Ig, пентамер, обладает высокой биологической активностью, появляется во время первичной иммунной реакции
A	A1, 2	5 дней	Около 13% всех Ig, существует в двух формах — сывороточный (мономер) и секреторный (димер); секреторные (SIgA) защищают слизистые, синтез идет в подслизистой, при выходе на поверхность слизистой к димеру присоединяется «секреторный» компонент, защищающий от протеаз
D	—	2,8 дня	1% от общего уровня, обнаруживается на поверхности В-лимфоцитов, роль не ясна
E	—	2,4 дня	0,01% от общего уровня, мономер, обладает высокой цитофильностью к базофилам и тучным клеткам, вызывает немедленную гиперсенсибилизацию анафилактического типа

Многообразие биологических функций иммуноглобулинов определяется Fab- и Fc-фрагментами. С Fab-фрагментом связано понятие *авидности* (лат. — жадность) антител. С этим свойством связано такое качество, как аффинность — прочность комплекса АГ + АТ, зависит от «валентности» антител и расположения активных центров. Аффинность —

сила связывания активного центра антитела с детерминантой антигена. Она определяется их соответствием друг другу. Соответствие создает условия действия сил на малых расстояниях.

Антигенные свойства иммуноглобулинов определяются различными антигенными детерминантами, расположенными в белковой части молекулы. Дифференциация иммуноглобулинов на классы и подклассы зависит от различия детерминантных групп в участках тяжелых цепей, такие терминанты называют *изотипическими*, а иммуноглобулины одного класса — *изотипы*. Важное значение имеет явление *аллотипии*, заключающееся в том, что иммуноглобулины у разных индивидуумов могут различаться по антигенной специфичности из-за генетически детерминированных особенностей строения первичной структуры полипептидных цепей молекул иммуноглобулинов. Явление *идиотипии* выражается в наличии в молекулах иммуноглобулинов определенных антигенспецифичных последовательностей. Так, иммуноглобулины различных классов могут относиться к одному идиотипу.

Согласно клонально-селективной теории Ф.Бернета в организме человека популяция В-лимфоцитов неоднородна, она клонирована, причем каждый клон (группа иммунокомпетентных клеток) специфичен только к одному антигену, их отличает специфический, генетически детерминированный рецептор к антигену. Антиген избирательно вступает в контакт с поверхностным рецептором клеток клона, обусловливающий пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Процесс протекает фазово. В первой, латентной фазе, длящейся до 4 сут с момента внедрения антигена, происходит фагоцитоз антигена, его переработка в макрофагах и представление Т- и В-лимфоцитам. во второй фазе идет синтез иммуноглобулинов с логарифмическим увеличением их титра: удвоение через каждые 2–4 ч. К 10–14-м суткам титр антител достигает максимального уровня и наступает 3-й этап — стабилизация синтеза иммуноглобулинов, ибо устанавливается равновесие между

продукцией антител и их связыванием в иммунные комплексы с последующей элиминацией из организма. Наконец, на 4-м этапе идет снижение уровня синтеза иммуноглобулинов.

По своей природе иммуноглобулины — это белки гамма-глобулиновой фракции, при обработке папаином распадающиеся на три фрагмента: два идентичных Fab-фрагмента (от англ. — фрагмент антигенсвязывающий) и третий — Fc-фрагмент (от англ. — фрагмент кристаллизующийся). При обработке меркаптоэтанолом иммуноглобулин распадается на четыре полипептидные цепи — две идентичные пары, две длинные цепи с молекулярной массой 50 000 Д, обозначены, как H-цепи (от англ. — тяжелые) и две короткие с мол. массой 25 000 Д получили название L-цепей (от англ. — легкий). Существует 5 подклассов тяжелых цепей, обозначенных буквами m, g, a, e, d, a соответственно этому иммуноглобулины получили обозначение M, G, A, E, D. Изучение аминокислотных последовательностей тяжелых и легких цепей показало, что они состоят из вариабельной и константной частей, обозначенных как VL, CL, VH, CH-области. В V-областях иммуноглобулинов имеются гипервариабельные участки с высокой степенью изменчивости аминокислотного состава. Пространство между VH и VL представляет собой активный центр, место, где происходит связывание антигена антителом.

Возможно соединение антигенсвязывающими центрами антител различных антигенных детерминант, что определяет перекрестное реагирование и является основой механизма формирования аутоиммунных заболеваний.

В зависимости от строения константного участка g-цепи иммуноглобулины класса G делятся на четыре подкласса — IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (табл. 9). Как и все другие иммуноглобулины, IgG участвуют в образовании иммунных комплексов за счет активных центров Fab-фрагмента. Кроме того IgG3, IgG1, IgG2 (в порядке убывания активности) участвуют в активации системы комплемента, так как в Fc-фрагменте тяжелой цепи имеется область, связывающая C_{1g} компонент си-

стемы комплемента. Наконец, IgG могут оседать на микробных клетках, имеющих рецептор к Fc-фрагменту, чем усиливают фагоцитоз (опсонизация) или антителозависимую клеточную цитотоксичность.

Таблица 8

Характеристика иммуноглобулинов

Изотип	Молекулярная масса	Тяжелые цепи	Легкие цепи	Средний уровень у взрослого, г/л	Период полураспада (дни)	Активация комплемента	
						Классический путь	Альтернативный путь
IgG	15 000	γ1, γ2, γ3, γ4	k	12,5±3	23,0	IgG1, 2, 3 — да IgG4 — нет	IgG1, 2, 3 — да IgG4 — нет
IgM	190 000 (950 000)*	μ	-"-	1,25±0,5	5,1	да	нет
IgA	160 000 (385 000)**	α1 (α2)	-"-	2,1±0,5	5,8	нет	да

*Циркулируют как пентамерная молекула.
**Секреторные IgA.

Подклассы IgG — IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4 различаются по структуре тяжелых цепей и по функции (табл. 9). Нарушение распределения подклассов IgG имеет значение в патогенезе рецидивирующих инфекций, иммунодиффицитных состояний, аутоиммунных заболеваний. Определение подклассов IgG является обоснованием для специфической терапии, в частности для направленного использования антибиотиков.

Таблица 9

Функции подклассов IgG

IgG 1	Основной реактант при формировании антител проти полисахаридов оболочки вирусов и капсулы бактерий Активирует систему комплемента, Эффективно связывается с лимфоцитамн через Ре-рецептор Формирует аутоантитела
IgG 2	Отвечает за иммунный ответ на полисахаридные антигены пневмококков, стрептококков группы А и Haemophili influenzae
IgG 3	Антитела с высоким сродством к белковым антигенам Самые сильные активаторы комплемента Эффективно связываются с лимфоцитами через Ре-рецеп торы Формирует аутоантитела
IgG 4	Реакция на хроническую антигенную стимуляцию Иммунный ответ на аллергены даже после гипосенси билизации Блокирование IgE-зависимых реакций

Таблица 10

Заболевания, сопровождающиеся повышением концентрации IgG

Аллергия	IgG 4 (антитела появляются перед или одновременно с повышением IgE)
Астма	IgG 4
Атопическая экзема, дерматит	IgG 4
Кистозный фиброз при хронической инфекции Pseudomonas aeruginosa	IgG 2, IgG 3 (повышение IgG 3 имеет прогностическое значение)
Рассеянный склероз	IgG 1

Изменения концентрации подклассов IgG в сыворотке крови зависит от возраста, вида и длительности антигенной стимуляции.

У новорожденных уровень подклассов IgG примерно такой же, как у взрослых. Уровень всех подклассов снижается в течение первых 3–6 мес, затем постепенно повышается, достигая концентрации взрослых в 12–18 лет.

Дефицит подклассов IgG является прямым показанием к назначению антибиотиков на ранних стадиях инфекционного заболевания и даже профилактически при высоком риске инфекции.

Уровень подклассов IgG повышается при одних заболеваниях (табл. 10) и снижается при других (табл.11).

Характерной особенностью цитокинов является их полифункциональность, то есть один цитокин демонстрирует множество функций, направленных на различные ткани и клетки. В то же время, различные цитокины оказывают сходные эффекты на одни и те же клетки. Продуцентами цитокинов также являются разнообразные клетки, и на продукцию одних цитокинов влияют другие цитокины, формируя так называемую «цитокиновую сеть». Основными продуцентами цитокинов в иммунной системе являются Т-лимфоциты и моноциты.

Среди сывороточных иммуноглобулинов $^{3}/_{4}$ составляют Ig G, их уровень колеблется в норме от 7 до 22 г/л, составляя в среднем 12 г/л. IgM в сыворотке крови находятся в пентамерной форме, причем эти пять структурных молекул, располагаясь радиально, своими Fc-фрагментами направлены в центр круга, а Fab-фрагментами наружу. Наличие 5 центров пентамера обеспечивает иммуноглобулину свойства мощного активатора системы комплемента. В сыворотке крови уровень IgM колеблется в пределах 0,5–2 г/л. Уже на 2–3-й день с момента инфицирования они начинают интенсивно синтезироваться, на тимусзависимые антигены вырабатываются и IgM, и IgG, а на тимуснезависимые — только IgM. На долю IgA

приходится лишь 10% всех сывороточных иммуноглобулинов. Но большая часть IgA содержится не в сыворотке крови, а в экстраваскулярных секретах (в слюне, слезах, пищеварительных соках, секретах слизистой оболочки носа, молоке матери), они составляют фракцию секреторных IgA. В сыворотке крови в норме содержание IgA составляет 0,5–0,7 г/л.

Таблица 11

Заболевания, сопровождающиеся снижением концентрации подклассов IgG

Аутоиммунные (атопические) заболевания	
Бронхиальная астма у детей	IgG 2, IgG 3
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	IgG 2, IgG 4
Системная красная волчанка	IgG 3, IgG 4
Иммунодефициты	
Трансплантация костного мозга	IgG 2, IgG 4
Высокие дозы кортикостероидов	IgG 2, IgG 3
ВИЧ-инфекция	IgG 2, IgG 4
Дефицит IgA	IgG 2, IgG 4
Дефицит IgM	IgG 4
Облучение рентгеновскимн лучами, хнмиотерапия	IgG2
Инфекции	
Средний отит (пневмококковая инфекция)	IgG 2
Возвратные инфекции некапсулированными бактериями	IgG 2, IgG 4
Возвратные легочные инфекции, бронхоэктазы	IgG 2, IgG 3, IgG 4
Другие заболевания	
Алкогольный цирроз печени	IgG 2, IgG 4
Телеангиэктазия	IgG 2, IgG 4
Конечная стадия почечной недостаточности	IgGI
Нефротический синдром	IgG *1*

У здоровых людей IgE в сыворотке крови содержится в небольшом количестве. IgE обладает способностью фиксироваться на базофилах и тучных клетках, так как на этих клетках есть рецептор для иммуноглобулина. В результате этой фиксации происходит дегрануляция с высвобождением из клеток гистамина и гистаминоподобных веществ с развертыванием аллергии (как формы защиты при гельминтозах и как иммунопатологии при атопиях).

IgD в сыворотке крови определяется в незначительных количествах. Роль этого класса иммуноглобулинов до конца не выяснена.

Иммуноглобулины различных классов и подклассов называются изотипами, всего известны 9 изотипов: m ,g_1, g_2, g_3, g_4, a_1, a_2, e, d. Антитела, относящиеся к одному и тому же изотипу, но выработанные на различные антигены, называются идиотипами. Н. Ерне (1974) разработал теорию идиотипической сети, согласно которой в организме человека присутствуют не только клоны лимфоцитов, имеющие распознающие рецепторы к антигенам, но и клоны, имеющие рецепторы к антигенраспознающим рецепторам. Поэтому иммунная система функционирует как развитая устойчивая и динамическая сеть идиотип-анти-идиотип. Антиидиотипические антитела (антитела к антителам) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа.

Цитокины (белки, полипептиды или гликопротеиды) — биологически активные молекулы, способные влиять на процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и функциональную активность клеток. Первыми из цитокинов были выделены интерфероны [Isaacs A., Lindemann J., 1957], затем — растворимые пептидные регуляторы иммунных реакций из активированных лимфоцитов, получившие название лимфокинов [Dumonde D. et al., 1968], а полученные из моноцитов – монокинами. L. A. Aarden et al. (1979) предложили обобщенное название – интерлейкины.

Всю группу медиаторов межклеточного взаимодействия, молекул, включающую несколько десятков наименований, стали называть «цитокины».

Цитокины — это низкомолекулярные гормоноподобные биомолекулы, продуцируемые активированными иммунокомпетентными клетками, являются регуляторами межклеточных взаимодействий. К ним относятся интерлейкины, факторы роста (эпидермальный, фактор роста нервов), колониестимулирующие (лимфопоэтины), хемотаксические факторы, фактор некроза опухолей.

Введение цитокинов в организм увеличивает количество циркулирующих лейкоцитов, повышает температуру тела, увеличивает продукцию острофазных реактантов, обусловливает метаболические сдвиги и ряд других процессов. Подавляющее большинство цитокинов конститутивно не экспрессируются. Индукторами их синтеза служат многие микроорганизмы и их компоненты, бактериальные эндотоксины, например, липополисахариды, а также продукты деструкции клеток и тканей организма.

Цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют во многих физиологических и патологических процессах [Жибурт У. Б. и соавт., 1999]. Группа цитокинов включает гемопоэтические факторы роста, интерфероны, лимфокины, монокины, хемокины и ряд других представителей. Наиболее изучены интерлейкины (ИЛ). Характеристика важнейших цитокинов представлена в табл. 12 и 13.

В настоящее время пятнадцать интерлейкинов (от ИЛ-1 до ИЛ-15) клонировано и их биологическая активность в иммунной регуляции интенсивно изучается.

Интерлейкины — это яркий пример полифункционального цитокина. Он синтезируется в основном моноцитами. Существует естественный ингибитор ИЛ-1, который действует как конкурентный ингибитор ИЛ-1. ИЛ-1 важен в качестве ко-стимулирующего фактора для ранней активации Т-лимфоцитов. ИЛ-1 индуцирует синтез IL-6, некоторые функции ИЛ-1 в иммунной регуляции могут быть осуществлены через ИЛ-6. ИЛ-1 является одним из типичных цитокинов

воспаления, он участвует в синтезе простагландинов. Лихорадка также возникает вследствие действия ИЛ-1 на головной мозг.

Таблица 12

Классификация и свойства цитокинов

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
I. Гемопоэтические факторы роста			
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	GM-CSF	Т-лимфоциты, моноциты, фибробласты, клетки эндотелия	Способствует росту и дифференцировке полипотентных гемопоэтических клеток-предшественников; стимулирует физиологическую активность нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов; поддерживает содержание сурфактанта
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	G-CSF	Моноциты, фибробласты, клетки эндотелия	Увеличивает продукцию нейтрофилов; ускоряет созревание и дифференцировку предшественников нейтрофилов; усиливает физиологическую активацию зрелых нейтрофилов
Макрофагальный колониестимулирующий фактор	M-CSF	Моноциты, фибробласты, клетки эндотелия	Модулирует физиологическую активность моноцитов и макрофагов; стимулирует моноцитопоэз
Фактор стволовых клеток	SCF	Клетки стромы костного мозга, клетки эндоте-лия, фибробласты	Взаимодействуя с другими гемопоэтическими ростовыми факторами, стимулирует миелоидные, лимфоидные и эритроидные клетки-предшественники
Эритропоэтин	EPO	Перитубулярные клетки почек, клетки Купфера	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников

Продолжение табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
II. Интерфероны			
Альфа-интерферон	IFN-a	В-лимфоциты, естественные киллеры (NK-клетки), моноциты и макрофаги	Антивирусная активность, повышает поверхностную экспрессию антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости (MHC) на клетках различных типов; противоопухолевая активность; стимулирует иммунную цитотоксичность
Бета-интерферон	IFN-в	Фибробласты, эпителиальные клетки, макрофаги	То же
гамма-интерферон	IFN-у	Т-лимфоциты, NK-клетки, лимфоциты	Повышает поверхностную экспрессию антигенов I класса MHC на клетках различных типов; повышает поверхностную экспрессию антигенов II класса MHC на антигенпрезентирующих клетках; индуцирует *de novo* экспрессию антигенов II класса MHC на клетках различных типов; противоопухолевая активность; активирует макрофаги; стимулирует иммунную цитотоксичность; увеличивает макрофагальный киллинг внутриклеточных патогенов; антивирусная активность
III. Лимфокины			
Интерлейкин-2	IL-2	Т-лимфоциты	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; повышает цитолитическую активность NK-клеток; способствует развитию лимфокинактивированных клеток-киллеров (LAK), стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов
Интерлейкин-3	IL-3	Т-лимфоциты, эпителиальные клетки тимуса, тучные клетки	Стимулирует ранние стадии дифференцировки гемопоэтических клеток; синергичная активность с другими гемопоэтическими ростовыми факторами; способствует пролиферации полипотентных клеток-предшественников

Продолжение табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
Интерлейкин-4	IL-4	Т-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, базофилы, В-лимфоциты, костный мозг, стромальные клетки	Индуцирует дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th_2-клетки (Т-хелперы второго типа) и подавляет развитие Th_1 (Т-хелперы первого типа); стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов; способствует продукции IgE В-лимфоцитами; различные эффекты на другие типы клеток, включая макрофаги и гранулоциты
Интерлейкин-5	IL-5	Т-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы	Стимулирует рост и дифференцировку эозинофилов; активирует функции эозинофилов; стимулирует хемотаксис эозинофилов; стимулирует дифференцировку В-клеток
Интерлейкин-6	IL-6	Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия, тучные клетки, гепатоциты, нейроны, астроциты	Индуцирует дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников; стимулирует созревание мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов; способствует росту и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов; стимулирует продукцию острофазовых белков гепатоцитами; эндогенный пироген
Интерлейкин-9	IL-9	Т-лимфоциты	Повышает выживаемость Т-лимфоцитов; повышает активность стволовых клеток; способствует эритропоэзу, взаимодействуя с эритропоэтином
Интерлейкин-10	IL-10	Т-лимфоциты, макрофаги, кератиноциты, В-лимфоциты	Подавляет функциональную активность макрофагов; ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами; повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов
Интерлейкин-13	IL-13	Т-лимфоциты	Стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов; индуцирует синтез IgE В-лимфоцитами; угнетает продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами
Интерлейкин-14	IL-14	Т-лимфоциты	Стимулирует пролиферацию только активированных В-лимфоцитов; ингибирует секрецию иммуноглобулинов митогенактивированными В-лимфоцитами

Продолжение табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
Лимфотоксин	LT, или TNF-в	Т-лимфоциты, В-лимфоциты, астроциты	Множественное действие на разные типы клеток благодаря модуляции экспрессии генов ростовых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и острофазовых белков; важная роль в защите против инфекции и опухолевого роста; ключевая роль в развитии лимфатического узла; эндогенный пироген; стимулирует катаболизм
Низкомолекулярный фактор роста В-клеток	LMW-BCGF	Т-лимфоциты	Стимулирует рост активированных В-лимфоцитов
Онкостатин М	OSM	Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги	Ингибирует пролиферацию некоторых солидных опухолей; стимулирует рост нормальных фибробластов и клеток СПИД-ассоциированной саркомы Капоши
IV. Монокины			
Антагонист к рецептору интерлейкина-1		Моноциты, макрофаги, кератиноциты, другие типы клеток	Подавление биологической активно-сти IL-1 а и IL-1 в путем связывания с рецептором к IL-1
Гепарин-связанный эпидермальный ростовой фактор	HB-EGF	Макрофаги	Стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов
Интерлейкин-1 альфа	IL-1 α	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, клетки глии, эндотелия, гладкомышечные клетки, фибробласты,	Вместе с другими цитокинами способствует пролиферации В- и Т-клеток; увеличивает экспрессию рецепторов к IL-2; индуцирует экспрессию генов лимфокинов; активирует клетки эндотелия; индуцирует экспрессию генов циклооксигеназы и липоокси-

Продолжение табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
		Т- и В-лимфоциты, NK-клетки	геназы; вызывает острофазовый ответ; эндогенный пироген; разнообразные эффекты на центральную нервную и эндокринную системы
Интерлейкин-1 бета	IL-1 β	То же	То же
Интерлейкин-12	IL-12	Макрофаги, В-лимфоциты	Увеличивает цитолитическую активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), естественных киллеров (NK), лимфокинактивированных киллеров (LAK) и макрофагов; повышает пролиферацию NK-клеток и Т-лимфоцитов; индуцирует продукцию IFN-гамма Т-лимфоцитами; действуя с другими ростовыми факторами усиливает пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток; стимулирует дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th_1 (Т-хелперы 1 типа); подавляет секрецию IgE В-лимфоцитами
Интерлейкин-15	IL-15	Моноциты, Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов; способствует развитию LAK-клеток; биологическая актив-ность сходна с действием IL-2
Трансформирующий фактор роста	TGF-α	Макрофаги, кератиноциты, клетки мозга	Стимулирует пролиферацию фибробластов; индуцирует развитие эпителия; содействует ангиогенезу
Фактор некроза опухоли	TNF-α	Макрофаги, моноциты, кератиноциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, нейтрофилы, астроциты, клетки эндотелия	Действие идентично действию TNF-бета

Продолжение табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
Фактор роста гепатоцитов	HGF	Тромбоциты, фибробласты, макрофаги, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки	Стимулирует рост различных клеток, включая гепатоциты, клетки эпителия и клетки-предшественники кроветворения; повышает мобильность и миграцию различных клеток эпителия и эндотелия
V. Хемокины			
Интерлейкин-8	IL-8	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, кератиноциты, гепатоциты, клетки эндотелия, клетки эпителия, хондроциты	Стимулирует хемотаксис нейтрофилов, субпопуляций Т-лимфоцитов и базофилов; активирует иейтрофилы к выбросу ферментов лизосом, «дыхательному взрыву» и дегрануляции; повышает сродство нейтрофилов к эндотелиальиым клеткам; индуцирует выход LTB4 из нейтрофилов; повышает сродство моноцитов к клеткам эндотелия
Интерферон-индуцируемый протеин-10	IP-10	Т-лимфоциты, моноциты, клетки эндотелия, кератиноциты	Хемоаттрактаит для моиоцитов и Т-лимфоцитов; повышает сродство Т-лимфоцитов к эидотелиальным клеткам
Лимфотактин		Т-лимфоциты	Стимулятор хемотаксиса Т-лимфоцитов
Макрофагальиый воспалительный протеин-1 α	MIP-1α	Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, стволовые клетки, фибробласты	Стимулятор хемотаксиса моноцитов, Т-лимфоцитов и эозииофилов; подавляет пролиферацию ранних гемопоэтических стволовых клеток, эндогенный пирогеи
Макрофагальный воспалительный протеин-1 β	MIP-1β	Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моиоциты, стволовые клетки, фибробласты	Стимулятор хемотаксиса моноцитов и Т-лимфоцитов; стимулирует сродство Т-лимфоцитов к клеткам эндотелия
Моноцитарный		Моноциты,	

Продолжение табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
хемотаксический протеин-1/Моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор	MCP-1/MCAF	макрофаги, фибробласты, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, гладкомышечные клетки	Стимулятор хемотаксиса моноцитов; стимулирует высвобождение гистамина из базофилов; регулирует продукцию цитокинов моноцитами
РАНТЕС (RANTES)		Т-лимфоциты, тромбоциты	Стимулятор хемотаксиса моноцитов, Т-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов; стимулирует высвобождение гистамина из базофилов
Фактор роста меланомы	GROa/MGSA	Фибробласты, хондроциты, эпителиальные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты	Стимулятор хемотаксиса нейтрофилов, активирует нейтрофилы; стимулирует пролиферацию клеток меланомы
VI. Другие цитокины			
Интерлейкин-7	IL-7	Клетки стромы костного мозга	Стимулирует пролиферацию предшественников В-лимфоцитов; стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их предшественников; стимулирует пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-клеток и лимфокинактивированных киллерных клеток (LAK); стимулирует противоопухолевую активность моноцитов и макрофагов
Интерлейкин-11	IL-11	Стромальные клетки костного мозга	Синергичная активность с IL-3 в стимуляции роста и развития мегакариоцитов; вместе с IL-3 и IL-4 усиливает пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-

Окончание табл. 12

Цитокин	Сокращенное название	Источник	Биологическое значение
			предшественников; стимулирует продукцию острофазовых белков
Лейкозингибирующий фактор	LIF	Клетки стромы костного мозга, фибробласты, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, астроциты	Подавляет дифференцировку плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток; способствует IL-3 – зависимой пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников; стимулирует продукцию острофазовых белков
Тромбоцитарный фактор роста	PDGF	Тромбоциты, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, фибробласты	Мощный митоген фибробластов, глиальных клеток, гладкомышечных клеток, клеток эпителия и эндотелия; стимулятор хемотаксиса фибробластов, гладкомышечных клеток, нейтрофилов и моноцитов; ингибирует активность естественных киллеров; стимулирует дегрануляцию нейтрофилов и моноцитов; стимулирует синтез коллагена
Трансформирующий фактор роста-бета	TGF-β	Хондроциты, остеобласты, остеокласты, тромбоциты, фибробласты, моноциты, субпопуляции Т-лимфоцитов	Стимулирует остеобласты; ингибирует остеокласты; стимулирует формирование внеклеточного матрикса; подавляет активность естественных киллеров; снижает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов; подавляет пролиферацию многих типов клеток; повышает продукцию IgA В-лимфоцитами; ингибирует макрофагальный киллинг внутриклеточных паразитов

Таблица 13

Классификация и основная биологическая активность цитокинов (по Кашкину П.К., 1999)

Классы цитокинов и особенности их трехмерной структуры	Цитокины	Осиовная биологическая активность
1-й класс:		Пролиферация и дифференцировка
а) несут 4 антипараллелъные короткие (15 аминокислот) α-спирали	IL-2*	иммуногенопоэтических клеток:
	IL-4	Т- и В-лимфоциты, макрофаги
	IL-7	
	IL-9	
	IL-13	
	IL-3	
	CM-CSF	
	IL-5	нейтрофилы, эозинофнлы, макрофаги, тучные клетки
	M-CSF	
	INF-г	макрофаги
		Регуляция иммунного ответа, антивирусная активность
α) несут 4 антнпараллсльные длинные (>25 аминокислот) α-спирали	IL-6	Стимуляция клеток многих органов и тканей: гепатоциты, макрофаги, В-лимфоциты, нервные клетки, остеокласты, кератоциты. гемопоэтичсские клетки и др.
	IL-11	
	G-CSF	
	Ц.-10	
	INF-β/a	Стимуляция нейтрофилов и их предшественников
		Иммунорегуляторная активность, регуляция синтеза цитокинов
		Иммуномодуляиия. Антипролиферативная и антивирусная активность
2-й класс: несут длинные вытянутые в-цепи	TGF-p	Подавление пролиферации и дифференцирова Т-. В-лимфоцитов и других клеток
	PDGF	Стимуляция пролиферации
	— —	

Продолжение табл. 13

Классы цитокинов и особенности их трехмерной структуры	Цитокины	Основная биологическая активность
	TNF-α	Стимуляция пролиферации эндотелиальных и эпителиальных клеток, заживление ран
	TNF-β	Иммунорегуляция, острофазовые реакции, противоопухолевая активность
	IL-1 β/α	
	FGF KGF	Цитостатическая активность, регуляция экспрессии генов в клетках и апоптоз клеток
		Иммунорегуляция, острофазовые реакции
3-й класс: несут короткие цепи	EGF	Пролиферация мезенхимальных и нейроэктодермальных клеток
	IL-8 и др. хемокины	Пролиферация эпидермальных клеток, заживление ран
		Хемотаксис клеток, активация антигеннеспецифического клеточного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги,
4-й класс: имеют мозаичное строение	IL-12	Иммунорегуляция, активация Т-и NK-клегок
	HGF	
	GGF	Пролиферация гепатоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток
		Пролиферация и дифференцировка клеток нейроглии

Продукцию ИЛ-1 увеличивают бактериальные полисахариды, зимозан, кротоновое масло и др. вещества. Причем для продукции ИЛ-1 необходимо наличие ионов Ca^{++}. Синтез ИЛ-1 тормозят простагландин Е и, возможно, глюкокортикостероиды. С дисбалансом продукции и рецепции ИЛ-1 связан

иммунопатогенез многих заболеваний. Первичный или вторичный дефицит ИЛ-1 может быть причиной иммунологической недостаточности. Снижение продукции и рецепции ИЛ-1 наблюдается при лимфогранулематозе, офтальмогерпесе, неактивной форме СКВ, гепатоцеллюлярной карциноме. Повышением продукции ИЛ-1 сопровождается острый холецистит, ОРВИ у детей, пневмония.

ИЛ-2 является основным фактором роста Т-клеток. Активированные Т-клетки продуцируют ИЛ-2 и экспрессируют высокоаффинные рецепторы к ИЛ-2 (ИЛ-2R). Активированные В-клетки могут экспрессировать ИЛ-2R, при этом ИЛ-2 индуцирует рост таких активированных В-клеток и антителопродукцию. Синтезированный рекомбинантный ИЛ-2 обусловливает лихорадку, снижает в крови уровень цинка и железа, понижает активность цитохрома Р-450, повышает уровень кортизола и АКТГ, индуцирует колониеобразующую активность фибробластов и эндотелиальных клеток, секрецию простагландина Е, активирует синтез коллагена фибробластами и тромбоксана нейтрофилами и моноцитами

ИЛ-3 является полифункциональным колониестимулирующим фактором и участвует в пролиферации ранних предшественников гематопоэтических клеток. ИЛ-3 воздействует на ранние гематопоэтические предшественники синергично с ИЛ-6, вызывая их экспансию. ИЛ-3 продуцируется активированными Т-клетками.

ИЛ-4 вначале был идентифицирован как фактор, стимулирующий В-клетки и участвующий совместно с антигеном в ранней активации покоящихся В-лимфоцитов. ИЛ-4 вызывает переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов В-клетками на синтез IgE. Антитела к ИЛ-4 ингибируют продукцию IgE у мыши, инфицированной паразитами, что свидетельствует о важной роли ИЛ-4 в продукции IgE. ИЛ-4 является фактором роста тучных клеток. Результаты многих исследований свидетельствуют об участии ИЛ-4 в реакциях гиперчувствительности немедленного типа. ИЛ-4 продуцируется не только активированными Т-клетками, но и тучными клетками и базофилами. ИЛ-4 является фактором роста Т-клеток

и участвует в аутокринной и паракринной регуляции роста активированных Т-клеток.

ИЛ-5 усиливает дифференцировку В-клеток, а также действует как фактор дифференцировки эозинофилов. Он в основном продуцируется активированными Т-клетками.

ИЛ-6 — полифункциональный цитокин. Изначально он был описан как фактор дифференцировки В-клеток, участвующий в последних этапах превращения В-лимфоцита в антителопродуцирующую клетку. ИЛ-6 необходим для продукции антител. Он также активирует Т-клетки и гемопоэтические клетки-предшественники. ИЛ-6 индуцирует созревание мегакариоцитов, действуя, как тромбопоэтин. Это основной индуктор острофазовых реакций при воспалении. Показана избыточная продукция ИЛ-6 при некоторых аутоиммунных заболеваниях. ИЛ-6 является мощным фактором роста клеток миеломы и плазмоцитомы, доказана его роль в патогенезе этих заболеваний. ИЛ-6 синтезируется разнообразными клетками, в основном моноцитами. ИЛ-1 и TNF индуцируют интенсивный синтез ИЛ-6 моноцитами. У мышей, нокаутированных по гену ИЛ-6, синтез противовирусных антител снижен в 5–10 раз с дефектом образования секреторного IgA. У них значительно страдали острофазовые реакции воспаления. Показано, что оптимальный ответ на травму и инфекцию может осуществляться лишь в присутствии ИЛ-6.

ИЛ-7 — основной лимфопоэтин В-клеток, вовлеченный в процесс роста и дифференцировки про- и пре-В-клеток. Он также действует как фактор роста тимоцитов, зрелых $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток. ИЛ-7 продуцируется стромальными клетками костного мозга, тимуса и селезенки.

ИЛ-8 — цитокин воспаления, синтезируемый моноцитами и участвующий в хемотаксисе нейтрофилов. Некоторые другие цитокины, например, основной белок тромбоцитов, фактор 4 тромбоцитов, γ-интерферон-индуцируемый белок по строению гомологичны ИЛ-8. Гены этих белков могут принадлежать большому семейству супергенов, происходящих от одного предшественника. К ним относится и фактор, сти-

мулирующий пре-В-клетки (PBSF), влияющий на развитие В-лимфоцитов синергично с ИЛ-7.

ИЛ-9 был впервые описан как фактор роста Т-клеток, отличный от ИЛ-2 или ИЛ-4. Он синтезируется $CD4^+$ Т-лимфоцитами и действует на Т-хелперы, но не действует на цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты. Показано, что ИЛ-9 стимулирует рост тучных клеток так же, как и ИЛ-4.

ИЛ-10 первоначально был назван CSIF (фактор, ингибирующий синтез цитокинов). Он продуцируется моноцитами и Тх-2 (Т-хелперы 2 типа) клетками и ингибирует продукцию цитокинов Тх-1 лимфоцитами. Как и другие цитокины, ИЛ-10 имеет различные функции и индуцирует рост Т-лимфоцитов и тучных клеток. ИЛ-10 продуцируется не только Тх-2 лимфоцитами, но и В-лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками.

ИЛ-11 был открыт как фактор роста плазмоцитом и обладает многими эффектами ИЛ-6.

ИЛ-12 действует на В-клетки, NK-клетки и моноциты, индуцируя пролиферацию и синтез цитокинов. особенно интерферона.

ИЛ-13 продуцируется Тх-2-лимфоцитами и имитирует влияние ИЛ-4 на синтез IgE.

ИЛ-14 также называется фактором роста В-лимфоцитов с высоким молекулярным весом, он стимулирует рост и дифференцировку В-клеток.

ИЛ-15 действует на активированные Т-клетки, В-клетки и NK-клетки, индуцируя их пролиферацию и дифференцировку.

Всего описано около 30 цитокинов. каждый из которых выполняет те или иные функции в иммунорегуляции. Действуют цитокины на клетку через высокоспецифичные клеточные рецепторы. Количество этих рецепторов у клеток колеблется от нескольких десятков до тысяч. Выделяют четыре группы.

а) семейство рецепторов к гемопоэтинам/интерферонам;

б) семейство рецепторов киназ;

в) семейство рецепторов к фактору некроза опухолей и ростовому фактору нервных клеток;

г) семейство рецепторов на основе ассоциации с G-белком на мембране [Кашкин К.П., 1998].

Сдвиги в их синтезе и выделении из клетки могут стать причиной различных нарушений иммунитета. Разработка методов оценки цитокиновой системы, ее нормативных параметров, идентификация нарушений продукции цитокинов при различных иммунопатологиях находятся на первом этапе своего развития, но за этим направлением клинической иммунологии стоит большое будущее. Оценка цитокиновой системы осуществляется по следующим направлениям: определение экспрессии гена по уровню мРНК для цитокина в полимеразной цепной реакции; идентификация внутриклеточных цитокинов с помощью моноклональных антител в проточной цитометрии; определение цитокинов в биологических жидкостях с помощью иммуноферментной реакции; определение аффинности цитокинов и уровня их гликолизирования; оценка активности цитокина в биологическом тесте.

Интерфероны (ИФН) — система белков, обладающих универсально широким спектром противовирусной активности, антитуморогенным, иммуномодулирующим, радиопротективным и рядом других эффектов. Одновременно интерфероны являются одним из цитокинов, регулирующих дифференцировку, рост и размножение клеток. Интерфероногенез представляет собой цепь следующих друг за другом этапов: индукция – продукция – действие – эффект. Индукторами интерферонов являются инфекционные, аллергические, аутоиммунные, онкологическне и другие заболевания. Продуцируются лейкоцитами, активированными вирусом, бактериями и другими веществами (полисахариды, белки) — интерфероногенами.

Гены ИФН локализуются во 2 (регуляторный ген), 5, 9 (продукция α- и β-ИФН), 18 (регуляция чувствительности клеток человека к γ-ИФН) хромосомах, а также в регуляции принимают участие гены 21 и 16 хромосом. Открыто 20 генов интерферона в клетках человека. Различают ряд типов ИФН:

— α-ИФН (синтезируемый лейкоцитами) тип 1, α1, α2;

— лимфобластоидный (продуцируемый В-лимфобластами) тип 1;

— β-ИФН (продуцируемый фибробластами, содержит двухспиральную РНК) тип 1, β1, β2;

— γ-ИФН или иммунный ИФН (продуцируемый Т-лимфоцитами, индуцируемый антигенами и митогенами) тип 2.

Функция ИФН включает механизмы индукции и продукции различных белков, которые в свою очередь участвуют в процессах формирования антивирусной защиты, антипролиферативного действия и межклеточных взаимоотношениях (рис. 16).

Взаимодействие ИФН с рецептором происходит на плазматической мембране клетки, причем α-ИФН и β-ИФН имеют общие рецепторы, γ-ИФН — самостоятельный. Присоединение происходит путем образования димерных молекул α-ИФН, αβ-ИФН уже существует в виде димерных молекул. На мембране клеток ИФН может индуцировать определенные изменения. Затем ИФН через углубления в мембране и инвагинированные везикулы проникает в рецептосомы и дальше в лизосомы. Все эти процессы идут активнее при температуре тела 37,0° С.

По функциональной активности ИФН подразделяют на 2 типа, первый тип включает α- и β-ИФН, характеризующиеся в основном противовирусной активностью, второй — γ-ИФН, являющийся универсальным эндогенным иммуномодулятором. Под его воздействием усиливается связывание антигенов клетками, экспрессия антигенов HLA, повышается ответ лимфоцитов на митогены, лизис клеток-мишеней, продукция иммуноглобулинов, фагоцитарная активность макрофагов и их кооперативное взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами. γ-ИФН ингибирует рост опухолевых клеток и подавляет внутриклеточное размножение бактерий и простейших. Наконец, он способствует дифференцировке Т-лимфоцитов.



Рис. 16. Биологические эффекты эндогенного интерферона α и β-типов

Антивирусное действие ИФН осуществляется путем системы клеточного синтеза нуклеиновых кислот с участием ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию или приводящих к деградации чужеродной генетической информации. Подавление ИФН стадии инициации трансляции и размножения информационных РНК вируса определяет их универсальный механизм действия при вирусных заболеваниях. Но, ингибируя информационную РНК вируса, ИФН оказывает антипролиферативный эффект и на организм человека. На этом «побочном» эффекте базируется противоопухолевое действие ИФН.

ИФН стимулируют фагоцитоз, активируют NK-клетки, экспрессию HLA-антигенов. Вместе с тем ИФН угнетают образование антител, формирование анафилактического шока, ГЗТ, воспаление, пролиферацию лимфоцитов, реакцию на трансплантат, реакцию связывания комплемента.

Фактор некроза опухолей (ФНО, TNF) первоначально расценивался как мощный противоопухолевый агент, но потом установили, что он относится к центральным регуляторам воспалительных реакций и иммунного ответа. Он секретируется на ранних этапах этих процессов и стимулирует защитные клетки к производству многих других полипептидов. ФНО ведет к образованию нейтрофилами токсических соединений кислорода, разрушающих бактерии, в сочетании с интерлейкином-1 активирует Т-лимфоциты, производящие интерлейкин-2. А последний является фактором роста для Т- и В-лимфоцитов.

С-реактивный белок и другие белки острой фазы появляются в крови при воспалительных заболеваниях различного генеза. С-реактивный белок активирует подвижность лейкоцитов, связывается с Т-лимфоцитами, влияя на их функциональную активность, способен индуцировать реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза, связывания комплемента.

Система комплемента. В конце XIX века Г. Бухнер, Ж. Борде и др. установили в сыворотке крови позвоночных наличие термолабильного фактора, обладающего спо-

собностью вызывать лизис мембран антигенов (микробов) в присутствии специфических антител. При отсутствии комплемента специфические антитела способны агглютинировать микроорганизм, но гибели его не происходит. Позже была установлена способность комплемента активировать фагоцитоз, высвобождать биологически активные вещества из гранул тучных клеток, повышать проницаемость клеточных мембран и др.

Комплемент представляет собой систему сывороточных белков, состоящую из 11 компонентов и 3 ингибиторов. Активация системы идет по типу ферментативно-каскадной реакции с образованием растворимых и нерастворимых фрагментов и комплексов с различной биологической функцией.

Система комплемента — это совокупность белков сыворотки крови, циркулирующих в неактивном состоянии. Большинство из них являются протеазами. При попадании в ткани и кровь активаторов, в частности, бактерий, иммунных комплексов, происходит активация системы — каскадное взаимодействие белков системы комплемента с образованием промежуточных продуктов, с повреждениями в мембране клеток-мишеней, нейтрализацией вирусов.

В систему входит более 25 белков, из которых девять — комплементные белки (С1–С9), а остальные — факторы (B, D, P, H и др.). При активации происходит расщепление молекул комплементных белков на фрагменты *a* (меньший) и *b* (больший). Меньший фрагмент, как правило, активный. Многие фрагменты обладают ферментативными свойствами и могут являться ингибиторами, активаторами и медиаторами различных процессов.

Центральное положение в системе комплемента занимает белок С3. При отсутствии каких-либо активаторов происходит его медленный распад на С3а + С3b. Фрагмент С3b фиксируется на поверхности микроорганизма. При появлении какого-либо активатора распад С3 происходит значительно быстрее благодаря запуску систем активации комплемента по классическому или альтернативному путям.

Активаторами **альтернативного** пути являются, как правило, компоненты микроорганизмов, факторы B, D и пропердин также являются необходимыми участниками. Пропердин удлиняет жизнь этого комплекса. Система активации обладает положительной обратной связью.

В случае длительного инфекционного процесса к инфекционному агенту образуются антитела и комплекс «агент — антитело» (иммунный комплекс) является активатором системы комплемента по **классическому** пути.

Классический путь активации начинается с первого компонента — происходит «сборка» его трех фрагментов в единый комплекс, но эта активация начинается при наличии иммунных комплексов, при образовании которых формируется центр в Fc-фрагменте иммуноглобулина для фиксации C1g компонента. Причем для активации нужно два центра для связывания первого компонента системы комплемента. Фиксация ведет к возникновению конформационных изменений молекулы C1g и дает возможность фиксации C1r, а фиксация последнего обеспечивает фиксацию и активацию C1s. Все эти изменения ведут к образованию активного комплекса, обусловливающего последовательную активацию C4 и C2 компонентов комплемента. При этом активация C4 компонента ведет к распаду его с образованием растворимого фрагментов C4a и C4b со свойствами эстеразы по отношению к C2. В C4b появляется участок, позволяющий связываться с иммунным комплексом и мембраной клеток, на которой активируется система комплемента. Образовавшийся C4b расщепляет C2 на C2a и C2b, C2a присоединяется к C4b. Комплекс C2a-C4b приобретает свойства C3-конвертазы. Последняя расщепляет C3 компонент на C3a и C3b. Фрагмент C3b является ключевым и для классического и для альтернативного пути активации системы комплемента. При распаде C3 идет формирование *мембраноатакующего* комплекса, который состоит из белков C5–C9 и на 80–90% похож на перфорин.

При классическом пути дальнейший каскад активации от С5 до С9 завершается полимеризацией С9, последняя вызывает непосредственное повреждение мембраны антигена, образуя цилиндрические канальцы.

В результате функционирования системы высвобождаются вещества, которые являются анафилотоксинами (вещества, которые вызывают высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток), хемотаксинами (вызывают миграцию клеток в место работы комплемента), модуляторами иммунного ответа (С3а подавляет, а С5а усиливает продукцию антител).

В отличие от классического пути, активация системы комплемента по альтернативному пути начинается с С3-компонента комплемента, т. е. не требуется активация С1, С4, и С2 компонентов, точно так же, как и не требуется присутствие иммуноглобулинов. Но требуется участие белков пропердиновой системы. Последняя представлена в сыворотке крови в виде активного фермента пропердина и факторов D и B. Включение альтернативного механизма активации происходит сразу после поступления антигена, в том числе бактерий, вирусов, паразитов, опухолевых клеток, липополисахаридов. В результате биохимических превращений под влиянием антигена образуется комплекс пропердина, С3 и фактора В пропердиновой системы, а этот комплекс активирует С3 компонент комплемента и начинается весь дальнейший каскад активации системы комплемента.

В результате активации системы комплемента образуются различные фрагменты и комплексы, оказывающие влияние на фагоцитарную активность, тучные клетки, сосудистую проницаемость и клеточные мембраны. А конечный этап активации системы комплемента как по классическому, так и альтернативному пути вызывает цитолиз, бактериолиз, виролиз (рис. 17).

Процессы активации системы комплемента принимают участие не только в иммунном ответе, фагоцитарной защите, но им также принадлежит ведущая роль в развитии таких иммунопатологических реакций, как отек Квинке (С2в), анафилаксия (С3а), иммунокомплексные болезни, аутоиммунные заболевания.

Таким образом, функции системы комплемента включают лизис клеток, растворение иммунных комплексов, участие в фагоцитозе, участие в воспалительной реакции, образование хемотаксинов, модуляция иммунного ответа, нейтрализация веществ.

Система гистосовместимости. Иммуногенетика началась как наука в 1936 г., когда Горер выявил локус тканевой совместимости у мышей. В 1958 г. Ж.Доссе открыл первый антиген тканевой совместимости у человека, в современной классификации — HLA-A2.

HLA-система (human leukocyte antigens) — группа тканевых антигенов человека, являющихся продуктами генов главного комплекса гистосовместимости (MHC). MHC у человека имеет номенклатуру HLA, у шимпанзе – CyLA, у макак-резус – RhLA, у мышей – H-2.

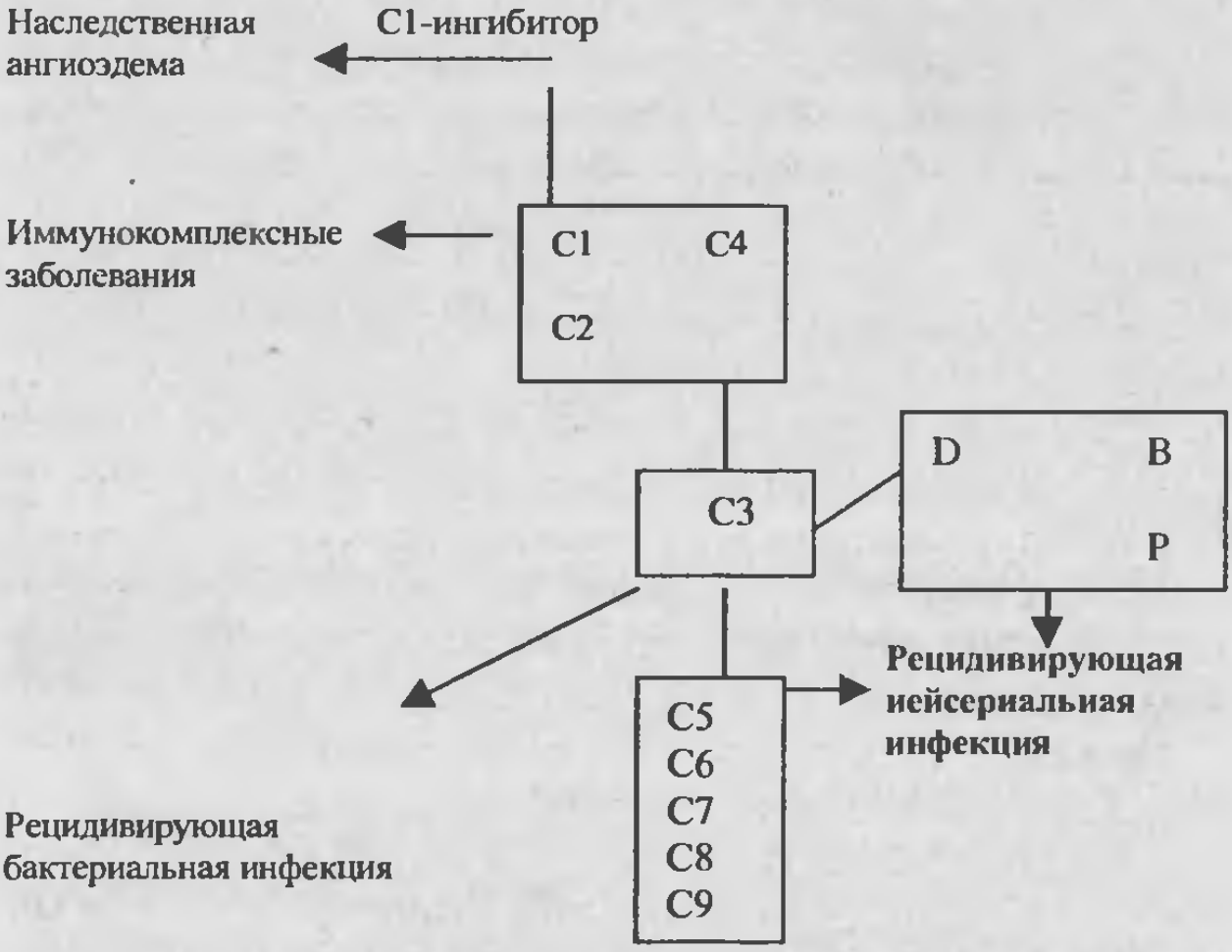


Рис. 17. Клинические синдромы, ассоциированные с наследственными

HLA-антигены имеются на всех ядерных клетках человека в различном количестве. Иммунный ответ на этот антиген является главной причиной реакции «трансплантат—хозяин». HLA-антигены контролируются генами главного комплекса гистосовместимости, который располагается в коротком плече 6-й хромосомы. Гены или локусы системы HLA входят в три региона, каждый из которых имеет характерные генные продукты и функции. Эти регионы носят название «классы» — класс I, класс II и класс III. Продуктами генов класса I являются гликопротеиновые молекулы, экспрессированные на мембране почти всех ядросодержащих клеток. Регион класса II (D-область) состоит из субрегионов. Гены DP-, DQ- и DR-субрегионов кодируют HLA-молекулы с выраженным антигенным полиморфизмом. Регион класса III содержит гены, которые непосредственно вовлечены в иммунную функцию.

Большинство генов HLA высокополиморфны, т. е. в популяции в определенном локусе HLA может располагаться множество аллелей. Идентифицировано 24 аллели для HLA-A, 20 — для DR, 11 — для C, 9 — для DQ, 6 — для DP, 52 — для B, 26 — для D. Следовательно, количество антигенных комбинаций огромно, математические расчеты 24×20×11×9×6×52×26 = 385.482.240) свидетельствуют о наличии более 385 млн комбинаций. Наследование HLA-генов происходит по ко-доминантному признаку, при котором у потомства в одинаковой степени экспрессируются HLA-аллели, полученные от каждого из родителей.

Таким образом, большой комплекс гистосовместимости представляет собой полиморфную генетическую систему. Полиморфизм МНС привлекает внимание иммунологов в связи со своей функциональной значимостью, генетиков — в виде маркеров популяций и заболеваний.

В первые годы изучения клинической иммуногенетики полагали, что ведущая функция главного комплекса гистосовместимости заключается в определении судьбы трансплантата. Но уже в 70-е годы сложилась концепция, согласно которой

HLA-комплекс ответственен за формирование иммунного ответа; взаимодействие макрофагов, Т- и В-лимфоцитов; поддержание иммунологического гомеостаза организма в целом. В настоящее время также известно, что HLA-системе принадлежит существенная роль в определении предрасположенности человека к различным заболеваниям. HLA-комплекс тесно связан с репродукцией потомства и продолжительностью жизни людей.

Разработка проблемы «HLA и болезнь» имеет фундаментальное и прикладное значение: позволяет вскрыть механизмы взаимосвязи заболеваний с HLA-антигенами и помогает в решении вопросов профилактики, диагностики, прогноза заболеваний и лечения.

Гены HLA кодируют образование HLA-антигенов на мембранах всех ядросодержащих клеток (рис. 18, табл. 14).

Наследование HLA-антигенов осуществляется по ко-доминантному типу, иными словами, у потомства синтезируются антигены, кодируемые функционирующими аллелями всех локусов обоих родителей. В связи с этим на мембранах ядросодержащих клеток организма число антигенов не превышает 10, по 2 антигена каждого локуса. Но наличие большого количества аллелей в каждом локусе и наследование по ко-доминантному типу обусловливают чрезвычайный полиморфизм популяции по антигенам гистосовместимости. В зависимости от биохимической структуры и роли антигенов гистосовместимости в формировании иммунного ответа все антигены HLA подразделяют на I и II классы, к I отнесены A, B и C, ко II — D и DR. Оба класса принимают участие в иммунном ответе. Так, в формировании клеточной формы иммунного ответа принимают участие антигены HLA I класса, в частности при образовании цитотоксических Т-лимфоцитов — Т-киллеров. Антигены локуса DR играют важную роль в процессах распознавания Т-хелперами/индукторами чужеродных антигенов. Кроме того, выделяют и III класс антигенов.

Таблица 14

Номенклатура HLA

HLA-A	HLA-B		HLA-C	HLA-D	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A1	B5	B51(5)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B5102	Cw2	Dw2	DR2	DQ2	DPw2
A203	B703	B5103	Cw3	Dw3	DR3	DQ3	DPw3
A210	B8	B52(5)	Cw4	Dw4	DR4	DQ4	DPw4
A3	B12	B53	Cw5	Dw5	DR5	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B54(22)	Cw6	Dw6	DR6	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B55(22)	Cw7	Dw7	DR7	DQ7(3)	
A11	B15	B56(22)	Cw8	Dw8	DR8	DQ8(3)	
A19	B16	B57(17)	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B58(17)	Cw10(w3)	Dw10	DR10		
A24(9)	B18	B59		Dw11	DR11(5)		
A2403	D21	B60(40)		Dw12	DR12(5)		
A2510	B22	B61(40)		Dw13	DR13(6)		
A2610	B27	B62(15)		Dw14	DR14(6)		
A28	D35	B63(15)		Dw15	DR1403		
A29(19)	B37	B64(14)		Dw16	DR1404		
A30(19)	B38(16)	B65(14)		Dw17(w7)	DR15(2)		
A31(19)	B39(16)	B67		Dw18(w6)	DR16(2)		
A32(19)	B3901	B70		Dw19(w6)	DR17(3)		
A33(19)	B3902	B71(70)		Dw20	DR51		
A34(10)	B40	B72(70)		Dw21	DR52		
A36	B4005	B73		Dw22	DR53		
A43	B41	B75(15)		Dw23			
A66(10)	B42	B76(15)		Dw24			
A68(28)	B44(12)	B77(15)		Dw25			
A69(28)	B45(12)	B7801					
A74(19)	B46	Bw4					
	B47	Bw6					
	B48						
	B49(21)						
	B50(21)						

Таким образом, термин «главный генный комплекс гистосовместимости» относится к генам, локализованным в VI хромосоме, а термин «главный антигенный комплекс гистосовместимости — к продуктам этих генов, антигенам, расположенным

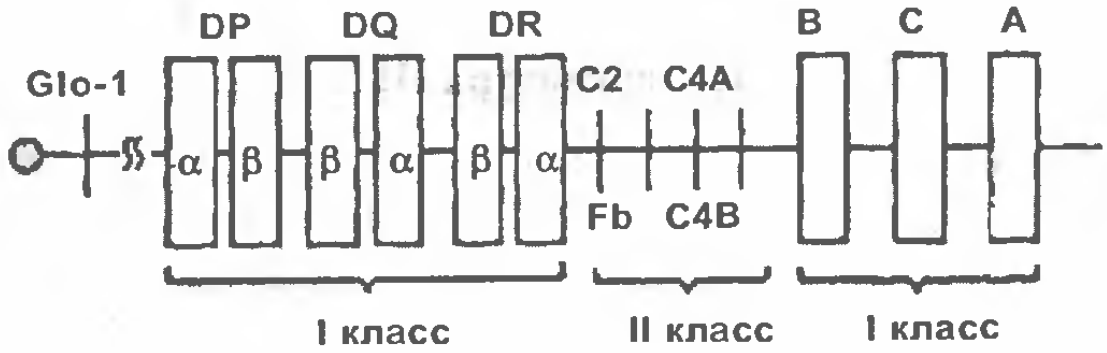


Рис. 18а. Генетическая карта главного комплекса гистосовместимости человека [Пухальский А. Л., 1998]

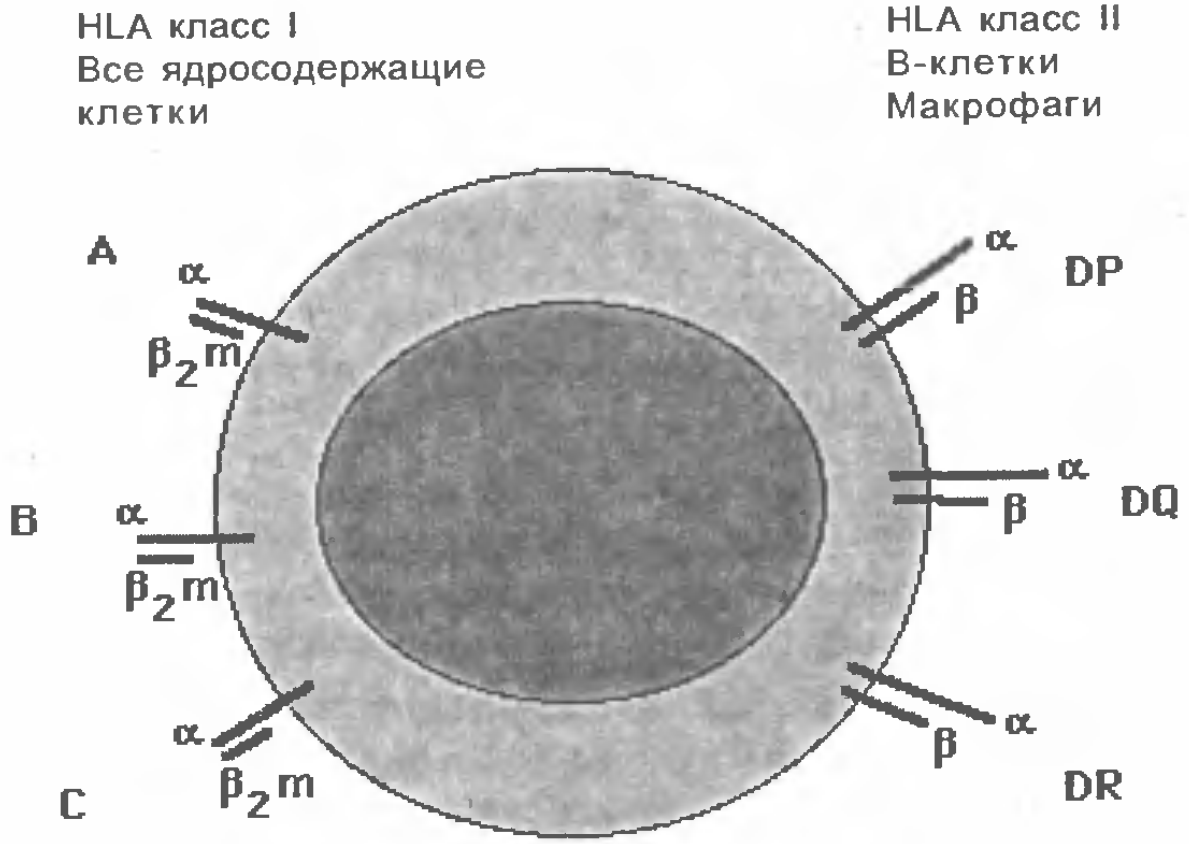


Рис. 18б. Схема системы HLA

на поверхности всех ядросодержащих клеток. У человека антигены главного комплекса гистосовместимости названы HLA-антигенами.

Не в равной степени представлены на поверхности различных ядросодержащих клеток антигены HLA I и II типов, наибольшая плотность их на лимфоцитах, а антигены, кодируемые генами локуса DR в основном присутствуют на В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных и эпителиальных клетках Лангерганса.

В популяции наблюдается неравномерное распространение антигенов HLA, но прослеживается зависимость их встречаемости от национальности, расовой принадлежности (табл. 15). Прослеживается неравновесное сцепление — отклонение от расчетной частоты двух или нескольких локусов. Среди европейцев наиболее часто встречается гаплотип HLA-A1B8, у японцев — HLA-A9B7, у монголоидов — HLA-A9B4, у негроидов — HLA-A23B17.

Экспериментальные исследования показали, что Т-зависимый иммунный ответ, действие Т-хелперов/индукторов осуществляется лишь в случае, если будут синтезированы соответствующие детерминанты класса II, т. е. происходит сопряженное распознавание Т-лимфоцитом комплекса «молекула II класса + антиген». Гены детерминант класса II являются Ir-генами, или генами иммунного ответа.

В первые годы иммуногенетика нашла применение в изучении клинической эффективности аллотрансплантаций в зависимости от совместимости между донором и реципиентом по HLA-A и B локусам. Dausset et al (1974), J.van Rood, (1979) было показано, что двухгодичная выживаемость трансплантатов, имеющих 4 общих с реципиентом HLA-A-, B-антигенов, на 20–25% превышала выживаемость трансплантатов, «полностью несовместимых». При этом совместимость по HLA-локусу имеет большее значение для выживаемости трансплантата, чем совместимость по HLA-A локусу. P.Terasaki (1978) показал меньшую эффективность совместимости по 4 HLA-A- и B-антигенам, так как двухгодичная

разница в выживаемости трансплантатов между группами «полностью совместимой» и «полностью несовместимой» составила 12% .

Таблица 15

Особенности распределения HLA-антигенов (%) среди основных рас
[Бондаренко А.Л., 1999]

Антигеи HLA	Европеоиды	Негроиды	Моиголоиды
A1	14,7	3,3	—
A3	23,0	14,2	1,1
A11	11,8	1,1	17,2
A23(9)	2,6	20,4	1,1
A24(9)	16,7	5,7	58,5
A26(10)	7,2	7,4	18,7
A28	8,3	16,6	1,1
A3O	4,8	28,3	0,3
A31	5,6	4,4	15,3
Aw34(10)	1,0	12,5	1,9
B8	16,1	5,8	0,2
Bw42	0,6	14,8	1,2
Bw52(5)	2,9	1,9	20,5
Bw54(22)	—	—	14,1
Bw58(17)	2,2	20,3	1,7
Bw61(40)	2,9	0,8	16,8
Cw1	7,5	1,1	32,1
Cw2	9,7	22,5	0,7
Cw3	20,1	17,5	46,5
Cw5	11,7	5,8	0,2
DR	21,0	31,6	3,2
DR4	21,1	9,6	41,4

Следующим этапом развития иммуногенетики было открытие HLA-D локуса. В 80-х годах было установлено, что 6-месячная выживаемость трансплантатов, имеющих с реципиентом 2 общих HLA-DR-антигена, на 25% превышает выживаемость в группах, полностью несовместимых по

HLA-DR. Теоретические расчеты показали, что возможность подобрать донора, идентичного реципиенту по HLA-A, B, DR–антигенам, равняется 1:30–40 тыс. обследованных лиц, тогда как совместимого с реципиентом только по HLA-DR локусу позволяет значительно сократить количество обследованных лиц. Это объясняется тем, что подбор совместимого органа или ткани по 2 HLA-DR антигенам более прост и рационален, чем по 4 HLA-A и B-антигенам; локус HLA-DR менее полиморфен, чем локусы HLA-A, B; выживаемость аллотрансплантатов, совместимых по HLA-DR-антигенам, более высокая по сравнению с трансплантатами, совместимыми по HLA-A, B-антигенам; с увеличением совместимости по HLA-DR-антигенам повышается степень совместимости между донором и реципиентом в смешанной культуре лимфоцитов.

Дальнейшее развитие иммуногенетики связано с расшифровкой роли HLA-системы в регуляции иммунного ответа, обеспечении взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Как было установлено, присутствие МНС антигенов необходимо для презентации собственных и чужеродных агентов иммунной системе. J. Dauset (1972) и W.Bodmer (1972) одновременно выдвинули гипотезу о распознавании «своего» антигенами HLA. R.Zinkernaget и P.Doherty (1975), основываясь на этой гипотезе, создали теорию «двойного распознавания». Согласно последней, обнаружение и элиминация «чужой» клетки из организма человека происходит в том случае, если клетки-мишени и клетки-киллеры имеют хотя бы по одной общей детерминанте молекул I класса (феномен МНС-рестрикции). Цитотоксические Т-клетки имеют два рецептора: один — для собственных молекул I класса, другой — для чужеродного агента, и при связывании обоих рецепторов генерируется сигнал, вызывающий активность Т-киллеров. В случае генетической мутации клеток организма они распознаются как «чужие» и «уничтожаются». Этим HLA-антигены I класса обеспечивают взаимодействие между любыми клетками организма человека и сохраняют его функциональную целостность.

Молекулы II класса специализированы и строго связаны с иммунным ответом. Антигены HLA-D региона находятся в непосредственной связи с генами иммунного ответа (Ir-гены), в силу чего они определяют реализацию иммунологических механизмов поддержания гомеостаза. Антигены HLA-D области участвуют в распознавании «своего» на уровне взаимодействия антигена, макрофага и Т-лимфоцита. Экспрессия HLA-антигенов на поверхности Т-хелперов и Т-супрессоров влияет на функциональную активность этих клеток и обусловливает поддержание гомеостаза организма, формирование противоопухолевого и противовирусного иммунитета.

Полагают, что генетический контроль за силой иммунного ответа осуществляет HLA-система, что подтверждается работами по изучению уровня иммунного ответа в зависимости от HLA-фенотипа при иммунизации различными антигенами: низкий иммунный ответ на столбнячный анатоксин ассоциирован с HLA-A24, B52, DR2, высокий иммунный ответ на вирус краснухи отмечается при наличии в HLA-фенотипе антигена B15, низкий — B5 и B22, высокий титр антител к ядерному антигену вируса Эпштейна—Барр связан с HLA-DR5, высокий пролиферативный ответ на стрептококк ассоциирован с HLA-B5 [T.Sasazuki et al., 1984; J.Cohen et al., 1984, D.Dudley, 1993].

Как установлено, функциональная активность Т- и В-лимфоцитов, ответы на ФГА, КонА, киллерная активность лимфоцитов, поглотительно-метаболическая активность фагоцитов, уровень иммуноглобулинов являются наследственными факторами и находятся в ассоциативной связи или истинном сцеплении с определенными HLA-антигенами и гаплотипами. Так, для носителей HLA-B8.DR3 и A2,B12 характерен сильный иммунный ответ; HLA-B7, B18, B35 — слабый [A.Hameed, 1993; L.Kravitt et al., 1997]. Как установлено, генетически детерминированные различия в силе иммунного ответа не меняются в течение жизни. Поэтому иммуногенетические возможности организма определяют

возможное начало, течение и исход патологических процессов.

В первые же годы изучения генов, кодирующих антигены гистосовместимости, была установлена их связь с предрасположенностью к определенным заболеваниям. Последующие исследования показали, что любое заболевание возникает в результате взаимодействия патогенов и генетических факторов. Последние определяют не только предрасположенность организма к патологическому процессу, но и оказывают влияние на течение и прогноз заболевания. Среди «внутренних факторов» важное место занимает система HLA, как антигены главного комплекса гистосовместимости человека, отражающие структурно-функциональные особенности тканей человека.

Как известно, Т-лимфоциты распознают чужеродный антиген и участвуют в иммунном ответе в комплексе с HLA-антигенами. В связи с этим количественная и качественная неоднородность HLA-антигенного состава у людей определяет детерминированную устойчивость к одним и предрасположенность к другим патогенам и патологическим состояниям. Например, среди лиц, имеющих HLA-B8-антигены, в 3–5 раз чаще встречаются аутоиммунные заболевания, а у людей, обладающих HLA-B8, в 10–12 раз чаще, чем в популяции в целом, развиваются болезни опорно-двигательного аппарата типа болезни Бехтерева. Сегодня выделена большая группа заболеваний, ассоциированных с HLA-антигенами (табл. 16).

Так, частота HLA-B27 антигена у здоровых кавказцев составляет 6–8% и возрастает до 50–95% у больных с поражением костно-мышечной системы, достигая наибольшей частоты при анкилозирующем спондилоартрите. Уровень данного антигена также высок при синдроме Рейтера, ювенильном ревматоидном артрите. Найдена ассоциация HLA-B27 с миеломной болезнью, характеризующейся диффузными и очаговыми поражениями костей [Kostyu D., 1991].

Таблица 16

Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами [Carpenter C. B., 1993]

Заболевание	Наиболее тесно ассоциированные антигены	Относительный риск*
Ревматоидные		
Анкилозирующий спондилит	B27	87,0
Синдром Рейтера	B27	37,0
Острый передний увеит	B27	10,3
Реактивный артрит (Yersinia, Salmonella, Gonococcus)	B27	18,0
Псориатический артрит (центральный)	B27	10,7
	Bw38	9,1
Псориатический артрит (периферический	B27	2,0
	Bw38	6,5
Ювенильный ревматоидный артрит	B27	4,5
	DRw8	3,6
Ювенильный артрит со слабо выраженным суставным синдромом	Dr5	5,2
Ревматоидный артрит	Dw4|Dr4	6,0
Синдром Шегрена	Dw3	9,7
Системная красная волчанка	DR3	5,8
Желудочно-кишечные		
Глютеинчувствительная энтеропатия	DR3	21,0
Хронический активный гепатит	DR3	6,8
Язвенный колит	B5	3,8
Гематологические		
Идиопатический гемохроматоз	A3	8,2
	B14	26,7
	A3, B14	90,0
Пернициозная анемия	DR5	5,4
Кожные		
Герпетиформный дерматит	Dw3	15,4
Псориаз вульгарный	Cw6	4,8
Псориаз вульгарный (в японской популяции)	Cw6	10,7
Псориаз вульгарный (в европейской популяции)	DR4	14,4
	A10	5,9
Болезнь Бехчета	B5	6,3

Заболевание	Наиболее тесно ассоциированные антигены	Относительный риск*
Эндокринные		
Сахарный диабет I типа	DR4	6,4
	DR3	3,
	DR2	0,2
	B8	2,7
Гипертиреоз	Dw3	3,7
Гипертиреоз (в японской популяции)	Bw35	3,9
Недостаточность надпочечников	Dw3	10,5
Подострый тиреоидит	Bw35	13,7
Тиреоидит Хашимото	DR5	3,2
Неврологические		
Миастения	B8	2,7
	DR3	2,5
Рассеянный склероз	DR2	3,9
Маниакально-депрессивный синдром	Bw16	2,3
Шизофрения	A28	2,3
Почечные		
Идиопатический мембранозный гломерулонефрит	DR3	12,0
Болезнь Гудпасчера (анти-GMB)	DR2	15,9
Поликистозная болезнь почек	B5	2,6
IgA-нефропатия	DR4	4,0
Нефропатия, вызванная золотом	DR3	14,0
Инфекционные		
Лепра (в азиатской популяции)	B8	6,8
Полиомиелит	Bw16	4,3
Иммунодефициты		
Дефицит IgA	DR3	13,0

* Относительный риск = $\frac{\text{(\% антигенпозитивных больных) (\% антигеннегативных лиц)}}{\text{(\% антигеннегативных больных) (\% антигенпозитивных лиц)}}$

Прослеживается взаимосвязь между заболеваниями с аутоиммунным компонентом и HLA-A1, B8, DR3 [А.Бондаренко, 1995; В.Гехт и соавт., 1995; T.Dalton, 1992; A.Todd, 1990]. Эти заболевания, насчитывающие более 40 нозологических форм, можно разделить на органоспецифические (тиреотоксикоз, хронический активный гепатит, хронический гломерулонефрит, целиакия), мультисистемные (системная красная волчанка), антителоопосредованные (миастения гравис вызывается антителами, направленными против ацетилхолиновых рецепторов), Т-клеточно-опосредованные (инсулинзависимый сахарный диабет).

Антигены HLA-системы ответственны не только за предрасположенность к развитию заболеваний, но и за сроки возникновения, характер течения и исход патологического процесса [Бондаренко А. Л., 1994, 1999].

Исследованиями последних лет установлено, что существует взаимосвязь антигенов гистосовместимости с воспроизводством здорового потомства, в частности, HLA-система участвует в процессах эмбриогенеза, регулирует синтез и уровень половых гормонов, влияет на нормальное течение беременности. Сенсибилизация беременных к отцовским HLA-антигенам плода, сходство и различие супругов по антигенам гистосовместимости, присутствие в HLA-фенотипе родителей определенных антигенов может привести к спонтанным выкидышами, токсикозам беременности, врожденным порокам развития; вызвать понижение сопротивляемости потомства к неблагоприятным факторам окружающей среды.

Уже на начальных этапах изучения HLA-системы была установлена взаимосвязь HLA-системы с продолжительностью жизни. Так L. Greenberg и E.Yunis (1978) обнаружили, что у мужчин старше 70 лет повышена частота встречаемости гаплотипа HLA-A1.B8 — самый распространенный гаплотип у европейцев. HLA-A1,B8 ассоциирован с высоким иммунным ответом по гуморальному типу, что обеспечивает хорошую защиту организма от инфекционных аген-

тов и способствует лучшей выживаемости лиц с данным гаплотипом.

Можно полагать, что в связи с тесной взаимосвязью антигенов HLA с системой иммунитета, лица с определенными HLA-антигенами обладают большей или меньшей устойчивостью к вредным воздействием внешней среды. Поэтому, вероятно, в течение жизни происходит перераспределение аллелей HLA в сторону повышения частоты встречаемости антигенов, с которыми ассоциированы «защитные эффекты», и наоборот. В пользу доказательства влияния HLA-системы на продолжительность жизни людей свидетельствуют данные о различной выживаемости больных при ряде патологий в зависимости от HLA-фенотипа. Так, присутствие в HLA-фенотипе больных гипопластической анемией антигена A28 ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, у больных острым лимфобластным лейкозом, живущих менее 4 лет после установления диагноза, повышена частота антигенов группы B7 (B7, B22, B40), а среди длительно живущих больных чаще встречаются антигены A10, B8. Подобная зависимость объясняется, очевидно, тем, что для носителей антигена B7 характерна гиперреактивность по клеточному типу, что, вероятно, и определяет злокачественное течение заболевания. С HLA-B8 ассоциирована гиперреактивность по гуморальному типу, что и обусловливает более доброкачественное течение болезни у носителей этого антигена.

Показано, что гетерозиготность по HLA является благоприятным фактором в отношении продолжительности жизни людей, так как в механизмах распознавания патогена гетерозиготы обладают лучшими приспособительными способностями, чем гомозиготы. Среди европейцев имеются различные HLA-A-, B-антигены. Гомозиготы чаще встречаются в изолированных популяциях, в родственных браках.

Прослежена взаимосвязь между гомозиготами и заболеваемостью опухолями, характером течения болезни: раком чаще страдают гомозиготы, у больных со злокачественным течением острого лейкоза гомозиготы по HLA-A и B локусу

составляют 15%, среди «долгоживущих» больных не выявлено ни одного гомозиготы [Шабалин В. Н., 1988]. Среди гомозигот увеличено число лиц с отягощенной наследственностью, с ранним началом заболевания (до 15 лет), гормонозависимостью, тяжелым течением болезни [Бондаренко А. Л., 1991].

Хотя до конца не выявлены механизмы взаимосвязи антигенов HLA с заболеваниями, большинство исследователей полагает, что в основе лежит генетический контроль иммунного ответа. Аномально функционирующие Ir-гены, будучи сцепленными с HLA-локусами, обусловливают возникновение различных дефектов иммунитета. Так, сублокус HLA-D, как полагают, находится в так называемой 5-области, в которой и расположены гены иммунного ответа, ответственные за его силу.

Гаплотип A1,B8,DR3 встречается чаще у больных с аутоиммунными заболеваниями [Dalton T., Bennett M., 1992]. Объясняется это тем, что с указанными аллелями ассоциирована группа генов, определяющих высокую реактивность к различным агентам [Singal D., Fagnilly L., 1982]. Среди обладателей этих антигенов выявлено значительное снижение функциональной активности Т-супрессоров и высокий иммунный ответ на стимуляцию поликлональными антигенами.

HLA-A3, B7, DR2 ассоциированы с многими заболеваниями, для которых характерен сниженный иммунитет. Дело в том, что люди с гаплотипом HLA-A3,B7, DR2 обладают низкой киллерной активностью, сниженной потенцией альтернативного пути активации комплемента, низким уровнем иммуноглобулинов [Бондаренко А. Л., 1997; Sinha A., 1990].

Существует точка зрения, что ассоциированные с заболеваниями HLA-молекулы обладают способностью связывать чужеродные пептиды или аутоантигены в специальные конфигурации, которые запускают Т-клеточноопосредованные заболевания. Другие исследователи взаимосвязь системы HLA и болезнью рассматривают с позиции теории молеку-

лярной мимикрии: в результате идентичности антигенных детерминант возбудителя (вируса или бактерии) с определенными HLA-молекулами или их фрагментами не наступает распознавание «чужого» и развитие адекватного иммунного ответа, в результате чего возбудитель «безнаказанно» поражает организм человека.

Так, с позиции данной теории объясняют развитие H1-A-B27-ассоциированных болезней органов движения. По мнению авторов поражение костно-мышечной системы вызываются микробными агентами: иерсиниями, клебсиеллами, шигеллами, сальмонеллами, хламидиями, кампилобактериями. Эти бактерии, вероятно, являются перекрестно реагирующими с HLA-B27, что и ведет к развитию заболеваний.

По мнению некоторых ученых, при развитии таких аутоиммунных заболеваний, как хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени специфические аминокислотные остатки в полиморфных регионах определенных антигенов HLA (DRB1 или DQB1) играют главную роль в иммунном ответе, являясь мимикричными органоспецифичными аутоантигенами [Burroughs A. et al., 1992; Siki T. et al., 1992].

Высказывается также точка зрения, что чужеродный агент взаимодействует непосредственно с определенными антигенами гистосовместимости, обладая повышенной тропностью к ним. По мнению авторов, ее придерживающихся, взаимосвязь антигенов HLA-B18 и B35 с развитием вирусного гепатита В объясняется повышенным сродством антигенных детерминант вируса гепатита В с антигенными детерминантами HLA-B18 [Соринсон С.Н. с соавт., 1987].

Выдвигается также гипотеза модификации HLA-молекул, суть которой сводится к модификации антигенов HLA инфекционными или другими агентами, в организме распознаются как «чужие» и против них развивается иммунный ответ. Подобное может иметь место при болезнях с аутоиммунным компонентом.

Наконец, существует теория тимической селекции, по которой недостаток презентации пептидов HLA-аллелями во время тимической дифференциации ведет к развитию аутоагрессии, патологических Т-клеток [Moller E. et al., 1990]. Доказательством такого механизма может служить возможность переносить такие аутоиммунные заболевания, как инсулинзависимый сахарный диабет, различные артриты опытным животным, используя CD4+ и/или CD8+ Т-клетки. Очевидно, в этом случае молекулы II класса представляют собой аутоантигены с действующими запускающими структурами. Формирование аутоагрессивных клонов при этом может зависеть от внутритимической селекции Т-клеток.

По данным XII Международного совещания по антигенам гистосовместимости (Paris, 1996), изучение 30 тыс. индивидов 70 популяций, проживающих в различных частях мира, у представителей всех наций и народностей выявило все типируемые антигены гистосовместимости. Вместе с тем одни HLA-антигены широко распространены по всему миру, другие в отдельных частях света встречаются очень редко. Так, аллель A1 часто встречается в Европе и Индии, но не характерен для Юго-Восточной Азии. Очевидно, популяционные различия в распределении HLA-антигенов отражают адаптивные, приспособительные реакции человека. У постоянных жителей территорий, где имеются эндемичные заболевания, формируется свойственный свой микромир, к которому они приспособились. Поэтому течение заболевания у местного и пришлого населения может резко отличаться. Особенности в антигенном составе тканей у представителей различных континентов, географических зон могут привести к выявлению у них разных иммуногенетических маркеров при одном и том же заболевании. Так, у японцев, у которых редко встречается антиген DR3, инсулинзависимый сахарный диабет ассоциирован с HLA-DR4, тогда как в европейских популяциях наблюдаются ассоциации заболевания с HLA-DR3 и HLA-DR4.

Таким образом, иммунная система представляет собой «диффузный орган», главная функция которого — распознавание «своего» и «чужого» [Бернет Ф. М., 1964], как способ защиты организма от антигенно чужеродных живых тел и веществ, обеспечивая этим сохранение генетического гомеостаза. Первостепенная роль ее — уничтожение непрерывного потока мутантов из структуры собственных клеток. Одновременно иммунная система участвует в воспалительных реакциях, как интегральной функции защиты, при этом функция специфического иммунитета и неспецифических факторов взаимосвязана.

Глава 2

ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Функция иммунной системы строго организована, сопряжена и согласована с работой других систем, она специфична и конкретна, в то же время универсальна и очень разнообразна по своим проявлениям.

2.1. Иммунный статус

Иммунный статус организма — это количественная и функциональная характеристики отдельных звеньев иммунной системы на определенном этапе развития организма или на определенной стадии развития заболевания. Функция иммунной системы строго организована, сопряжена и согласована с работой других систем, она специфична и конкретна, в то же время универсальна и очень разнообразна по своим проявлениям.

Существуют общие закономерности функционирования иммунной системы:

а) эффект работы иммунной системы определяется большинством ее компонентов;

б) степень активности иммунной системы тесно связана с уровнем сопряженности ее компонентов [Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990].

Дефект части компонентов или звеньев иммунной системы первичного (врожденного) или вторичного (приобретенного) характера чаще компенсируется другими компонентами иммунной системы. Например, врожденная агаммаглобулинемия IgA лишь у 30% больных приобретает клинически выраженный характер. Часто тот или иной дефект компонентов иммунной системы является лишь фактором риска, а не эквивалентен заболеванию. Отсюда понятно, что далеко не у всех людей с патологией компонентов иммунной системы она выявляется.

Степень активности иммунной системы не является величиной постоянной, она подвержена возрастным, ситуацион-

ным колебаниям. К.А.Лебедев и И.Д.Понякина (1990) вводят понятие «синдром напряженности», отражающий уровень сопряженности ее компонентов. По мнению авторов в первые 3 года жизни ребенка между компонентами иммунной системы имеет место наименьшее число взаимосвязей и их слабая активность. Связанность компонентов иммунной системы удваивается к 7–12 годам жизни и в период 18–40 лет достигает некоторой стабильности. По мере старения организма продолжает расти сопряженность, и у лиц 70–90 лет она вдвое выше, чем у людей среднего возраста, происходит и повышение связанности компонентов иммунной системы.

Любое заболевание ведет к выраженному повышению связанности компонентов иммунной системы, а выздоровление — к нормализации. При хронических заболеваниях, наоборот, ремиссия ведет к превышению в несколько раз связанности иммунных компонентов, а обострение — к существенному снижению. Очевидно, обострение болезни обусловливает срыв эффективной работы иммунной системы.

В функционировании иммунной системы можно выделить три возможных варианта:

а) нормальное, физиологическое функционирование, характерное в норме и в большинстве случаев заболеваний человека,

б) патологическое функционирование, когда специфическое звено неадекватно направляет реакцию огромной массы неспецифических компонентов и специфического иммунитета в виде или бесконтрольного усиления (аллергия, аутоаллергия), или ослабления (опухоли, радиация, вредные факторы окружающей среды) функции,

в) стойкое угнетение функции первичного (врожденного) или вторичного (приобретенного) характера.

Последнее может проявляться или в донозологической форме (синдромы иммунологической недостаточности), или

приобретает очерченную клиническую картину в виде определенных нозологических вариантов.

Мы выделяем несколько вариантов функционирования иммунной системы по показателям гуморального и клеточного звеньев (табл. 17). Эти изменения проявляются в отклонении от нормы количественных показателей крови (табл. 18), но особенно в функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Таблица 17

Варианты функционирования иммунной системы

Типы иммунного статуса	Т-звено	В-звено
Нормальный	N	N
Равномерно активированный	↑	↑
Равномерно супрессированный	↓	↓
Активированный по гуморальному звену	N	↑
Активированный по гуморальному звену и супрессированный по клеточному звену	↓	↑
Супрессированный по гуморальному звену	N	↓
Супрессированный по клеточному звену	↓	N

Таблица 18

Показатели крови в норме

Клетки крови		
Клетки	Содержание в 1 мкл (%)	Функция
Лейкоциты	4500–7000 (100%)	
В том числе:		
— нейтрофилы	4000 (65%)	Борьба с гноеродными микробами (кокки)
— зозинофилы	200–400 (4%)	Борьба с гельминтами
Лимфоциты:	1500–2000 (25%)	Клеточный иммунитет
— CD3 (Т-общ.)	800–1200	
— CD4 (Т-х)	500–900	Стимуляция В-клеток
— CD8 (Т-с)	400–600	Угнетение В-клеток

Окончание табл. 18

— CD8 (Т-с)	400–600	Угнетение В-клеток
— CD16 (NK)	170–400	Киллинг мутантов
— CD20 (В-кл.)	200–400	Синтез Ig
— CD25 (рец.) ИЛ-2	200–550	
— HLA II	340–720	

Сывороточные иммуноглобулины

IgG	8–12 г/л	мелкодисперсные, поздние
IgM	0,5–1,9 г/л	грубодисперсные, ранние
IgA	1,4–4,2	
IgE	20–100 КЕ/л	Показатели аллергии
ЦИК, (усл. ед.)	20–80	

Цитокины

	Спонтанные	Индуцированные	В сыворотке
ИЛ-1β	30–50	1000–5000	0–50
ИЛ-2	0–0,5	10–25	
ИЛ-4	30–50	1000–5000	0–50
ФНО	30–50	500–3000	0–50
ИФН α	30–50	1000–5000	0–50

Фагоцитоз

	Спонтанный	Стимулированный	Индекс стимуляции
НСТ-тест (ед.мли.кл.)	70–120	150–200	1,2–2
Фагоцитоз (%)	48–88		
Индекс фагоцитоза	1,3–3		
Агдезия (%)	40–55	70–80	

Реакция бластной трансформации

	ФГА	PWM
РБТЛ	20–100	5–20

Комплемент

C1q	100–250
C3	700–1800
C4	200–500
C5a	0,01–0,03

Оценка иммунного статуса. Необходимость оценки иммунного статуса человека возникает при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитах, когда не-

обходимо идентифицировать нарушенное звено иммунитета, провести мониторинг с целью выбора метода лечения, оценки его эффективности и прогнозирования исхода заболевания. Р. В. Петров (1984) разработал двухэтапный подход. Первоначально с помощью доступных, но ориентировочных методов выявляют «грубые» дефекты фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Целям первого этапа отвечают следующие тесты:

а) определение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в периферической крови;

б) определение количества Т- и В-лимфоцитов;

в) определение уровней основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM);

г) определение фагоцитарой активности лейкоцитов.

Тесты второго уровня позволяют провести более тщательный и глубокий анализ состояния иммунной системы. Для этого используют аналитические тесты, включающие методы, с помощью которых можно оценить функциональную активность фагоцитов, вспомогательных клеток, естественных киллеров. Т- и В-клеток.

Позже американский иммунолог R. Hong [1987] ввел принцип трехэтапной оценки иммунного статуса. Тесты первого уровня включают:

а) определение количества лимфоцитов и изучение их морфологии;

б) кожные тесты;

в) определение уровней иммуноглобулинов и их субклассов;

г) рентгенография и рентгеноскопия лимфоидных органов.

К тестам второго уровня относятся:

а) гистохимический анализ лимфоидных органов;

б) анализ поверхностных маркеров мононуклеарных клеток (МНК) в проточном лазерном цитометре с использованием моноклональных антител (МКАТ);

в) анализ пролиферативного ответа МНК на действие основных митогенов;

г) анализ цитотоксичности.

Тесты третьего уровня:

а) определение активности ферментов (аденозиндезаминазы, пуриннуклеотидфосфолипазы), ассоциированных с иммунной недостаточностью;

б) изучение синтеза и секреции цитокинов;

в) определение гормонов тимуса, в том числе в сыворотке крови;

г) анализ фагоцитов;

д) определение компонентов системы комплемента;

е) анализ смешанных клеточных культур с целью определения иммуноглобулинпродуцирующей фракции В-лимфоцитов;

ж) генетический и цитологический анализ хромосомного материала.

В 1993 году эксперты ВОЗ P.H. Lampert, H. Mazger и T. Miyamoto привели перечень наиболее информативных методов анализа:

— *иммунохимические исследования:*

1) количественная и качественная оценка иммуноглобулинов, фрагментов иммуноглобулинов, иммунных комплексов;

2) определение цитокинов и растворимых рецепторов для цитокинов;

3) определение продуктов эффекторных клеток и воспалительных реакций;

4) определение компонентов комплемента;

5) определение белков острой фазы;

6) определение других белков, например Р-микроглобулина;

— *клеточные исследования:*

1) определение субпопуляций лимфоцитов и фенотипических маркеров, характеризующих изменение функционального состояния клеток;

2) определение клональности лимфоидных клеток;

3) определение функциональной активности лимфоцитов in vitro, пролиферативного ответа, продукции иммуноглобулинов;

4) определение цитотоксичности лимфоцитов и других эффекторных клеток;

5) оценка функциональной активности макрофагов и нейтрофилов;

6) оценка функциональной активности тучных клеток, базофилов, зозинофилов;

— *иммуногистологические и иммуногенетические исследования:*

1) HLA-типирование;
2) фенотипическое и генотипическое определение аллотипов сывороточных белков;
3) пренатальная диагностика и выявление наследования генетически детерминированных дефектов иммунной системы.

U. Wahn [1995] разработал подходы оценки иммунного статуса при подозрении на иммунодефицит и разделил основные методы исследования на скрининговые и развернутые. Так, в целях оценки В-системы иммунитета автор к скрининговым тестам относит определение числа CD19- и CD20-клеток, уровней IgG, IgA, IgM, а также IgGI, IgG2, IgG3, IgG4 в сыворотке крови, а к развернутым — оценку реакции бласттрансформации на митоген лаконоса и St. aureus, изучение синтеза иммуноглобулинов in vitro, поверхностных маркеров В-лимфоцитов. В случаях оценки Т-системы иммунитета к скрининговым тестам относят кожные тесты с при-

менением бактериальных антигенов, определение поверхностных маркеров Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8 и оценку реакции бласттрансформации на фитогемагглютинин. К развернутым тестам отнесены изучение продукции цитокинов, активационных маркеров и анализ Т-клеточного рецептора. В целях оценки фагоцитоза к скрининговым тестам отнесены определение абсолютного числа нейтрофилов, изучение морфологии нейтрофилов и образования активных форм кислорода; к развернутым — определение киллинга микробов, лизосомальных ферментов, продукции цитокинов.

Л. В. Ковальчук и А. Н. Чередеев (1990) при анализе методов оценки иммунного статуса обосновали патогенетический подход, полагая. что главной задачей развития исследований по клинической иммунологии является разработка тестов, позволяющих вскрыть основные механизмы функционирования иммунной системы и установить уровень патогенетического дефекта. В этих целях необходимо использовать адекватные оценочные показатели главных компонентов функционирования иммунной системы: распознавание, активация, пролиферация, дифференцировка и регуляция. Авторы для определения активации предлагают изучать экспрессию DR-антигенов HLA, рецепторов для ин-терлейкина (ИЛ-2), трансферрина, уровень цАМФ и других внутриклеточных мессенджеров. В целях оценки пролиферативной активности — ответ лимфоцитов на Т- и В-митогены. Исследование иммунной системы должно начинаться с определения способности лимфоцитов к распознаванию и заканчиваться определением их способности к дифференцировке. По мнению авторов при нарушении распознавания не имеет смысла изучать активацию, при нарушении активации — пролиферацию, при нарушении пролиферации — дифференцировку. Следовательно, идя от распознавания к дифференцировке, можно поставить патогенетический диагноз нарушения конкретного компонента иммунной системы.

Р. В. Петров и соавт. [1997] в целях иммунодиагностики иммунодефицитов предложили системно-функциональный под-

ход к оценке иммунной системы, исходя из постулата, что главная цель — определить способность основных компонентов антиинфекционной защиты осуществлять свои эффекторные функции. Учитывая, что главным проявлением иммунодефицита служит повышенная инфекционная заболеваемость, а в защите организма от инфекции в основном принимают участие фагоцитоз, В-клеточное и Т-клеточное звенья иммунитета, авторы определили основные тесты оценки этих систем. В частности, главным показателем функционального состояния фагоцитоза является способность фагоцитов поглощать и убивать микробы, при оценке В-звена иммунитета — способность В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины, полноценно осуществляющие свои эффекторные функции, при оценке Т-звена иммунитета — способность Т-лимфоцитов продуцировать цитокины, влияющие эффекторные клетки, а именно, макрофаги, НК-клетки, Т-лимфоциты. При данном подходе не исключается анализ других количественных и функциональных показателей иммунной системы. Так, при изучении фагоцитоза важным является определение количества нейтрофилов и моноцитов в периферической крови, их хемотаксиса, экспрессии молекул адгезии; при изучении Т-системы целесообразно определение количества их основных субпопуляций, пролиферативного ответа на Т-митогены, экспрессии активационных молекул.

Как установлено, при оценке иммунного статуса у больных с вторичными иммунодефицитами в ряде случаев существенные изменения его показателей не выявляются. Например, при оценке гуморального иммунитета у больных, страдающих частыми и длительно протекающими острыми респираторными заболеваниями, у больных СПИДом, также часто болеющих респираторными заболеваниями, уровни всех классов иммуноглобулинов или повышены, или находятся в пределах нормальных значений. У этих пациентов при высоком титре IgG-антител к основным возбудителям бактериальных инфекций возникает поражение бронхолегочного аппарата: Str. pneumoniae, H. influenzae, Br. catarrhalis, Staph. aureus развивается заболевание [Пинегин Б.В. и соавт., 1999;

Змушко Е.И., Белозеров Е.С., 2000]. Дело в том, что при этих иммунодефицитах происходит синтез неполноценных иммуноглобулинов.

Молекула IgG состоит из двух идентичных фрагментов, связывающих антиген (Fab), и кристаллизующегося фрагмента (Fc). С помощью активного центра Fab-фрагмент связывается с детерминантной группой антигена. Степень взаимодействия определяется аффинностью антител, в связи с чем последние подразделяются на высоко- и низкоаффинные. Низкоаффинные антитела неэффективно связываются с антигеном, а поэтому малоэффективны в элиминации его из организма. Образующийся иммунный комплекс антиген-антитело должен быть удален из организма, что осуществляется в основном с помощью фагоцитарной системы. Fc-рецептор фагоцита взаимодействует с Fc-фрагментом IgG. Молекула IgG является гликопротеином, и взаимодействие с Fc-рецептором сильно зависит от степени ее гликолизирования. Поэтому при оценке В-системы иммунитета определяются уровни основных (IgG, IgA, IgM) и минорного (IgE) классов иммуноглобулинов, субклассов IgG и титров антител к различным возбудителям, афинность и гликолизирование иммуноглобулинов, от которых в значительной степени зависят их эффекторные функции.

Обычно в клинической иммунологии материалом для исследования служат сыворотка и клетки периферической крови человека, исходя из того, что показатели гуморального и клеточного иммунитета, определенные в периферической крови, отражают функциональное состояние иммунной системы в целом. Однако в ряде случаев исследование местного иммунитета в большей степени отражает истинное состояние иммунной зашиты, чем исследование периферической крови и соответственно дает больше информации для иммунодиагностики заболевания и выбора метода лечения. Например, при инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях бронхолегочного аппарата оценка иммунного статуса, основанная на изучении периферической крови, в лучшем случае позволяет выявить некоторые колебания иммунных парамет-

ров в пределах возрастной нормы, имеющие косвенное отношение к этиопатогенезу процесса. В то же время при изучении лаважной жидкости выявляются изменения, принципиально важные для понимания этиопатогенеза заболевания.

В ходе оценки иммунной системы важно отличать изменения, послужившие причиной заболевания от изменений, которые являются следствием патологического процесса, прямо не связанного с иммунной системой.

В большинстве случаев, особенно при инфекционных заболеваниях, значительная часть нарушений в иммунной системе, регистрируемых при оценке иммунного статуса, являются следствием основного патологического процесса. Примером может служить снижение уровня CD4+-клеток при вирусном гепатите. Правда, необходимо отметить, что изучение тех изменений иммунитета, которые являются следствием патологического процесса, также может представлять определенный интерес для клинициста. Эти параметры могут быть использованы для оценки эффективности лечения, иммунологического мониторинга и прогнозирования течения заболевания.

2.2. Иммунный ответ

В зависимости от конкретной ситуации развивается иммунный ответ по клеточному или гуморальному типу, в котором принимают участие иммунокомпетентные клетки. Иммунокомпетентные клетки могут быть разделены на антигенпрезентирующие (представляющие антиген), регуляторные, регулирующие течение иммунных реакций и эффекторы иммунного ответа, обеспечивающие заключительный этап в борьбе с антигеном. Группу антигенпрезентирующих клеток представляют моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки, пигментные клетки кожи (клетки Лангерганса) и др. К регуляторным клеткам относятся Т- и В-хелперы, супрессоры, контрсупрес-

соры, Т-лимфоциты памяти, а к эффекторам иммунного ответа принадлежат Т- и В-киллеры и В-лимфоциты, являющиеся в основном антителопродуцентами. Как уже рассматривалось выше, в костном мозге образуются предшественники тимусзависимых лимфоцитов (Т-клеток), которые рециркулируют в тимус, где созревают в посттимические предшественники Т-лимфоцитов. Последние рециркулируют в пейеровы бляшки кишечника, где и происходит их окончательная дифференцировка в Т-лимфоциты-киллеры, хелперы, индукторы, супрессоры, амплифайеры, контрсупрессоры и др. Т-хелперы получают информацию об антигене от клеток Лангерганса и включают гуморальную и клеточную иммунную реакцию против данного антигена. Т-супрессоры подавляют иммунологические реакции, Т-контрсупрессоры снимают тормозящее влияние супрессоров.

Т-клетки с киллерным фенотипом уничтожают грибы, клетки простейших или клетки, инфицированные вирусами и бактериями. Собственные клетки, измененные в результате мутаций, элиминируются ЕК-клетками.

Т-хелперы подразделяются на Тх-1 и Тх-2 (рис.19), среди Тх-1 клеток выделяют Т-В-хелперы, стимулирующие синтез IgG, IgA и Т—Т-хелперы (амплифайеры), стимулирующие Т-лимфоциты и реакции повышенной чувствительности замедленного типа. Тх-2 стимулируют синтез IgE, обеспечивающих реагиновый тип аллергии. Тх-1 и Тх-2 взаимно могут супрессировать друг друга.

Т-супрессоры имеют рецепторы к Fc-фрагменту IgG, а также специфический поверхностный антиген-CD8, но CD8-антиген также имеет Т-киллеры.

Наряду с Т-киллерами способностью к киллингу обладают К-клетки, естественные киллерные клетки (NK-клетки), макрофаги. Эти клетки убивают измененные собственные клетки, раковые клетки, простейших и грибы. Но способы киллинга различаются у разных клеток. Т-киллер обладает способностью распознавать только один антиген, и если он есть на поверхности клетки-мишени, то происходит киллинг, они кроме этого убивает клетки, покрытые IgG. К-клетки и

макрофаги способны убить только клетки, покрытые IgG. ЕК-клетки обеспечивают ранний этап защиты, не требующий предварительной сенсибилизации, они самостоятельно распознают измененные за счет мутации или внутриклеточной инфекции собственные клетки и уничтожают их.

Этот вид защиты с участием Т-клеток получил название клеточного иммунитета, главной задачей которого является защита от внутриклеточных инфекций, грибов, новообразований и мутаций.

Гуморальная защита представлена В-лимфоцитами, синтезирующими антитела против различных антигенов. Предшественники В-лимфоцитов возникают в костном мозге и проходят окончательную дифференцировку в пейеровых бляшках кишечника. Антитела, вырабатываемые В-лимфоцитами, являются растворимыми белковыми молекулами, относящимися к иммуноглобулинам. Антитело имеет Fab-фрагмент (fragment



Рис. 19. Функция Т-хелперов-1 и Т-хелперов-2

antigen binding — фрагмент, связывающий антиген) и Fc-фрагмент (fragment crystalline, фрагмент кристаллизующийся), присоединяющийся к Fc-рецепторам макрофагов, К-клеток и активирует комплемент. Строение Fc-фрагмента определяет класс иммуноглобулинов и их субклассы. Все основные варианты реагирования В-лимфоцитов регулируются Т-хелперами, супрессорами и контрсупрессорами. Так как за переключение синтеза антител с IgM-класса на IgG ответственны Т-хелперы, то соотношение IgG/IgM отражает функциональную активность Т-хелперов.

Иммунный ответ по гуморальному типу контролируется красным костным мозгом. Он развивается на растворимые агенты — белки, липополисахариды (ЛПС), экзотоксины, на внеклеточных паразитов. Выделяют два варианта гумораль-

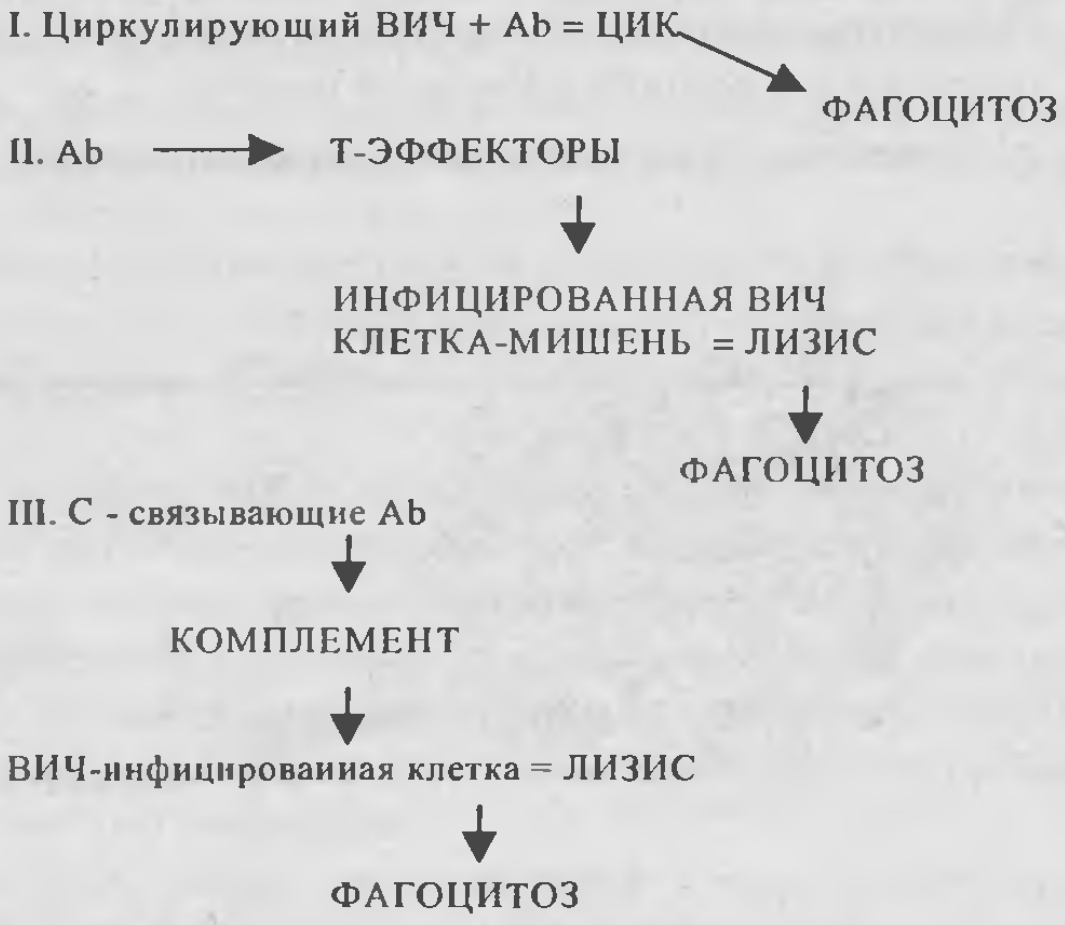


Рис. 20. Антителозависимая защита при ВИЧ-инфекции.
ab — антитела, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

ного иммунного ответа. Если ответ происходит на Т-независимые антигены, то это так называемый простой ответ, он возможен потому, что некоторые антигены способны сами активировать Т-лимфоциты. В этом случае синтез IgM не сопровождается образованием клеток памяти.

Примером гуморального иммунного ответа может быть антителозависимая защита при ВИЧ-инфекции (рис. 20).

В случае, если ответ формируется в ответ на Т-зависимые антигены, происходит кооперация Т- и В-лимфоцитов. Выделяют следующие стадии:

а) распознавание антигена;

б) презентация антигена — макрофаг поглощает антиген, расщепляет, соединяет с белками MHC I и MHC II и переносит на мембрану;

в) передача информации на Т- хелпер;

г) бласттрансформация В-лимфоцитов, дифференцировка бластов в плазмоциты и В-клетки памяти;

д) синтез антител и элиминация антигена.



Рис. 21. Клеточное окружение микроорганизма

Т-киллеры при встрече с чужеродной клеткой выделяют перфорин, разрушающий ее мембрану. Т-эффекторы оказывают опосредованное действие: выделяют факторы хемотаксиса, подавления миграции макрофагов и лейкоцитов, активации.

Клетки в очаге пролиферации образуют инфильтрат (рис. 21), который окружается фибробластами, продуцируемым ими коллагеном, и становится гранулемой. Гранулема выполняет ограничивающую функцию — локализует процесс воспаления, препятствует его распространению; элиминирующая функция выражена слабо.

Важная роль в иммунном ответе отводится особым цитокинам, получившим наименование интерлейкинов, которые обеспечивают взаимосвязь отдельных видов лейкоцитов в иммунном ответе.

При гуморальном ответе на антиген сначала идет синтез иммуноглобулинов класса М, затем G. При вторичном попадании антигена процесс протекает быстрее и интенсивнее. Обобщенная схема иммунного ответа представлена на рис. 22.

Таким образом, антигенная стимуляция вызывает иммунный ответ, протекающий в ряд этапов. Вначале антиген обрабатывается макрофагом. Затем переработанный антиген соприкасается с малыми лимфоцитами и сенсибилизирует их. Последние превращаются в трансформированные лимфобласты с обильным количеством полирибосом, являющихся структурами предшественников плазматических клеток, продуцирующих антитела. Трансформированный лимфобласт может превратиться в сенсибилизированный лимфоцит, который участвует в реакциях повышенной чувствительности и клеточного иммунитета.

На следующем этапе антитела после соединения с соответствующими антигенами активируют комплемент и притягивают сегментоядерные лейкоциты. Так формируется воспалительная фаза иммунологического поражения.

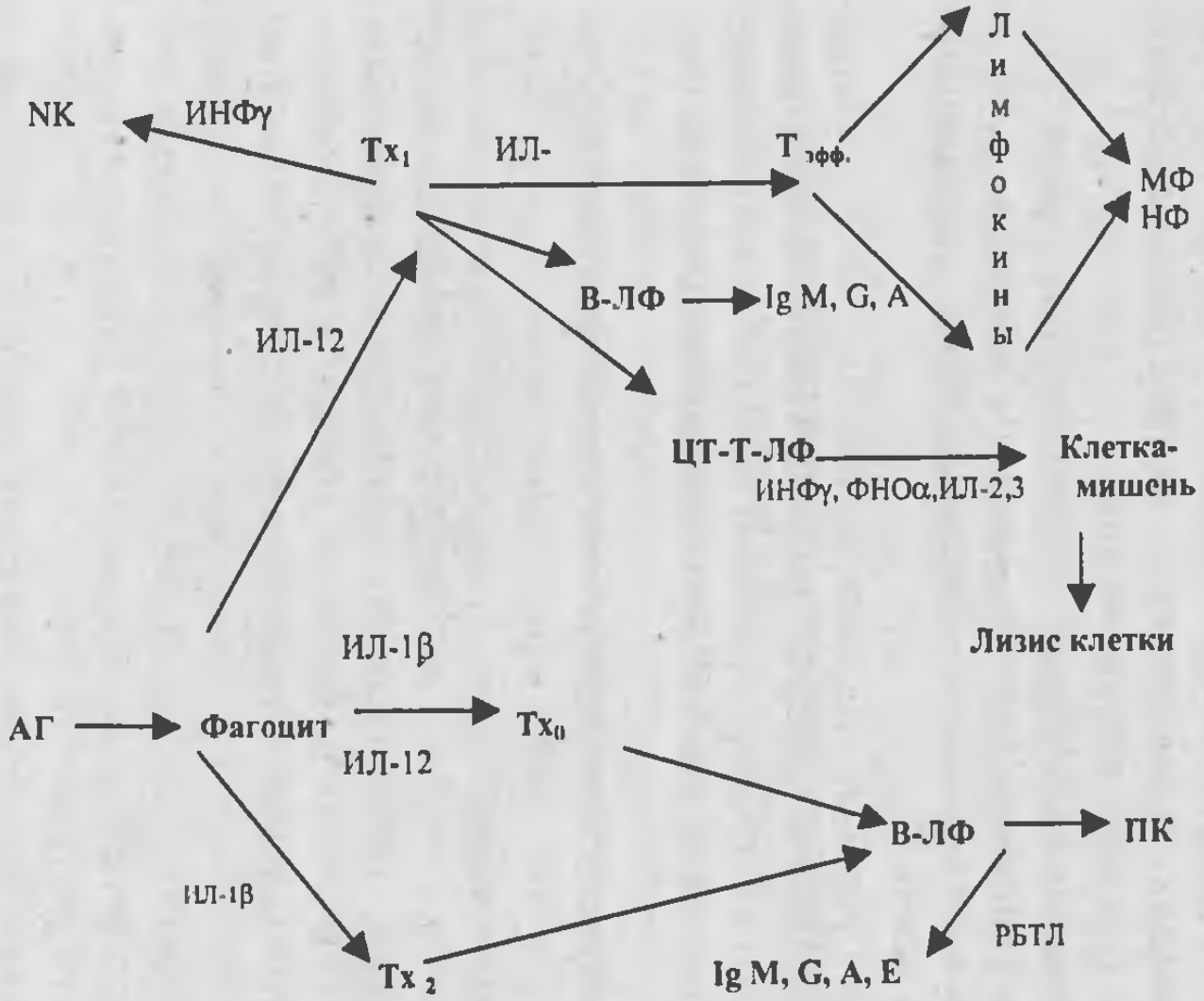


Рис. 22. Иммунный ответ

АГ – антиген; Тх – Т-хелпер; В-ЛФ — В-лимфоцит; ПК — плазматическая клетка; ЦТ-Т-ЛФ — цитотоксический Т-лимфоцит; NK — нормальный киллер; ИЛ – интерлейкин, ИНФ — интерферон; ФНО — фактор некроза опухолей, МФ — макрофаг, НФ — нейтрофил.

2.3. Иммунологическая толерантность

Под иммунологической толерантностью понимают состояние специфической иммунологической ареактивности организма к определенным антигенам. Механизмы, вызывающие уничтожение чужеродного материала, формировались одновременно с совершенствованием механизмов, защищающих от повреждения собственных тканей (рис. 23). Факторы естественной защиты, такие как фагоцитоз, лизоцим, С-реактивный белок, активированный по альтернативному пути комплемент, нормально активны лишь против ограниченного спектра субстанций, включая микроорганизмы и собственные поврежденные ткани.

Иммунные механизмы толерантности, т. е. Т- и В-лимфоциты с их огромным набором рецепторов, нуждаются в ограничении активности тех рецепторов, которые способны распознавать антигены собственного организма. Иммунологическая толерантность характеризуется отсутствием ответа на антиген, отсутствием элиминации антигена при повторном его введении, отсутствием антител на данный антиген.

Вызывающие иммунологическую толерантность антигены называются толерогенами. Выделяют два вида иммунологической толерантности: естественная и искусственная. Естественная развивается при попадании антигена во внутриутробном периоде. Очевидно, в основе ее формирования лежит удаление клеток, которые имеют рецепторы к собственным антигенам, или их блокада избытком антигена. Эта роль выполняется тимусом. В 1953 г. М. Гашек и П. Медавар независимо друг от друга открыли явление, которое в дальнейшем легло в основу теоретического обоснования естественной иммунологической толерантности. Так, П. Медавар, разрабатывая вопросы трансплантационной иммунологии и основываясь на предположении Ф. Бернета об

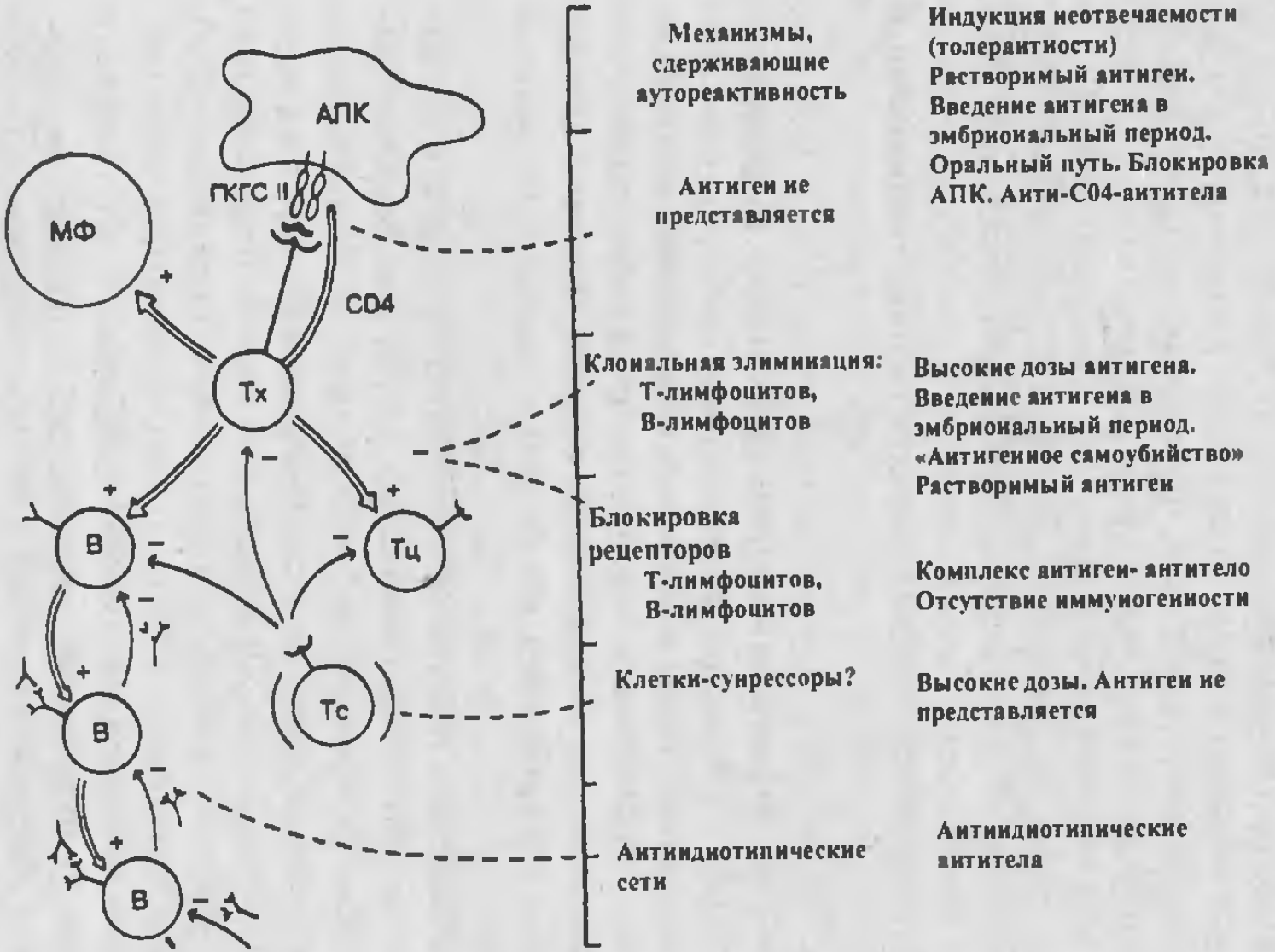


Рис. 24. Механизмы формирования иммунологической толерантности [Плейфер Дж., 1999].
АПК – антителопродуцирующая клетка; МФ – макрофаг; ГКГС – главный комплекс гистосовместимости;
В — В-лимфоцит; Т – Т-лимфоцит

элиминации «запретных» клонов лимфоцитов в процессе эмбрионального развития (лимфоциты, распознающие «свои» антигены, уничтожаются на раннем этапе развития в центральных органах иммунной системы; для Т-лимфоцитов это достигается негативной селекцией в тимусе, а для большинства В-лимфоцитов — в костном мозге), установил отсутствие реакции на трансплантат в том случае, если в эмбриональном периоде мышам вводились селезеночные клетки той линии мышей, от которой использовали ткани в качестве трансплантата. Это позволило заключить:

а) иммунологическая толерантность обусловлена отсутствием клонов лимфоцитов, специфичных к данному антигену;

б) иммунологическая толерантность формируется в процессе эмбрионального развития и сохраняется в дальнейшем;

в) сохранение иммунологической толерантности требует постоянного присутствия антигена.

В дальнейшем было показано, что естественная иммунологическая толерантность не является только следствием элиминации клонов в процессе эмбрионального развития, это скорее активное состояние, поддерживаемое Т-супрессорами.

Приобретенную иммунологическую толерантность можно вызвать высокими или очень низкими дозами антигена. Высокие дозы антигена обычно более толерогенны, но повторные инъекции очень малых доз антигена тоже индуцируют Т-клеточную толерантность. Как правило, Т-клеточная толерантность индуцируется легче и на более длительный период, чем толерантность В-клеток.

Толерантность подразумевает специфичность по отношению к тому антигену, который ее вызвал, и в принципе отличается от неспецифической неотвечаемости, вызванной поражением иммунной системы в целом.

Полагают, что иммунологическая толерантность может иметь 3 механизма формирования:

а) супрессорный (Т-супрессор действует на В-лимфоцит или Т-супрессор подавляет функции Т-хелперов;

б) блокада антиген-связывающих рецепторов;

в) клональная делеция. Клональная элиминация аутореактивных клонов («запретные» клоны) считается основной причиной неотвечаемости иммунной системы на «свои» ткани.

В основе иммунологической толерантности, связанной с блокадой антиген-связывающих рецепторов, лежит невозможность участвовать в иммунном ответе В- и Т-клеток. При блокаде В-клеточных рецепторов возможны два варианта:

а) В-клеточные рецепторы (иммуноглобулиновой природы) могут быть заняты антигеном в нестимулирующей форме;

б) в период эмбрионального развития В-лимфоциты могут сбрасывать поверхностные иммуноглобулины и не замещать их, что равнозначно клональной элиминации.

Т-клеточные рецепторы могут утратить стимулирующую способность в присутствии специфических антигенов в растворенной форме. Очевидно, в сыворотке также присутствуют блокирующие факторы, так как Т-лимфоциты, прокультивированные в отсутствие «своей» сыворотки, способны проявлять аутореактивность.

Нарушение любого из механизмов иммунологической толерантности может привести к аутоиммунному ответу.

2.4. Противоинфекционный иммунитет

Противоинфекционный иммунитет представляет собой приобретенный иммунитет против конкретного возбудителя инфекционного заболевания, индуцированный им и направлен-

ный на его элиминацию. По *происхождению* противоинфекционный иммунитет классифицируют на естественный и искусственный. Естественный (пассивный) приобретается пассивно: антитела от матери во время внутриутробного развития передаются плоду через плаценту. Антитела передаются против возбудителей тех болезней, которыми мать переболела или против которых была иммунизирована. Ребенок, находящийся на вскармливании грудным молоком, получает дополнительно секреторные иммуноглобулины А. Естественный активный иммунитет приобретается в результате перенесенного заболевания. Продолжительность этого иммунитета различна, проявляется через 1–2 нед после начала заболевания и может оставаться на месяцы, годы, пожизненно.

Искусственный пассивный иммунитет приобретается при введении в организм готовых антител, возникает сразу, длится 2–3 нед, если антитела гетерологичные, полученные при вакцинации лошадей, и 4–5 нед, если антитела человеческие.

Искусственный активный иммунитет формируется при введении вакцин.

Иммунитет классифицируют также *по связи с возбудителем*, различая стерильный (постинфекционный), который сохраняется после элиминации возбудителя из организма (например, корь, дифтерия) и нестерильный (инфекционный), который существует до тех пор, пока в организме есть возбудитель (например, туберкулез, сифилис).

По *охвату организма* инфекционный иммунитет может быть общим, если охватывает весь организм, и местным, когда охвачен какой-либо орган. В последнем случае основная роль принадлежит IgA_2. Эти иммуноглобулины связывают антигены, препятствуют адсорбции микробов, блокируя их рецепторы.

По *механизму* формирования иммунитет классифицируют на гуморальный, клеточный и смешанный. По *направленности* выделяют несколько вариантов инфекционного иммунитета: антитоксический, антибактериальный, противовирусный, антигрибковый, противопаразитарный.

Антитоксический, направлен против экзотоксинов, эндотоксинов. В его основе лежит гуморальный иммунный ответ, а элиминация токсина происходит за счет взаимодействия антител с токсичной группой токсина и ее нейтрализации, модификации антителом рецепторов токсинов, в результате чего токсин не может прикрепиться к клетке-мишени.

Антибактериальный, когда антитела образуются против всех антигенов бактерий, но защитную роль играют антитела, выработанные на протективные антигены. В этих случаях элиминация бактерий зависит от их локализации. При внеклеточной локализации пути элиминации:

а) бактерия + антитела + комплемент и иммунный лизис;

б) антитела способствуют опсонизации бактерий и этим способствуют фагоцитозу

Если же бактерии находятся внутриклеточно, то элиминация происходит за счет образования инфекционной гранулемы, т. е. по Т-эффекторному пути. При нормальной функции иммунной системы в гранулеме микроорганизм или погибает, или долго остается в жизнеспособном состоянии. При иммунной недостаточности идет распад гранулемы и диссеминация микроба по организму.

Противовирусный иммунитет зависит от локализации вируса. В результате внедрения в клетку и жизнедеятельности вирус изменяет антигенную структуру клеточной мембраны, и на такую клетку вырабатываются Т-киллеры. Иммунный ответ может идти по Т-эффекторному пути с образованием гранулемы. На внеклеточный вирус вырабатываются антитела, они соединяются с вирусом, а комплекс вирус + антитело захватывается макрофагом. При ряде вирусных заболеваний развивается антителозависимая цитотоксичность, когда к клетке с вирусом присоединяется антитело, нормальные киллеры выделяют вещества типа перфорина, которые вызывают гибель клетки путем разрушения ее мембраны.

Антигрибковый иммунитет по механизму близок к антибактериальному, но имеет свои особенности: в составе гриба много полисахаридов, грибы могут существовать в виде спор и вегетативных форм. В иммунной реакции принимают участие неспецифические факторы защиты, в частности, альтернативный путь активации системы комплемента, причем белки системы комплемента привлекают к грибу воспалительные клетки, развивается воспалительная реакция. Кроме того, клетки гриба могут стать объектом действия нормальных киллеров. В процессе иммунного ответа возможен гуморальный путь, включающий элементы: гриб + антитела + комплемент и лизис. При грибковых заболеваниях вырабатываются Ig E, участвующие в развитии аллергических реакций типа гиперчувствительности немедленного типа, что также способствует развитию воспаления. При развитии антигрибкового иммунитета имеет место и клеточный иммунный ответ, развивающийся по путям

а) Т-хелперы и γ–интерферон и фагоцитоз;

б) Т-эффекторы и инфекционная гранулема.

Наконец, при грибковых заболеваниях от частой стимуляции Т-супрессоров может возникнуть *анергия* — отсутствие реакции, очень слабый иммунный ответ.

Противопаразитарный иммунитет, развивающийся против простейших и гельминтов. Многие паразиты имеют несколько стадий развития, соответственно возникают стадиеспецифичные антитела. В ходе смены стадий паразит на некоторое время недоступен действию антител, что затрудняет развитие иммунного ответа. Простейшие сами выделяют супрессивные факторы, в результате чего возникают вторичные иммунодефициты. При паразитарных заболеваниях угнетается синтез цитокинов, особенно ИЛ-2. Паразиты стимулируют выработку макрофагами фактора некроза опухолей (TNF), который является белком воспалительной реакции, в силу чего в месте локализации паразита часто бывает воспалительный инфильтрат.

2.5. Аллергия

Понятие аллергии ввел в 1906 г. Пирке для характеристики особой реактивности организма. Термин «аллергия» происходит от двух греческих слов: «аллас» — «другой» и «эргон» — «действие». Современная наука термином «аллергия» обозначает реализацию повышенной чувствительности организма к различным веществам внешней или внутренней среды — аллергенам. Они обнаруживаются среди пищевых продуктов, химических веществ, косметических средств, лекарств, микроорганизмов. Если бы мы пытались перечислить все известные аллергены, то получилась бы целая энциклопедия. Но эта затея была бы напрасной, так как для одного человека аллерген — мясо курицы, для другого — пыльца клена, для третьего — таблетка аспирина.

Однако необходимо подчеркнуть, что для многих людей аллергены — абсолютно безвредные вещества, а проявления аллергии возникают только у лиц с наследственной предрасположенностью. Более чем у 70 % страдающих аллергией людей отмечены аллергические заболевания среди родственников.

Первичное проникновение аллергена в организм предрасположенного к аллергии человека происходит совершенно незаметно, однако уже в этот период происходит формирование измененного иммунного ответа в виде повышенной чувствительности (сенсибилизация). Этот период длится от нескольких дней до нескольких недель. При повторном попадании аллергена в организм сенсибилизированного пациента бурно начинают проявляться симптомы аллергии. Стресс и тревога — особенно в сочетании с перенесенными тяжелыми инфекциями, другими болезнями или травмами — могут усиливать проявления аллергии, но сами по себе они не являются источниками этого заболевания.

Взаимосвязь понятий иммунитета и аллергии демонстрирует табл. 19 , из которой следует, что ключевым отличием

аллергической реакции от иммунной является наличие повреждения собственных тканей организма.

Иммунитет — способ защиты организма от веществ, несущих признаки генетической чужеродности.

Аллергия — иммунная реакция организма, сопровождающаяся повреждением собственных тканей.

Сенсибилизация — иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к антигенам.

Таблица 19

Иммунитет и аллергия — взаимосвязь понятий

Иммунитет	Способ защиты организма от веществ, несущих признаки генетической чужеродности
Аллергия	Иммунная реакция организма, сопровождающаяся повреждением собственных тканей
Сенсибилизация	Иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к антигенам

Для того, чтобы иммунная реакция трансформировалась в аллергическую, необходимы определенные условия:

— *повышенная проницаемость* кожных или слизистых барьеров, в результате которой антигены (ранее не поступавшие или ограниченно поступавшие) вступают в контакт с большим числом клеток иммунной системы (антигенный стимул).

— *измененный характер иммунного ответа;*

— *особенности патохимической и патофизиологической фаз иммунной реакции (медиаторы и их инактивация, способность к воспалению, активность комплемента).*

Таким образом, аллергия — это измененная форма иммунного ответа, которая проявляется в развитии специфической повышенной чувствительности организма к чужеродным веществам различного состава и происхождения (аллергены) в результате предшествующего контакта с этим веществом.

Формированию аллергии способствуют: химизация быта, промышленности, сельского хозяйства; лекарственные средства; большие масштабы иммунопрофилактики; повышение потребления животного белка. Аллергенами могут выступить химические вещества любой природы, которые при попадании в организм вызывают сенсибилизацию к ним.

Их разделяют на экзоаллергены и эндоаллергены. В свою очередь экзоаллергены делятся в зависимости от механизма проникновения в организм на контактные (через кожу), ингаляторные (через дыхательный тракт), алиментарные (через пищеварительный тракт), парентеральные (через кровь). По происхождению экзоаллергены подразделяют на бытовые (пыль, особенно хлопковая), эпидермальные (эпителий, пух, шерсть, перхоть), пыльцевые (пыльца), химические вещества (более 100 000: лаки, краски, дубильные вещества, растворители, косметика), лекарственные аллергены (антибиотики, сульфаниламидные препараты, вакцины, анальгетики и другие), пищевые (яичный белок, рыба, лактоглобулин, ягоды и фрукты с оранжевым пигментом), бактериальные аллергены, которыми являются микроорганизмы и их части.

Эндоаллергены возникают в организме под действием повреждающих факторов (например, образование комплекса из клеток собственной ткани с чужеродным веществом не антигенной природы).

Иммунный ответ на аллерген – *аллергическая реакция*, имеет фазовое течение. Первая стадия — **сенсибилизация** к какому-либо веществу — переход от нормальной реактивности к повышенной. Она длится от момента первичного попадания аллергена в организм до формирования иммунной реакции на этот аллерген. Сенсибилизация формируется около 2 нед, но, сформировавшись, может сохраняться месяцы, годы и даже всю жизнь. Сенсибилизация бывает активной, когда сам организм вырабатывает механизмы аллергии, и пассивной, формирующейся при переливании крови от сенсибилизированных лиц к несенсибилизированным.

Формирование, длительность сохранения сенсибилизации зависят от пути проникновения аллергена (чаще парентерально

или ингаляторно), дозы (чаще на небольшие или сверхбольшие количества — сенсибилизирующая доза), природы аллергена (к некоторым аллергенам абсолютная чувствительность), длительности воздействия, от состояния иммунологической реактивности.

Следующая стадия аллергической реакции — **разрешения.** Она возникает в основном на повторное попадание аллергена или иногда на тот аллерген, который сохраняется в организме более 2 нед. Это стадия клинических проявлений в одних случаях развивается быстро, от нескольких секунд до 6 ч (*гиперчувствительность немедленного типа* — ГНТ), или медленно, в течение 24–48 ч (*гиперчувствительность замедленного типа* — ГЗТ).

Заключительная стадия — **десенсибилизация** — характеризует возврат к нормальной реактивности. Она может происходить спонтанно и наступает сама по себе после устранения действия аллергена или искусственно, после курса введения аллергена в микродозах.

Последовательность этапов развития аллергии и анафилаксии представлена на рис. 24.

Гиперчувствительность немедленного типа подразделяется на три варианта, в основе которых лежит гуморальный иммунный ответ.

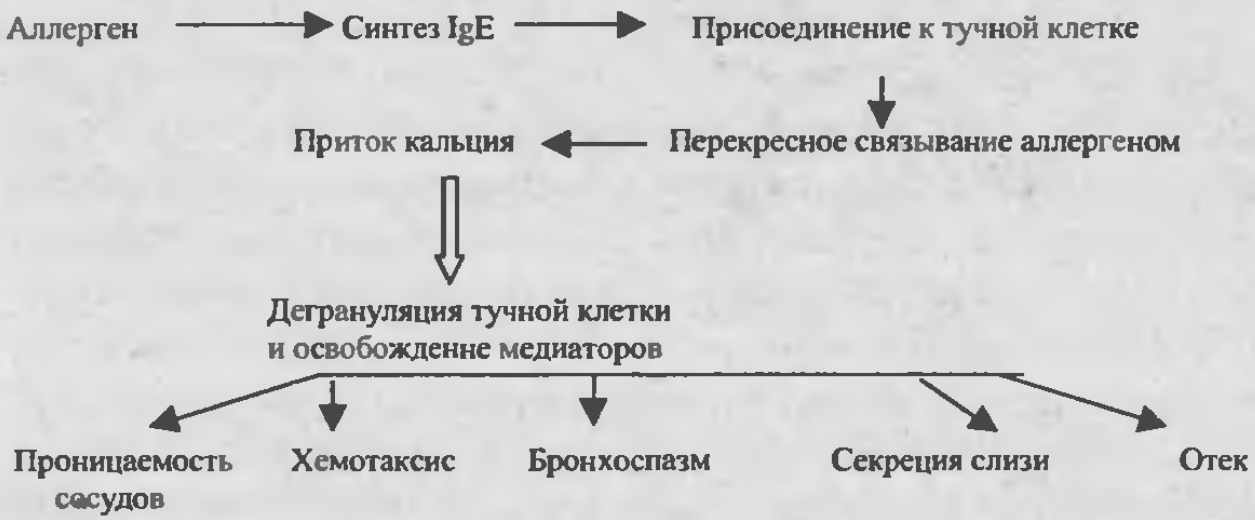


Рис. 24. Последовательность развития аллергии и анафилаксии

I-й вариант — медиаторный, или анафилактический, развивается на экзогенные Т-зависимые антигены. Аллергенами при нем выступают лекарственные, пыльцевые пищевые и бактериальные антигены, проникающие в организм парентеральным, ингаляционным, алиментарным путями. В процессе сенсибилизации на аллерген вырабатываются антитела класса Ig E, концентрация в крови которых повышается в 20–40 раз. С кровью они заносятся в шоковый орган, а именно, в тот, в который поступил аллерген (эпителий, слизистые, эндотелий, гладкие миоциты), где IgE присоединяются к базофилам и тучным клеткам. Это ведет к повышению реактивности шоковой ткани. В случае повторного попадания аллергена наступает стадия разрешения, имеющая фазовое течение:

1-я фаза — иммунологическая, в которой аллерген соединяется с IgE, фиксированном на базофилах и тучных клетках, изменяются свойства клеточной мембраны;

2-я фаза — биохимическая, происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с выделением большого количества биогенных аминов и медиаторов (серотонин, гистамин, ацетилхолин, кинин, тромбоксан);

3-я фаза — патофизиологическая, проявляющаяся действием медиаторов на эндотелий, миоциты, нервные клетки.

Анафилактическая ГНТ клинически протекает в виде анафилаксии или атопии. Анафилаксия развивается чаще на лекарственные препараты, укусы пчел и характеризуется резким снижением артериального давления, симптомами удушья, судорогами, потерей сознания при анафилатоксичесом шоке. В случае местной анафилаксии развиваются те же симптомы, но протекающие по медленному варианту.

Атопия чаще развивается при наследственной предрасположенности, характерна только для человека. Клиническими формами атопии являются:

— бронхиальная астма,

— крапивница (шоковый орган — эпителий кожи и эндотелий сосудов — зуд, повышение температуры),

— сенная лихорадка (аллергический ринит), чаще развивающаяся на пыльцевые аллергены (*поллиноз*), для атопии шоковым органом является эндотелий сосудов носа, гортани, глотки;

— отек Квинке (шоковый орган — подкожная жировая клетчатка, губы, твердая мозговая оболочка);

— детская экзема (реакция на пищевые продукты).

2-й вариант — цитотоксический, развивается на простые химические вещества, компоненты клеточной мембраны, неклеточные структуры. Шоковыми клетками при цитотоксической ГНТ чаще всего являются клетки крови, эндотелий сосудов, гепатоциты, эпителий почек. В результате прикрепления аллергена к этим клеткам поверхность последних становится антигенно-чужеродной, как следствие — развивается гуморальный иммунный ответ, синтезируются IgG, клетки разрушаются. Поэтому этот тип ГНТ получил название антителозависимой цитотоксичности. Клинически проявляется в зависимости от шокового органа гемолитической анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, гломерулонефритом, иммунным тиреоидитом, поражением печени, сердца.

3-й вариант — иммунокомплексный, развивается на большие дозы аллергена при условии недостаточности фагоцитарной активности. При первом попадании аллергена на него вырабатываются IgG и IgA, при повторном происходит взаимодействие аллергена с иммуноглобулинами с образованием циркулирующих иммунных комплексов. Иммунные комплексы адсорбируются эндотелием, превращаясь в фиксированные иммунные комплексы, происходит активация комплемента, образуются фракции C3a, C4a, C5a, которые повышают проницаемость сосудов и являются хемотаксинами для нейтрофилов. Вокруг сосудов образуется очаг воспаления — системный васкулит. При разрушении нейтрофилов выделяются протеазы, которые разрушают сосуды и ткани. Формируются болезни иммунных комплексов:

— «сывороточная болезнь», для которой характерны отек кожи, подкожной жировой клетчатки, слизистых, повышение температуры тела, сыпь, поражение коллагеновых волокон, поражения суставов;

— феномен Артюса развивается при многократном локальном введении разрешающей дозы антигена, поэтому шоковым органом является место введения; образующиеся антитела формируют иммунные комплексы, последние оседают на эндотелии сосудов, происходит активация системы комплемента, повреждается сосуд, развивается ишемия тканей, затем некроз и в итоге развивается стерильный абсцесс.

— гломерулонефрит возникает, когда иммунные комплексы осаждаются на эпителии почечных канальцев, происходит активация системы комплемента, повреждается сосуд, развивается ишемия тканей, затем некроз и в итоге развивается стерильный абсцесс.

— ревматоидный артрит;

— системная красная волчанка;

— тиреоидит Хашимото;

— гепатит.

Иммунокомплексный вариант аллергии возникает при условии недостаточной элиминации иммунных комплексов в силу превышения скорости образования над скоростью элиминации, образования неэлиминирующихся иммунных комплексов, дефицита системы комплемента, дефицита фагоцитарной системы.

Гиперчувствительность замедленного типа чаще развивается на простые химические вещества (гаптены), микробные аллергены при хронических процессах, лекарственные аллергены, собственные измененные клетки.

Развитие ГЗТ носит фазовый характер. В первой фазе — сенсибилизации — образуется много Т-эффекторов и Т-киллеров. Вторая фаза — разрешения — наступает через 24–48 ч. В иммунологической фазе сенсибилизированные Т-лим-

фоциты распознают антигены. В биохимической фазе происходит синтез лимфокинов Т-эффекторами и активация клеток. Среди лимфокинов первостепенную роль играют хемотаксический фактор (привлекает лейкоциты, фибробласты), фактор торможения миграции, фактор проницаемости, фактор активации макрофагов, фактор пролиферации. В патофизиологической фазе развивается воспалительная реакция.

Различают следующие варианты ГЗТ:

Контактная аллергия развивается на простые химические вещества, так называемые гаптены. Последние проникают в кожу, соединяются с кератином и превращаются в полноценные антигены, на них образуются Т-эффекторы. В случае повторного поступления в организм аллергена в результате действия Т-эффекторов развивается периваскулярная мононуклеарная инфильтрация кожи и фокальная инфильтрация эпидермиса. В результате образуются фолликулы и везикулы.

При *инфекционной аллергии* образуется гранулема, в центре ее находится микроорганизм, а вокруг — вал лейкоцитов и В-лимфоцитарная инфильтрация. На периферии гранулемы расположены фибробласты, продуцирующие коллагеновые волокна. Гранулема выполняет защитную функцию, ограничивая генерализацию инфекции. Но микроорганизмы в гранулеме защищены от действия факторов клеточного и гуморального иммунитета и могут долго сохранять свою жизнеспособность. Если гранулема распадается, а микроорганизм еще жизнеспособен, может возникать рецидив заболевания. При благоприятном исходе гранулемы могут обызвествляться. Типичным проявлением этого варианта ГЗТ является бруцеллез.

В настоящее время около 40% населения развитых стран имеют скрытую или явную аллергию, а заболевания, обусловленные гиперчувствительностью немедленного типа, выявляют примерно у 15% взрослого населения. Среди детей в 19–33% определяют гиперчувствительность, причем у 12% случаев сывороточные IgE превышают предел 200 ЕД/мл.

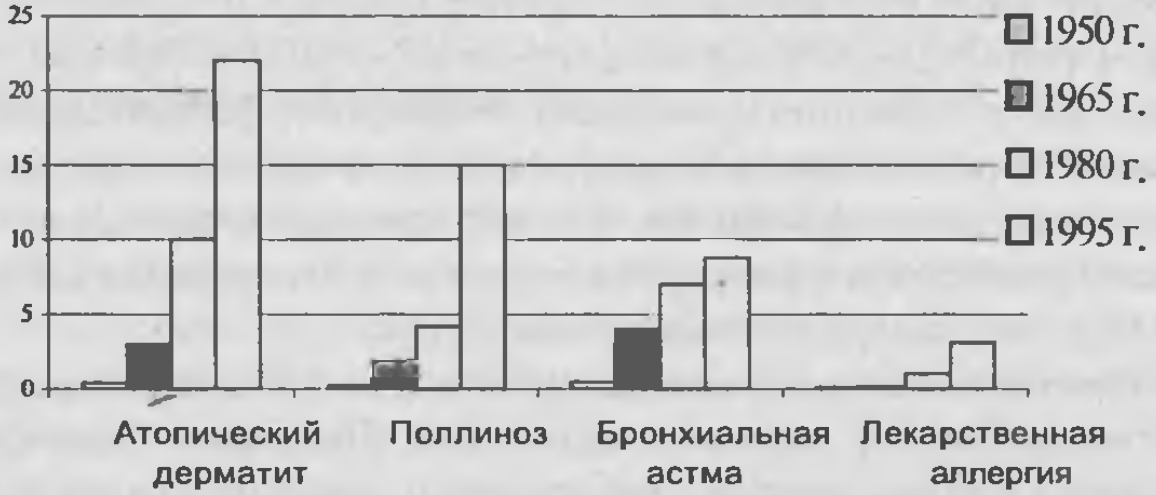


Рис. 25. Динамика роста аллергических заболеваний

Аллергия повреждает несколько основных систем организма человека. К ним относятся органы желудочно-кишечного тракта, органы дыхания, ЛОР заболеваний в виде хронического тонзиллита или плохо поддающегося лечению «вазомоторного» ринита; заболевания глаз в виде сезонного конъюнктивита; поражения кожи в виде крапивницы или атопического дерматита. Аллергия является непременной участницей формирования аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний суставов и сердца (ревматизм), щитовидной железы, печени и других органов.

Эпидемиология аллергических заболеваний. В последние десятилетия во всем мире, в том числе России, продолжается неуклонный рост аллергических заболеваний, имеющих все большее значение для формирования неблагоприятных сдвигов в состоянии здоровья населения. (рис. 25). Аллергия встречается примерно у 20% населения мира [Дуева А. А., 1995; Каганов С. Ю., 1995]. Исследованиями, проведенными в начале 90-х годов в России было установлено, что аллергические заболевания встречаются более чем у 12 % детей [Павловская О. В., 1990].

Одним из самых распространенных заболеваний детского возраста в настоящее время является атопический дерматит.

Его частота колеблется в разных странах от 9 до 24%. Проблемой современной медицины стало увеличение числа больных с лекарственной аллергией, что связано с бесконтрольным применением модных лекарств, особенно антибиотиков и витаминов [Белозеров Е. С., 1981, 1983, 1993].

Аллергия в современной медицине является ведущим экопатологическим состоянием [Зайцева Н. В. и соавт., 1997]. По мнению ряда исследователей [Погорельская С. А., 1992; Казначеева Л. Ф., 1994], в формировании аллергических заболеваний значимость факторов внешней среды составляет 50–70%. Многие промышленные загрязняющие вещества по своей природе являются аллергенами, которые после адсорбции на белковом носителе могут приобретать свойства полноценных аллергенов. В случае соединения аллергена с измененным белком организма возможно развитие аутоаллергической (аутоиммунной) реакции. Существенную роль играют окислы азота, серы, углеводороды, меркаптаны, формальдегид, тяжелые металлы (никель, хром, кобальт и др.), пестициды. Доказательством участия этих экзопатогенов в развитии аллергических заболеваний служит выявление специфических аллергических антител к ксенобиотикам, специфические реакции иммунокомпетентных клеток.

Особенно заметна роль промышленных аллергенов в зонах высокой загрязненности атмосферного воздуха продуктами нефтепереработки и выхлопными газами автотранспорта (крупные города), где наблюдается увеличение частоты аллергических заболеваний в 2–3 раза. Так, например, в Оренбурге в 1991–1995 гг. распространенность аллергического ринита выросла у взрослых в 1,5 раза, у детей в 2,6 раза; бронхиальной астмы — у взрослых на 37%, у детей на 6% [Павловская О. В., 1997].

Важное значение в формировании аллергических состояний имеют аллергены дерматофагоидных клещей домашней пыли, пыльцы растений (деревьев, сорных трав), шерсти животных (особенно домашних), а также грибковые аллергены.

Клинические проявления аллергии чрезвычайно разнообразны, но основная патология, которой она реализуется, представлена респираторным, кожным, кишечным синдромами или их сочетанием.

В зависимости от климато-географических, экологических условий, особенностей питания и быта людей, уровня химизации жизни наблюдается разная частота распространения аллергических болезней На первом месте стоят лекарственная аллергия и бронхиальная астма [Адо А. Д., 1975]. У детей наиболее часто встречаются аллергические заболевания дыхательного тракта и кожи (85%) и лишь 15 % приходится на аллергические процессы иной локализации. В южных теплых регионах широко распространен поллиноз. Так, по данным Ж.Б.Испаевой (1991) среди детей г. Алма-Аты поллиноз встречается в 32–38%. У студентов вузов Х. К. Сатпаева и соавт. (1988) поллиноз обнаружили в 29,7%, аллергодерматозы — в 20,2%.

Изучая сочетанные формы аллергии в Казахстане под нашим руководством, С.С.Чукмаитов (1991) установил рост сочетанных вариантов респираторных аллергозов (24,8% больных). При этом бытовая и грибковая сенсибилизация чаще регистрируется в центральных регионах республики, бытовая и эпидермальная — в западных и южных, бытовая и пыльцевая — в южных и восточных, бытовая и лекарственная — в северных и южных регионах, где, бесспорно, выше грамотность населения, выше социальный уровень жизни, а следовательно, и злоупотребление лекарствами. У больных с сочетанными формами респираторных аллергозов определяется (36,3%) сопутствующая гиперчувствительность к лекарствам. Чаще сочетанными формами лекарственной аллергии страдают служащие, женщины, наибольший удельный вес приходится на возрастную группу 36–40 лет.

Как показали исследования Л. М. Акимбековой (1992), выполненные под нашим руководством, к формированию респираторных аллергозов ведет и сенсибилизация к клещу Dermatophagoides pteronysseus. В квартирах больных атопи-

ческими заболеваниями респираторного тракта детей количественное содержание и частота встречаемости клещей значительно выше, чем в квартирах, где дети не страдают аллергопатологией этой локализации. Прослеживается корреляционная взаимосвязь между длительностью болезни детей и количеством клещей. С увеличением длительности аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы нарастает интенсивность сенсибилизации ребенка, определяемая in vitro на аллерген клеща.

Многолетние исследования Ю. Б. Исхаки (1987) показали, что в Таджикистане на первом месте среди аллергозов также стоит поллиноз, на втором — бронхиальная астма. У детей же на первом месте — аллергодерматозы. Наши исследования, проведенные в Семипалатинске, показали преобладание аллергодерматозов у детей раннего возраста и чаще у мальчиков. В Санкт-Петербурге в структуре аллергопатологии преобладают аллергодерматозы (66%), аллергический ринит стоит на втором месте (9,1%), реже встречаются, бронхиальная астма (8,8%), хронический астматический бронхит (6,7%), поллиноз (4,6%), полиаллергия (2,4%) [Вишняков Н. И., 1983].

Р.И.Розенсон (1996) провел сравнительный анализ распространенности аллергических заболеваний в двух районах территории Семипалатинского испытательного ядерного полигона, один из которых был удален на 82 км от полигона (район М.), второй — на 232 км (район А.). При этом было установлено, что у жителей района М. частота поллинозов в 1,53 раза превышала показатели района А., бронхиальной астмы в 2,1 раза, аллергических дерматитов и лекарственной аллергии — в 1,2 раза, а в целом совокупность всех аллергических заболеваний в районе М. в 1,7 раз превышала показатели более удаленного от полигона района А. Изучение причин повышенной аллергической заболеваемости методом кожной чувствительности к гистамину показало, что у практически здоровых жителей, проживающих в регионе полигона в год окончания ядерных испытаний (1989), чув-

ствительность к гистамину значительно выше контрольных показателей. Изучение уровня сывороточных IgE в периферической крови населения региона ядерного полигона возрастной группы 20–50 лет без наследственной предрасположенности к возникновению аллергических заболеваний показало, что уровень этого класса иммуноглобулинов в 1,62 раза ниже, чем в районах чрезвычайного и максимального риска.

Патогенез аллергических реакций. В настоящее время общепризнанной мировой классификацией типов аллергических реакций является классификация, предложенная в 1975 г. P.Gell и R.Coombs:

1. Анафилактический шок (IgE и IgG_4);
2. Цитотоксический тип (IgG и IgM);
3. Иммунокомплексный тип (IgG и IgM);
4. Гиперчувствительность замедленного типа (сенсибилизированные лимфоциты).

Для аллергической реакции 1 типа характерно участие иммуноглобулинов класса Ig E или Ig G4 и она развивается быстро, по немедленному (анафилактическому) типу. Антитела, участвующие в данном типе аллергической реакции, получили название реагинов, а сама реакция – атопической. Клиническими примерами данного типа реакций являются анафилаксия, атопическая бронхиальная астма, некоторые формы крапивницы и конъюнктивита. Для второго – цитотоксического и третьего – иммунокомплексного типов аллергических реакций характерно участие антител классов Ig G и Ig M. Четвертый тип реакции – гиперчувствительность замедленного типа, связан с участием сенсибилизированных аллергеном лимфоцитов. Клиническими примерами реакций 2 типа служат иммунные цитопении, поражения почек при синдроме Гудпасчера, гемолитическая болезнь новорожденных, 3 типа – сывороточная болезнь, системная красная волчанка (СКВ), экзогенный аллергический альвеолит. Клини-

ческим примером аллергической реакции 4 типа являются аллергический контактный дерматит и туберкулиновая проба при туберкулезе.

Следует подчеркнуть некоторую методическую искусственность данной классификации. Это связано с тем, что у больных крайне редко существуют изолированные друг от друга типы реакций. Наиболее характерно сочетание двух-трех или даже всех типов реакций, выраженных в различной степени.

Сенсибилизация. Иммунологическая стадия аллергических реакций 1 типа. Сенсибилизацию понимают как иммунологически опосредованное резкое повышение чувствительности организма к аллергенам. Для выработки наибольшей степени сенсибилизации доза введенного вещества должна находится в пределах от 1 до 10 мкг. На малые дозы аллергена макрофаги, как правило, не реагируют, и он презентируется В-лимфоцитами T_x-2 (Т-лимфоциты-хелперы 2 типа). В ответ T_x-2 увеличивают секрецию ИЛ-4, который стимулирует образование этих же клеток (T_x-2) и экспрессию рецепторов для ИЛ-1 на их поверхности, что повышает чувствительность T_x-2 к стимуляции. Кроме того, ИЛ-4 совместно с ИЛ-5 и ИЛ-13 переключают В-лимфоциты на синтез IgE, а не иммуноглобулинов класса IgG.

Повышение дозы аллергена создает более слабую сенсибилизацию. В этом случае аллерген представляется макрофагами и возникает иммунный ответ с активацией субпопуляции T_x-1 (Т-лимфоциты-хелперы 1 типа).

Активация и дифференцировка нулевых CD4+-Т-лимфоцитов происходит по 2 принципиально отличным путям – активация T_x-1 или T_x-2 и приводит в конечном итоге к продукции различных интерлейкинов, что представлено на рис. 26. Между T_x-2 и T_x-1 существуют антагонистические взаимоотношения, приводящие к возникновению обратных связей, при которых секреция одних лимфокинов вызывает эффект подавления секреции их антагонистов. Регулирующие влияния на Тх-0 осуществляют макрофаги, натуральные



Рис. 26.Активация и дифференцировка CD4+-Т-лимфоцитов
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

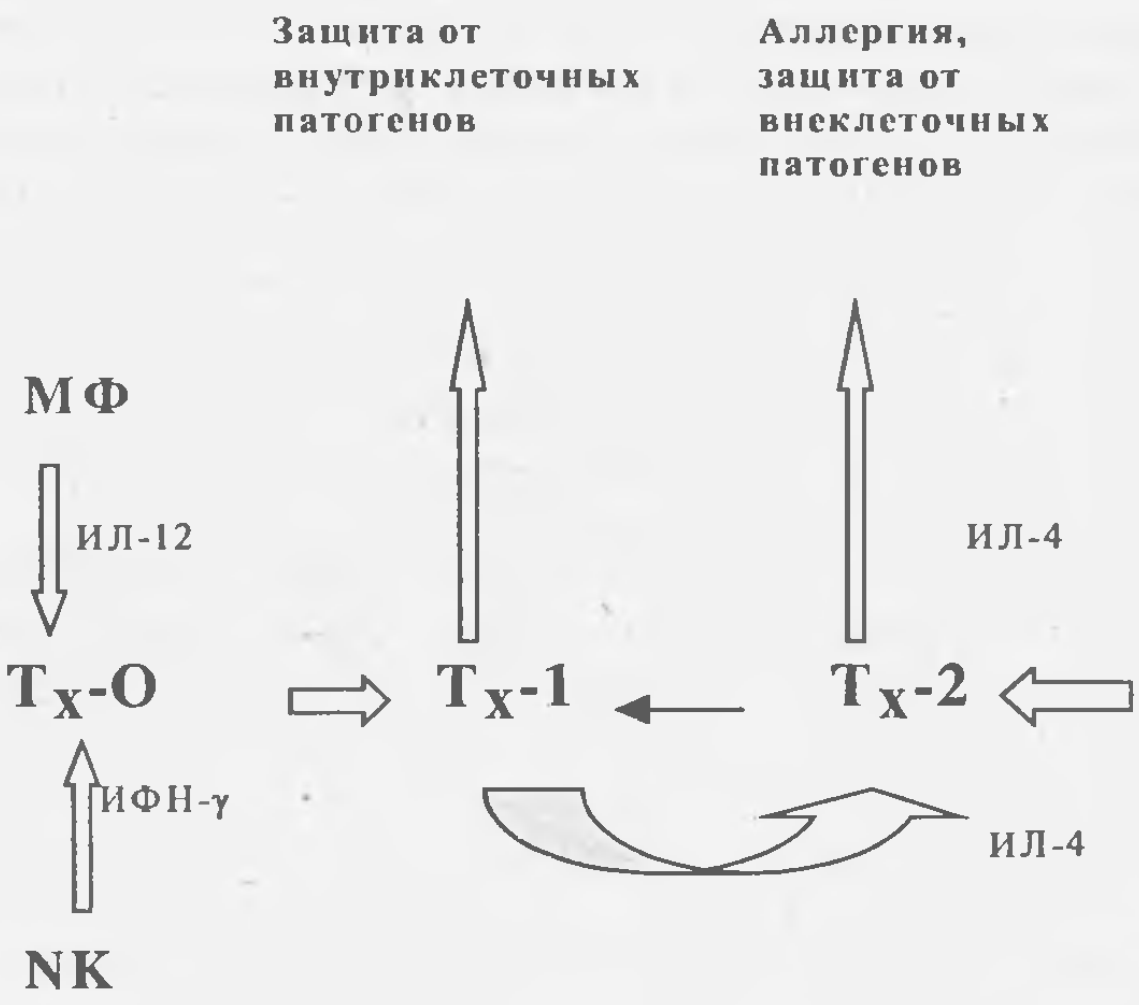


Рис. 27. Участие цитокинов в дифференцировке CD4-Т-лимфоцитов.
МФ — макрофаг; NK — естественный киллер, ТК — тучная клетка;
Тх — Т-хелпер; БЛ — базофил

киллеры, тучные клетки и базофильные лейкоциты (рис. 26, 27).

Лимфокины, продуцируемые Тх-2, угнетают образование или действие лимфокинов, продуцируемых Тх-1, и наоборот. Поскольку атопия связана с преобладанием активности Тх-2, иммунные механизмы, реализующиеся при активации Тх-1 угнетаются. Возможно поэтому при атопии, особенно выраженной, достаточно часто выявляется недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

В процессе развития сенсибилизации продуцирующиеся в повышенном количестве ИЛ-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) стимулируют превращение клеток-предшественников эозинофилов в эозинофилы, после чего под влиянием ИЛ-5 стимулируются процессы их пролиферации и дифференцировки. Под влиянием ИЛ-4 увеличивается содержание Т и В клеток и моноцитов, экспрессирующих рецепторы к IgE (Fce RII), выявляемые с помощью моноклональных антител СД23. В соответствии с этим увеличивается уровень растворимого СД23 в крови, часто коррелирующий с увеличением содержания общего IgE. Общим он называется потому, что включает в себя всю совокупность специфических IgE-антител к разнообразным антигенам и аллергенам.

Концентрация общего IgE в крови человека значительно колеблется, причем наименьшей она является у новорожденных:

Значения возрастных норм общего IgE:

новорожденные — до 3 МЕ/мл ,
дети до 1 года — до 20 МЕ/мл
1–5 лет — до 50 МЕ/мл
5 –10 лет — до 60 МЕ/мл
10 лет и старше, взрослые — 20–100 МЕ/мл

С возрастом содержание общего IgE постепенно увеличивается и примерно к 10 годам достигает уровня взрослых. Группа атопических заболеваний (атопическая форма бронхиальной астмы, поллиноз, атопический дерматит и соответствующие формы крапивницы, пищевой и лекарст-

венной аллергии), а также ряд гельминтозов сопровождаются диагностически значимым увеличением уровня общего IgE.

Молекулы IgE имеют такое же строение, как и молекулы других иммуноглобулинов, в частности IgG, или мономерные молекулы IgM. IgE по своим физическим свойствам термолабилен, т. е. при нагревании в течение 4 ч при 56 °С происходит его денатурация. При этом активные центры IgE теряют способность соединяться со специфическими антигенными детерминантами, а целая молекула — сенсибилизировать ткани и кожу. Своим константным фрагментом Fc (constant fragment) IgE может фиксироваться через соответствующие рецепторы на поверхности клеток. Другой конец молекулы — Fab (antigen-binding fragment), находящийся в вариабельной части молекулы иммуноглобулина Е, выполняет функцию связывания с соответствующим аллергеном.

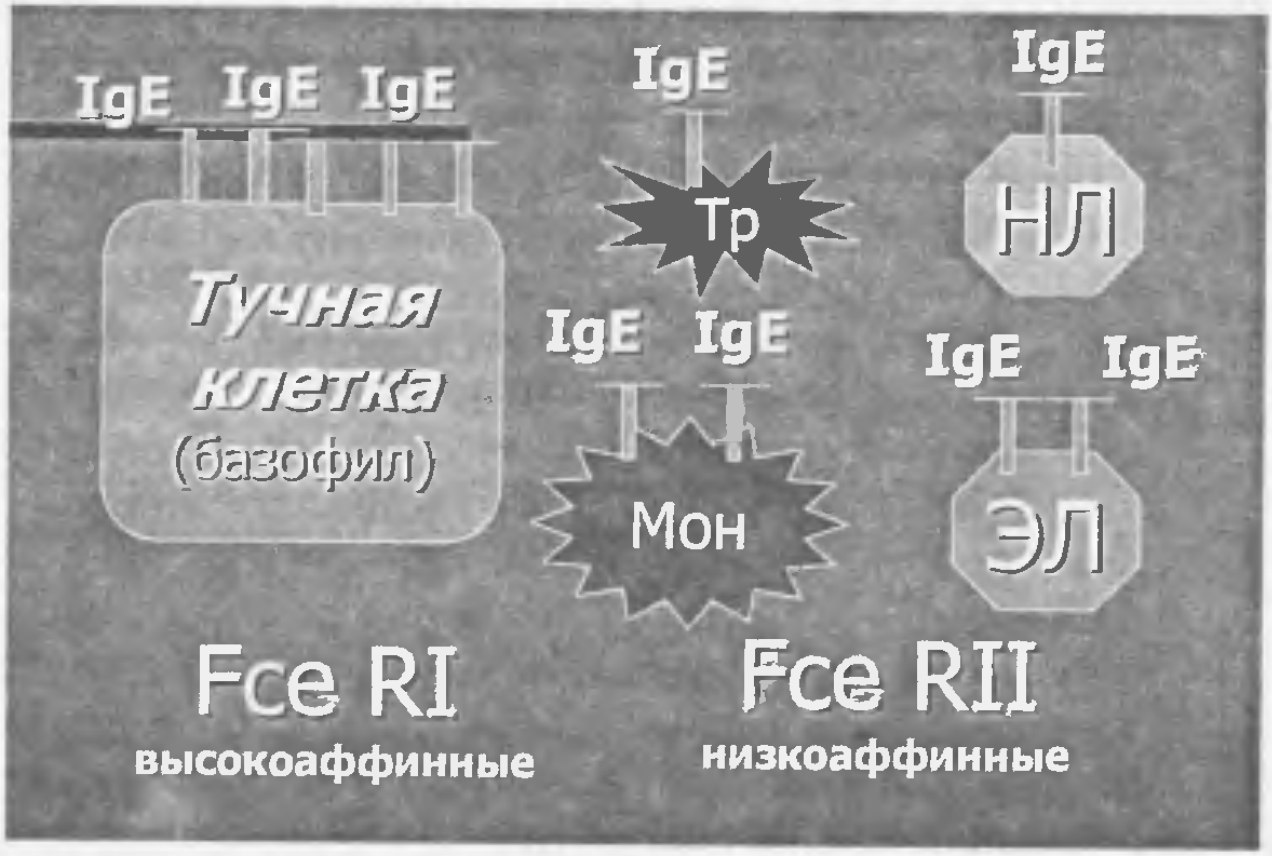


Рис. 28. Виды рецепторов к IgE (обозначения в тексте)

Образовавшиеся под влиянием аллергенов специфические IgE-антитела фиксируются на клетках крови и тканей через свои Fc-рецепторы. Различают два вида этих рецепторов (рис. 28).

Первый вид Fce RI — высокоаффинные рецепторы (константа ассоциации 10^9 л/моль), наибольшее количество которых находится на тучных клетках и базофилах. Так, например, на одном базофиле может фиксироваться от 30 до 400 тысяч молекул IgE. Второй тип рецепторов Fce RII (CD23) — низкоаффинные, с константой ассоциации 10^7 л/моль. Они выявляются на тканевых макрофагах и моноцитах крови (Мон), эозинофилах (ЭЛ), нейтрофильных лейкоцитах (НЛ) и тромбоцитах (Тр), не имея перекрестной специфичности с первым видом рецепторов. Аффинность этих рецепторов, как и число несущих их клеток, может увеличиваться под влиянием аллергенов, в связи с чем меняется степень непосредственного участия макрофагов, эозинофилов и тромбоцитов в развитии аллергической реакции, вызываемой классическим путем — через тучные клетки и базофилы.

Одна молекула IgE может соединяться с двумя молекулами антигена. Именно эта способность лежит в основе того, что один антиген, имеющий, как правило, несколько детерминант, может связаться с несколькими молекулами IgE, образуя своеобразные «мостики» между клетками. Циркулирующий IgE метаболизируется довольно быстро — период его полужизни составляет всего 2,4 сут. Намного дольше (около месяца) сохраняется связанный с клетками IgE.

Плазматические клетки, продуцирующие IgE, относятся к долгоживущим. Они сосредоточены преимущественно в лимфоидной ткани слизистых оболочек и лимфатических узлах, которые дренируют эти области (пейеровы бляшки, мезентериальные и бронхиальные лимфатические узлы). Таким образом, при атопическом типе аллергической реакции в первую очередь реагируют органы дыхания, кишеч-

ник и конъюнктива глаза. Реагиновый механизм включается при попадании в организм даже небольших количеств аллергена. Действие образующихся при этом медиаторов имеет приспособительное, защитное значение.

Аллергическая реакция в своем развитии проходит определенные стадии: иммунологическая – патохимическая – патофизиологическая.

Первая из стадий – иммунологическая – связана с развитием иммунного ответа на аллерген, вторая (патохимическая) – с реакцией выброса (дегрануляции) медиаторов из реагирующих клеток, третья (патофизиологическая) – с реакцией тканей на выделившиеся медиаторы.

Если в сенсибилизированный организм повторно поступает аллерген, то происходит его связывание с IgE-антителами, как циркулирующими, так и фиксированными на клетках (аллерген образует мостики между фиксированными на клетках IgE-антителами). В зависимости от количества соединенных аллергеном IgE-антител, дозы аллергена и ряда других условий произойдет либо торможение активности клетки, либо ее иммунологическая активация и переход процесса в патохимическую стадию. Моновалентные аллергены, связываясь только с одним участком IgE-антитела, не вызывают активации клетки и более того, сами препятствуют действию мультивалентных аллергенов.

IgE-реагирование является одним из гуморальных механизмов иммунитета и выполняет защитную роль. В процессе эволюции он сформировался в целях противопаразитарной защиты. Подтверждена его эффективность при трихинеллезе, шистосомозе, фасциолезе. Образующиеся в ответ на аллергены гельминтов IgE-антитела фиксируются своим Fab-фрагментом на гельминтах, а с Fc-фрагментами через Fc-рецепторы соединяются эозинофилы. Они, а также активированные тучные клетки, выделяют медиаторы, вызывающие повреждение гельминтов, находящихся на различных стадиях своего развития.

Второй является *патохимическая стадия аллергических реакций 1 типа*. Результатом иммунологической ста-

дии аллергической реакции служит активация клеток-эффекторов и высвобождение их разнообразных медиаторов. Наиболее богаты медиаторами аллергических реакций тучные клетки, широко распространенные в соединительной ткани, где они локализуются, в основном, вдоль микроваскулярного русла, а также базофильные лейкоциты. Активация тучных и базофильных клеток приводит к дегрануляции до 30% содержащихся в клетках медиаторов. Особенностью дегрануляции является то, что в процессе иммунологической стадии активируется не вся наружная мембрана клетки, а ее часть, где образуется иммунный комплекс, в результате чего сигнал поступает к определенному отсеку или депо клетки. Часть синтезированных клеткой медиаторов находится в готовом виде и легко секретируется из имеющегося запаса (гистамин, серотонин, ряд эозинофильных хемотаксических факторов), другие секретируются труднее, так как связаны с матриксом гранул (гепарин, арилсульфатаза А, галактозидаза, химиотрипсин, супероксиддисмутаза). Часть медиаторов образуются после активации клетки (лейкотриены, тромбоцитактивирующие факторы и др.).

Медиаторы подразделяются на первичные, выделяющиеся из клеток на мембране которых происходит иммунологическая стадия аллергической реакции (тучные клетки, базофилы), и вторичные, выделяющиеся из клеток-мишеней второго порядка (эозинофилы, тромбоциты и др.) под действием первичных медиаторов. В результате к месту активации тучных клеток подходят эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, которые, в свою очередь, также начинают выделять вторичные медиаторы — лейкотриены, фосфолипазу D, арилсульфатазу, гистаминазу и ряд других.

Выделение одних медиаторов приводит к ограничению секреции или возрастанию инактивации других медиаторов. Так, простагландины группы Е снижают освобождение медиаторов из тучных клеток, арилсульфатазы вызывают разрушение лейкотриенов, а гистаминаза инактивирует гистамин.

Процесс секреции медиаторов требует энергетического обеспечения, в основе которого главную роль играют циклические нуклеотиды клеток — цАМФ и цГМФ, от соотношения которых в клетке зависит уровень выделения медиаторов. Накопление циклического АМФ в тучных клетках препятствует высвобождению из них медиаторов, а циклического ГМФ наоборот, способствует данному процессу.

Гистамин — гетероциклический биогенный амин, который образуется из гистидина путем его декарбоксилирования под действием гистидин-декарбоксилазы.

В крови здоровых людей большая часть гистамина содержится в гранулах тучных клеток и базофильных лейкоцитов (около 1 пг в одной клетке) в готовом для выделения виде, количество гистамина в тромбоцитах в несколько тысяч раз меньше.

По данным разных авторов, у взрослых людей нормальное содержание гистамина в крови колеблется от 200 до 700 нмоль/л, в плазме — от 0 до 45 нмоль/л. Определение гистамина в цельной крови не позволяет судить об его участии в патогенезе того или иного патологического процесса, так как концентрация гистамина в крови может увеличиваться в сотни раз без проявлений его биологического эффекта.

Гистамин действует на клетки тканей через рецепторы двух типов, обозначаемых как H_1 и H_2. Их соотношение и распределение на клетках разных органов различно. Рецепторы H_1 по отношению к рецепторам H_2 выступают как антагонисты. Так, стимуляция H_1 способствует сокращению гладких мышц, эндотелиальных клеток посткапиллярного отдела микроциркуляторного русла, повышению проницаемости сосудов, развитию отека и воспаления. Стимуляция H_2 вызывает прямо противоположные эффекты. Освобождающийся гистамин через, стимуляцию гистаминовых рецепторов второго типа (H_2) на поверхности тучных клеток тормозит освобождение гистамина, ограничивается высвобождение гистамина из базофильных лей-

коцитов, модулируется функция лимфоцитов, угнетаются образование МИФ Т-лимфоцитами, освобождение лизосомальных энзимов нейтрофильными лейкоцитами и ряд других эффектов. Выделение гистамина модулируется и образующимися при этом простагландинами (ПГ), из которых ПГ группы Е тормозят, а ПГ группы F усиливают его выделение.

Гистамин довольно быстро метаболизируется. Основными путями инактивации гистамина являются окислительное дезаминирование с помощью диаминооксидазы (гистаминазы) и метилирование азота. В результате основная масса гистамина, введенного в организм разрушается и выводится с мочой в течение первых 12 часов, а полное метаболизирование происходит в течение 48 ч. Кроме данного пути метаболизма происходит связывание гистамина белками сыворотки крови, приводящяя к блокированию его биологической активности. Этот процесс получил название гистаминопексии. Считают, что этим свойством, а также способностью связывать серотонин и ацетилхолин обладает IgG белковая фракция плазмы крови, получившая название «плазмопексин». Обострение аллергических заболеваний приводит к значительному снижению, вплоть до полного отсутствия, гистаминопексической активности плазмы крови. Кроме аллергических заболеваний снижение гистаминопексии может встречаться при другой патологии, а также изредка и у практически здоровых людей.

Развитие анафилактического шока в эксперименте у большинства морских свинок, собак, кроликов, крыс сопровождается увеличением уровня гистамина в крови. Отмечается увеличение содержания гистамина в крови у больных бронхиальной астмой, крапивницей, лекарственной аллергией, особенно в стадии обострения заболеваний. В стадии ремиссии обычно выявляют небольшое снижение концентрации гистамина, которая все же остается либо достоверно увеличенной по сравнению с нормой, либо близкой к ней. Нередко исследования концентрации гистамина в цельной крови показывают отсутствие его увеличения в стадии обострения, одна-

ко при определении в плазме крови, где он находится в свободной — биологически активной форме, нередко удается отметить 2–3-кратное увеличение его концентрации у больных во время приступа астмы или положительной ингаляционной пробе.

Гепарин — макромолекулярный кислый протеогликан. Активируется после высвобождения из тучных клеток. Обладает низкой антикоагулянтной активностью и устойчивостью к протеолитическим ферментам, антитромбиновой и антикомплементарной активностью.

Серотонин — биогенный гетероциклический амин. Наибольшее значение этот медиатор имеет в патогенезе аллергических реакций у крыс, мышей, кроликов и меньшее — у морских свинок и человека. Развитие аллергических реакций у человека достаточно часто сопровождается изменениями содержания серотонина, в связи с чем отмечена эффективность применения в таких случаях антисеротониновых препаратов, особенно при мигрени, крапивнице, атопическом дерматите.

Тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ) является смесью глицерофосфохолинов, секретируемых в результате активации фосфолипазы А базофилами, лимфоцитами, нейтрофилами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Разрушается фосфолипазой D эозинофильных гранулоцитов. ТАФ действует на клетки-мишени через собственные рецепторы и вызывает агрегацию тромбоцитов и освобождение из них гистамина и серотонина, способствует хемотаксису, агрегации и секреции гранулярного содержимого эозинофилов и нейтрофилов, вызывает спазм гладких мышц и повышение проницаемости сосудов.

В результате этих эффектов повышается неспецифическая гиперреактивность бронхов, снижается растяжимость легких и возрастает бронхиальное сопротивление, развивается отек тканей. ТАФ является важнейшим медиатором в развитии обострении бронхиальной астмы и анафилаксии, реакций воспаления и тромбообразования.

Хемотаксические факторы эозинофилов (ХФЭ) – группа пептидов различной молекулярной массы, основным биологическим действием которых является эффект хемотаксиса эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, блокирование их реакции на другие хемотаксические стимулы. Кроме хемотаксического действия, они увеличивают экспрессию на эозинофилах рецепторов для комплемента.

Ферменты эозинофилов: арильсульфатазы, фосфолипаза D, гистаминаза, катионные белки гранул и некоторые другие.

Арилсульфатазы – ферменты, относящиеся к гидролазам сульфоэфиров. Обнаружено 2 типа арилсульфатаз – А и В, различающихся по заряду молекул, электрофоретической подвижности и изоэлектрическим точкам. Эозинофильные гранулоциты человека содержат В тип фермента, легочная ткань – оба типа арилсульфатаз. В эозинофилах содержание арилсульфатаз примерно в 8 раз больше, чем в нейтрофилах.

Гистаминаза – фермент, примерно в равных количества определяющийся в эозинофилах и нейтрофилах и не выявляющийся в мононуклеарных клетках. Широко распространен во многих органах.

Катионные белки гранул эозинофилов – совокупность катионных белков эозинофилов, содержащихся в гранулах. Включает : главный основной протеин (ГОП), пероксидазу (П), нейротоксин (Н) и эозинофильный катионный протеин (ЭКП). Основной функцией данной группы ферментов в иммунных реакциях является разрушение личинок гельминтов. Однако у больных бронхиальной астмой они также участвуют в развитии поздней фазы аллергической реакции и могут вызывать повреждение многорядного цилиндрического эпителия слизистой оболочки бронхов в виде десквамации и деструкции реснитчатых клеток, участвовать в активации комплемента и стимулировать освобождение гистамина тучными клетками и базофилами.

Протеазы тучных клеток включают триптазу, химазу, карбоксипептидазу А и катепсин-О-подобный энзим. Триптаза

является сериновой протеазой и важнейшим компонентом гранул тучных клеток. Она может разрушать некоторые компоненты внеклеточного матрикса — коллаген, фибронектин, освобождать кинины, вызывать разрушение некоторых нейропептидов. Воздействие триптазы приводит к усилению пролиферации эпителиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток стенок дыхательных путей. Химаза тучных клеток расщепляет белки и активирует ряд протеаз, стимулирующих клетки, секретирующие слизь. В результате оба фермента (триптаза и химаза) повышают проницаемость микрососудов и аккумуляцию гранулоцитов. Подтверждено участие этих ферментов в патогенезе бронхиальной астмы, поскольку они обнаруживаются в повышенных концентрациях в бронхоальвеолярной жидкости у больных, особенно в фазу обострения.

Патофизиологическая стадия аллергических реакций 1 типа является заключительной. Под влиянием медиаторов, выделяющихся в патохимическую фазу аллергической реакции, повышается проницаемость сосудов и усиливается хемотаксис нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, что приводит к развитию различных воспалительных реакций. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, которые обеспечивают вначале инактивацию, а затем и элиминацию аллергена.

Образующиеся медиаторы оказывают как защитное, так и повреждающее действие на клетки и соединительно-тканные структуры. От степени выраженности повреждающего действия зависит возможность трансформации иммунной реакции в аллергическую. Этот переход определяется целым рядом условий: количеством и соотношением образующихся медиаторов, а также способностью организма нейтрализовать их эффект.

Под влиянием медиаторов повышается проницаемость сосудов и усиливается хемотаксис гранулоцитов, развивается вызванная аллергеном воспалительная реакция. Увеличение

проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих инактивацию и элиминацию аллергена.

С помощью медиаторов, а также через IgE-антитела, фиксированные на макрофагах, активируется цитотоксическое действие, стимулируется выделение энзимов, супероксидного радикала, ПГ, тромбоцитактивирующего фактора.

Патофизиологические процессы характеризуются повышением проницаемости микроциркуляторного русла, что приводит к выходу жидкости из сосудов, развитию отека и серозного воспаления. В крови, мокроте, серозном экссудате у больных бронхиальной астмой растет число эозинофилов, участвующих в развитии поздней стадии обструкции дыхательных путей, инфильтрирующих стенки бронхов и повреждающих клетки цилиндрического эпителия за счет высвобождения медиаторов воспаления. На слизистых оболочках происходит усиление образования соответствующих экскретов. При интенсивном или многократном повторении данных процессов в органах дыхания может развиваться бронхоспазм, клинически проявляющийся в виде приступа бронхиальной астмы, на слизистых оболочках или коже развиваются явления ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, кожного зуда.

Таким образом, в основе аллергии лежит повышенная чувствительность немедленного или замедленного типа, патологический процесс при этом носит фазовый характер.

Многочисленные исследования показали, что четко прослеживается наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям. По данным различных авторов, у 23–86% страдающих аллергопатологией родственники в ряде поколений страдали также аллергическими заболеваниями [Бивальневич В. Т., 1990, Осин А. Я. и соавт., 1990]. Половина детей, чьи родители имели аллергию, также страдают аллергическими заболеваниями, против 19% болеющих детей, родившихся от здоровых родителей.

У детей с лекарственной аллергией наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями встречается в 60–66%.

2.6. Трансплантационный иммунитет

Под трансплантационным иммунитетом подразумевают комплекс иммунных реакций, развивающихся на пересаженные органы и ткани. Он обусловлен наличием трансплантационных антигенов, а именно, антигенов МНС, антигенов эритроцитов системы АВ0 и Rh, малого комплекса антигенов гистосовместимости, кодируемых Y-хромосомой.

У реципиента органа или тканей может развиться реакция отторжения по двум механизмам: *«хозяин против трансплантата» и «трансплантат против хозяина»*, последняя развивается на фоне глубокого иммунодефицита или при пересадке красного костного мозга. Реакций отторжения протекают в вариантах раннего отторжение трансплантата, позднего отторжения трансплантата и гипериммунного отторжения трансплантата.

В основе раннего отторжения трансплантата лежит клеточно-опосредованный механизм, иммунный ответ вызывает разрушение трансплантата в течение дней — месяцев. Гистологически проявляется мононуклеарной клеточной инфильтрацией трансплантата, кровоизлияниями и отеком. Подобный тип отторжения можно затормозить с помощью иммуносупрессоров.

Позднее отторжение трансплантата характерно для лиц с иммунодефицитом. В патологический процесс вовлекается эндотелий сосудов, происходит его пролиферация с последующим сужением просвета сосудов, что приводит к ишемии и некрозу трансплантата.

Гипериммунное отторжение трансплантата проявляется в случаях, если антигены трансплантата раньше уже попадали в организм реципиента до текущей пересадки, в частности, при беременности, переливании крови, предыдущей трансплантации. Отторжение развивается в течение часов и даже минут. В основе лежит гуморальный иммунный ответ, а проявляется он тромбозом мелких сосудов, инфарктом трансплантата, лизисом клеток на границе «трансплантат-хозяин». Процесс необратим, он не предотвращается ни одним из известных методов иммуносупрессии.

2.7. Иммунология фертильности

Число бездетных супружеских пар довольно высоко. Бездетные пары составляют от 7 до 12% всех браков. Причину бездетности удается установить далеко не всегда. Этим объясняется интерес, проявляемый в последние годы к проблеме иммунологии фертильности. С другой стороны, в некоторых регионах планеты, особенно в развивающихся странах Азии, Африки, Латинской Америки, Индии, остро стоит проблема регуляции рождаемости. Ни одно из применяемых в настоящее время контрацептивных средств полностью не удовлетворяет население, поэтому возникла необходимость изыскания иммунологических методов регуляции рождаемости. Организован Международный координационный комитет по иммунологии размножения. На I Международном симпозиуме по иммунологии размножения в 1967 г. была разработана оптимальная программа исследовании для специалистов, изучающих эту проблему. Задачами исследования репродукции являются:

а) нарушения иммунитета при гинекологических и андрологических заболеваниях, в том числе при хроничес-

ких воспалительных процессах (снижение иммунитета как следствие и причина хронического течения воспалительных процессов);

б) аутоиммунные нарушения, приводящие к нарушению созревания сперматозоидов и яйцеклетки, нарушениям процесса оплодотворения, нарушениям развития беременности на всех сроках;

в) нарушения тканевого взаимодействия на всех этапах беременности, начиная с зачатия (взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки) и заканчивая родами и лактацией (беременность — это уникальный феномен дружественного сосуществования двух иммунологически разных организмов, матери и плода);

г) особенности течения беременности и родов при аутоиммунных заболеваниях (ревматизм, системная красная волчанка, бронхиальная астма);

д) резус-конфликтная беременность;

е) влияние иммунного статуса матери на развитие функциональных систем плода (пример: влияние антител к фактору роста нервов в крови матери на развитие предрасположенности к развитию нейро-психических заболеваний у ребенка);

ж) вопросы иммуностимулирующего лечения при вирусных заболеваниях в акушерстве, гинекологии и андрологии;

з) вопросы специфической и неспецифической профилактики развития инфекционных заболеваний в процессе подготовки к беременности и родам.

Интенсивные исследования, проведенные в данной области в последние десятилетия, привели к установлению причин многих случаев мужского и женского бесплодия, выяснены механизмы «иммунологического парадокса» — выживания плода в генетически чужеродном материнском организме, создана вакцина, предохраняющая от нежелательной беременности.

Иммунологические причины мужского бесплодия. В 1954 г. Румке и Вильсон, работая независимо друг от друга, в сыворотке бесплодных мужчин обнаружили антитела против сперматозоидов. Эти антитела вызывают агглютинацию сперматозоидов. Если количество аутоагглютининов велико, все сперматозоиды потребляются в реакции агглютинации, и мужчина становится бесплодным. В основе бесплодия у мужчин лежит иммунологический механизм. В норме между репродуктивным трактом и кровью существует барьер, непроницаемый для иммуноцитов. Если этот барьер в силу каких-либо причин нарушается, то клетки иммунной системы распознают собственные сперматозоиды как чужеродные и вызывают их разрушение или инактивацию. Чаще всего причинами нарушения гемотестикулярного барьера являются вирусная инфекция, например, паротитный орхит, и травма мочеполовых органов в том случае, если данные воздействия произошли после полового созревания и начала выработки сперматозоидов. Радикальный способ лечения такой формы бесплодия не разработан.

Иммунологические причины женского бесплодия. У подавляющего большинства женщин, живущих половой жизнью, обнаруживается невысокий титр антител к антигенам сперматозоидов. Такие антитела очень важны в эволюционном плане, так как они препятствуют оплодотворению яйцеклетки дефектными сперматозоидами. При частом интенсивном контакте с антигенами спермы относительная толерантность к ним может исчезнуть, и тогда титр антител значительно повышается. Все сперматозоиды, попавшие в половые пути, подвергаются агглютинации, развивается бесплодие.

Антиспермальные антитела обнаруживаются не только в сыворотке крови, но и в экстрактах слизи шейки матки. Лечение такой формы бесплодия заключается в половом воздержании в течении нескольких месяцев. Вследствие естественного катаболизма титр антиспермальных антител

постепенно снижается, и тогда наступление беременности становится возможным.

Иммунология оплодотворения и имплантации. Оплодотворение — слияние яйцеклетки и сперматозоида — происходит после взаимного специфического распознавания поверхностных клеточных детерминант. В основе специфического взаимодействия гамет лежат механизмы, сходные с реакцией «антиген-антитело». Это подтверждается наличием на сперматозоидах человека антигенов главного комплекса гистосовместимости — HLA-DR.

Имплантация бластоцисты в слизистую оболочку стенки матки завершает «свободно живущую» стадию эмбриона. После имплантации начинается чрезвычайно быстрый рост и дифференцировка тканей плода. В процессе очень большую роль играет трофобласт. Он представляет собой интенсивно пролиферирующую инвазивную ткань. Большую роль в данный период играют иммунологические процессы. Антигенные различия между материнским организмом и эмбрионом очень важны, так как чем выше степень генетической чужеродности, тем интенсивнее взаимодействуют ткани. При этом образуется плацента крупных размеров. Чем ярче выражены генетические различия между тканями матери и плода, тем интенсивнее обмениваются медиаторами их клетки. В результате плод более приспособлен к постнатальной жизни. Подобные механизмы очень важны в ходе эволюции. В экспериментальных условиях животные, которым предоставлен свободный выбор при спаривании, выбирают, как правило, антигенно наиболее чужеродных партнеров. Из клинической практики известно, что дети, рожденные от близкородственных браков, более подвержены инфекционным заболеваниям, хуже развиваются, имеют много врожденных дефектов.

Механизмы иммунологических процессов, лежащих в основе имплантации и плацентации, изучены недостаточно полно. Предполагается одновременное участие феноменов гиперчувствительности замедленного тина, иммунологического усиления, иммунологической толерантности.

Барьерную роль между тканями матери и плода в периоде имплантации выполняет децидуальная оболочка. В дальнейшем подключаются другие защитные механизмы.

«Иммунологический парадокс». В антигенном отношении мать и плод несовместимы. Но беременность в большинстве случаев развивается нормально и заканчивается рождением здорового ребенка. С другой стороны, хорошо известно, что пересадка органов между генетически чужеродными индивидуумами неизбежно заканчивается отторжением через несколько дней. Это происходит даже в тех случаях, когда донор и реципиент различаются всего лишь по нескольким антигенам. Тогда каким же образом выживает в организме матери плод, унаследовавший 50% чужой, отцовской генетической информации?

Несколько лет назад «иммунологический парадокс» объясняли антигенной незрелостью тканей плода. Но в последние годы доказано, что собственные антигены появляются у плода на ранних этапах эмбрионального развития. Следующая гипотеза объясняла «иммунологический парадокс» своеобразной иммунологической инертностью матери в течение беременности. Однако в последние годы показано, что снижение иммунологической реактивности выражено незначительно, иначе беременные женщины страдали бы инфекционными заболеваниями значительно чаще. Кроме того, в течение беременности нередко происходит изоиммунизация матери к различным клеткам-мишеням плода. Так, изоиммунизация резус-отрицательной женщины резус-положительными эритроцитами плода заканчивается развитием гемолитической болезни новорожденного. Изоиммунизация лейкоцитарными антигенами приводит к развитию изоиммунной нейтропении, а изоиммунизация тромбоцитарными антигенами — к изоиммунной тромбоцитопенической пурпуре новорожденного.

Таким образом, предлагавшиеся ранее теории оказались несостоятельными. В настоящее время существование «иммунологического парадокса» объясняется рядом моментов. Так, барьерные ткани, и, в первую очередь, плацента, имеют особую организацию. Плацента обеспечивает интен-

сивный обмен веществ между организмами матери и плода, создает оптимальные условия для газообмена, выполняет важнейшие иммунобиологические функции. Она создает условия для прохождения в обоих направлениях медиаторов иммунитета матери и ребенка, нммуноглобулинов, некоторых антигенов. Трофобласт, развивающийся в плаценте млекопитающих, маскирует антигены плода особыми мукопротеинами (серомуксидом, фибриноидом, сиаломуцином). У трофобласта имеются уникальные толерогенные свойства, препятствующие развитию материнских иммунных реакций. Иммунодепрессивное действие могут оказывать также и некоторые вещества, находящиеся на поверхности плаценты в высокой концентрации, такие как плацентарные гормоны, эстроген, прогестерон, кортикостероиды, трофобластные специфические антигены. В иммуносупрессивных процессах участвуют также синтезируемые плацентой альбумин, альфа-, бета- и гамма-глобулины, группоспецифические антигены, гистамин, альфа-1-фетопротеин, альфа-2-гликопротеин.

После 12 нед беременности в системе «мать—плод» начинается передача иммуноглобулинов. При этом плацента ведет себя как орган, обладающий выраженной избирательной активностью. Например, из пяти классов иммуноглобулинов трансплацентарный переход возможен лишь для IgG. Проходящие через плаценту материнские антитела защищают плод, а затем и ребенка, от инфекционных заболеваний, которые перенесла мать. Но в тех случаях, когда произошла изоиммунизация матери антигенами плода, возникают патологические проявления.

Плацента выполняет функцию иммунологического барьера не только в пределах самого органа, но и вне его. К концу беременности в кровоток матери ежедневно поступает около 100 000 клеток трофобласта. Они выполняют функцию антигенов, сорбирующих в организме матери аллоантитела, то есть антитела, вырабатывающиеся против клеток плода.

В том случае, если в организме беременной женщины вырабатываются антитела против антигенов плаценты, возможно досрочное прерывание беременности. У женщин с угрозой невынашивания такне антитела определяются в 50% случаев. Кроме того, изосенсибилизация антигенами плаценты сопровождается изосенсибилизацией другими антигенами плода (обнаруживаются антитела против эритроцитов, лейкоцитов, печени, почек плода). Подобные антитела также могут оказать повреждающее действие на плод.

По-видимому, антиплацентарные антитела приводят к повышению проницаемости плаценты для органных антигенов. В эксперименте введение животному антиплацентарной сыворотки приводит к нарушению процесса плацентации и досрочному прерыванию беременности.

Дефекты распознавания антигенов плода материнскими лимфоцитами также объясняют «иммунопатологнческий парадокс». Подобного рода нарушения развиваются вследствие двух причин: 1) неспособности макрофагов презентировать антигены плода лимфоцитами матери; 2) отсутствия у матери лимфоцитов, ответственных за иммунологическое взаимодействие с антигенами плода (дефект репертуара лимфоцитов).

Дефект репертуара развивается при отсутствии рецепторов к эпитопам антигенов и при неспособности генерировать класс эффекторов против эпитопа, необходимый для отторжения трансплантата.

Среди причин неотторжения плода определенная роль принадлежит блокирующим факторам материнской сыворотки. В сыворотке крови беременных женщин обнаружены факторы, препятствующие развитию клеточных иммунных реакций против лимфоцитов плода. а также против лимфоцитов отца ребенка. Лимфоциты беременных, отмытые от собственной плазмы, развивают нормальный ответ на клетки плода в смешанной культуре, но добавление сыворотки или плазмы беременной отменяет этот эффект. Наибольшая концентрация блокирующих факторов отмечается в конце беременности, вскоре после родов они исчезают.

На возможность сохранения антигенно чужеродного плода в организме матери влияет иммунодепрессивное действие гормонов и негормональных белков, связанных с беременностью. Иммунодепрессивное действие оказывают гормоны хориогонадотропин и хориосоматотропин. Это действие особенно важно в ранние периоды беременности, пока полностью не развились другие защитные механизмы. Высокая концентрация гормонов в плаценте оказывает местное действие на клеточный иммунитет, который в их отсутствие развили бы материнские лимфоциты.

К негормональным веществам, связанным с беременностью, относятся альфа-фетопротеин и альфа-2-глобулин. Механизм их иммуносупрессивного действия пока не изучен.

Наконец, в периоде беременности в периферической крови женщин значительно возрастает количество Т-супрессоров. Кроме того. лимфоциты, образующиеся в организме плода, также в основном принадлежат к субпопуляции супрессоров.

Приведенные выше механизмы, объясняющие причины «иммунологического парадокса», чрезвычайно разнообразны. По-видимому, вследствие важности данного феномена для существования видов организм не мог ограничиться каким-либо одним механизмом, а допустил существование нескольких дублирующих иммунодепрессивных систем. Феномен «иммунологического парадокса», разумеется, нуждается в дальнейшем изучении.

Иммунопатология беременности. Если в организме беременной женщины развивается иммунологнческий конфликт, он может оказать неблагоприятное действие не только на плод, но и на мать. Развиваются такие осложнения, как привычное невынашивание беременности, поздний токсикоз.

При позднем токсикозе отмечаются изменения клеточного и гуморального иммунитета, меняются соотношения субпопуляций лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Поздний токсикоз чаще развивается в том

случае, когда женщина с О (I) группой крови вынашивает плод А (II) или В (III) группы крови. При тяжелых формах поздних токсикозов (предэклампсии) отмечается несовместимость по системе лейкоцитарных антигенов (HLA). Изменения чаще наблюдаются в случае родственных браков. когда повышается частота общих аллоантигенов HLA у супругов, у матери и плода.

В последние годы достоверно установлено, что наиболее частой причиной привычного невынашивания беременности является совпадение матери и отца по двум и более локусам системы лейкоцитарных антигенов. Предложены два весьма эффективных метода лечения привычного невынашивания:

а) пересадка матери небольшого кусочка кожи от отца ребенка,

б) внутрикожное введение матери отцовских лимфоцитов.

Иммунитет плода. Первичный лимфоидный орган — вилочковая железа — закладывается на шестой неделе беременности. Вначале это эпителиальный орган, производный третьего жаберного кармана. На 8–9-й неделе в вилочковой железе обнаруживаются малые лимфоциты, мигрировавшие сюда из эмбриональной печени, которая в этот период является главным органом кроветворения. На 7–8-й неделях беременности малые лимфоциты появляются в периферической крови плода и их концентрация затем прогрессивно возрастает (с 1000 клеток/мм^3 в 24 нед). В этот период они составляют более 50% всех лейкоцитов периферической крови.

На третьем месяце беременности активным кроветворным органом плода становится селезенка, причем до 5 мес в ней образуются в основном эритроциты, а затем — лимфоциты и моноциты. На третьем месяце беременности начинают развиваться периферические лимфоузлы, причем сначала формируется их строма, а через месяц появляются первые

лимфоциты. Лимфоидная ткань кишечника развивается во второй половине беременности. Единичные лимфоциты появляются в стенке кишечника на 12-й неделе, но лимфоидные фолликулы лишь на 20-й и позже. Процессы развития вторичных лимфоидных органов, то есть селезенки и периферических лимфоузлов, контролируются тимусом.

В-лимфоциты в печени плода появляются на 9-й неделе беременности. Позднее они обнаруживаются в селезенке и в периферической крови. Первыми на 9-й неделе обнаруживаются клетки с антителами класса IgM, через неделю — клетки с антителами класса IgG, еще через две недели — с антителами класса IgA. В 12–15 нед беременности происходит стремительное нарастание уровня В-лимфоцитов. Их количество становится таким, каким оно будет у новорожденного ребенка.

С 20-й недели клетки селезенки начинают интенсивно продуцировать иммуноглобулины. Так как антитела класса IgG через плаценту не проходят, а в пуповинной крови их концентрация достигает 10 мг/100 мл, ясно, что это собственные иммуноглобулины плода. При врожденных инфекциях концентрация IgM может достигать 20 мг/100 мл.

Антитела классов IgA, IgE, IgD через плаценту не проходят. В небольших количествах их синтез происходит в организме плода. В пуповинной крови новорожденных уровень JgA составляет около 3 мг/100 мл. Определяются ничтожные количества IgD (0,3 мг/100 мл) и IgE (0.003 мг/100 мл).

На антигенное раздражение организм плода отвечает реакциями клеточного и гуморального иммунитета. Гуморальный иммунитет развивается в ответ на инфекционные антигенные стимулы (материнскую инфекцию). Внутриутробно может происходить сенсибилизация к различным аллергенам, особенно к пыльце растений. Гуморальный иммунитет новорожденного отличается от иммунитета взрослого человека не только интенсивностью реакции, но и тем, что у новорожденного замедленно переключение синтеза антител класса IgM на антитела класса IgG.

Кроме того, что в организме плода происходит интенсивное образование собственных антител, он получает и готовые антитела класса IgG через плаценту от матери. Большая часть антител класса IgG, определяемых у ребенка, — материнского происхождения. Переход антител класса IgG через плаценту — активный процесс, связанный с наличием определенных структур у молекул этого класса. Антитела других классов таких структур не имеют, поэтому через плаценту не переходят.

Т-лимфоциты сначала появляются в вилочковой железе, а затем заселяют периферические лимфоидные органы. На 10-й неделе беременности лимфоциты вилочковой железы плода способны развивать ответ на ФГА, то есть являются функционально дееспособными. Лимфоциты периферической крови 12-недельного плода отвечают в смешанной культуре на аллогенные клетки взрослых людей.

В середине беременности плод уже обладает способностью отторгать кожный аллотрансплантат.

Фуикция фагоцитов плода дефектна. Отмечаются нарушения хемотаксиса, подавлена опсонирующая активность крови.

Синтез компонентов комплемента начинается с 8 нед беременности, С1- и С3-компоненты синтезируются в тонкой и толстой кишках, С2 и С4 синтезируются макрофагами, С4- и С5-компоненты образуются в печени. В печени образуется также С1-ннгибитор. Общий уровень комплемента в пуповинной крови составляет 50% материнского уровня.

2.8. Противоопухолевый иммунитет

Выдвинутая почти полвека назад вирусогенетическая теория онкогенеза Л. А. Зильбера (1955) получила экспери-

ментальное подтверждение и признание во всем мире. Более того, выделена группа онковирусов. Показана существенная роль иммунной системы в противоопухолевой защите. Впервые предположение о наличии механизмов, ограничивающих рост недифференцированных клеток, высказал П. Эрлих, основываясь на положении, что мембраны злокачественных клеток должны быть изменены и представляться организму как чужеродные антигены. П. Эрлих пошел далее, указав, что в организме должна быть система, ограничивающая или предотвращающая пролиферацию опухолевых клеток. Это положение в последующем получило подтверждение благодаря исследованиям в области иммунологии и изучению роли иммунной системы в патогенезе заболеваний.

Со времени открытия явления мутаций клеток было установлено, что одноклеточный организм в процессе своего размножения с определенной периодичностью дает мутантные клетки. Чем больше количество клеток, составляющих организм, тем выше частота мутаций. Как расплата за многоклеточность, в человеческом организме, состоящем из множества клеток, мутанты образуются каждое мгновение. Причем в основном мутантные клетки — это раковые клетки. Задолго до открытий, сформировавших современную иммунологию, было понятно, что в организме должна быть система, осуществляющая сохранение генетического гомеостаза. И в большей степени против постоянно образующихся мутантов, и в меньшей — против чужеродных антигенов, поступающих извне. Ф. Бернет (1964) отвел ведущую роль в этом иммунной системе.

Выдающееся заключение в последующем получило как экспериментальное, так и клиническое подтверждение. Так, у неонатально тимэктомированных мышей удается легко индуцировать опухолевый рост. У детей с врожденной гипо- или аплазией тимуса частота развития злокачественных новообразований во много раз превышает частоту опухолей у детей с нормальной функцией иммунной системы.

Анализ последствий успешной трансплантации почек показал, что применение иммунодепрессивной терапии в целях предотвращения отторжения сопровождается значительным ростом риска возникновения опухолей.

С определенным допущением опухолевую клетку по отношению к хозяину можно сравнить с паразитом, но имеющую ряд дополнительных защитных механизмов, к которым относятся слабая антигенность, множественные перекрестные реакции с антигенами хозяина, выделение растворимых антигенов, иммуносупрессия, образование иммунных комплексов и антигенная изменчивость. Спонтанные опухоли в отличие от паразитов индивидуальны и уникальны, опухоль лишена чувства самосохранения, заставляющего хорошо адаптировавшихся паразитов не подвергать опасности жизнь хозяина. Злокачественная опухоль чаще развивается в позднем возрасте, когда организм не в состоянии существенно повлиять на развитие иммунной защиты.

Взгляд на противоопухолевой иммунитет в последние годы меняется. Первоначально полагали, что Т-клеточный надзор отторгает опухоль по принципу отторжения трансплантата. Все больше приходит на смену этой теории взгляд, что естественный и адаптивный иммунитет защищают против опухолей, как это происходит, например, при внедрении болезнетворных микроорганизмов. В этих случаях иммунная система на опухолевые антигены образует специфические гуморальные и клеточные факторы. Но в связи с существенными особенностями опухолевых антигенов реакция иммунной системы в некоторых случаях может оказаться неэффективной.

Для опухолей характерными особенностями антигенного состава являются антигенное упрощение и антигенное усложнение. Под первым понимают утрату некоторых антигенных свойств, характерных для дифференцированных клеток данного органа. Антигенное усложнение — это приобретение новых антигенных свойств. Опухолевые антигены относят к пяти основным группам: вирусиндуцирован-

ные, канцерогениндуцированные, раково-эмбриональные, опухолевоспецифические, трансплантационные и специфические опухолевые антигены. Установлено, что у мышей химические канцерогены (например, метилхолантрен, бензпирен и др.) вызывают развитие опухолей, каждая из которых имеет уникальные идиотипические антигены. В отличие от них опухоли, вызванные вирусами (например полиома), несут вирусные антигены — «опухолеассоциированные трансплантационные антигены». У человека лишь 3 ДНК-вируса тесно связаны с опухолями: вирус Эпштейна—Барр, вызывающий лимфому Беркитта, герпесвирус 8 типа, вызывающий саркому Капоши и вирус папилломы.

Вирусиндуцированные антигены представлены структурными компонентами вирусов, а также новыми антигенами, продуцируемыми самой клеткой вследствие изменения ее генома. Геном вируса, встраиваясь в геном клетки, индуцирует синтез белков и гликопротеидов, чужеродных для организма и воспринимающихся иммунной системой как антигены. Вирусиндуцированные антигены могут быть внутриклеточными и недоступными специфическим факторам иммунитета, могут входить в состав клеточных мембран или экскретироваться клеткой вместе с продуктами жизнедеятельности и попадать в кровяное русло и циркулировать в организме. Мембранным вирусиндуцированным антигенам принадлежит ведущая роль в формировании иммунного ответа, обусловливавшего уничтожение опухолевой клетки клеточными факторами иммунитета. Характерной особенностью антигенов, индуцированных вирусами, является их идентичность во всех опухолях, вызванных одним и тем же вирусом, независимо от гистогенеза органа или ткани, в которой возник опухолевый рост. Антигены опухолей, вызванные вирусами в форме провируса, обладают низкой антигенностью и в большинстве случаев индуцируют частичную или полную иммунологическую толерантность.

Канцерогениндуцированные антигены отличаются иммунологической специфичностью и характерны для каждого

канцерогена. Индуцированные одним канцерогеном, они различны у разных индивидуумов, а у одного индивидуума различны в опухолях, отличающихся по гистогенезу. Поэтому каждая индуцируемая канцерогеном опухоль имеет характерные для нее антигены.

Третья группа антигенов опухолей — раково-эмбриональные антигены. Они присутствовали в нормальных тканях на эмбриональном и раннем постнатальном периоде. Дифференцировка клеток органов и тканей сопровождается утратой этих антигенов, так как клетки перестают их синтезировать. Однако в опухолях, для которых характерен низкий уровень дифференцировки, синтез эмбриональных антигенов возобновляется, в связи с чем они и получили название раково-эмбриональных. Для опухолей желудочно-кишечного тракта и органов, развивающихся из желудочно-кишечного тракта эмбриона, характерны раково-эмбриональный антиген α-фетопротеин, фетальный сульфогликопротеин. Так как синтез эмбриональных антигенов после рождения практически прекращается, толерантность к ним отсутствует и их появление на опухолевых клетках индуцирует иммунный ответ.

В некоторых случаях выделяют группу опухолево-специфических трансплантационных антигенов. Эти антигены играют роль в отторжении опухолей, то есть расположены поверхностно и индуцируют клеточный иммунный ответ. Опухолево-специфические трансплантационные антигены различны во всех опухолях, индуцированных химическими канцерогенами, и идентичны в опухолях, индуцированных одним и тем же вирусом. Таким образом, разнообразные опухолево-специфические трансплантационные антигены, выявляемые в опухолях, можно отнести к вирус- и канцерогениндуцированным антигенам. Эти антигены определяют отличие одной опухоли от другой и могут относиться к специфическим опухолевым антигенам.

Кроме перечисленных антигенных особенностей, опухоли обладают и другими, специфичными для каждой, антигенны-

ми отличиями. Эти отличия объединяют в наиболее обширную группу — специфические опухолевые антигены. Они идентичны в опухолях определенного гистогенеза и обладают слабой иммуногенностью. В процессе опухолевого роста происходит своеобразная селекция опухолевых клеток, то есть отбор клеток, содержащих наименьшее количество специфических антигенов, а также с наименьшими антигенными свойствами. Такие опухолевые клетки наименее иммуногенны, а, следовательно, не элиминируются иммунной системой и дают опухолевый рост.

В некоторых случаях к опухолевым антигенам формируется иммунологическая толерантность. Во-первых, это относится к опухолям, вызванным провирусами, попавшими в организм с половыми клетками, а во-вторых, низкая иммуногенность опухолевых антигенов и малое их количество на начальных этапах развития могут сопровождаться индуцированием супрессорной иммунологической толерантности. Когда опухоль достигает достаточно больших размеров, к супрессорной толерантности присоединяется и индукция клонально-дефицитной иммунологической толерантности. Кроме того, сами онковирусы и канцерогены являются иммунодепрессантами, ослабляя функционирование иммунокомпетентных клеток против опухолей.

Способствует росту опухоли антигенная модуляция, или исчезновение опухолевых антигенов с клеточной мембраны после их взаимодействия с антителами. Взаимодействие опухолевых антигенов со специфическими антигенами сопровождается их слущиванием с клеточной мембраны — эндоцитозом. В присутствии антител эти антигены не экспрессируются на опухолевой клетке, однако способность их к синтезу сохраняется. При этом появляются новые, ранее не существовавшие антигены.

Впервые антигенная модуляция была обнаружена у инфузорий. Их обработка антителами против антигенов-жгутиков сопровождалась утратой жгутиков. В дальнейшем появлялись жгутики, но с уже новыми антигенными

свойствами. Антигенная модуляция удается в эксперименте, но не по отношению ко всем опухолевым антигенам. Однако такое явление может играть весьма существенную роль в неэффективности нормально функционирующей иммунной системы.

Опухолевые антигены могут индуцировать иммунный ответ и способствовать уничтожению опухолевых клеток гуморальными и клеточными факторами иммунитета, если они расположены поверхностно в мембране опухолевой клетки. Лишь в этом случае иммунологические факторы способны их распознать.

В некоторых случаях опухолевые антигены образуют комплекс со структурными компонентами клеточной мембраны так, что их антигенные детерминанты закрыты клеточными компонентами. В результате не происходит распознавания чужеродных антигенов и не индуцируется иммунный ответ. Если же такие комплексные антигены образуются в процессе развивающейся опухоли, то это приведет к селекции опухолевых клеток, способных к неопластическому процессу, поскольку образовавшиеся иммунологические факторы не способны обнаружить антигенные детерминанты и оказать эффективное действие.

Элиминацию опухолевых антигенов осуществляют и клеточные, и гуморальные факторы иммунной системы. Однако их роль в этом неоднозначна. Ведущее значение отводится системе клеточного иммунитета, в то время как специфические гуморальные факторы при определенных условиях оказывают протективный эффект по отношению опухолей, способствуя их росту. Такое явление носит название иммунологического усиления.

Изучение системы клеточного иммунитета и ее роли в патогенезе заболеваний позволило отвести одно из ведущих мест в противоопухолевом иммунитете натуральным киллерам. Эти иммунокомпетентные клетки не обладают специфичностью и не требуют антигензависимой дифференцировки для осуществления цитотоксической функции. То есть

натуральные киллеры, обнаружив злокачественную клетку, способны сразу оказать цитотоксическое действие. Причем один натуральный киллер может лизировать несколько опухолевых клеток.

Активированные макрофаги и NK-клетки могут сдерживать рост опухоли in vitro (цитостаз) или разрушать ее клетки (цитолиз). Поскольку не доказано, что макрофаги и NK-клетки способны распознавать опухоли per se, остается предположить, что эта активность является общей ростконтролирующей функцией. Как показали опыты на животных, при интенсивной стимуляции макрофаги выделяют фактор некроза опухоли, который разрушает некоторые опухоли in vivo, но вызывает побочные эффекты — потерю массы тела и др. ФНО действует в синергизме с интерфероном. ИФ-γ необходим для активации макрофагов и NK-клеток. Активность NK-клеток значительно возрастает под влиянием интерферона α и β, а также интерлейкина-2.

Ряд опухолевых клеток имеют способность активировать комплемент по альтернативному пути. Эти механизмы играют роль в устойчивости бестимусных мышей к спонтанному образованию опухолей.

Опухолевые клетки, несущие мембранные опухолевые антигены, индуцируют и образование иммунных Т-киллеров, которые после антигензависимой дифференцировки приобретают способность к специфической цитотоксичности, рестриктированной по HLA-антигенам I класса. Причем в антигензависимой дифференцировке Т-киллеров эффект усиления дают Т-лимфоциты-амплификаторы, распознающие антиген в комплексе с антигенами гистосовместимости II класса. Киллеры не только способны самостоятельно разрушать опухолевые клетки, взаимодействуя с мембранными опухолевыми антигенами, но и активируют макрофаги специфическим вооружающим или армирующим фактором.

Макрофаги способны повреждать клетки-мишени в клеточно-опосредованных реакциях иммунитета. Установлена

неспецифическая и специфическая цитотоксичность макрофагов. Неспецифическая, или естественная цитотоксичность не связана со специфическим распознаванием антигена, она обусловлена рецепторами макрофагов к мембранным моно-, ди- и олигосахарам злокачественных клеток. Цитотоксический эффект проявляется по установлении тесного контакта макрофагов с клеткой-мишенью, что дополняет переплетение цитоплазматических отростков обеих клеток. Цитотоксичность реализуется посредством фактора фосфолипидной природы, который разрушает клеточную мембрану. Кроме того, реализация цитотоксического эффекта не исключает активации системы комплемента по альтернативному пути. Важная роль в механизме цитотоксичности принадлежит пероксидазам, супероксиду кислорода, лизоциму, протеазам и гидролазам.

Фактору некроза опухолей придается ведущая роль как в противоопухолевом иммунитете, так и в выполнении макрофагами важнейшей функции — иммунологическом надзоре за генетическим постоянством клеток организма. Наряду со специфическими факторами иммунитета макрофаги удаляют из организма поврежденные, состарившиеся клетки, а также мутированные, в том числе и злокачественные.

Под влиянием иммунных киллеров макрофаги приобретают специфическую цитотоксичность. Механизм этого явления состоит в том, что лимфокин Т-киллеров (армирующий фактор) придает макрофагам способность локально взаимодействовать с опухолевой клеткой и разрушать ее мембрану. По специфичности цитотоксичность таких макрофагов не уступает иммунным киллерам, но в отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофаги медленнее разрушают клеточную мембрану. Макрофаг при осуществлении специфической цитотоксичности может находиться в непосредственном контакте с клеткой-мишенью, а может быть и достаточно удаленным. В этом случае в сторону клетки-мишени формируется цитоплазматическое выпячивание (филоподия), которое локально фиксируется. При

этом происходит разрушение опухолевой клетки. Помимо цитотоксических факторов, секретируемых макрофагами, предполагается, что под влиянием армирующего фактора макрофаги не только приобретают специфическую направленность, но и цитотоксический фактор лимфоцитарного происхождения, который и разрушает мембрану злокачественной клетки.

Гуморальные факторы иммунитета играют неравнозначную роль в противоопухолевом иммунитете. Во-первых, антитела могут вызвать антигенную модуляцию опухолей, то есть слущивание антигенов и их эндоцитоз и появление антигенов с новыми свойствами. Во-вторых, в силу особенностей опухолевых антигенов, а именно их низкой плотности на клеточной мембране, не все классы иммуноглобулинов играют роль как противоопухолевые факторы. Например, они могут способствовать росту опухоли, то есть оказывают эффект иммунологического усиления. Иммунологическое усиление, связанное с IgG, обусловлено тем, что связывание антигенных детерминант опухолевых антигенов не сопровождается активацией системы комплемента.

В силу низкой плотности антигенов клеточной мембраны опухолей между Fc-фрагментами иммуноглобулинов не достигается критического расстояния, что является необходимым условием для активации первого компонента системы комплемента. В результате опухолевая клетка остается жизнеспособной. Экранированные же антигенные детерминанты не распознаются иммунными киллерами и NK-клетками. Если же с опухолевыми антигенами, а именно с их антигенными детерминантами, взаимодействует IgM, то комплемент-зависимый цитолиз возникает. Это связано с тем, что для активации системы комплемента достаточно одной молекулы IgM. Специфическая структура IgM такова, что между Fc-фрагментами субъединиц существует расстояние, необходимое для связывания первого компонента системы комплемента при образовании иммунного комплекса. Для этого, однако, необходимо, чтобы как минимум 2 субъединицы IgM связались с

антигенными детерминантами. Таким образом, IgM выполняет функцию, направленную против опухолей. Следует, однако, учитывать, что концентрация IgM значителнго ниже, чем IgG, кроме того, основное количество IgM находится только в крови, поскольку он не проникает через сосудистую стенку.

Несмотря на то, что в большинстве случаев IgG является протективным по отношению к опухолям, существует механизм элиминации клеток, где IgG играют существенную роль. Этот механизм реализуется с помощью К-клеток (лимфоцитов и макрофагов), которые проявляют свою цитотоксичность против антигенов, покрытых IgG.

Иммунологическое усиление, сопровождающееся ростом опухоли, не исчерпывается только экранирующим эффектом IgG. Существуют и другие гуморальные факторы, также способствующие иммунологическому усилению. Эти факторы называются блокирующими факторами сыворотки. К ним относят циркулирующие опухолевые антигены и циркулирующие иммунные комплексы, в состав которых они входят как опухолевые антигены. Взаимодействие циркулирующих опухолевых антигенов и иммунных комплексов с антигенраспознающими рецепторами иммунных киллеров нейтрализует последних Они теряют способность обнаружить опухолевые клетки, а следовательно, и установить необходимый контакт для осуществления цитотоксической функции.

С другой стороны, циркулирующие иммунные комплексы (в их составе опухолевые антигены) способны, подобно IgG, экранировать мембранные опухолевые антигены.

Опухолевые клетки, экранированные IgG, недоступны для иммунных и натуральных киллеров, поскольку они не могут обнаружить чужеродные антигенные детерминанты. Однако в этом случае цитотоксический противоопухолевый иммунитет способны реализовать К-клетки. К ним относятся макрофаги и лимфоциты, не несущие маркеров, характерных для Т-и В-лимфоцитов, и способные к зависимой от антител

цитотоксичности. Связываясь своими Fc-рецепторами с Fc-фрагментом иммуноглобулинов, покрывающих опухолевую клетку, К-клетки осуществляют цитотоксическую функцию.

Антитела эффективнее действуют против свободных клеток (лейкозы, метастазирующие опухоли), чем против солидных опухолей. Антитела могут содействовать росту опухоли (эффект усиления), возможно, за счет формирования комплексов с растворимыми антигенами и блокады опосредованной Т-клетками цитотоксичности.

Как показывают экспериментальные исследования, антительный ответ более эффективен, чем активированные макрофаги, для защиты от химических канцерогенов.

Глава 3

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Аллергические заболевания

Аллергические заболевания включают группу нозологических форм, в основе которых лежит повреждение, вызванное иммунной реакцией на экзогенные антигены (аллергены). Развитию иммунопатологической реакции способствуют повышенная проницаемость барьеров (кожа и слизистые оболочки) к экзоаллергенам (пыльце, домашней пыли), изменение характера иммунного ответа, обусловливающего изменение количества, классов и видов образующихся антител (накопление IgE), особенности течения патохимической стадии иммунной реакции, проявляющееся в характере и силе образования медиаторов, а также ферментной системы, разрушающих их, когда повышается выделение гистамина, снижаются гистаминопектические свойства крови.

Термин «иммунопатология» включает более широкое понятие, чем термин «аллергология», иммунопатология изучает иммунологические механизмы повреждения тканей и нарушения функций органов и систем. С другой стороны, аллергология изучает и псевдоаллергические реакции, в основе которых не лежит иммунологический механизм.

В зависимости от этиологии, т.е, природы экзоаллергена выделяют пыльцевую аллергию, пищевую аллергию, лекарственную аллергию, инсектную аллергию.

Поллиноз — сезонный аллергический риноконъюнктивит, вызванный воздействием аллергенов пыльцы растений и спор грибов. Заболевание проявляется заложенностью носа, чиханием и зудом, водянистыми выделениями из носа, слезотечением и покраснением конъюнктивы, возникающими после контакта с аллергеном.

Еще Камерариус (1694) показал, что мелкие частицы, содержащиеся в пыльниках растений и принадлежащие к мужским половым клеткам, могут вызывать заболевания носа. Открытие этиологии поллинозов принадлежит английскому

врачу Ч. Блэкли. Поллиноз — весьма распространенное по всему миру заболевание. Так, в США им страдает 15% жителей, в Австралии — 11%, на территории бывшего СССР на юге достигает 10% и более, в Казани поллинозы отмечены у 11% детей, а сенсибилизация к пыльце трав — до 22%; в то же время в Санкт-Петербурге — менее 1%. Поллинозы в Краснодарском и Ставропольском краях составляют до 25% в общей структуре аллергозов. В некоторых южных регионах нашей страны количество больных составляет от 50 до 200 на 1000 жителей.

Поллиноз вызывается пыльцой — маленькими, имеющими форму яйца, клетками цветущих растений, необходимых растениям для оплодотворения, а также спорами грибов. Диаметр пыльцевой частицы, в среднем, составляет 50 микрон. Пыльца растений — это мужская половая клетка, она имеет две оболочки, а цитоплазма состоит из двух-трех ядер. Антигенная активность пыльцы, вызывающей поллиноз, обусловлена полипептидами и гликопротеидами. Наиболее сильными антигенными свойствами обладает белковая фракция с молекулярным весом 38000. Пыльца содержит несколько антигенных компонентов (амброзия более 10).

Основная масса антигенов находится в цитоплазме. Некоторые растения вырабатывают более 2 млн зерен на один пыльник. В состав пыльцы входят белки, жиры, углеводы, витамины, ферменты, до 5% азота. Аллергенные свойства — активность — связаны с белковой частью клетки. Основная аллергенная активность пыльцы связана с полипептидами, имеющими высокую молекулярную массу (от 20 000 до 40 000). Для развития поллиноза у человека пыльца должна обладать аллергенными свойствами: принадлежать к ветроопыляемым растениям и продуцироваться в больших количествах, то есть она должна быть легкой и летучей. Пыльца растений с яркими цветами, например роз, обычно не является причиной аллергии, так как такие растения имеют крупную пыльцу с большим содержанием воска, которая переносится с растения на растение насекомыми. Однако летучие

ароматические вещества насекомоопыляемых растений могут вызывать псевдоаллергические реакции. В свою очередь деревья, большинство трав и определенные виды низкорастущих сорняков являются ветроопыляемыми и их маленькая, легкая и сухая пыльца хорошо приспособлена для переноса ветром.

Из огромного количества растений ветроопыляемую пыльцу продуцируют в основном 50 видов. Каждое растение имеет определенный период пыления, который незначительно меняется из года в год, хотя погодные условия могут повлиять на количество пыльцы в воздухе в любое время. Чем севернее регион, тем позднее начинается период пыления. Деревья начинают цвести раньше, в феврале-марте вплоть до апреля-мая, хотя периоды цветения могут варьировать в различных географических зонах — на юге деревья начинают цвести на несколько месяцев раньше, чем на севере. Вслед за деревьями начинают цвести травы, с началом в мае и концом в середине июля. Сорняки обычно цветут поздним летом и ранней осенью. Первый подъем концентрации пыльцы в воздухе приходится на март-апрель месяцы (цветение деревьев), второй – на май-июнь (цветение преимущественно злаковых трав), третий, самый продолжительный начинается в июле и длится до конца сентября, связан с цветением сорных трав.

Количество пыльцы и спор плесени в воздухе определяют при помощи различных методов и технических средств ежедневно и выражают в количестве зерен на кубический метр воздуха. Многие университеты, медицинские центры и клиники проводят подобные исследования и обеспечивают подробной информацией. Данные о количестве пыльцы в воздухе, сообщаемые ими, основаны на измерениях в предшествующие 1–3 дня, и могут значительно варьировать день ото дня в течение сезона. Ценность подсчета количества пыльцы в предсказании тяжести симптомов у каждого конкретного индивида может быть ограничена. Несмотря на то, что большинство пациентов имеют симптомы при уровне пыльцы от 20 до 100 зерен на кубический метр воздуха, на течение симптомов могут повлиять предшествующий контакт с другими

аллергенами, а также индивидуальная чувствительность к пыльце.

В странах Европы и Америке проводятся динамические аэрополлинологические исследования, определяется качественный и количественный состав пыльцы в различные периоды года для каждого региона, в ряде стран выпускают ежедневный бюллетень, где указана концентрация и видовой состав пыльцы в воздухе (летучесть некоторых из них достигает десятков километров), издается ежемесячный календарь цветения аллергенных растений. В различных климато-географических зонах определяют пыльцевые волны (в Москве отмечается 4 волны подъема содержания пыльцы), указывающие на сроки цветения различных растений, что позволяет вовремя проводить профилактику, больным выезжать в этот период в другие регионы страны.

Этиология и частота возникновения поллиноза существенно зависят от климато-географических особенностей местности. Например, в Краснодарском крае поллиноз чаще вызывает амброзия, в Казахстане — полынь, в Туркмении — лебеда, на Украине — пыльца злаковых трав: мятлика, тимофеевки. Зерна пыльцы могут проникать через слизистую оболочку носа уже через 30 сек. Важную роль при этом играет фактор проницаемости, особый фермент пыльцы, который разрушает реснитчатый эпителий. Для развития поллиноза требуется, чтобы за сутки человек вдохнул не менее 500 зерен, для этого необходима концентрация пыльцы 25 зерен в 1 $м^3$ воздуха. В период сезона цветения растений концентрация пыльцы в воздушном бассейне некоторых городов достигает 650 зерен в 1 $м^3$ воздуха. Наличие в структуре пыльцы «фактора проницаемости» способствует проникновению пыльцевых зерен через эпителий слизистых оболочек, а с другой стороны, для развития поллиноза необходимо существование нарушений защитных, барьерных функций верхних дыхательных путей. У больных поллинозом такие «дефекты защиты» наследственно обусловлены. К ним относятся: дефицит секреторного Ig A, нарушение функции макрофагов тканей и гранулоцитов крови, снижение продук-

ции вещества, блокирующего активность фактора проницаемости пыльцы, нарушение функции мерцательного эпителия дыхательных путей, которое может формироваться из-за воздействия физико-химических ирритантов — этим обусловлена высокая распространенность поллиноза среди жителей промышленных городов.

В результате развития местной аллергической реакции и проникновения растворимых фракций аллергенов в лимфоток и кровоток происходит нарастание уровня сенсибилизации и вовлечение в аллергический процесс тканей, не имеющих прямого контакта с пыльцой (нижние отделы дыхательных путей, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система). Проникновение пыльцевых аллергенов индуцирует вторую фазу патогенеза — иммунологическую. У людей с аллергической предрасположенностью в ответ на воздействие аллергенов, в том числе и пыльцевых, отмечается генетически детерминированное повышение синтеза IgE.

Под влиянием аллергенного стимула образуется специфический IgE, который имеет антигеннеспецифичный (Fc) константный участок и антигенсвязывающие (Fab) участки. На мембране тучной клетки имеются соответствующие рецепторы, с которыми Ig E соединяется через Fc (константный) участок (фрагмент). При попадании аллергена в организм происходит связывание Fab участков 2 молекул Ig E с аллергеном (сшивание). Сигнал об этом поступает через активацию мембранассоциированных ферментов внутрь тучной клетки.

Фиксация на тучных клетках и базофилах, имеющих на своей поверхности соответствующие рецепторы, комплексов антиген-антитело вызывают цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых является секреция медиаторов анафилаксии (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.), активация плазменных кининов (патохимическая фаза аллергической реакции). В присутствии ионов кальция начинается дегрануляция тучных клеток, к месту реакции привлекаются эозинофилы и ряд других клеток крови, которые выделяют медиаторы 2-го порядка.

Все биологически активные вещества, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют клинические проявления атопической реакции: отек слизистых оболочек, повышение продукции слизи, спазм гладкой мускулатуры. Развивается патофизиологическая стадия аллергической реакции, возникает аллергическое воспаление. Эти патофизиологические реакции, реализующиеся через 10–20 мин после разрешающего воздействия аллергена, и определяют клиническую симптоматику поллиноза.

Таким образом, поллиноз относится к заболеваниям, в основе иммунопатогенеза которого лежит аллергическая реакции немедленного (реагинового) типа. Иммунологическая реакция наиболее ярко проявляется на уровне клеток-мишеней 1-го порядка — тучных клеток слизистой оболочки носа и глаз. Количество выделяющихся биологически активных веществ (главным из которых является гистамин) непропорционально велико по сравнению с реагирующим антигеном и даже небольшое количество пыльцы вызывает бурную ответную реакцию организма.

Нередко поллиноз сочетается с пищевой аллергией. Употребление в пищу плодов растений вызывает обострение заболевания. Отмечено наличие общих антигенных детерминант у пыльцы некоторых растений и аллергенов пищевых продуктов и фитопрепаратов, например, у березы — моркови; полыни — цитрусовых; лебеды – свеклы и др. Это способствует развитию перекрестных аллергических реакций и обострению поллиноза при приеме в пищу аллергенных растений или использовании таких фитопрепаратов.

Обострения поллиноза отличаются строгой цикличностью: периоды обострений (во время цветения растений) сменяются длительной ремиссией, а симптомы заболевания ежегодно появляются и исчезают в одно и то же время. Однако при хронически прогрессирующем заболевании обычно присоединяется чувствительность к другим видам растений или к другим аллергенам (бытовым, бактериальным), в связи с чем сроки заболевания удлиняются. Так, достаточно часто (44%) у детей, больных поллинозом, выявляется сопутствующая сен-

сибилизация к пищевым продуктам (мед, орехи, яблоки, овес). У 40% из них имеется одновременная гиперчувствительность и к бытовым аллергенам. У взрослых при сочетанной сенсибилизации к пыльцевым и бытовым аллергенам первичной чаще выступает бытовая сенсибилизация. Полисенсибилизация к аллергенам двух и более групп характерна для 70% больных поллинозом.

Наследственная отягощенность, что свойственно и другим аллергическим заболеваниям, выявляется более чем у половины больных поллинозом. Болеют поллинозом в любом возрасте, но чаще страдают мальчики в возрасте 2–4 лет и взрослые женщины 30–40 лет. Отмечено, что дети, родившиеся в летний и осенний периоды года, чаще болеют поллинозом, что нужно учитывать при планировании рождения ребенка в семьях, где родители страдают поллинозом.

Клиника аллергического ринита отмечается у 95% больных. Слизистая нижних и средних носовых раковин отечна, носовые ходы резко сужены, в них обильное серозное отделяемое, носовые раковины утолщены. Окраска слизистой оболочки может меняться от гиперемированной до бледной. В патологический процесс у 50% больных вовлекается и слизистая оболочка других ЛОР-органов. Патология глотки встречается у 25%, носоглотки – у 15, гортани – у 10, среднего уха – у 8% больных. У большинства выявляются изменения основных функций носа: дыхательной, транспортной, выделительной. Такие нарушения отмечаются даже в период ремиссии, поэтому могут служить ранним симптомом заболевания поллинозом.

Аллергические поражения полости носа сопровождаются изменениями в придаточных его полостях у большинства больных. Чаще других (70%) в патологию вовлекаются верхнечелюстные пазухи. Преобладает отечно-пристеночная форма гайморита, которая обычно не требует дополнительного лечения ЛОР-специалиста.

К частым проявлениям поллиноза относится и конъюнктивит, он встречается у 90% больных. Больных беспокоит

слезотечение, зуд в глазах. При осмотре выражена отечность век, сужение глазных щелей, гиперемия конъюнктивы глаза. Отмечается отек конъюнктивы глаза. Конъюнктива как бы "вываливается" из глазной щели. В области хрящей век отмечается сосочковая гипертрофия, наблюдается расширение области лимба, перилимбальные сосуды расширены, извиты. Иногда коньюнктивит сочетается с поражением кожи век. При более тяжелом течении заболевания может развиться поражение роговицы и сосудистой оболочки (кератит или увеит).

Наиболее типичным осложнением поллиноза является сезонная бронхиальная астма. Клинические проявления в бронхах при поллинозе наблюдаются у 15—30% больных, у 20% —трахеобронхит, причем чаще у детей старше 5 лет. Наиболее характерный симптом — приступообразный кашель, иногда доходящий до рвоты. По мере распространения патологии от трахеи к мелким бронхам присоединяются клинические проявления обструкции бронхов. Обычно заболевание развивается через несколько лет после дебюта поллиноза. При обследовании выявляет жалобы и объективные симптомы, характерные для атопической формы бронхиальной астмы.

Кожные поражения при поллинозе наблюдаются в 4—8% случаев. Патология кожи у больных поллинозом протекает обычно по типу дерматита, нередки крапивница и отек Квинке. Дерматит при уже развившемся поллинозе чаще возникает у людей, имеющих контакт с растениями (при работах в лесу или полевых работах). Нередко наблюдается контактный аллергический дерматит. Поллиноз может сопровождаться и другими клиническими проявлениями. Пыльцевая интоксикация бывает у 17% больных.

Поражения нервной системы клинически характеризуются астено-вегетативным синдромом, который наблюдается у 70% больных. Поллиноз может сопровождаться аллергическим воспалением тканей сердца, печени, желудочно-кишечного тракта. Описаны и редкие проявления поллиноза,

такие как эпилепсия, синдром Миньера. К наиболее тяжелым осложнениям поллиноза относится поражение глазного нерва.

Таким образом, поллиноз, как общее заболевание организма, сопровождается патологией со стороны многих органов и систем.

Обострения поллиноза могут быть связаны с неспецифическими воздействиями продуктами загрязненного воздушного бассейна города (псевдоаллергия). При этом нет первой иммунологической фазы реакции. Патофизиологическую (третью) фазу вызывают изменения реактивности β_2-адренорецепторов, H_2- и H_1-гистаминорецепторов, М-холинорецепторов. Поздние реакции у больных поллинозом (через 6–12 ч) связаны с тем, что тучные клетки могут секретировать также и вещества, индуцирующие клеточный тип аллергической реакции (например, хемотаксические факторы), а также медленно реагирующую субстанцию анафилаксии. Поллиноз может патогенетически реализоваться по третьему типу аллергических реакций — иммунокомплексному. В этих случаях классическая иммунотерапия неэффективна.

Диагностика поллиноза начинается обычно со сбора аллергологического анамнеза, при этом выявляют сезонность обострения, предполагаемый пыльцевой аллерген, локализацию заболевания, личный анамнез (сопутствующие аллергические заболевания) и семейный анамнез (заболевания близких родственников). Правильно собранный аллергологический анамнез у большинства больных позволяет легко диагностировать поллиноз. Анамнез позволяет установить сроки развития заболевания и сопоставить их с календарем цветения растений в данном регионе.

Для выявления сенсибилизации кожи применяют скарификационные пробы с пыльцевыми аллергенами. Широкое распространение получил прик-тест. Внутрикожные пробы применяются реже, так как возможны общие аллергические реакции. Информативность кожных проб составляет более 80%.

Для уточнения диагноза могут применяться также провокационные (конъюнктивальные, назальные и бронхиальные) тесты.

Клиническая картина периферической крови в период обострения поллиноза характеризуется увеличением количества эозинофилов. Еще более ярко выражена эозинофилия в носовой слизи, конъюнктиве и в мокроте. Для определения общего и антиген-специфического IgE ранее применялись методики с использованием радиоактивных изотопов (РАСТ). В настоящее время наиболее часто используется иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять как общий, так и специфический Ig E. Другие лабораторные исследования — тест Шелли (дегрануляция базофилов), феномен выделения гистамина из лейкоцитов крови, применяются реже. Их назначают в тех случаях, когда приведенные выше методы диагностики оказываются недостаточно информативными или противоречивыми.

Существует большое количество методов лечения поллиноза, что свидетельствует об отсутствии одного-двух, но достаточно надежных и эффективных. Без лечения поллиноз зачастую приобретает круглогодичное течение, чаще у детей (до 60% случаев).

Тактика лечения поллиноза зависит от сезона и фазы болезни. В сезон цветения терапия должна быть направлена на защиту органов-мишеней от повреждающего действия специфических аллергенов и неантигенных раздражителей. Все фармакологические средства, которые используются в этот период, можно условно разделить на две большие группы: противоаллергические средства нестероидного происхождения (профилактические) и селективные кортикостероиды местного действия. Препараты первой группы (табл. 20) тормозят процесс секреции медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов за счет блокирования поступления Ca^{2+} в клетку, вызывают накопление цАМФ, вследствие угнетения активности фосфодиэстеразы. Под их воздействием отмечается также снижение числа эозинофилов и подавление развития аллергического воспаления в слизистых оболочках.

Таблица 20

Современные антигистаминные препараты

Международное название	Торговая марка	Форма выпуска
Астемизол	Астелонг, астемисан, гисманал, гистазол, гисталонг, гисталонг-юниор, стелерт	Таблетки, суспензии
Азеластин	Аллергодил	Таблетки, назальный спрей
Лоратадин	Кларитин	Таблетки, сироп
Лоратадин	Клариназа	Таблетки
Левокабастин	Гистимет	Глазные капли, назальный спрей
Терфенадин	Терфенадин, бронал, ритер, гистадин, тамагон, тофрин, телдан, терменадин, трексил	Таблетки, суспензии
Цетиризин	Цетрин, зиртек	Таблетки
Эбастин	Кестин	Таблетки
Фексофенадин	Телфаст	Таблетки

Для предотвращения аллергической реакции в сезон цветения необходим курс лечения препаратами этой группы как при подготовке к сезону, так и в течение всего неблагоприятного периода цветения аллергенных растений.

Существование различных лекарственных форм дает возможность использования препаратов этой группы при различных клинических проявлениях пыльцевой аллергии.

Симптоматические методы применяют в основном в период обострения заболевания. Для восстановления носового дыхания при аллергическом рините назначают сосудосуживающие капли длительного действия (нафтизин, санорин), которые закапывают или распыляют в полости носа. Улучшают носовое дыхание растворы: 3% эфедрина, 0,5% мезатона, 0,1% адреналина, но действуют они менее продолжительно. Если превалирует симптом гиперсекреции, то назначают в виде капель 0,1% раствор атропина. Примене-

ние сосудосуживающих капель не должно продолжаться более 10 сут, так как это приводит к атонии стенки сосудов слизистой оболочки, развитию отека и дегенеративным изменениям. Описаны даже нарушения трофики слизистой, распространяющиеся на костную ткань. Побочные явления от применения сосудосуживающих капель: головная боль, бессонница, сердцебиение. Продолжительность действия капель не более 6 ч, эффективность лечения невысока — 20–40%.

Симптоматические методы лечения конъюнктивита при поллинозе сводятся к местному лечению: закапыванию капель, закладыванию мазей и пленок с лекарствами, а также инъекциям под конъюнктиву и за глазное яблоко кортикостероидов. Для снятия боли возможно применить 0,1% раствор адреналина или 0,05% раствор дикаина.

Назначают 0,5% эмульсию гидрокортизона, мази: гидрокортизона — 0,5%, преднизолона — 0,5%, дексаметазона — 0,1%, флюрометанола — 0,1%. Больным рекомендуют носить темные очки.

В периоде ремиссии применяют иглорефлексотерапию, которую проводят ежедневно (всего 10 сеансов). Затем делают перерыв на 2 нед, после чего повторяют курс лечения. Если эффект неполон, то проводят 3-й курс. Выбирают точки, специфичные для носа, сочетая их с точками общего действия.

Патогенетические методы лечения могут применяться как в период обострения заболевания, так и в период ремиссии. Хороший эффект наблюдается при лечении инталом. Препарат назначают в период ремиссии как профилактическое средство. В зависимости от локализации патологического процесса применяют различные лекарственные формы интала, которые действуют местно. При аллергическом воспалении глаз назначают оптикром, при заболевании носа — ломузол, при воспалении нижних дыхательных путей — интал-5, желудочно-кишечного тракта — налкром. Лечение проводится длительно, не допуская обострения процесса. У ряда больных эффективен кетотифен (задитен). Препарат назначают внутрь по 1 таблетке 2 раза в день. Он обладает антианафи-

лактическим, антигистаминным и другими свойствами. Кетотифен применяют длительно, обычно для профилактики обострений.

При лечении поллиноза кортикостероиды назначают в тех случаях, когда другие препараты не эффективны. Курс лечения должен быть коротким, а дозы — минимальными. Целесообразно назначать кортикостероиды местно.

При конъюнктивите применяют инсталляции растворов гидрокортизона или гормональные мази. При аллергическом рините к сенной астме назначают сухие или тепловлажные аэрозоли полькортолона. Выпускают аэрозольные баллоны с кортикостероидами — беклометазон и бекотид. При лечении поллиноза, особенно в период ремиссии, эффективны различные препараты иммуноглобулинов. Хороший результат получен от лечения аллергоглобулином.

Наиболее эффективным методом лечения поллиноза остается до настоящего времени специфическое лечение аллергенами. Этот метод применяется уже более 70 лет, хорошо себя зарекомендовал. Специфическое лечение проводят только в аллергологических кабинетах и стационарах. Назначают его предсезонно, т. е. в период ремиссии — поздней осенью-зимой, с учетом показаний и противопоказаний. Отмечено, что рано начатая специфическая терапия дает эффект в 75—85% случаев у детей и взрослых. Развитие бронхиальной астмы у больных поллинозом через 5 лет после специфического лечения отмечено у 70% нелеченных и только у 2% леченных больных. Целесообразно специфическое лечение сочетать с неспецифическим, в периоде ремиссии показана иглорефлексотерапия.

Часто поллиноз сочетается с сенсибилизацией к аллергенам других групп: пищевым, бытовым, бактериальным. Сочетание сенсибилизации к аллергенам различных групп требует особой методики лечения. Рекомендуется на I этапе проводить лечение пыльцевыми аллергенами, и только затем — аллергенами других групп. Такая методика дает более высокий эффект и сопровождается меньшим количеством осложне-

ний. Погода оказывает некоторое влияние на течение симптомов заболевания. В дождливые, пасмурные или безветренные дни интенсивность симптомов поллиноза снижается, и, наоборот, в теплые, сухие и ветреные дни в связи с возрастанием содержания пыльцы и спор плесени в воздухе симптомы заболевания могут нарастать.

Переезд в другой регион может на некоторое время улучшить течение аллергического риноконъюнктивита, если уровень пыльцы и спор плесени в новом месте по сравнению с бывшим местом жительства существенно меньше. Однако пыльца растений и споры некоторых видов плесени распространены в большинстве географических зон. Кроме того, возможны перекрестные реакции (например у человека, чувствительного к пыльце березы, симптомы возникают и при контакте с пыльцой ольхи или лещины). Поэтому многие пациенты, переезжающие в новый регион, постепенно, в течение одного-двух лет, становятся чувствительными к преобладающим в новом месте аллергенам.

Профилактика поллиноза включает определенные правила поведения больного, позволяющие существенно снизить аллергенную нагрузку. В период пыления и спорообразования страдающим поллинозом рекомендуют: держать окна ночью закрытыми, использовать кондиционеры, которые очищают, охлаждают и снижают влажность воздуха, избегать активной деятельности вне дома в утренние часы (между 5.00 и 10.00), когда количество пыльцы в воздухе максимально, держать окна автомашины во время движения закрытыми. Рекомендуют взять отпуск на период максимального содержания пыльцы в воздухе, отдых в местах с меньшим содержанием пыльцы, например на морском побережье. Одним из важных условий профилактики является своевременный прием препаратов, прописанных аллергологом. Больному должно быть запрещено косить лужайки, где содержание пыльцы и влажность высоки, убирать опавшие листья, которые содержат много плесени, сушить белье или одежду на воздухе, так как ткань собирает пыльцу и споры.

В целях профилактики поллиноза больным рекомендуют не разводить дома цветущих растений, не применять фитопрепаратов, а также пищевых продуктов, которые могут иметь перекрестные аллергические реакции с пыльцой растений (овес, пшеница, ячмень, халва, мед). В период обострения нужно соблюдать гипоаллергенную диету. В квартире необходимо закрывать окна, использовать бытовые очистители воздуха.

Пищевая аллергия. При пищевой (нутритивной) аллергии роль аллергена выполняют пищевые вещества или продукты их расщепления, которые взаимодействуют с циркулирующими в крови или фиксированными в тканях антителами. Любой пищевой продукт может быть аллергеном. Сенсибилизация чаще всего происходит через желудочно-кишечный тракт. В тех случаях, когда имеется сенсибилизация к консервантам, пищевым добавкам, более правильно говорить об алиментарной аллергии. К непереносимости пищевых продуктов предрасполагают:

а) заболевания пищеварительного тракта (воспалительные, дистрофические, функциональные, дисбактериоз);

б) энзимопатии (врожденные, приобретенные);

в) психогенные и вкусовые факторы, возникающие на почве индивидуальных привычек;

г) пищевая аллергия (первичная, вторичная).

Пищевая аллергия широко распространена в мире. Она чаще встречается у детей. К этому предрасполагают искусственное вскармливание и перекармливание. Правда, непереносимость пищевых продуктов не всегда связана с реакцией антиген-антитело, она может явиться следствием заболевания органов пищеварения, ферментной недостаточности, кишечного дисбактериоза. Лишь у четверти больных пищевая непереносимость связана с иммунологическим генезом.

Частота пищевой аллергии среди всех аллергических заболеваний колеблется в пределах от 5 до 30%. У детей с аллергическими дерматитами пищевая аллергия отмечена по-

чти в половине случаев. При аллергических заболеваниях дыхательных путей пищевые аллергены как причина заболевания выявлены в 20% случаев.

К развитию пищевой аллергии предрасполагают анатомические, физиологические и иммунологические нарушения со стороны органов пищеварения. Все это ведет к патологии расщепления и всасывания пищевых продуктов. Кроме того, факторами риска являются избыточное белковое питание, применение в пищевой промышленности консервантов и красителей, распространение ядохимикатов в продуктах питания, глистные инвазии. Более частое заболевание пищевой аллергией детей связано с тем, что в детском возрасте повышена проницаемость кишечно-печеночного барьера для пищевых аллергенов. У взрослых пищевая аллергия может протекать в несколько замаскированной форме, имитируя хроническое заболевание внутренних органов. Чаще всего пищевыми аллергенами становятся белки животного или растительного происхождения (молоко, мясо, рыба, злаковые). Несколько реже аллергенами могут быть цитрусовые, орехи, мед, какао, шоколад.

В составе каждого пищевого продукта при соответствующей обработке можно выявить 4—6 различных антигенных компонентов. Наибольшей аллергизацией обладают полипептидные фрагменты простых белков. Некоторые из них (рыба) могут вызывать патологические реакции по типу псевдоаллергии, когда сразу же наступает 2-я фаза реакции — гистаминолиберация.

У детей наиболее часто аллергию вызывает коровье молоко. У взрослых аллергия к молоку обычно сопровождается кишечной патологией. В состав коровьего молока входят пять антигенных субстанций: альфа-лактоальбумин, бета-лактоглобулин, казеин, липопротеиды, а также смесь альбумозы и пептонов. Наибольшей аллергенностью обладает бета-лактоглобулин. Он хорошо растворим в воде, но разрушается при кипячении молока. Для понижения аллергенных свойств молока его следует нагревать до 100° С и кипятить 10 мин. В то же время

аллергия к женскому молоку у детей не выявляется, так как в нем нет бета-лактоглобулина. Почти половина больных аллергией к молоку сенсибилизированы к бета-лактоглобулину. На втором месте по аллергенности стоит казеин — он термостабилен и не разрушается при кипячении. Сенсибилизация к нему отмечена у трети больных. Белки коровьего и козьего молока не идентичны по составу и поэтому при аллергии к коровьему молоку его можно заменить козьим.

Выраженной аллергенностью обладают яйца. Яичные антигены видонеспецифичны, поэтому отмечается перекрестная аллергия к яйцам кур, уток, гусей. Белки яйца термолабильны и после кипячения обычно аллергенность их снижается. Основным антигеном яичного желтка является вителлин, который термолабилен. После варки аллергенность желтка снижается.

Среди рыб чаще всего аллергию вызывают судак, сазан, хек, треска. При термической обработке антигенные свойства рыбы не снижаются.

Относительно редко вызывает аллергию мясо животных. Отмечаются перекрестные реакции к различным видам животных. При аллергии к конскому мясу лекарственные препараты, приготовленные на лошадиной сыворотке, могут вызвать тяжелую реакцию.

Аллергические реакции к злаковым растениям (пшеница, соя, гречиха, фасоль) наблюдаются у детей, чаще отмечена аллергия к пшенице. Содержащиеся в ней глютеновые вещества могут вызвать энтерит за счет развивающейся ферментной недостаточности в кишечнике. Овощи и фрукты также могут быть аллергеном.

Сенсибилизация в детском возрасте чаще возникает к группе продуктов, которые не входят в повседневный рацион. Пищевыми аллергенами являются: косточковые (персики), цитрусовые, кофе, какао, мед, ягоды (клубника, малина), яйца, рыба, грецкие орехи. Помимо этих, облигатных аллергенов бронхиальную астму у детей могут вызывать сахар, молоко, морковь, картофель, рыба, рис, мука пшеничная, гречка.

При обследовании большой группы детей[1] с пищевой аллергией повышенная чувствительность к молоку оказалась у 40%, к яйцам — у 33, рыбе — у 12, овощам и фруктам — у 6, злакам — у 3%. У взрослых пищевая аллергия чаще наблюдается к овощам — 80%, злакам — 40, ягодам — 18%. Сенсибилизация одновременно ко многим пищевым аллергенам встречается в 2 раза чаще, чем моноаллергия. Краевые особенности питания в каждом регионе откладывают отпечаток на частоту сенсибилизации к различным продуктам. Так, в Астрахани чаще выявляется аллергия к рыбе, в Западной Грузни — к цитрусовым.

Среди факторов риска, предрасполагающих к пищевой аллергии, важное место занимает наследственность. Наследственный механизм передачи пищевой аллергии связан с системой гистосовместимости. Выявлена корреляция между гаплотипами HLA (B-8 и B-7) и содержанием в крови специфических IgE. Сенсибилизацию плода к пищевым аллергенам во время беременности следует относить к действию экзоаллергенов.

Под предрасположенностью к аллергии понимают аллергический диатез. В то же время термин экссудативно-катаральный диатез включает также группу симптомов и синдромов, относящихся к неаллергическим заболеваниям. При аллергическом диатезе имеет место изменение аллергической реактивности, на фоне ее развиваются аллергические поражения кожи, желудочно-кишечного и респираторного трактов. Наследуется он чаще по материнской линии. Антигены поступают в плод из крови матери. При этом в крови плода образуются гемагглютинирующие антитела, относящиеся к классу М. Реакция антиген-антитело у плода не происходит, так как антитела переходят от матери в амниотическую жидкость и циркулируют в различных средах. Поступление к ребенку

---

[1]Здесь и ниже представлены материалы исследований, проведенных в Казахстане [Белозеров Е. С., Машкевич Е. С., Шортанбаев А. А., 1993].

аллергенов с женским молоком вызывает ранние симптомы аллергического диатеза. Такие дети при попадании в кровь антигенов продуцируют в больших количествах антитела-реагины.

У детей аллергия к молоку и злаковым может быть связана также с недоразвитием ферментативных систем желудочно-кишечного тракта, повышением проницаемости кишечно-печеночного барьера. Поэтому может быть спонтанное выздоровление в детском возрасте при нормализации этих систем. У взрослых возникновению пищевой аллергии способствуют употребление алкоголя и острой пищи, усиливающих всасывание аллергенов, а также заболевания желудочно-кишечного тракта. Пищевой аллергии способствуют переедание, употребление сырых продуктов, быстрая еда. При пищевой аллергии происходит всасывание в кровь не полностью расщепленных в кишечнике белковых продуктов, сохраняющих свои антигенные свойства. В значительной степени этому способствует ферментная недостаточность, в частности снижение концентрации энтерокиназы, пептидаз, карбогидраз.

У 40% больных пищевой аллергией выявлены заболевания органов пищеварения. Нарушение расщепления в кишечнике мелких белковых фрагментов способствует развитию пищевой аллергии, то есть патология может возникнуть на первой фазе пищеварения. Нарушение пристеночного пищеварения также способствует пищевой аллергии. Дефицит таких ферментов, как пептидаза, ведет к всасыванию сохранивших антигенные свойства белковых молекул.

Пищевая аллергия может возникать также в том случае, если крупные белковые молекулы проходят через печеночный фильтр, не теряя антигенных свойств. В основе патогенеза пищевой аллергии лежит образование избытка антигена в просвете кишечника. Этому способствует перекармливание детей, нерациональное питание взрослых. Генетически обусловленная недостаточность секреции IgA

вызывает пищевую аллергию — дефицит способствует всасыванию пищевых антигенов. У детей до 2 лет в кишечнике еще мало клеток, продуцирующих IgA. При избытке поступления в стенку кишечника антигенов могут образоваться иммунные комплексы атиген-антитело. Антитела к плоду поступают от матери через плаценту. Сенсибилизация плода может происходить и за счет поступления пищевого белка — антигена через плаценту от матери к плоду.

Развития аллергических реакций при пищевой аллергии может протекать по трем типам: связанная с IgE — немедленная, по IV типу замедленной гиперчувствительности, а также по III типу, связанная с циркулирующими иммунными комплексами. Немедленный тип аллергической реакции отмечается у 30% больных (через 30 мин—2 ч). Нередко клинические проявления возникают через 12—24 ч. На тяжесть течения аллергической реакции влияют снижение уровня комплемента в сыворотке крови и выделение медиаторов аллергической реакции: гистамина, серотонина. Последние могут образовываться и без иммунологической фазы реакции, в ответ на физические раздражители, такие как холод, ультрафиолетовые лучи, физическую нагрузку, то есть по типу псевдоаллергии. Пищевая аллергия чаще протекает по типу гиперчувствительности немедленного типа с циркулирующими антителами. Продолжительность реакции после поступления антигена длится 7—10 дней.

Клиническая картина пищевой аллергии многообразна. У больных могут отмечаться лихорадка, озноб, герпес, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, мигрень, полиартралгии. При несложной пищевой аллергии симптомы поражения кишечника обычно отсутствуют. В тех случаях, когда имеются хронические заболевания кишечника, к симптомам пищевой аллергии присоединяются нарушения со стороны кишечника.

Выделяют две основные формы клинического течения пищевой аллергии: циклическая и постоянная (фиксированная). Последняя связана с высокой концентрацией антител

в крови. Поступление аллергенов в организм при этом всегда ведет к возникновению клинических симптомов болезни. Если сделать перерыв в приеме аллергенных продуктов, то повторный прием вновь вызывает клинические проявления. У больных циклической формой одна и та же пища то вызывает, то не вызывает симптомов заболевания. При этом диагностика затруднена. Аллергические реакции возникают 1 раз в 5–6 дней. При циклической форме пищевой аллергии различают три фазы сенсибилизации, каждая из них имеет три последовательные стадии. Вначале (первая стадия) происходит появление антител в крови и сенсибилизация лимфоцитов. При этом симптомы заболевания обычно не проявляются. При второй и третьей стадиях происходит максимальное накопление антител. При исключении из пищи аллергена на 1–7 дней наступает улучшение. При исключении аллергенных продуктов на несколько месяцев исчезают симптомы болезни и остается латентная сенсибилизация, а затем — толерантность. В различные фазы и стадии пищевой аллергии прием аллергенных продуктов вызывает различные по силе реакции. Это затрудняет диагностику. Так, после сильной реакции может наступить толерантная фаза и реакции на тот же пищевой продукт не будет.

Цикличность течения пищевой аллергии объясняет, почему на один и тот же продукт реакция то есть, то отсутствует. От фазы и стадии развития болезни, количества поступающих с продуктами аллергенов зависит также выраженность кожных аллергических проб с пищевыми аллергенами.

Клинические проявления патологии органов пищеварения при пищевой аллергии многообразны. К ним относятся: хронический гастрит, энтерит, панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей и толстой кишки, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Патологические симптомы могут возникать во всех отделах желудочно-кишечного тракта: в полости рта (гингивит, глоссит, стоматит, хейлит), в желудке (гастрит, язвенная болезнь).

Особенно характерны для пищевой аллергии внезапно возникающие боли в животе.

Однако чаще всего при пищевой аллергии поражается тонкая и толстая кишки. При этом больные жалуются на боли, урчание, позывы на дефекацию, жидкий стул. Отмечается так называемый «синдром раздраженной кишки». При биопсии слизистой выявляются четкие изменения эпителия и субэпителиальных структур, которые характерны для аллергического воспаления (эозинофилия, дегрануляция тучных клеток, увеличение содержания IgE в крови).

Изменения в кишечнике при пищевой аллергии могут симулировать многие другие заболевания брюшной полости: аппендицит, «острый живот», непроходимость кишечника, тромбоз мезентериальных сосудов. Они могут быть поводом для ошибочного оперативного вмешательства. При острой пищевой аллергии нередко развиваются синдромы регионального энтерита (болезнь Крона), язвенного колита, целиакия.

Развитие гастроинтестинальной аллергии у детей чаще всего связывают с ранним искусственным вскармливанием. При пищевой аллергии нередко отмечаются энтеропатии с циклически проявляющимися поносами, дискинезией желчного пузыря, приступы желудочной колики. Описаны даже развитие холецистита, гепатита, желтухи и панкреатита при аллергии к молоку, мясу и другим продуктам.

Следует подчеркнуть, что клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии встречаются не изолированно, а обычно в сочетаниях с поражением других органов и систем. При поражениях желудочно-кишечного тракта преобладает полиаллергия. Однако виновными аллергенами чаще являются продукты животного происхождения. Аллергия к продуктам растительного происхождения чаще характеризуется только изолированными заболеваниями кишечника. Аллергические синдромы в других органах при пищевой аллергии выявляются в среднем у 20% больных.

Наиболее частым проявлением пищевой аллергии, особенно у детей, являются тяжело протекающие крапивница и отек Квинке. Частота появления их, связанная с пищевой аллергией, колеблется в широких пределах от 13 до 45% случаев. Нередко изменения на коже, связанные с пищевой аллергией, клинически проявляются в виде эритематозного везикулярного эпидермодермита.

Экземой на первом году жизни страдает более половины детей с пищевой аллергией. Проявляется заболевание после перевода ребенка на искусственное вскармливание. Проявлениями пищевой аллергии у детей раннего возраста, которые находятся на искусственном вскармливании коровьим молоком, является выраженная патология кожи, которая обычно диагностируется как экссудативный диатез. К нему относятся себоррейные корки на волосистой части головы, гиперемия щек, далее появляются опрелости в паховой области. Если продолжать вскармливать ребенка молочными смесями, то заболевание прогрессирует, а на фоне экссудативного диатеза возникает экзема. Среди кожных проявлений пищевой аллергии у детей встречаются папулезные высыпания, которые диагностируются как строфулус (почесуха). Чаще она локализуется на разгибательных поверхностях конечностей, подошвах, ладонях.

Пищевая аллергия может протекать с симптоматикой наружного и среднего отита, ринита и поражения других ЛОР-органов. Описано также острое и хроническое воспаление околоушной железы — паротит. Чаще всего паротит встречается при аллергии к яйцам, молоку, шоколаду. Обычно протекает в катаральной форме. Заболевание начинается остро и заканчивается через несколько часов или суток выздоровлением. Частым клиническим проявлением пищевой аллергии является бронхиальная астма. У детей «чистая» пищевая аллергия как причина бронхиальной астмы отмечается в 15–30% случаев, а в сочетании с другими аллергенами — в 45–75%.

Чаще других встречается аллергия к молоку, яйцам, рыбе, сахару. У взрослых изменения в бронхах, связанные с пищевой аллергией, встречаются реже. Пищевая аллергия как единственный этиологический фактор бронхиальной астмы выявлена у 5% взрослых больных, а в сочетании с другими аллергенами — у 22%. При изучении этиологии бронхиальной астмы следует учитывать возможность перекрестных аллергических реакции к различным аллергенам. Так, при сенной астме, связанной с сенсибилизацией к амброзии, у больного могут быть приступы удушья при употреблении в пищу салата, которым относится к тому же семейству растений, что и амброзия. Больные поллинозом при сенсибилизации к пыльце ржи реагируют на ржаной хлеб.

При сенсибилизации к пыльце некоторых деревьев больные дают аллергические реакции на употребление в пищу орехов, халвы. Пищевая аллергия среди детей чаще встречается у мальчиков, а среди взрослых — у женщин. Особенно часто бронхиальная астма пищевой этиологии отмечена у детей первого года жизни. Она связана с аллергией к яйцам, молоку и пшенице.

Пищевая аллергия может выявляться патологией сердечно-сосудистой системы, которая характеризуется тахикардией, падением артериального давления и васкулитом. Наиболее тяжелой формой проявления пищевой аллергии считается анафилактическая реакция. Описаны случаи анафилактического шока на прием цитрусовых.

Изменения со стороны периферической крови при пищевой аллергии могут проявляться в виде лейкопении, эозинофилии, лимфоцитоза. У детей нередко развивается аллергическая гранулоцитопения и тромбоцитопения. Пищевая аллергия может проявляться также в виде поражения нервной системы: общая астенизация, раздражительность, бессонница, невралгия.

Таким образом, проявления пищевой аллергии могут отмечаться почти во всех органах и системах организма.

Пищевая аллергия имеет множество вариантов, однако чаще она проявляется заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Диагностика пищевой аллергии в ряде случаев представляет трудности. Целый ряд заболеваний могут вызывать симптомы, сходные с пищевой аллергией (дисбактериоз, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, энзимопатии). Диагностику пищевой аллергии обычно начинают со сбора аллергологического анамнеза. При этом внимание обращают на аллергические заболевания у родственников, перенесенные в детстве аллергозы, влияние на течение заболевания количества и качества пищи, профессиональные вредности. Особое внимание уделяется ведению пищевого дневника, в котором ежедневно отмечается количество и качество принимаемой пищи, ее кулинарная обработка. Больной принимает в это время обычную пищу. Нежелательно назначение в этот период каких-либо лекарств. Вести дневник следует не менее месяца. Если какой-либо продукт вызывает реакцию, то его исключают из рациона. Циклическое течение пищевой аллергии приводит к тому, что нередко один и тот же продукт может либо вызывать, либо не вызывать реакцию в разные периоды болезни. Предложена дробная диета для диагностики пищевой аллергии. При этом подозреваемый продукт применяют 1 раз в 4 дня. За это время накапливается в крови достаточное количество антител.

При хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта отмечается непереносимость к некоторым пищевым продуктам, не связанная с аллергией. Так, например, при колите больные плохо переносят молоко, дыню, при холецистите — яйца, помидоры.

Для диагностики пищевой аллергии применяют три варианта элиминационной пробы:

— подозрительный продукт исключают из рациона на 7–10 дней;

— при основной диете исключают все облигатные аллергенные пищевые продукты (шоколад, яйца, мед, орехи, молоко);

— назначают голод на 5 дней, а затем постепенно вводят в рацион различные продукты; исчезновение симптомов болезни после элиминации и появление их при приеме пищи указывает на аллергическую природу заболевания.

Пищевой продукт при проведении провокационной пробы должен быть предварительно исключен из питания на 5 дней. Проводят ее натощак. По данным различных авторов провокационная проба оказалась высоко информативной — совпадение результатов у 70% больных.

Видаль еще в 1920 г. показал, что при аллергических реакциях наступает снижение в крови количества лейкоцитов и тромбоцитов — гемоклазический криз. Тест применяется сейчас для диагностики пищевой аллергии. Лейкопеническую и тромбоцитопеническую пробы проводят в сочетании с провокационной пробой. После элиминации аллергенного продукта, очистительной клизмы и отмены лекарственных препаратов (гормонов, антигистаминов) проводят анализ периферической крови, определяют количество тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, определяют частоту пульса, артериальное давление. У больных бронхиальной астмой проводят пневмотахометрию. Больному утром натощак в покое дают 100 г исследуемого пищевого продукта. Затем проводят все вышеуказанные исследования после приема пищи через 30, 60, 90 мин. Проба считается положительной, если максимальное давление крови снизилось более чем на 10 мм рт. ст., пульс участился на 20 уд/мин, количество лейкоцитов снизилось более чем на 1000 в 1 мм^3, количество тромбоцитов снизилось на 25%, функция внешнего дыхания снизилась на 14%. По данным ряда авторов проба информативна почти у половины больных. Она еще более информативна, если пос-

ле пробы появляются клинические симптомы заболевания (обострение процесса).

В целях диагностики кожные аллергические пробы с пищевыми аллергенами ставят как скарификационно. так и внутрикожно. Последние более информативны, но и чаще дают обострения и общие реакции. Протекают они обычно по немедленному типу. По данным многочисленных авторов, положительные кожные пробы были более чем у $^1/_3$ больных пищевой аллергией. К сожалению, кожные пробы могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными. Перед пробой из меню исключают соответствующий пищевой продукт. Применяют для проб аллергены, приготовленные из одного продукта, либо комплексные аллергены из группы продуктов. Результаты кожных проб можно оценивать только в сочетании с другими тестами.

Для определения свободно циркулирующих в крови антител к пищевым аллергенам пользуются несколькими методами, например, такими как непрямой гемагглютинации по Болдену, деструкции тучных клеток, лейкоцитолиза и радиоаллергосорбентный тест. Для диагностики пищевой аллергии могут быть также полезны клеточные реакции гиперчувствительности замедленного типа: бласттрансформация лимфоцитов, торможение миграции лейкоцитов.

У детей, больных аллергическим атоническим дерматитом с клиникой пищевой аллергии к яйцам и молоку, в крови выявлен высокий уровень содержания специфических иммуноглобулинов против яичного белка и бета-лактоглобулина молока.

В условиях клиники наиболее информативной остается элиминациоино-провокационная проба.

Ни один из перечисленных выше тестов не является абсолютно достоверным для исключения подтверждения пищевой аллергии, в клинической практике встречается как гиподиагностика, так и гипердиагностика.

Довольно сложна дифференциальная диагностика истинной и ложной аллергии, хотя некоторые симптомы помогают в разграничении этих видов патологии (табл. 21).

Непереносимость к пищевым продуктам может быть связана с наследственным нарушением синтеза какого-либо фермента в желудочно-кишечном тракте или с приобретенной недостаточностью биосинтеза пищевых продуктов.

Нарушения желудочно-кишечного тракта, связанные с энзимопатиями, могут сопровождаться непереносимостью углеводов, аминокислот, жиров и жирных кислот. Например, непереносимость взрослыми людьми цельного молока может быть связана с дефицитом фермента лактазы, которая расщепляет лактазу молока. Лечение лактазной недостаточности состоит в полном исключении из пищевого режима цельного молока.

Для дифференциальной диагностики энзимопатии и аллергии к молоку дают кефир или творог, в которых не содержится лактаза. Если есть пищевая аллергия на молоко, то эти продукты плохо переносятся, если это ферментная недостаточность, то больной их хорошо переносит. Плохая переносимость цельного молока указывает на ферментную недостаточность. С лечебной целью больным в пищевой рацион вводят лактазу.

Непереносимость бобовых растений (фавизм) проявляется гемолитической анемией. При употреблении в пищу гороха, фасоли происходит гемолиз эритроцитов. У детей младшего возраста могут встречаться заболевания, связанные с непереносимостью аминокислот. В основе их нередко лежит нарушение обмена фенилалкина, лейцина. При этом больному ограничивают поступление с нищей аминокислот.

К нарушениям усвоения продуктов белкового обмена относится глютеиновая энтеропатия. Она представляет одну из форм целиакии — нарушения усвоения белка клейковины злаков. В патогенезе заболевания участвуют несколько факторов: генетически обусловленный дефицит ферментов, по-

вреждение слизистой оболочки кишечника инфекциями и токсинами. Клиническая картина проявляется упорными поносами. Для лечения необходимо исключить из пищи пшеничный и ржаной хлеб, каши, мучные продукты.

Таблица 21

Дифференциальная диагностика истинной и ложной пищевой аллергии

Симптомы заболевания	Истинная форма заболевания	Ложная форма заболевания
Наследственные аллергические заболевания	более 50%	менее 10%
Сопутствующие аллергозы	более 80%	менее 10%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	менее 25%	более 80%
Заболевания гепато-билиарной системы	менее 40%	более 60%
Заболевания центральной нервной системы	менее 30%	более 80%
Положительные кожные пробы	более 60%	менее 5%
Провокационные и элиминационные тесты положительные	более 80%	менее 30%
Повышение уровня общего IgE в крови	более 80%	менее 10%
Повышение уровня специфического IgG в крови	более 80%	менее 20%
Наличие циркулирующих антител в крови	более 80%	менее 20%

При лечении в остром периоде пищевой аллергии широкое применение находят антигистаминные препараты. В тех случаях, когда пищевая аллергия сопровождается общими аллергическими реакциями, необходимо подключение кортикостероидных гормонов. Хороший эффект получен при назначении гистаглобулина. Важное значение придают симптоматическим методам лечения. Назначают промывание желудка и кишечника с целью удаления аллергена, сердечные и обезболивающие препараты, спазмолитики. В остром периоде показано полное голодание. В дальнейшем диету можно расширять в зависимости от вида пищевого аллергена.

Предложен целый ряд методов лечения хронической пищевой аллергии. Наибольшее распространение получила гипоаллергенная диета с исключением из рациона облигатных аллергенов. Рекомендуют ограничение сладостей, коровьего молока, мучных изделий, а также ярко окрашенных овощей и фруктов. Разработан метод разгрузочной диетотерапии, в основе которого лежит дозированное голодание 12—15 дней с последующим восстановительным периодом. Механизм этих методов основан, во-первых, на элиминации аллергена, а во-вторых, на неспецифическом воздействии на организм. В основе индивидуальной диетотерапии лежат временное и абсолютное исключение из пищи всех аллергенных для данного больного продуктов.

Рекомендуется назначение терапевтических доз витаминов группы С, Р, А, В. Ограничивают поваренную соль и углеводы. Запрещается употребление спиртных напитков, экстрактивных веществ (мясные бульоны). В настоящее время разработаны гипоаллергенные диеты, которые исключают шоколад, цитрусовые, ягоды, консервы и другие продукты. У больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта после проведения диетотерапии повышается толерантность к пищевым аллергенам. Важное значение имеет дегельминтизация, антипротозойное лечение. Санаторно-курортное лечение полезно в стадии ремиссии заболевания. Больным на-

значают минеральные воды, промывание желудка и кишечника, грязевые аппликации на живот.

Глюкокортикоидные гормоны применяют при тяжелых формах острого аллергического воспаления. При язвенной болезни они противопоказаны. При пищевой аллергии, особенно к картофелю, хороший эффект получен от лечения соланином по 2,5 мг в сутки. Весьма эффективно лечение пищевой аллергии инталом. Назначают его капсулированную форму — налкром, применяют по 1 капсуле за час до еды. Уменьшению аллергенных свойств пищевых продуктов способствует их длительная кулинарная обработка, приводящая к денатурации белков.

Специфическую гипосенсибилизацию проводят обычно с натуральными продуктами, растворенными в кипяченой воде. Лечение начинают с разведения 1:100 или 1:1000. Дают вначале по 1 чайной ложке, повышая дозу ежедневно на 1 ложку, и доводят до 10 ложек, а затем переходят к следующему разведению. Курс лечения — 2–3 мес. Более эффективно парентеральное введение пищевых аллергенов.

Также для лечения применяют метод индивидуальной диетотерапии. Он состоит из трех этапов:

а) подбор индивидуальной диеты 2–4 нед;

б) строгое соблюдение диеты в течение 3 мес;

в) расширение диеты. Подбор индивидуальной диеты проводят с помощью диагностических пищевых аллергенов, пищевого дневника, а также элиминационно-провокоционных оральных проб.

У большинства детей к периоду полового созревания уменьшается выраженность аллергических симптомов. Взрослым рекомендуют диету, нормализацию режима питания, лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, использование новых синтетических белковых продуктов.

Лекарственная аллергия. Аллергические болезни – во многом удел цивилизации. Уровень распространения аллергозов растет пропорционально экономическому развитию страны, так как с научно-техническим прогрессом растет ко-

личество аллергенов. Среди них не последнюю роль играют лекарственные средства. В медицинской практике используются около 25 тыс. лекарственных препаратов. При этом почти 90% лекарств разработаны в последние три-четыре десятилетия, что позволяет говорить о «фармацевтическом взрыве». Растет не только число лекарственных средств, но и сила их воздействия на организм.

Внедрение новых высокоэффективных лекарственных средств позволяет значительно улучшить оказание лечебной помощи, но ведет к нарастанию побочных реакций организма на лекарства, нежелательных эффектов на них вплоть до тяжелых осложнений медикаментозной терапии. По данным различных авторов, медикаментозные осложнения наблюдаются у 10—20% людей, принимающих лекарственные средства. Из 1000 поступающих в стационар больных 50 направляются на лечение в связи с медикаментозными осложнениями. В США примерно 30% больных в стационаре дают одно лекарственное осложнение в процессе лечения, одна из 4 смертей связана с медикаментозными осложнениями.

Росту медикаментозных осложнений способствует широко распространенное самолечение, пристрастие к одним и тем же лекарственным средствам, прием одновременно нескольких лекарственных препаратов. Так, при приеме одновременно 8 препаратов осложнения медикаментозной терапии встречаются у 10% больных, а при приеме 16 препаратов — у 40%.

Все виды осложнения фармакотерапии встречаются в нашей стране в среднем у 2 человек на 1000 взрослого населения. В условиях Крайнего Севера лекарственная аллергия отмечена у 17% жителей, в Москве — у 20%, Алма-Ате — у 16%. В Уфе около 25% вызовов врачей скорой помощи выполняются к больным лекарственной аллергией. Побочное действие лекарства зарегистрировано у 8% больных, находящихся на лечении в стационарах, и у 1,5% амбулаторных больных. Лекарственная аллергия встреча-

ется в стационарах различного профиля (терапевтических, хирургических, гинекологических) и составляет более 50% от всех случаев лекарственной непереносимости. Аллергические реакции на лекарства выявляли у 15% больных терапевтического профиля. Сывороточная болезнь при профилактических прививках отмечена в 13% случаев. Анафилактический шок встречается в 1 случае на 50 тыс. больных, применявших лекарства. У медицинских работников лекарственная аллергия встречается в 10 раз чаще, чем у лиц других профессии (примерно у $^1/_4$ медиков). Среди медицинских работников Беларуси лекарственная аллергия выявлена у 59%, среди студентов медицинских училищ — у 9,7%. В терапевтических стационарах Семипалатинска лекарственная аллергия была отмечена у 4% больных, а в инфекционных больницах — в 3 раза чаще [Белозеров Е. С., 1981,1982, 1993]. В Германии лекарственная аллергия выявлена у 5% больных, в Англии количество их в стационаре колеблется от 4 до 15%, из них около 3% обычно погибают. В Виннице при осмотре взрослого населения лекарственная аллергия отмечена у 2,5% больных.

Наблюдается рост заболеваемости по годам. Основные причины роста: недооценка аллергологического анамнеза, необоснованное назначение большого количества препаратов — полипрагмазия, назначение родственных препаратов, недооценка врачом нарушений функций печени и почек, неправильное проведение диагностических кожных проб с лекарством. Анализ полипрагмазии в стационарах Москвы показал, что только $^1/_4$ больным назначают менее пяти лекарственных препаратов, а $^1/_4$ больных получали во время лечения более 25 препаратов.

При медикаментозных осложнениях различные органы и системы поражаются не с одинаковой частотой. Хотя у каждого лекарственного препарата имеется определенная органотропность, то есть наиболее часто встречающиеся варианты клинических проявлений, тем не менее в целом при медикаментозных осложнениях отдельные органы и системы вовле-

каются в патологический процесс чаще всего. По данным Шведского комитета, из числа нежелательных лекарственных реакций среди возникающих осложнений чаще регистрируются поражения кожи, печени, тромбоэмболические и гематологические побочные эффекты.

Среди лекарственных препаратов различные осложнения чаще вызывают контрацептивы (противозачаточные средства) внутреннего применения (25%), анальгетики (14%), психотропные средства (12%) и препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему (9%). В 3,2% случаев медикаментозные осложнения заканчивались летально, причем из них в 48% летальный исход был обусловлен гематологическими осложнениями, в 13 — в результате тромбоэмболии, в 9 — в результате анафилактического шока и в 7% смерть наступала от печеночных осложнений.

«Фармацевтический бум» не только определил синтез новых, существенно влияющих на функцию важнейших органов и систем лекарственных средств, но и чрезмерное злоупотребление ими. Вместе с тем лекарственный прессинг на организм больного человека далеко не всегда достигает нужного эффекта, подчас, наоборот, усугубляет течение болезни, удлиняет срок пребывания больного в стационаре. Как показал проведенный анализ, в стационаре значительно увеличилось количество лекарственных препаратов, назначаемых на курс лечения, вместе с тем увеличился также и срок пребывания больного в стационаре.

Лекарственные препараты различных групп не с одинаковой частотой приводят к побочным реакциям, что связано не только с побочным эффектом самого препарата, но и его интенсивностью употребления в клинической практике. По статистическим данным, чаще всего в стационаре приходится встречаться с осложнениями, вызванными противомикробными и противопаразитарными препаратами. Треть осложнений данной группы вызвана антибиотиками, поскольку они наиболее часто применяются в практической деятельности врачей.

Наши исследования, проведенные в Алма-Ате [Белозеров Е. С., Тушакова А. А., 1992] показали взаимосвязь определенных видов лекарственной непереносимости с системой HLA (рис. 29).

Токсикоз беременности, прием лекарственных средств женщиной во время беременности, нагрузка профессиональными антигенами, травмы беременной, медикаментозная терапия новорожденных, раннее искусственное вскармливание являются факторами, способствующими у ребенка формированию аллергопатологии. Иммунологическая недостаточность, проявляющаяся инфекционным синдромом, является фактором риска развития аллергопатологии, в частности лекарственной аллергии. Если в популяции лекарственная непереносимость встречается в 8,6%, то у лиц с инфекционным синдромом иммунологической недостаточности — в 19,3%. Среди HLA-антигенов положи-

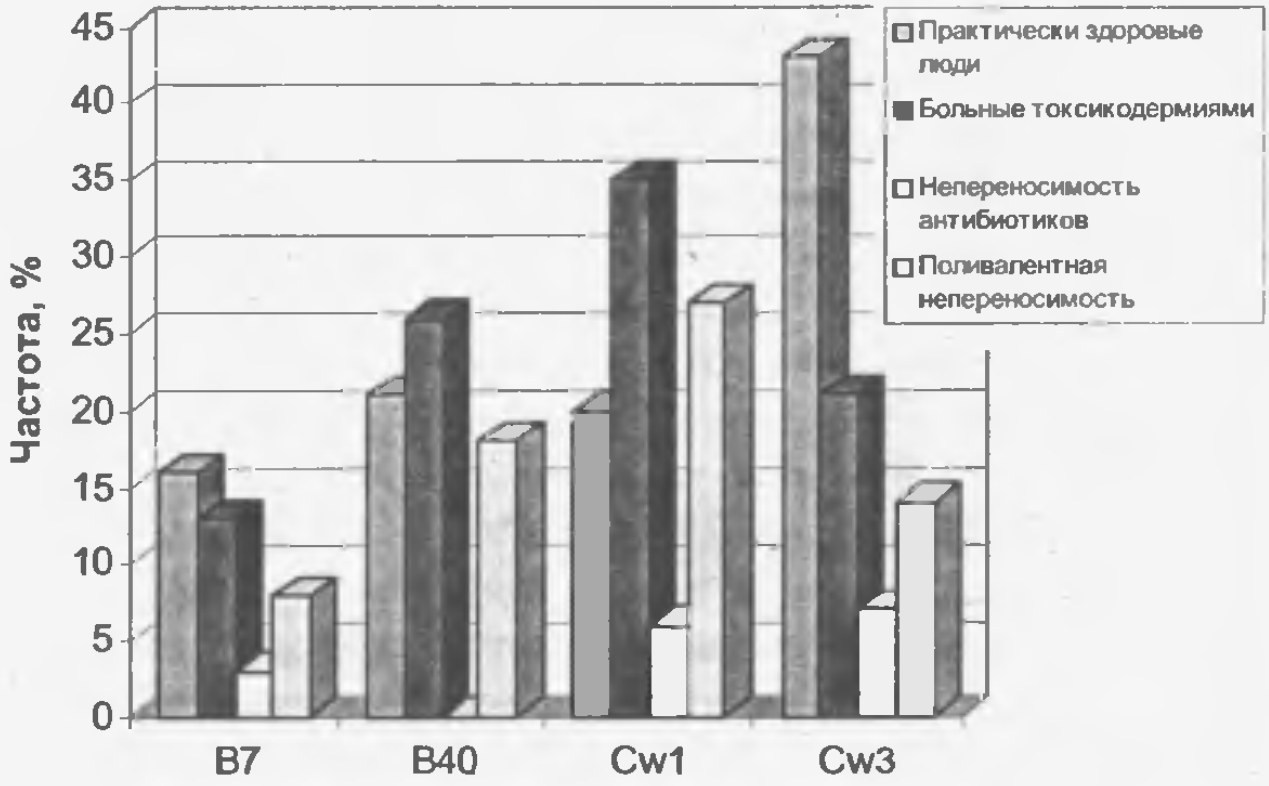


Рис. 29. Связь HLA с лекарственной непереносимостью

тельно ассоциируют с лекарственной непереносимостью HLA-B40, Cw1 с гаплотипами — A2B40, A3B40. Наоборот, маркерами резистентности к развитию лекарственной непереносимости являются антигены HLA — A11, A28, B15. У лиц с фенотипом HLA — Cw3, гаплотипом A2B17 увеличивается риск аллергии на антибиотики, а наличие HLA-D7, гаплотипа A9B7 в фенотипе ассоциирует с развитием поливалентной лекарственной непереносимости. Проведенный нами анализ показал отчетливое влияние перенесенных заболеваний (вирусный гепатит, инфекции желудочно-кишечного тракта, гельминтозы) на частоту формирования лекарственной непереносимости (рис. 30).

По данным ВОЗ (1984) аллергические заболевания входят в число 3–6 ведущих заболеваний, а такие из них, как анафилактический шок, острый отек гортани, бронхиальная астма нередко являются причиной смерти. От 0,5 до 20%



Рис. 30. Частота перенесенных заболеваний у лиц с лекарственной непереносимостью и в популяции

населения различных регионов страдает аллергическим ринитом, а контактный и атопический дерматит встречается у 10% детей [Dessi P. et al. 1988]. Разноречивы данные о распространенности пищевой аллергии — от 0,5 до 50% в популяции [Liino L. 1988].

Лекарственная аллергия растет, что обусловлено бесконтрольным приемом лекарственных средств на фоне нарастающего экологического стресса, обусловливающее нарушение иммунного статуса, предрасполагающее к аллергопатологии. Последняя встречается у 2–13,3% находящихся на стационарном лечении [Белозеров Е. С., 1985, 1989]. У детей лекарственная аллергия составляет 34,1% аллергозов. До половины случаев развития крапивницы и отека Квинке связаны с лекарственной аллергией [Paravina M. et al. 1987]. Особенно подвержены лекарственной аллергии медицинские работники, среди которых С. В. Федорович, В. М. Бобер (1990) выявили ее в 59,3% .

Хотя клинические проявления лекарственной аллергии разнообразны, насчитывается около 40 вариантов их течения: у взрослых чаще всего в виде крапивницы (48,5%), отека Квинке (27,6%), сывороточной болезни (7,8%), анафилактического шока (4,8%), токсико-аллергического дерматита (4,3%). По топическим проявлениям основная часть лекарственных аллергических реакций (89%) приходится на аллергодерматозы. Чаще они обусловлены антибиотиками (40,8%) и ненаркотическими анальгетиками (29%), намного реже — витаминами [Довжанский С. И. и соавт., 1987]. Чаще страдают служащие, видимо, в большей степени увлекающиеся самолечением, и женщины трудоспособного возраста.

Нами совместно с Ж. О. Абылкасымовой (1992) изучен характер аллергопатологии, потребовавшей вызова скорой помощи в г. Семипалатинске, где 40-летнее существование испытательного ядерного полигона обусловило формирование своеобразной техногенной биогеохимической провинции с четко выраженным дозозависимым развитием синдромов

иммунологической недостаточности, в том числе аллергического [Белозеров, Е. С., Джасыбаева Т. С., 1993]. У взрослых в 95,9 % неотложные состояния из группы аллергопатологии приходится на бронхиальную астму, крапивницу и отек Квинке, а у детей в 91,2 % на крапивницу, отек Квинке и поствакцинальный синдром. Было установлено, что формированию аллергических заболеваний способствовали нарушения в иммунном статусе, сопутствующие хронические заболевания и особенно гельминтозы.

Общая структура обращаемости больных этой группы за скорой медицинской помощью представлена такими клиническими вариантами, как крапивница (41,9%), бронхиальная астма (35, 3%), отек Квинке (13,8%), гипертермический синдром (5%), атопический и аллергический дерматит (2,8%), анафилактический шок (0,7%). При обследовании 2315 больных выявлено преобладание лекарственной аллергии в возрасте старше 20 лет: на долю женщин этой возрастной группы приходится 78,5%, а мужчин — 61,8% от всех видов аллергопатологии. Встречаемость пищевой аллергии с возрастом уменьшается, гипертермический синдром в основном наблюдается у детей первых 7 лет жизни, крапивиица несколько чаще встречается у детей раннего возраста, а частота анафилактического шока растет с возрастом. При анализе выявлена взаимосвязь вида аллергопатологии с профессиональными вредностями в анамнезе больных.

Исследования выявили формирование в стационарах города Семипалатинска клинически выраженной лекарственной непереносимости в 5,3–6,5% в зависимости от вида стационара и лекарственной нагрузки в нем. Эпизоды лекарственной аллергии отмечают в своей жизни 43% населения города.

Среди лекарственных средств чаще всего аллергия была обусловлена антибиотиками, реже — другими препаратами (рис. 31). Чаще всего лекарственная непереносимость развивается в случаях приема лекарств внутрь (рис. 32), что, очевидно, связано с удельным весом этого пути поступле-

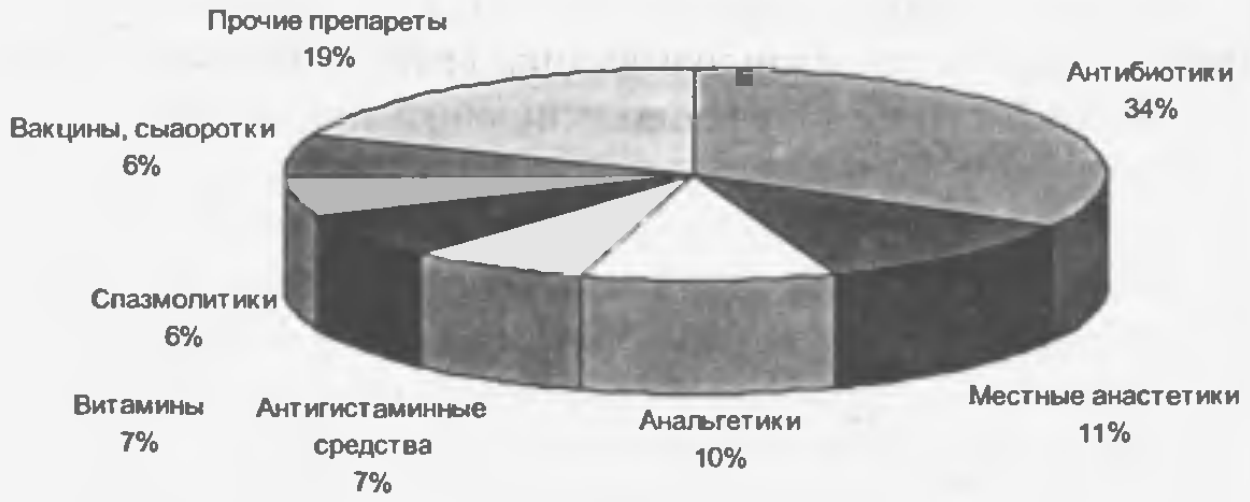


Рис. 31. Медикаменты, обусловившие лекарственную аллергию



Рис. 32. Пути поступления лекарственных средств, вызвавших аллергию

ния лекарств в организм. Было также установлено, что неотложные состояния, связанные с лекарственной непереносимостью и потребовавшие вызова скорой медицинской помощи, чаще развиваются вечером и реже — ночью.

Диагностика медикаментозных осложнений представляет как исключительную важность, так и немалую трудность. Несвоевременное выявление медикаментозного осложнения

грозит прогрессированию патологического процесса и усугубляет процесс, а гипердиагностика ведет к неправильному или неполноценному лечению основного заболевания, способствуя трансформации болезни, например, пневмонии в хроническую форму.

Трудности клинической диагностики медикаментозных осложнений связаны с тем, что довольно часто сложно определить, относится ли вновь появившаяся симптоматика к основному заболеванию, его прогрессированию или связана с присоединением побочных эффектов лекарственной терапии.

Инсектная аллергия. Аллергическая реакция при инсектной аллергии возникает чаще на укусы перепончатокрылых насекомых. Различают следующие пути сенсибилизации человека: попадание аллергена в организм человека с ядом; со слюной насекомых при укусах; попадание в дыхательные пути чешуек тела насекомых, например, астма у пчеловодов.

Необходимо различать, что при ужаливании насекомыми могут проявляться как токсическое, так и аллергическое действия яда. Токсическая реакция возникает при многократном ужаливании. Яд пчелы при попадании в организм в большом количестве оказывает геморрагическое, гемолитическое, нейротокснческос и гистаминоподобное действие.

Впервые повышенную чувствительность как к яду пчел, так и к самим пчелам (продуктам их жизнедеятельности) выявил Бенсон (1930) у пчеловодов. Среди больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом сенсибилизация к яду пчел отмечена в 0,38% случаев. Однако укусы пчел при аллергии очень опасны. Из каждых 30 ужаленных осами или пчелами погибает один человек. Чаще всего смерть наступает в течение первого часа и связана с аллергической реакцией. Аллергические реакции могут возникнуть и при вдыхании чешуек тела насекомого или контакте кожи больного с насекомыми с развитием соответственно ринита или дерматита. Тяжелая реакция на укалывание одним насекомым — это чаще всего аллергическая реакция.

Аллергические реакции вызывают два класса животных: скорпионы и класс насекомых. Наиболее часты аллергические реакции на укусы насекомых. Класс насекомых делится на несколько отрядов: москиты, мухи, клопы, жалящие гусеницы, перепончатокрылые. Укусы последних дают особенно тяжелые реакции. К отряду перепончатокрылых относятся медоносные пчелы, шмели. осы, шершни, а также муравьи. К семейству пчел относятся: самки (которые жалят), рабочие пчелы и трутни. К ним относятся также шмели, последние более крупные и имеют яркую окраску. Все эти виды миролюбивы и пользуются жалом только для защиты, то есть они «вегетарианцы». Жало пчелы имеет 8 зазубрин, поэтому оно после укуса остается в теле человека. Вместе с жалом остается и ядовитый мешок, ядовитые железы и нервный узел. После того, как пчела ужалила, сокращаются мышцы мешочка, и яд проникает глубже в организм человека. После укуса человека пчела погибает.

Осы — хищники, нападают на насекомых, питаются убитыми насекомыми, поедают падаль и могут во время ужаливания человека вносить инфекцию. Могут и нападать на человека. Наиболее крупные из них — шершни.

Состав яда пчелы, осы и шершня отличается лишь отдельными компонентами. В яд входят гистамин, ацетилхолин, кинин, фосфолипаза А и В, гиалуронидаза. За один укус пчела вводит 0,3 мг яда.

На укус пчелы возникают два вида реакций: токсические (обычные) и аллергические. В зависимости от количества попавшего яда, токсические реакции делятся на группы. Обычная реакция характеризуется отеком и эритемой, которые длятся не более 24 ч. Выраженные реакции длятся более 48 ч и имеют значительное распространение от места укуса. Токсические реакции характеризуются неврологической симптоматикой: мононевриты, энцефалиты, менингиты и даже злокачественная миастения.

При укусе одной пчелы чаще возникает местная токсическая реакция. При укусе 10 пчел и более преобладает общая

реакция средней тяжести: озноб, тошнота, рвота, головная боль. При укусе 100 особей и более обычно наступает тяжелая общая реакция. При этом нередко возникает даже гемолиз, геморрагии по всему телу, поражение нервной системы (бред, судороги, параличи). Одновременное ужаливание более 300 пчел может вызвать мгновенную смерть. Есть небольшое различие в действии яда перепончатокрылых на человека. Яд шершня чаще дает гемолиз. Осы, кроме того, при укусе заносят в рану инфекцию

При сенсибилизации, в отличие от токсического действия, может развиться аллергическая реакция от укуса 1—2 пчел. Это качественно иная реакция, которая может закончиться смертью. Сенсибилизация к перепончатокрылым отмечается у 2% пчеловодов. Она отличается и по клинике, и по механизму развития. Вызывают аллергию белковые фракции яда пчелы. Количество антигенных фракций в яде колеблется от 2 до 21. Чем выше молекулярный вес белка, тем ярче выражены его антигистаминные свойства. Наибольшей антигенностью обладает фосфолипаза А и гиалуронидаза. Перекрестные реакции у различных видов встречаются реже. Так, при сенсибилизации к яду пчелы реакция на яд осы будет слабее.

Аллергическая реакция на укус пчелы чаще протекает по 1-му типу, то есть она является IgE-зависимой. Установлено, что специфические IgE обнаружены только у лиц с аллергией на укусы пчел, но их нет у здоровых. В то же время IgG обнаружены у пчеловодов, устойчивых к ужалению. Было обследовано 300 сенсибилизированных больных, из них 95% ранее подвергались укусам. У новорожденных и маленьких детей специфических IgE не обнаружено, то есть это не врожденная реакция. Остальные 5% могли быть сенсибилизированы за счет укуса муравьями, которые входят в отряд перепончатокрылых, либо путем вдыхания чешуек перепончатокрылых насекомых.

Клиника инсектной аллергии отличается от токсического действия яда. Если яд попал в зону сосудов, то возникает

обычно отек Квинке или крапивница. Ранние реакции появляются в 97% случаев и развиваются в течение 1 – 30 мин. Аллергические реакции при укусе насекомых вызывают различные клинические синдромы: кожные (кожный зуд, эритема, крапивница и отек Квинке), сердечно-сосудистые (анафилактический шок), дыхательные (бронхоспазм, отек гортани и глотки). желудочно-кишечные (тошнота, рвота, спастические боли в животе, диарея). Смертельные случаи чаще отмечаются при отеке гортани и анафилактическом шоке и у лиц пожилого возраста.

Аллергические реакции на укус пчел по тяжести делятся на три степени.

Реакции I степени относят к легким, при этом отмечается клиника крапивницы, отека Квинке и интоксикации (озноб, повышение температуры);

Реакции II степени – средней тяжести, у больного отмечается спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки, нарушение ритма сердца, а также отек слизистых оболочек;

Реакции III степени – тяжелая форма заболевания, возникает анафилактический шок, чаще гемодинамический вариант.

Реакции I степени на укусы встречаются примерно у половины больных, II степень в среднем выявляется в 30% и III степень – у 20% больных. В клинике у 40% имеет место потеря сознания, у каждого десятого – судороги и у каждого четвертого – непроизвольное мочеиспускание.

Анафилактические реакции при укусе пчел чаще всего развиваются у лиц с положительными пробами, имеющих в крови IgE к яду пчелы. При этом кожные пробы следует проводить после каждого ужаливания, они более информативны, чем радиоаллергосорбентный тест. Следует помнить о возможности ложноотрицательных проб, а также о наличии специфических антигенов у каждого отряда перепончатокрылых.

Лечение проводят в зависимости от тяжести течения заболевания. После укуса необходимо жало насекомого удалить из кожи, приложить холод и даже наложить жгут выше места укуса. Назначают антигистаминные препараты, кортикостероиды, сердечные лекарства. 'Наиболее эффективным методом лечения и профилактики больных, у которых имеется сенсибилизация к яду пчел, является специфическая гипосенсибилизация. Отмечается высокая степень сенсибилизации к яду пчел — 10^9 разведения аллергена. Инъекции аллергена поэтому делают один раз в 5 дней.

В целях профилактики следует предохраняться от укусов пчел. Это особенно важно для лиц, сенсибилизированных к этому антигену. При поездке за город не следует носить яркие одежды и пользоваться пахучими косметическими средствами. Рекомендуют носить одежду с длинными рукавами, ботинки, косынку. Не надо посещать места, где обитают жалящие насекомые, уничтожать их гнезда возле дома. При укусе нужно удалять жало иглой или острым ножом, а не выдавливать его. Необходимо сделать инъекцию адреналина и принять антигистаминный препарат, который склонному к аллергии человеку рекомендуют носить с собой и применять очень быстро.

Суммарная доза антигена, введенного при иммунотерапии, обычно равна 100 мкг яда пчелы и соответствует укусу двух пчел одновременно. Если больной их переносит при лечении, то вероятность шока очень мала. Иммунизацию проводят несколько месяцев.

Лечение острой аллергической реакции на ужаление пчел должно начинаться с внутримышечной инъекции адреналина и только после этого вводят антигистаминные препараты.

Аллергические реакции также возможны при укусах рыжих муравьев: при укусе одного муравья — местные реакции (крапивница и ангионевротический отек). Они могут развиваться по типу немедленных, замедленных и поздних реакций. Укус нескольких муравьев может вызвать при-

ступ бронхиальной астмы и даже анафилактический шок. Яд рыжих муравьев вызывает освобождение гистамина и содержит фактор, инактивирующий комплемент.

Аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых (комары. москиты, клопы, блохи) связаны с поступлением в организм человека слюны насекомых, которая наряду с токсическими веществами содержит вещества, вызывающие аллергические реакции. К ним относится высокомолекулярный белок F. Укусы комаров могут вызывать как немедлеиные, так и замедленные аллергические реакции.

Аллергические реакции на тараканов-прусаков чаще всего проявляются аллергическим дерматозом, крапивницей, ринитом, бронхиальной астмой. Аллергены тараканов могут находиться в домашней пыли и играть важную роль в патогенезе респираторных аллергозов. Источники аллергенов тараканов — это слюна, фекалии и ткани тела погибших особей. Опосредованную IgE-антителами аллергическую реакцию могут вызывать и домашние мухи. Экстракты из тела мухи вызывают немедленные реакции при кожном тестировании.

Аллергические реакции развиваются и на гельминты. Различают три группы гельминтозов у человека: цестотозы (ленточные), трематозы (сосальщики), нематозы (круглые). Человек, как правило, является окончательным хозяином для взрослых особей глистов (кроме эхинококкоза). Заражение происходит через желудочно-кишечный тракт. Гельминты, паразитируя в организме человека, выделяют вещества, вызывающие сенсибилизацию организма. Антигены гельминтов являются сильными стимуляторами синтеза IgE. Однако при аллергических проявлениях гельминтоза регистрируются как немедленные, так и замедленные реакции, либо обе формы одновременно. Синтез IgE стимулируют экскреты и секреты гельминтов, а также погибшие паразиты. Преобладают реакции немедленного типа. В иммунный ответ вовлекаются субпопуляции Т-лимфоцитов, подавляются

Т-супрессоры, стимулируются Т-хелперы и В-лимфоциты, стимулирующие IgE, появляется стойкая эозинофилия. При кооперации эозинофилов с IgE и фактором комплемента (С3) выделяются гранулы эозинофилов, содержащие цитотоксические факторы (пероксидаза и фосфолипаза), в результате происходит повреждение гельминтов, ведущее к дегельминтизации. Антипаразитарные антитела индуцируют также и цитотоксический эффект макрофагов и моноцитов на гельминты.

Наряду с аллергическим поражением гельминты оказывают и неблагоприятное влияние на умственную деятельность и физическое развитие, особенно у детей. Клиника заболевания зависит от вида глистных паразитов. При альвеококкозе в основном поражается печень, при описторхозе желчные ходы, при анкилостомидозах отмечается выраженная эозинофилия, бронхопневмония, астмоидный синдром, уртикарные высыпания. При поражении организма аскаридами отмечается клиника острого респираторного заболевания, бронхита, эозинофилия крови. В тяжелых случаях возможна кишечная непроходимость. Клинические симптомы миграционной стадии различных видов гельминтов сводятся к лихорадке, миалгии, артралгии, развитию дерматита, отека Квинке, абдоминального синдрома, поражению легких, лимфаденопатии, эозинофилии, лейкоцитозу (до 70 000 в 1 мкл).

Главное в диагностике гельминтозов — многократные исследования кала на гельминты методом обогащения, а также исследование общего IgE до и после дегельминтизации. Информативны некоторые серологические реакции с использованием стандартных антигенов гельминтов: реакция непрямой гемагглютинации, реакция связывания комплемента, радиоаллергосорбентный тест для определения специфических IgE- и IgG4- антител.

Грибковая аллергия. Грибковые заболевания человека относятся к распространенной патологии. Микозы различных органов до недавнего времени расценивались как ка-

зуистические случаи, наблюдавшиеся в странах с жарким климатом. В последние десятилетия чаще диагностируются грибковые поражения тканей во многих странах с различными климатическими условиями. Отмечается рост заболеваемости микозами. По данным ВОЗ, за последние 15 лет в США смертность от различных грибковых заболеваний увеличилась в 10 раз.

Росту заболеваемости микозами способствует длительное применение современных антибактериальных средств, в первую очередь антибиотиков, которые приводят к подавлению как патогенной, так и сапрофитной флоры, что вызывает дисбактериоз и последующее развитие грибковой флоры. Увеличение заболеваемости микозами также связано с применением кортикостероидов, цитостатиков, лучевой терапии. Все они снижают естественную резистентность организма, что облегчает внедрение в ткани и размножение патогенных грибов. В последние два десятилетия рост микозов связан с пандемией ВИЧ-инфекции.

Грибы составляют обширную группу низших растений, лишенных хлорофилла. Известно более 10 000 видов грибов, они образуют около 3000 родов. Подавляющее большинство видов грибов ведет сапрофитное существование, меньшая часть является паразитами растений и животных. В настоящее время насчитывается около 500 видов грибов, патогенных для человека. К ним относятся многоклеточные и одноклеточные микроорганизмы. Клетки патогенных грибов имеют различную форму и величину: от нескольких микрон (дрожжи) до десятков и сотен микрон.

Грибы присутствуют в воздухе в виде спор или мицелия. Большинство авторов считают, что наиболее аллергенны споры грибов. Легкие споры переносятся ветром и могут попадать в дыхательные пути.

Грибы постоянно находятся в окружающей человека среде. Больше всего в воздухе грибов при температуре +25°С. Развитию грибов в квартире способствует теснота, пыль,

сырость. Большое количество грибов содержат шерстяные ковры и шерсть животных. Чаще других в патологии человека виновны дрожжеподобные грибы рода Candida и плесневые грибы рода Penicillum, Aspergillus. Распространены они в атмосфере города и жилых помещений. Грибы в большом количестве выделяются из домашней пыли, фруктов и овощей. Содержание грибов в окружающей человека среде подвержено сезонным колебаниям. Чаще их обнаруживают весной и осенью в сырую погоду. Грибы рода кладоспориум находят во всех странах. В то же время отмечены и краевые особенности их распространения. В Мексике преобладают грибы рода аспергиллюс, в Польше — пенициллиум. Больше всего грибковых спор в период дождей.

В Ташкенте и Вильнюсе преобладают грибы рода аспергиллюс; в Алма-Ате — альтернария. Дрожжевые грибы чаще выявляют в декабре.

Длительное носительство грибов на коже и слизистых оболочках может вызвать у отдельных лиц сенсибилизацию организма и заболевание. Слизистая оболочка дыхательных путей и кишечника при неблагоприятных факторах окружающей среды и снижении иммунитета может явиться местом внедрения их в организм человека. Поражение кожи и слизистых оболочек у человека может вызвать не только инфицирование ее грибами и связанным с этим банальным воспалением, но также и сенсибилизацию. Эти два патологических процесса редко протекают изолированно.

Сенсибилизация к грибам развивается преимущественно вне жилых помещений и имеет даже большее распространение, чем грибковая инфекция. Некоторые роды грибов поселяются на слизистых оболочках человека уже после рождения, но остаются сапрофитами (Candida). При хронических заболеваниях дыхательных путей патогенные грибы часто находят в смывах и секретах (мокроте и носовой слизи). При обследовании больных респираторны-

ми аллергозами грибы высевали в среднем в 15% случаев. Отмечена корреляция связи сенсибилизации к определенным видам грибов и наличием их на слизистой оболочке.

Различные роды грибов могут вызывать при попадании в организм лишь сенсибилизацию без последующего роста, размножения и развития банального воспаления. Повышенная чувствительность к различным родам грибов колеблется у людей в широких пределах — от 7 до 22%. Сенсибилизация чаще происходит при попадании спор грибов в дыхательные пути.

Клиническим вариантом аллергии к грибам является аллергический ринит, причем это наиболее тяжелая форма заболевания верхних дыхательных путей. Грибковая этиология заболевания выявлена у каждого десятого больного хроническим аллергическим ринитом. При изучении аллергологического анамнеза отмечено, что для больных грибковым аллергическим ринитом характерны сезонность обострения заболевания (весна и осень), сопутствующие аллергические заболевания (пищевая аллергия), наличие в жилых помещениях сырости, плесени. Больные высокочувствительны к неспецифическим раздражителям (холод, дым, краски).

В механизме развития грибкового аллергического ринита преобладает замедленная гиперчувствительность как по данным кожных, так и провокационных проб. Чаще других выявляется сенсибилизация к плесневым грибам. Несмотря на сезонность обострения, жалобы больных остаются и в период ремиссии, хотя частота и степень их снижается. Жалобы сводятся к резкому зуду в носу, заложенности полости носа и обильному отделяемому слизистого характера. В патологический процесс обычно вовлекается верхнечелюстная пазуха. У половины больных выявляется пристеночная форма гайморита. Ринит протекает чаще по типу катаральной и вазодилататорной стадии. Слизистая оболочка носа гиперемирована и отечна, в носу серозно-слизистое отделяемое. В 80% случаев из полости носа

высевали различные роды грибов. Функциональные обследования выявили нарушение выделительной, секреторной и дыхательной функций полости носа и сдвиг pH носового секрета в сторону алкалоза.

Грибы часто вызывают бронхиальную астму. Этиологическим фактором грибковой бронхиальной астмы являются плесневые грибы рода аспергиллюс, альтернария, кладоспорнум, пенициллиум. При бронхиальной астме грибковой этиологии длительность заболевания обычно составляет не менее 5 лет. При постановке кожных проб наблюдались как немедленные, так и замедленные реакции на грибковые аллергены. Провокационная проба с грибами положительна в 60% случаев, а кожные пробы — в 70%. Характерна высокая информативность некоторых иммунологических тестов (дегрануляция базофилов). Очень часто грибковая сенсибилизация сочеталась с бактериальной. У детей преимущественно отмечалась аллергическая реакция по немедленному типу.

Для бронхиальной астмы грибковой этиологии характерно острое начало обострения, связь его с пребыванием в сырых помещениях и влажной погодой, а также с приемом некоторых пищевых продуктов (сыр, кефир, пиво, грибы, шампанское). Интоксикация и повышение температуры обычно отсутствуют. Обострение длится 5–7 дней, купируется при элиминации и назначении антигистаминных препаратов.

Плесневая бронхиальная астма может развиться по двум вариантам патогенеза:

— без выявленного очага микогенной инфекции в легких, она протекает по атопическому типу воспаления, превалирует гиперчувствительность немедленного типа, в крови отмечается лейкопения и эозинофилия, количество Т-лимфоцитов снижается, увеличивается количество естественных и аллерген-специфических киллеров, а также количество антител, выявленных в реакциях пассивной гемагглютинации и дегрануляции базофилов;

– бронхиальная астма с выявленным очагом грибковой инфекции в легких, такая форма заболевания проявляется как инфекционно-аллергическая; нередко отмечаются аутоиммунные реакции, обусловливающие асептическое воспаление, на фоне последнего увеличивается фиксация экзогенных аллергенов в тканях пораженного легкого, у таких больных формируются иммунологические реакции в двух направлениях: к грибковому антигену и к тканям легкого, превалируют кожные замедленные аллергические реакции.

Методы лечения больных с аллергией к грибам делят на две большие группы: неспецифические и иммунотерапия.

К неспецифическим методам, дающим кратковременный эффект, относятся кортикостероидная терапия с использованием короткими курсами местно (мази, капли, ингаляции, порошки). Назначаются и антигистаминные препараты. Для лечения грибковых аллергических заболеваний дыхательных путей успешно применяют: йодистые препараты, растворы генцианового фиолетового, сульфаниламиды, нистатин, леворин, микогептин, амфотерицин-В, декамин, хинозол, флавофунгин, гриземин, анкотил, низорал и растворы буры в глицерине. Лекарственная терапия оказалась весьма эффективной при грибковых поражениях дыхательных путей. Медикаментозная терапия, активно ликвидируя инфекционный процесс, редко приводит к гипосенсибилизации. При повторном попадании грибов на слизистую оболочку носа может возникнуть рецидив заболевания.

Более эффективным методом гипосенсибилизации на сегодняшний день остается иммунотерапия специфичными аллергенами. Для специфического лечения грибковых аллергических заболеваний аллергены обычно вводят подкожно или внутрикожно. Широкому распространению этого классического метода гипосенсибилизации препятствуют обострения заболевания и осложнения, которые встречаются при грибковой аллергии в среднем в 20% случаев. Эффективным в

иммунотерапии является местное применение грибковых аллергенов.

В фазе ремиссии заболевания наиболее эффективным оказался метод локального нанесения аэрозолей этиологически специфичных аллергенов грибов на «шоковый» орган (нос, бронхи). При аллергическом рините хороший и отличный результат получен у 65% больных. Клиническое улучшение сопровождается снижением гиперчувствительности «шокового» органа и повышением титра секреторных IgA.

Одной из наиболее распространенных аллергопатологий человека является атопический дерматит.

Нозологические формы аллергических заболеваний. К особенностям локализованных форм аллергичесеких заболеваний относится тот факт, что один и тот же этиологический фактор, т. е. аллерген, может вызвать различные по локализации процессы. В то же время некоторые нозологические формы, например, ринит, коньюнктивит, бронхиальная астма, хотя и вызываются различными по природе аллергенами, являются проявленями определенной органопатологии.

Хотя при аллергических заболеваниях могут поражаться все органы и системы, однако экзоаллергены чаще поражают места входных ворот — кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт. Соотвествующим образом рассматриваются и нозологии аллергических заболеваний.

В качестве примера рассмотрим аллергопатологию кожи – аллергический дерматит.

Атопический дерматит — хроническое аллергическое заболевание, проявляющееся интенсивным зудом, папулезными высыпаниями, выраженной лихенификацией и симпатергической реакцией кожи, в сочетании с другими признаками атопии.

Клинические признаки атопии многообразны и могут проявляться в виде атопического дерматита, бронхиальной ас-

тмы, сенной лихорадки, атопического ринита, мигрени, гастродуоденита или их сочетания. Касаясь терминологии, следует сказать, что в отечественной научно-медицинской литературе атопический дерматит относят к группе аллергических зудящих дерматозов, чаще используя термин «нейродермит», который отражает неврогенную этиологию и патогенез этого заболевания. Иногда указанный выше симптомокомплекс в детском возрасте описывается под названием «атопический дерматит», а уже взрослому человеку ставится диагноз «нейродермит».

Немецкие дерматологи объединяют экзему и нейродермит в группу так называемой эндогенной экземы. В основной массе зарубежных публикаций при наличии у больного четких признаков атопии и принятых диагностических критериев используется термин «атопический дерматит» независимо от возраста больного и клинической картины заболевания.

Недавние эпидемиологические исследования, проведенные за рубежом, позволили получить представление о распространении атопического дерматита в разных районах земного шара и среди различных этнических групп. Заболеваемость достигает 15 и более на 1000 населения. Последние исследования показывают рост атопического дерматита, как и остальных аллергических заболеваний во всем мире. Так, например, если в период с 1960 по 1964 г. в Дании среди близнецов в возрасте до 7 лет заболеваемость составила 3%, то уже в период с 1975 по 1979 г. – 12%. Достоверным фактором риска заболевания является неблагоприятная экологическая обстановка, создающаяся внутри помещений или связанная с загрязнением окружающей среды. Возможным объяснением продолжающегося роста распространения атопического дерматита являются усиление воздействия домашней пыли и компонентов пищи, снижение продолжительности грудного вскармливания. Однако, по данным J. Кау и соавт. [1997], продолжительность грудного вскармливания особенно не влияет на развитие атопическо-

го дерматита (обследовано 1077 детей различных этнических групп и социальных слоев).

Влияние принадлежности к различным расово-этническим группам на распространение атопического дерматита неоднозначно.

Наследственная предрасположенность, нарушения высшей нервной деятельности, вегетативной нервной системы, расстройства деятельности внутренних органов, обменные, нейрогуморальные, нейрососудистые нарушения, аллергическое состояние организма, нерациональное питание, различные интоксикации, влияние неблагоприятных факторов окружающей среды – все это обусловливает возникновение и хроническое течение атопического дерматита В одних исследованиях говорится о ведущей роли нервно-эндокринных нарушений в патогенезе заболевания, в других на первое место ставится генетически опосредованная ферментопатия желудочно-кишечного тракта, создающая состояние выраженной эндогенной интоксикации, но скорее всего перечисленные многообразные патогенетические механизмы атопического дерматита не противоречат, а дополняют друг друга.

Атопический дерматит относят к мультифакторной патологии, которая рассматривается с позиции гипотезы полигенного наследования с пороговым эффектом. Генетическая компонента в этиологии заболевания велика, о чем свидетельствует факт значительно более частого совпадения по идентичному заболеванию обоих близнецов из пары однояйцовых (конкордантность по атопическому дерматиту 80%) по сравнению с двуяйцовыми (20%). Посредством молекулярно-генетических исследований в хромосомах 11 выявлены гены, имеющие отношение к аномальной гиперпродукции IgE и образованию высокочувствительных рецепторов к этим антигенам. Правда, эти исследования проводились в группах, в которых пробандами были больные бронхиальной астмой. В полигенной системе предполагается наличие главного гена, детерминирующего поражение

кожных структур у больных атопическим дерматитом, и дополнительных генов. Пороговый эффект, приводящий к манифестации болезни, достигается при их аддитивном действии, а также дополнительном влиянии многочисленных триггеров и средовых факторов риска.

Обнаружение предрасполагающего гена в хромосоме 11 у пациентов с бронхиальной астмой позволило подтвердить генетическую предрасположенность к атопии дыхательных путей. У больных атопическим дерматитом не обнаружили связи с этим геном. Но многочисленные исследования, проведенные в разных странах, подтвердили генетическую основу заболевания. M. Uehara и C. Kimura (1997) показали, что 60% детей, родители которых болеют атопическим дерматитом, также страдают этим заболеванием: он развивается у 81% детей, если больны оба родителя, у 59% — если один из родителей болен атопическим дерматитом, а другой имеет признаки атопии дыхательных путей и у 56% — когда болен только один родитель.

Обследование близнецов показало, что монозиготные близнецы более конкордантны по атопическому дерматиту (0,75), чем дизиготные (0,25). Более того, риск развития заболевания у одного из дизиготных близнецов, если второй болен атопическим дерматитом, эквивалентен риску у не близнецов.

Экзогенные факторы, участвующие в реализации генетической информации в фенотипе больного, провоцируют дебют и последующие обострения и обусловливают хроническое течение болезни. Восприимчивость к средовым воздействиям зависит от возраста больного, его эндогенных конституциональных особенностей, состояния других органов. В грудном и раннем детском возрасте преобладают нарушения питания, пищеварения и всасывания.

Важную роль играют избыток продуктов, богатых гистаминолибераторами, пищевая аллергия, незрелость некоторых ферментных систем и дисбактериоз, нарушения функций печени и метаболизма. В более старшем возрасте

среди провоцирующих агентов большее место занимают аэроаллергены и психоэмоциональные нагрузки, переутомление, нерациональный режим. Их воздействие усиливается на фоне постинфекционной астенизации, остаточной микросимптоматики врожденного характера, гидроцефального синдрома, диэнцефальной патологии, синдрома эндогенной интоксикации. Развитию рефрактерых форм атопического дерматита и его осложнений также способствуют конституциональные особенности общего иммунитета, вторичные иммунодефицитные состояния, хронические фокальные инфекции, конституциональные обменные нарушения. Те или иные факторы риска актуализируются в соответствующие возрастные периоды в различной степени у разных больных, влияя на формирование определенных клинических форм, разнообразие которых свойственно атопическоиму дерматиту, так же как и другим мультифакторным болезням. Внешние различия клинических форм (экзематоидной, эритематозно-сквамозной с умеренной лихенификацией, лихеноидной и пруригоподобной) дают возможность врачу дифференцировать и предполагать актуальные для обследуемого больного факторы риска. Так, при лихеноидной форме («истинное пруриго Бенье») наибольшее значение имеют неблагоприятные психоэмоциональные воздействия, неврогенные триггеры, а при пруригоподобной форме чаще выявляются паразитозы (кожные и кишечные).

В отечественной литературе подчеркивается ведущая роль нейрогенных нарушений в этиологии и патогенезе атопического дерматита. Однако это не исключает роль других факторов в механизмах развития патологического процесса. Наоборот, такие процессы, как аллергия, аутоинтоксикация, патологические изменения со стороны внутренних органов и различных физиологических систем, подчиняясь неврогенному влиянию, в свою очередь, оказывают воздействие на центральную нервную систему.

Факторы окружающей среды выступают как триггеры атопического дерматита.

M. Morren и соавт. (1998) сделали детальный обзор триггерных факторов, к которым отнесли контактные аллергены, ингаляционные аллергены, компоненты пищи, микроорганизмы, половые гормоны, стрессорные факторы, потоотделение и климат. Ослабление барьерной функции кожи и аллергическая направленность кожных реакций приводит к усилению раздражающего действия контактных раздражителей и аллергенов, среди которых наиболее часто упоминаются шерсть, детергенты, дезинфектанты, никель, кобальт, ароматизаторы, ланолин, латекс, антибиотики и даже местные кортикостероиды. Среди ингаляционных триггерных факторов чаще всего отмечаются домашняя пыль, пыльца цветущих растений, плесень и перхоть человека и домашних животных.

Особого внимания заслуживает аллергия к домашней пыли, вернее к ее компонентам, поскольку она обладает множественной аллергенностью. В домашней пыли могут содержаться все упомянутые ингаляционные аллергены — и пыльца, и плесень, и в большом количестве перхоть и шерсть домашних животных, фрагменты насекомых.

Связь аллергии к домашней пыли и атопического дерматита впервые установили в 1932 г., когда наблюдали клиническое выздоровление больного атопическим дерматитом в результате смены жилища и переезда его в комнату, свободную от пыли. В 1964 г. было установлено, что в пыли живут клещи домашней пыли, а в 1969 г. установили, что основным источником аллергенов в домашней пыли является клещ Dermatophagoides pteronyssinus.

Основной аллергенностью обладают фекалии клеща. Клещи домашней пыли хорошо развиваются в настенных коврах, в условиях повышенной влажности и при температуре 17–24°С. Основными источниками клещей являются постельные принадлежности, обивка мебели и ковры. Клещи питаются чешуйками кожи человека. Следовательно, получается замкнутый круг — в матрасах больных атопическим дерматитом обнаруживают гораздо большее

количество клещей, чем в матрасах здоровых людей, при наличии одинаковых жилищных условий. M. Colloff (1996) считает, что чешуйки кожи больных обладают большими питательными свойствами, чем чешуйки кожи других людей. Обострения атопического дерматита, вызванные воздействием клещей домашней пыли, связаны и с их вдыханием и непосредственным контактом.

Помимо показанного ранее уменьшения тяжести заболевания при переселении пациентов в помещения, свободные от пыли, роль клещей домашней пыли при атопическом дерматите подтверждают и другие факторы — высокие уровни IgE и IgG, специфичных к антигенам клещей, у больных атопическим дерматитом с атопией и без атопии дыхательных путей, положительные аппликационные кожные пробы на антигены клещей и клиническое улучшение при иммунотерапии с использованием комплексов аллерген-антитела.

Определенную роль в качестве триггерных факторов играет микробная флора — Staphylococcus aureus, Pityrosporum ovale, Candida, инфекция верхних дыхательных путей. Это подтверждается положительными иммунными тестами (как кожными, так и серологическими), а также обнаружением специфических IgE к указанной флоре.

Роль половых гормонов подтверждается обострениями или ремиссиями, которые возникают в зависимости от стадии месячного цикла, в период беременности и менопаузы.

Следует отметить роль стресса как фактора, индуцирующего и поддерживающего патологический процесс в организме. Так, например, в неблагополучных семьях создаются условия для хронизации болезни; депрессия и страх могут стать пусковыми агентами заболевания или осложнить течение болезни, снизить порог чувствительности для зуда.

Показана роль пищевых факторов, пищевого рациона, аллергии к пищевым продуктам в этиологии и патогенезе

атопического дерматита. Отмечается огромная роль врожденной, генетически опосредованной ферментопатии пищеварительной системы, создающей состояние выраженной эндогенной интоксикации. Ферментная недостаточность желудка и кишечника, сопровождающаяся дисбактериозом, дискинезией желчевыводящих путей, проявляется недостаточным, патологическим усвоением важнейших ингредиентов пищи и синтезом аутоагрессивных комплексов токсического и аутоаллергического характера. На этом фоне возникают нейроэндокринные расстройства, патологическое состояние калликреин-кининовой системы, нарушение продукции катехоламинов и защитных антител, развивается гиперпродукция IgE.

D. Hide и соавт. (1995) подтвердили эффективность исключения аллергенов у матери и новорожденного в подгруппе детей с высоким риском развития атопического дерматита (атопия у обоих родителей, у одного родителя и у брата/сестры, или у двух братьев/сестер, или атопия у одного из близких родственников и высокий уровень IgE). В их исследовании профилактическую группу составили новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, матери которых соблюдали гипоаллергенную диету, или новорожденные, питавшиеся гидролизатом соевых белков. Вплоть до 9-месячного возраста из детского рациона были исключены молоко, яйца, пшеница, апельсины, рыба, орехи и негидролизированная соя. Кроме этого, детям из профилактической группы создали условия проживания, максимально снижающие контакт с домашней пылью.

Детям контрольной группы не предписывали специальных диет и не создавали особые условия проживания. Дети контрольной группы имели значительно более высокий риск развития атопического дерматита и астмы на 1-м году жизни и только атопического дерматита — на 2-м году жизни.

Получены данные, подтверждающие связь пищевой аллергии и атопического дерматита (АД). Наблюдали облег-

чение тяжести течения болезни после исключения из пищевого рациона аллергенных продуктов (яйца, молоко, морепродукты, зерновые, арахис, рыба и бобовые) у 96% детей с тяжелым атопическим дерматитом. Пищевая сенсибилизация сохранялась у 67% детей с тяжелым течением атопического дерматита в возрасте 7–16 лет и всегда ассоциировалась с ингаляционной аллергией.

Считается, что наличие пищевой аллергии — прогностический показатель тяжелого течения атопического дерматита и развития атопии дыхательных путей.

Несмотря на то, что роль пищевого рациона и аллергии/непереносимости пищи в развитии АД неоднозначна, можно сделать следующие выводы:

1) грудное вскармливание, особенно в сочетании с гипоаллергенной диетой у матери, позволяет значительно снизить риск возникновения АД у детей группы риска;

2) аллергия/непереносимость пищи может являться триггерным агентом АД у небольших подгрупп больных, чаще у детей, чем у взрослых;

3) аллергию/непереносимость пищи необходимо учитывать при ведении больных АД, в случаях, когда в анамнезе имеются эпизоды обострения заболевания в результате приема какого-либо пищевого продукта или когда традиционные лечебные мероприятия неэффективны, или в обоих случаях;

4) необходимо следовать элиминационной диете при положительных кожных тестах на яйца, молоко, арахис, орехи, рыбу, сою, морепродукты, пшеницу или наличии в анамнезе какого-либо влияния продуктов на организм. Если наблюдается клиническое улучшение в результате такой диеты и достаточно исключения 1–2 пищевых продуктов, необходимо продолжать такую тактику; если же приходится отменять несколько пищевых продуктов, то впоследствии проводится двойное слепое плацебо-контролируемое тестирование пищевой непереноси-

мости, чтобы попытаться вернуть некоторые пищевые продукты в рацион;

5) чувствительность к пище, за исключением арахиса, у детей обычно уменьшается со временем, т. е. спустя 1 год можно попытаться вернуть исключенные продукты в пищевой рацион.

Таким образом, роль аллергенов в развитии атопического дерматита неоднозначна.

В настоящее время специфические и основные звенья патогенеза атопического дерматита связывают с генетически обусловленной дисфункцией иммунной системы и прежде всего клеточной системы иммунитета кожи (главным образом Т-хелперов и антигенпредставляющих клеток). Этой дисфункцией объясняют две важные клинические черты атопического дерматита: гиперчувствительность кожи к ряду антигенных стимулов, снижение резистентности кожного барьера к патогенной и условно-патогенной резистентной флоре с развитием частых приступов вторичных микробных эпидермодермитов, осложняющих атопические высыпания.

Клинические и некоторые лабораторные проявления измененной иммунной реактивности у больных атопическим дерматитом были отмечены уже в самых ранних наблюдениях и исследованиях. У больных выявляли снижение реакции бласттрансформации лимфоцитов на растительные митогены и кожной реакции на облигатный аллерген динитрохлорбензол, на некоторые бактериальные антигены, снижение хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, отмечали нарушения фагоцитоза, уменьшение субпопуляции Т-супрессоров, транзиторное снижение содержания IgA, повышенный уровень IgE (у 50–80% больных), наличие специфических IgE к пищевым, грибковым, пыльцевым, бытовым, клещевым аллергенам, снижение активности естественных киллеров и т. д.

Многие годы при изучении иммунитета у больных атопическим дерматитом основное внимание привлекала из-

быточная продукция IgE, хотя у больных клинически обнаруживались признаки аллергии не только I, но и IV типа (замедленная гиперчувствительность), а также иммунокомплексного типа.

При кожном тестировании IgE-опосредованные реакции I типа на пищевые и ингаляционные аллергены выявлялись чаще у больных с сопутствующей респираторной атопией. Было отмечено также, что не все вещества вызывают реакции гиперчувствительности у этих больных. Выделили определенный круг веществ, провоцирующих IgE-реакцию; эти вещества назвали атопенами. К ним относятся домашняя пыль, домашняя акарофауна (Dermatophagoides pteronyssimus, D. farinae) и некоторые другие аэроаллергены (плесени, шерсть и перхоть животных), живые антигенные вещества некоторых типов стафилококков, колонизирующих кожу, питироспоронов, некоторые виды пищевых продуктов. Но помимо атопенов воспалительные поражения кожи могут инициировать или обострять экзогенные гистаминолибераторные вещества, вызывающие псевдоаллергические реакции, как предполагается, без участия IgE. Такие вещества содержат многие продукты (клубника, земляника, малина, грибы, пряности, копчености, алкоголь, животные и растительные пигменты), некоторые медикаменты, токсины и т. д. Кроме того, микрофлора кожи, проявляющая патогенные свойства и проникающая в эпидермис и глубже в дерму, может действовать непосредственно на клетки, выделяющие биологически активные вещества и провоспалительные субстанции в ответ на их экзотоксины без предварительной сенсибилизации.

На основании подобных фактов стали выделять иммунные и неиммунные, аллергические и псевдоаллергические варианты атопического дерматита. Тем не менее во многих диагностических схемах повышение уровня IgE относят к важным диагностическим критериям заболевания.

Однако теперь известно, что повышение общего уровня IgE не является специфическим для атопического дерматита, так как обнаруживается и при других болезнях, например при паразитозах, некоторых инфекциях, у ряда больных с чесоткой, псориазом, Т-клеточной лимфомой, фотодерматозами. Кроме того, не у всех больных выявляют повышенный общий уровень IgE. С другой стороны, имеются данные о повышении у больных атопическим дерматитом экспрессии к маркеру В-лимфоцитов CB40, активация которых приводит к усилению синтеза IgE. Патогенная роль повышенного уровня IgE при заболевании у большинства авторов не вызывает сомнения. Гиперпродукция IgE может вызывать аутоиммунные явления, особенно в активной фазе болезни. Считается, что более информативные сведения для клинической практики дает выявление у больных атопенспецифических IgE, свидетельствующих о сенсибилизации к определенным аллергенам, даже при отсутствии существенного повышения общего уровня IgE.

В эпидермисе специализированными высокопотентными антигенпредставляющими клетками являются клетки Лангерганса (дендритные клетки костномозгового происхождения). У больных атопическим дерматитом значительное количество молекул IgE обнаруживается на мембранах клеток Лангерганса, на которых имеются высокочувствительные (FcEeRI) и низкочувствительные (FcEeRII) IgE-связывающие структуры.

Эти рецепторы связывают экзогенные аллергены, комплексировавшиеся с IgE. Образующийся комплекс IgE — рецептор — атопен значительно облегчает дальнейшее взаимодействие антигена с Т-лимфоцитами. Поэтому экспрессия высокочувствительных рецепторов FcEeRI на антигенпредставляющих клетках у лиц с генетически детерминированной склонностью к преобладанию высокочувствительных FcEeRI обеспечивает более активную презентацию Т-лимфоцитам даже минимального количества антигена.

В неповрежденном эпидермисе только на клетках Лангерганса появляются антигены гистосовместимости II класса (Ia-антигены, HLA-DR), ассоциированные с иммунным ответом. Но при воспалительных повреждениях кожи кератиноциты эпидермиса также могут экспрессировать HLA-DR и производить цитокины, участвующие в воспалительных и иммунных процессах. При воспалении клетки эндотелия экспрессируют HLA-DR. И на мембранах моноцитов крови у больных атопическим дерматитом выявляются HLA II класса, определяющие их способность представлять антиген.

У больных с тяжелой формой атопического дерматита обнаруживаются также некоторые особенности в экспрессии HLA-DR на мембранах клеток Лангерганса и моноцитов, связанные с тяжестью осложнений и характером терапии. Н.А. Гасич [1988] связывала с постоянной стимуляцией антигенами вирусов и бактерий (персистирующих в организме больных АД при осложнениях пиодермией, паразитозами, болезнями пищеварительных органов и пр.) повышенную экспрессию молекул HLA-DR на мембранах моноцитов крови, что способствовало активизации Т-хелперов, плазмоцитов и гипериммуноглобулинемии. В то же время у длительно болеющих пациентов, леченных гормональными мазями, на клетках Лангерганса в коже отмечалось снижение экспрессии антигенов гистосовместимости II класса, а также уменьшение числа клеток Лангерганса. Объясняя этот факт, Н.А. Гасич допускает связь с неблагоприятным побочным действием наружной терапии и длительной антигенной стимуляцией клеток кожи, что приводит к уменьшению числа клеток Лангерганса ниже критического уровня, вследствие чего нарушается иммунный надзор и ухудшается дальнейшее течение атопического дерматита.

Клетки Лангерганса, играющие решающую роль в инициации первичного иммунного ответа, представляют антиген, оказавшийся в эпидермисе, Т-хелперам. Среди Т-хел-

перов выделены субклассы первого и второго порядка. Т-хелперы первого порядка синтезируют g-интерферон и ИЛ-2. g-Интерферон модулирует иммунный ответ и подавляет рост кератиноцитов, он может тормозить синтез IgE и стимулировать синтез защитных антител, а ИЛ-2 индуцирует пролиферацию активированных антигеном зрелых Т-клеток, активирует естественные киллеры и цитотоксические лимфоциты, является хемоаттрактантом для эозинофилов. Т-хелперы второго порядка синтезируют ИЛ-4 и ИЛ-5. ИЛ-4 стимулирует В-клеточную пролиферацию, синтез IgG и IgE, индуцирует экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, активирует Т-хелперы, может проявлять себя как фактор роста для тучных клеток и некоторых Т-клеток. ИЛ-5 стимулирует синтез IgE, IgM, IgG, IgA, индуцирует пролиферацию и активность эозинофилов. Обычно стадия связывания Т-хелперов с антигенпредставляющими клетками Лангерганса завершается образованием активированных Т-хелперов первого порядка, которые начинают продуцировать g-интерферон. При его воздействии кератиноциты экспрессируют HLA-DR и продуцируют эпидермально-клеточный фактор, превращающийся в другие медиаторы (простагландины, ИЛ-1 и пр.) и активирующий новые Т-хелперы. При атопическом дерматите инициация иммунного ответа протекает на фоне измененной дифференцировки Т-хелперов.

Полагают, что вторичным мессенджером для стимуляции синтеза ИЛ-4 является $ПГЕ_2$, дифференцированно модулирующий цитокиновый профиль секреции Т-хелперов. У больных атопическим дерматитом $ПГЕ_2$ продуцируется в повышенном количестве моноцитами и, возможно, другими антигенпредставляющими, а также тучными клетками. Допускают, что у больных с атопией повышенный уровень $ПГЕ_2$ способствует дифференцировке нулевых Т-хелперов ($Т_х$-0) в $Т_х$-2. С другой стороны, не исключается и патогенная роль недостатка $ПГЕ_1$, и при этом даже высказывается мнение, что базисный дефект атопии может быть свя-

ется мнение, что базисный дефект атопии может быть связан с дефектом $ПГЕ_1$-зависимого созревания Т-лимфоцитов.

Иммунопатогенез атопического дерматита раскрывают экспериментальные исследования. Обнаруженный при иммунофенотипировании клеток дисбаланс между субклассами Т-хелперов и установление его роли в развитии атопических поражений кожи изменили представление о диагностическом значении повышения числа Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, так как свидетельствуют о том, что иммунопатогенез атопического дерматита характеризует прежде всего не количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а нарушение дифференцирования Th0 и профиля их цитокиновой секреции. Стимулированное после кооперации с антигенпредставляющими клетками увеличение числа Т-хелперов второго порядка, продуцирующих важные для аллергического воспаления ИЛ-4 и ИЛ-5, приводит в то же время к подавлению активности Т-хелперов первого порядка, а следовательно, к подавлению адекватного ответа на микробные антигены, снижению активности естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, а также их тормозящего действия на синтез IgE. Продолжающаяся в дерме стимуляция антигенами, проникающими через кожу или кровь, поддерживает или периодически обостряет воспалительный процесс в очагах атопического дерматита.

Кроме Т-хелперов с их аномальной дифференцировкой при стимуляции атопенами и клеток Лангерганса, экспрессирующих большое число высокочувствительных рецепторов IgE, в формировании атопических поражений кожи участвует много других типов клеток и гуморальных факторов, однако четкий порядок их взаимодействия и участия в специфическом патогенезе атопического дерматита еще не определен. Безусловно, важную роль играют нейропептиды и лейкотриены, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, кератиноциты, нарушения кожного барьера.

В хронических очагах поражения кожи у больных с атопией количество тучных клеток существенно увеличено и еще больше повышается при экспозиции к атопенам.

Определенная роль в патогенезе атопического дерматита принадлежит тучным клеткам. Эти клетки (выделяющие при дегрануляции важные для аллергического воспаления вещества — серотонин, $ПГЕ_2$, гистамин) расположены вблизи окончаний чувствительных нервов в коже и стимулируются не только ИЛ-4, но и нейропептидами, и при этом прослеживается возможность психического влияния на манифестацию атопического дерматита. Эти факты рассматриваются как особо важные в патогенезе заболевания. Имеются сообщения о том, что базофильные лейкоциты играют существенную роль при первичном обострении атопического дерматита. Патогенную роль может играть избыточно повышенное количество эозинофилов (стимулированное цитокинами Т-хелперов второго и первого порядка): выделяемые ими токсические протеины (эозинофильный катионный протеин) могут усиливать воспалительный процесс и модулировать иммунный ответ.

Таким образом, иммунопатогенез атопического дерматита характеризуется аномальной регуляцией цитокинового профиля Т-хелперов, увеличением числа высокочувствительных IgE-рецепторов на клетках Лангерганса, циркуляцией атопенспецифических IgE и наличием их в коже. Нарушение кожного барьера за счет экскориаций и сухости кожи способствует большему проникновению чужеродных антигенов и снижению резистентности к микрофлоре, вторичной кожной инфекции, что усугубляет воспалительный процесс в очагах атопического дерматита. Большинство исследователей не относят атопический дерматит к иммунодефицитным состояниям. Возможен сопутствующий вторичный иммунодефицит за счет интеркуррентных соматических и простудных заболеваний или неадекватно леченных и нераспознанных инфекций.

3. 2. Аутоиммунные заболевания

К аутоиммунным относятся заболевания, для которых характерно развитие иммунного ответа на антигены собственных тканей. В основе их развития лежат как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы. Для аутоиммунных заболеваний характерно наличие: в сыворотке крови антител к собственным тканям, циркулирующих тканевых антигенов, циркулирующих иммунных комплексов, сенсибилизированных Т-лимфоцитов к собственным тканям, в тканях — фиксированных иммунных комплексов при наличии признаков повреждения тканей. При этих заболеваниях выявляется способность аутоантител и аутореактивных клеток (Т-лимфоциты) повреждать клетки организма.

Аутоиммунные заболевания подразделяют на две группы:

— *органоспецифичные*, для которых характерно повреждение какого-либо органа (полиневрит, тиреоидит);

— *системные*, при них в крови циркулируют иммунные комплексы, которые оседают на эндотелий сосудов и вызывают активацию системы комплемента, развивается васкулит (ревматоидный артрит, системная красная волчанка).

Аутоиммунные заболевания чаще развиваются у людей с гормональным дисбалансом и у лиц с наличием аномальных локусов генов HLA, например, HLA-B27 — локуса маркеров системной красной волчанки.

Перечень наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний представлен в табл. 22.

Группа органоспецифических аутоиммунных заболеваний включает те виды аллергопатологии, при которых аутоантитела образуются чаще против забарьерных антигенов, они формируются на фоне отсутствующей врожденной толерантности и против одного или группы компонентов одного органа. При органонеспецифических вариантах аутоиммунный процесс развивается на фоне ранее существо-

вавшей иммунологической толерантности, а аутоантитела незабарьерные – они не изолированы от контакта с лимфоидными клетками. Типичным представителем этой группы является системная красная волчанка. В патогенезе смешанных форм аутоиммунных заболеваний присутствуют оба компонента.

Таблица 22

Аутоиммунные заболевания и близкие к ним патологические процессы [Зотиков Е. А., 1982]

Органы и системы	Нозологические формы
Болезни сердечно-сосудистой системы	— атеросклероз (аутоиммунные формы) — ревматизм — миокардит (аутоиммунный)
Системные васкулиты	— узелковый периартериит — геморрагический васкулит
Болезни легких	— ХНЗЛ аутоиммуниого генеза — сиидром Хаммена-Рича
Болезни оргаиов пищеварсния	— аутоиммунный гепатит — гастрит А — панкреатит (аутоиммунный вариант) —хроиический иеспецифический язвенный колит
Болезни почек	— хронический гломерулонефрит
Гематологические заболеваиия	— приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия — пароксизмальная холодовая гемоглобинурия — идиопатическая тромбоцитопения — аутоиммунный аграиулоцитоз — перициозиая анемия — аутоиммунный гемолитический синдром при хроническом миелолейкозе, миожественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема, СКВ
Болезии эндокриииой системы	— тиреоидит Хашимото — болезнь Аддисона (аутоиммунного генеза) — инсулиновый сахарный диабет 1 типа

Окончание табл. 22

Органы и системы	Нозологические формы
Болезни суставов	— ревматоидный артрит — болезнь Бехтерева
Болезни соединительной ткани	— СКВ — склеродермия — дерматомиозит — смешанные заболевания соединительной ткани
Болезни кожи	— пузырчатка — псориаз — иритативный дерматит — красная волчанка (кожная форма)
.Болезни нервиой системы	— рассеянный склероз — аллергический энцефалит — миастения
Заболевания органов глаз	— симпатическая офтальмия — увеит

Антитела при аутоиммунных заболеваниях формируются к антигенам клеточной поверхности (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гладких мышц, эпителия желез), к клеточным рецепторам и дифференецировочным антигенам (инсулиновым, тиреотропиновым, андрогеновым, Fc-фрагменту, печеночному мембранному антигену), к цитоплазматическим антигенам (рибосомной РНК, митохондриям, микросомам, центромере, цитоскелету), к ядерным антигенам (ДНК-нативный, ДНК, денатурированной гистамином, рибонуклеопротеинам), к стромальным внеклеточным антигенам (базальноїі мембране, волокнам, коллагену типа II, протеогликану, основному белку миелина), к иммуноглобулинам и их фрагментам (Fc-фрагменту, Fab2-фрагменту, денатурированному IgG), к различным растворимым антигенам (белку теплового шока hsp65, тиреоглобулину, гормонам щитовидной железы T_3 и T_4, миозину, фосфолипидам, протромбину, тромбопластину), к межвидовым антигенам, кардиолипину [Караулов А. В., 1999].

Признаки аутоиммунных процессов выявляются при злокачественных новообразованиях, первичных иммунодефицитах, ВИЧ-инфекции, при длительном применении некоторых иммунноактивных лекарственных средств, иногда при введении вакцин и сывороток.

Механизмы формирования аутоиммунных заболеваний требуют дальнейшего изучения, пока выдвинуты лишь гипотезы. Р. В. Петров (1988) рассматривает гипотезы: запрещенных клонов, забарьерных антигенов, перекрестно-реагирующих антигенов, дефицита Т-супрессоров, «ослепленных» лимфоцитов.

Глава 4

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

4.1. Общие вопросы

Понятие «иммунодефицит» включает состояния, при которых наблюдается отсутствие или снижение уровня одного или нескольких факторов иммунитета. При этом иммунодефицитное состояние (ИДС) может не иметь клинических проявлений. В настоящее время иммунологи выделяют 5 групп заболеваний, связанных непосредственно с патологией иммунной системы:

- болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы (первичные, вторичные, транзиторные иммунодефициты);
- болезни, обусловленные избыточным реагированием иммунной системы;
- болезни иммунных комплексов;
- инфекции иммунной системы,
- опухоли иммунной системы.

В медицинской литературе термин «иммунодефицит» не всегда применяют корректно. Так, выявленное транзиторное снижение той или иной популяции иммунокомпетентных клеток уже расценивается как иммунодефицит.

Возможны три варианта функционирования иммунной системы.

I. Нормальная функция:
- — практически здоровый человек;
- — большинство острых заболеваний.

II. Нормальная функция с измененной реакцией на определенные антигены, или формированием донозологических форм иммунной дисфункции (синдромы иммунологической недостаточности).

1. Повышенная реакция – аллергия (аллергический синдром иммунологической недостаточности)
2. Пониженная реакция:

а) инфекционный синдром иммунологической недостаточности;
б) синдром сопутствующих хронических заболеваний;
в) лимфопролиферативный синдром;
г) аутоиммунный синдром иммунологической недостаточности.

III. Иммунодефициты — стойкое нарушение компонентов или звеньев иммунной системы (нозологические формы болезней иммунной системы):

1. По генезу:
   — первичные (около 70 нозологий);
   — вторичные.
2) По характеру нарушений:
   — дефицит Т-звена иммунитета;
   — дефицит В-звена иммунитета;
   — дефицит в системе комплемента;
   — дефицит фагоцитов;
   — комбинированные иммунодефициты (патология компонентов или звеньев иммунной системы);
   — дефицит неспецифических факторов защиты.

В зависимости от происхождения ИДС разделяют на две большие группы:

1) первичные (врожденные) ИДС, ИДС-I — генетической природы, они составляют около 0,05% всех ИДС;

2) вторичные (приобретенные) ИДС.

ИДС-I — это врожденные дефекты иммунной системы, следствием которых является возникновение протозойных, бактериальных, грибковых и вирусных инфекций различной степени тяжести. Иммунная система может быть повреждена и вторично различными патологическими и лекарствами, что приводит к развитию вторичных иммунодефицитов.

В зависимости от характера антигена и типа нарушения иммунного реагирования на множество экзогенных и эндогенных антигенных воздействий формируется тот или иной иммунопатологический синдром — инфекционный, атопический, аутоиммунный, лимфопролиферативный или их сочетания.

До середины текущего столетия иммунология рассматривалась как наука теоретическая. С именем Р. Брутона (1957) связано клиническое направление иммунологии. Будучи педиатром, полковником медицинской службы, он лечил мальчика, страдающего постоянными гнойничковыми заболеваниями. Отчаявшись достичь успеха в терапии ребенка дорогостоящими в то время антибиотиками, Брутон послал кровь мальчика на биохимический анализ с целью определения фракций белков. При анализе не были обнаружены в крови гаммаглобулины и первоначально лаборант расценил это как дефект работы прибора, но отсутствие их при повторном анализе позволило Р. Брутону ввести понятие «агаммаглобулинемия» и доказать, что иммунная система не только защищает организм от болезней, но и сама имеет болезни. Более того, он решился ввести мальчику одномоментно сразу 20 мл концентрированного иммуноглобулина, после чего ребенок поправился, а когда гнойничковая инфекция возобновилась, введение иммуноглобулина повторяли, а наблюдение было опубликовано.

Функционирование иммунной системы у большинства людей находится в пределах физиологической нормы как в состоянии здоровья, так и при болезни, но иногда формируются дефекты ее функции еще внутриутробно (первичные) или уже после рождения (вторичные).

Следовательно, иммунодефицит — это обусловленные дефицитом компонентов или звеньев иммунной системы патологические состояния с нарушением иммунного надзора и/или ответа на чужеродный антиген.

Первичные иммунодефициты делятся в зависимости от вида поражения иммунокомпетентных структур на ряд групп (табл. 23).

Таблица 23

Первичные иммунодефициты

I. Варианты иммунной недостаточности

Недостаточность гуморального В-клеточного звена иммунитета;

Недостаточность Т-клеточного звена;

Дефицит функций фагоцитов: полинуклеаров и моноцитов-макрофагов;

Дефнцит факторов комплемента;

Комбинированиые иммунодефицитные состояния, включающие недостаточность нескольких звеньев иммунологической реактивности и стволовых клеток.

II. Уровень генетических блоков при формировании ИДС

Блок развития стволовой клетки;

Блок перехода стволовой клетки в Т-лимфоцит;

Блок перехода стволовой клетки в предшественник В-лимфоцитов;

Блок дифференцировки В-лимфоцитов: перехода клеток В-IgM+ в В-IgG+ клетки;

Блок дифференцировки В-лимфоцитов: перехода клеток В-IgG+ в В-IgA+ клетки;

Нарушение дифференцировки тимических Т-клеток в периферические клетки.

Первичные, или врожденные иммунодефициты обусловлены дефектами созревания и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. В защите человека от инфекций участвуют четыре основных компонента иммунной системы: опосредованный антителами, или В-клеточный иммунитет, Т-клеточный иммунитет, фагоцитоз и система комплемента. Хотя каждая из этих систем может действовать независимо, но обычно в процессе иммунного ответа происходит взаимодействие всех четырех компонентов иммунной системы. Иммунодефицит

может касаться каждого из этих компонентов иммунной системы.

Первичные ИДС разделяются на:

а) В-зависимые, когда нарушена функция В-лимфоцитов (50% ИДС I); при них нарушен гуморальный иммунный ответ, в силу чего повышена чувствительность к инфекциям, вызываемым внеклеточными паразитами;

б) Т-зависимые (30% ИДС I), которые могут быть следствием нарушения дифференцировки Т-лимфоцитов на субпопуляции; нарушения функций тимуса; комбинированные (10% ИДС I) с высокой смертностью; нарушения фагоцитарной системы (8% ИДС I) с повышенной чувствительностью к гноеродным микроорганизмам; нарушения системы комплемента (2% ИДС I), при них отмечаются аутоиммунные заболевания, рецидивы гнойных инфекций, повышена чувствительность к гоно- и менингококкам (рис. 33).

Первичные иммунодефициты встречаются во много раз чаще, чем их диагностируют. Среди диагностированных ИДС-I по данным литературы наиболее распространены (табл. 24) неклассифицируемые ИДС-I, изолированная недостаточность IgA и агаммаглобулинемия.

Таблица 24

Частота отдельных форм врожденных иммунодефицитов

ИДС-I	Частота, %
Неклассифицируемый иммунодефицит	15,5%
Изолированная недостаточность Ig A	14,1%
Агаммаглобулинемия	12,1%
Хроническая гранулематозная болезнь	10,7%
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	9,0%
Атаксия-телеаигиэктазия	7,2%
Транзиторная гипогаммаглобулинемия	6,6%
Синдром Вискотта—Олдрича	6,0%
синдром Ди-Джорджи	4,3%
Прочие	менее 3,0%



Рис. 33. Инфекции, ассоциированные с иммунодефицитами

Варианты первичного дефицита Т- и В-клеточного иммунитета и связанные с этим формы ИДС демонстрирует рис. 34. Разработана также классификация деления иммунодефицитов в зависимости от вида поражения иммунокомпетентных структур (табл. 25).

Таблица 25

Уровни первичных иммунодефицитов

А. Дефициты специфического звена

1. Дефициты антител и их компонентов

— селективный дефицит IgA и его субклассов
— дефицит IgM и IgA
— дефицит IgG и IgA
— агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)
— транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия
— кишечная лимфангиэктазия

2. Т-иммунодефициты

— синдром Ди-Джорджи
— хронический слизисто-кожный кандидоз
— тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД)
— синдром Незелофа
— синдром Луи-Бар
— синдром Вискотта—Олдрнча
— ретикулярная дисгенезия
— вариабельные иммунодефициты

В. Дефициты иеспецифического звена

1. Дефициты системы комплемента

— дефицит С1- компонента
— дефицит С2- компонента
— дефицит С4- компонента
— дефицит С3- компонента
— дефицит поздних компонентов комплемента
— дефицит ингибиторов комплемента

2. Дефициты фагоцитоза

— дефицит хемотаксиса (синдром «ленивых лейкоцитов»)
— дефицит киллинга
— синдром Чедиака—Хигаси
— синдром Джоба (Иова)
— наследственный хронический агранулоцитоз
— периодическая циклическая нейтропения.

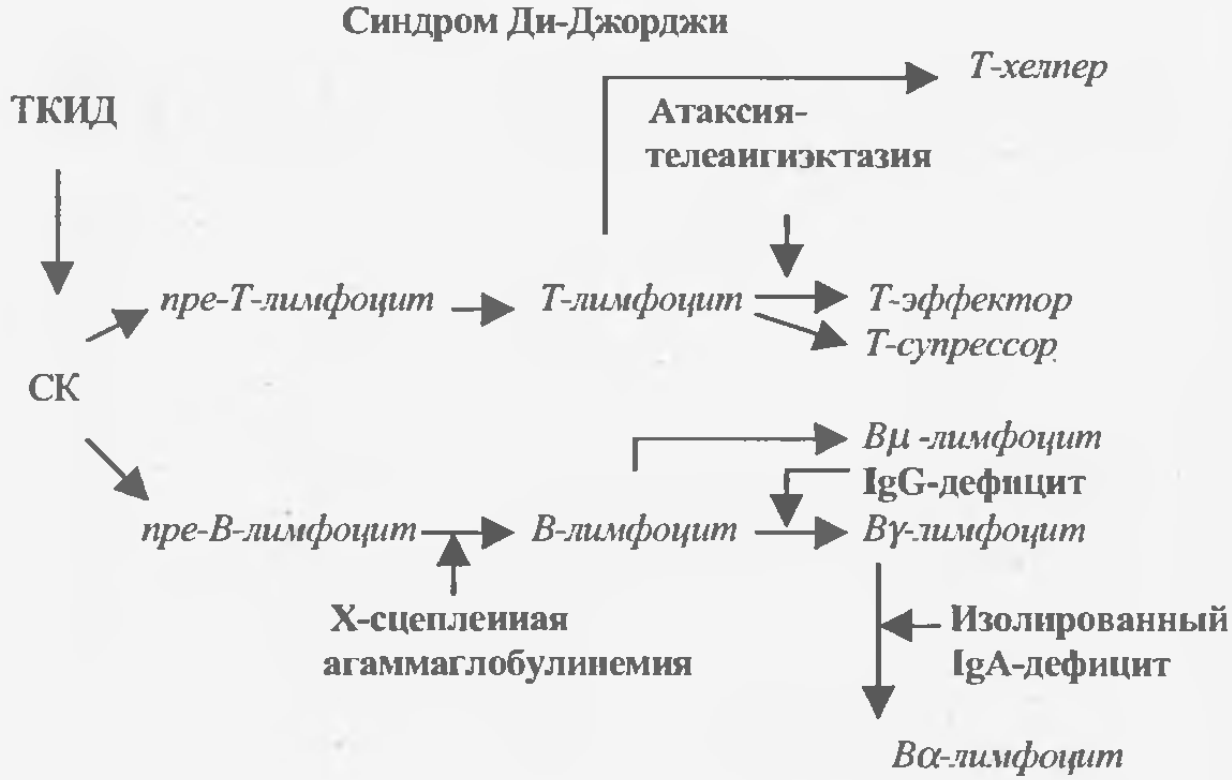


Рис. 34. Формирование первичной иммунологической недостаточности в связи с нарушениями дифференцировки Т-и В-лимфоцитов

Таким образом, в результате утраты тех или иных компонентов, необходимых для нормального иммунного ответа, развиваются определенные симптомокомплексы болезней иммунной системы. Р.Хонг (1994) выделяет клеточные линии и продукты генов, имеющих особое значение в иммунном ответе и заболевания, с ними связанные (табл. 26).

Таблица 26

Последствия нарушений генетического контроля иммунного ответа

Продукты генов	Заболевания
Детерминированные аутосомными генами	
Молекулы поверхности, опосредующие межклеточные взанмодействия	
— CD3	ТКИД
— CD4	ТКИД

Продолжение табл. 26

Продукты генов	Заболевания
— серия LAF/Mac	Синдром Вискотта—Олдрича Замедленное отторжение пуповины
— gpL-115	Синдром Вискотта—Олдрича
	Другие
— HLA	Синдром «голых» лимфоцитов
Эффекторные молекулы клеточной поверхности	
— Т-клеточный рецептор	Вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит
— В-клеточный рецептор	
— Продукт, контролируемый теми же генами Ig	Избирательный дефицит Ig
Рецепторы для цитокинов	
Рецепторы для гормоиов	
Специфические белки и ферменты	
— Аденозиндезаминаза (ADA)	ADA(-) ТКИД
— Дефицит пуриннуклеозид фосфорилазы (ПНФ)	ПНФ-завнсимый Т-клеточный дефект
— Цитокины	Вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит (? ИЛ-2)
— Комплемент	Избирательный дефицит по компонентам
— Транскобаламин	Агаммаглобулинемия
— Гормоны тимуса	Энтеропатический акродерматит
Детерминированные генами Х-хромосомы	
— Конкретные продукты неизвестны	ТКИД, Синдром Вискотта—Олдрича, хронический лимфогранулематоз, агаммаглобулинемия
	Сцепленный с Х-хромосомой лимфопролиферативный синдром (синдром Дункана)
— Стволовая клетка	ТКИД
— Эпителиальная клетка тимуса	ТКИД
— Т-хелпер	ТКИД

Окончание табл. 26

Продукты генов	Заболевания
— В-клетка	Агаммаглобулинемия
— NK-клетка	Болезнь Чедиака—Хигаши

Л. Йегер (1986) этиологически классифицирует иммунодефициты на 6 групп (табл. 27).

Таблица 27

Классификация ИДС Л. Йегера (1986)

1. *Заболевания иммунной системы*
   - А. Дефекты В-звена иммунной системы: плазмоцитоз и болезнь Вальденстрема, хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы.
   - Б. Дефект Т-звена иммунной системы: саркоидоз, лимфогранулематоз.
2. *Генерализованные нарушения костного мозга: миелоз, миелофиброз.*
3. *Инфекционные заболевания.*
   - А. Острые инфекции: корь и другие инфекционные болезни.
   - Б. Хронические инфекции: лепра, кандидоз, туберкулез и др.
4. Нарушения обмена веществ и интоксикации: синдром дефицита антител в результате потери белка (истощение, ожог, уремия).
5. Экзогенные воздействия (иммуносупрессивные препараты): цитостатики, облучение, антилимфоцитарная сыворотка, кортикостероидные гормоны.
6. Иммунодефициты при старении.

В классификации Л. Йегера многие этиологические факторы не нашли отражения и, в первую очередь, в группе инфекционных заболеваний должна стоять ВИЧ-инфекция. В классификации часто теряется временная последовательность, так кандидоз, как правило, развивается на фоне иммунных нарушений, является следствием, а не причиной иммунодефицита. Нельзя корь отнести к болезням иммунной системы, для кори, как и вообще для острых инфекций, не характерно развитие иммунодефицита, в худшем варианте течения этих болезней можно говорить о транзиторной дисфункции иммунной системы.

По данным ВОЗ, существует более 70 первичных иммунодефицитных состояний. Пока трудно дать полную характеристику распространенности первичных иммунодефицитов в различных регионах мира. В Европе отношение числа зарегистрированных больных первичными иммунодефицитами (ПИД) к населению в среднем составляет 1:96 000, а в отдельных западноевропейских странах этот коэффициент равен 1:38 000 (Великобритания), 1:25 000 (Нидерланды), 1:12 500 (Швейцария) и даже 1:10 000 (Швеция). В России диагноз первичного иммунодефицита подтвержден только у нескольких сотен человек, т. е. правильный диагноз в нашей стране ставится только у 1–2 из 1000 больных. В целом по России по расчетным данным насчитывается около 15 000 больных, но регистрация (т. е. выявляемость) достигает лишь несколько процентов от ожидаемого числа больных.

4.2. Дефициты В-звена иммунной системы

В-иммунодефициты связаны с дефектами функции В-клеток (рис. 35) и характеризуются врожденным или приобретенным снижением синтеза иммуноглобулинов и связанной с этим повышенной инфекционной заболеваемостью, особенно бактериальной, вирусной, грибковой этиологии. В структуре органов поражения на первом месте стоит респираторный тракт (рис. 36). Недостаточность В-системы может быть связана со следующими факторами: дефицитом IgGI, IgGI, IgG3 или IgG2; селективным дефектом по синтезу антител к H. influenzae типа b и к другим капсульным микроорганизмам; дефектом синтеза IgG-антител к Br. catarrhalis; дефектом синтеза антител к Ureaplasma urealyticum и другим микоплазмам; снижение опсонизирующей активности антител против капсульных полисахаридов бактерий [Пинегин Б. В. и соавт., 1999].



Рис. 35. Дефекты продукции антител в динамике созревания В-лимфоцитов. СК – стволовая клетка.



Рис. 36. Локализация патологии у больных с первичным дефицитом синтеза антител

Таблица 28

Дефицит синтеза антител

Наименование	Сывороточные иммуноглобулины	Циркулирующие В-клетки	Предполагаемый патогенез	Наследование	Ассоциированные признаки
1. Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Снижены все изотипы	Резко снижены	Мутация в гене btk	Х-сцепленное	Агаммаглобулинемия
2. Гипер IgM синдром					
а) Х-сцепленная форма	IgM и IgD повышены или нормальны, все остальные изотипы снижены	Присутствуют IgM и IgD-несущие клетки, остальных нет	Мутация в гене лиганда CD40	Х-сцепленное	Нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, оппортунистические инфекции
б) другие	-«-	-«-	Неизвестный дефект переключения изотипов	Аутосомно-рецессивное, неизвестно	-«-
3. Делеции генов тяжелых цепей иммуноглобулинов	Отсутствуют IgG_1 или IgG_2, IgG_4 и, в некоторых случаях, IgE и IgA2	Нормальные	Делеция хромосомы 14q32	Аутосомно-рецессивное	-«-
4. Дефицит мутации к -цепей	Ig (к) снижены, ответ антител — нормальный или снижен	Нормальное или снижены к - несущие клетки	Точечные мутации хромосомы 2q11 у некоторых больных	Аутосомно-рецессивное	-«-

5. Селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA	Снижены один или больше изотипов IgG	Нормальные или незрелые	Дефекты дифференцировки изотипов	Неизвестно	-«-
6. Дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов	Нормальные	Нормальные	Неизвестен	Неизвестно	-«-

Наиболее распространенные дефициты синтеза антител представлены в табл. 28.

При первичном дефекте синтеза антител нет грубой патологии системы иммунитета, не совместимой с жизнью, поэтому, как правило, заболевание диагностируется не в первый год жизни, в отличие от более тяжело протекающих и рано выявляемых Т-иммунодефицитов первичные дефициты синтеза антител клинически выявляются в более позднем возрасте, лишь у половины страдающих их диагностируют в возрасте до 20 лет (рис.

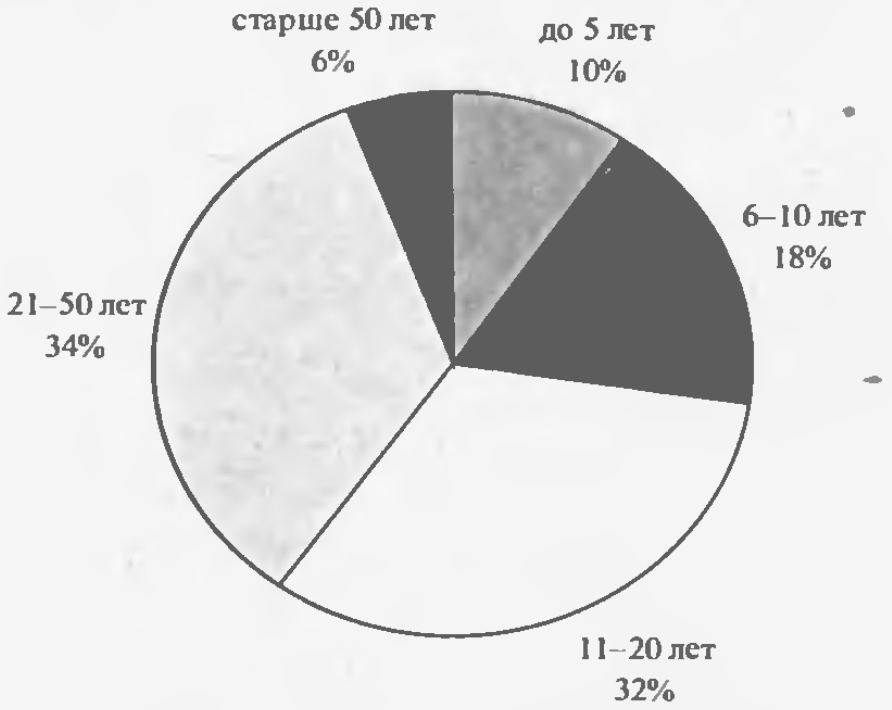


Рис. 37. Возраст больных в момент диагностики первичного дефицита синтеза антител

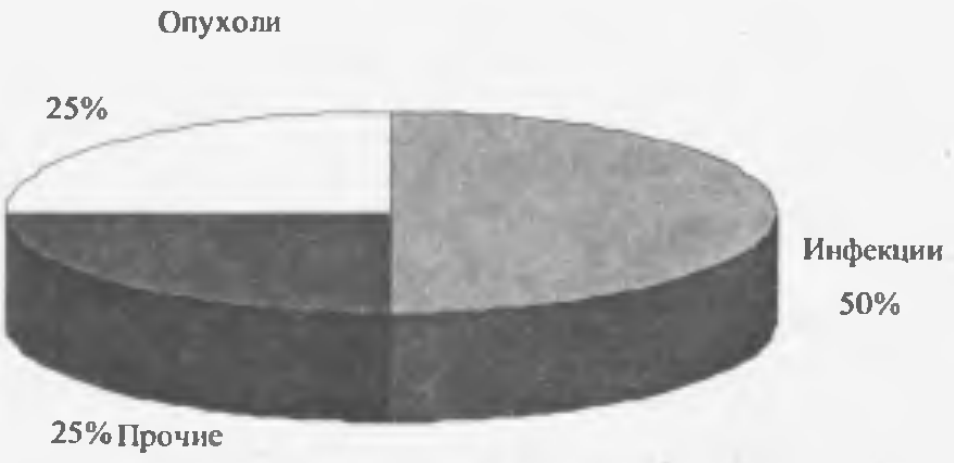


Рис. 38. Причины смерти больных с дефицитом синтеза антител

37). Умирают больные в половине случаев от инфекций, в 25% — от опухолей и в 25% — от прочих причин (рис. 38).

Дефицит антител может быть связан со снижением или, что наблюдается редко, полным отсутствием иммуноглобулинов. Встречаются также дефициты антител, обусловленные снижением или полным отсутствием иммуноглобулинов определенной специфичности на какое-либо антигенное воздействие, например, иммунизацию, причем они могут наблюдаться у людей с нормальной или повышенной концентрацией иммуноглобулинов.

К наиболее характерным и чаще встречающимся дефектам В-клеточного иммунитета относятся:

а) селективный дефицит IgA и его субклассов,

б) дефицит синтеза антител, дефицит IgM и IgA,

в) агаммаглобулинемия (пангипоиммуноглобулинемия, болезнь Брутона).

К дефицитам антител относятся также варианты, характеризующиеся снижением или отсутствием различных компонентов иммуноглобулинов, например, секреторного компонента. Возможны как селективные дефициты определенного класса, субклассов или компонентов иммуноглобулинов, так и различные комбинации дефицита антител. К селективным дефицитам антител относятся:

а) дефицит IgM;

б) дефицит IgG;

в) дефицит IgA или дефицит субклассов IgA (IgA_1, IgA_2);

г) дефицит секреторного компонента IgA;

д) дефицит синтеза антител против определенных антигенов (синдром отсутствия антител, синдром недостаточности антителообразования в одном или нескольких классах или субклассах);

е) дефицит каппа-цепей.

К сочетанным дефицитам антител относятся:

а) дефицит IgG и IgA;

б) дефицит IgM и IgG;

в) дефицит IgM и IgA;

г) дефицит IgG и IgA при гиперпродукции IgM;

д) дефицит специфических антител, относящихся к IgG и IgA при гиперпродукции специфических антител класса M;

е) дефицит специфических антител всех классов (синдром отсутствия антител);

ж) гипоиммуноглобулинемия — снижение концентрации иммуноглобулинов основных трех классов вплоть до их отсутствия (агаммаглобулинемия), в том числе пангипоиммуноглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой, в сочетании с недостаточностью гормона роста, пангипоиммуноглобулинемия (агаммаглобулинемия), сцепленная с Х-хромосомой и пангипоиммуноглобулинемия аутосомно-рецессивная спорадическая;

з) транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия.

К дефицитам антител относятся чаще всего дефициты IgM и IgG или их субклассов, они проявляются у детей уже в раннем возрасте снижением резистентности к бактериальной и вирусной инфекции, характеризуются гнойной инфекцией, нередко гнойным менингитом, протекают под видом септицемии тяжело с высокой летальностью.

Селективный дефицит IgA обычно проявляется:

а) частыми респираторными инфекциями, гнойными бактериальными процессами на коже, слизистых оболочках рта, глаз,

б) атопическим синдромом в виде астматического бронхита, бронхиальной астмы, диффузного нейродермита, пищевой аллергии,

в) смешанной формой гнойно-бактериальной, вирусной, грибковой инфекции на фоне поливалентной аллергии.

Агаммаглобулинемия характеризуется недостаточностью синтеза всех трех классов иммуноглобулинов вплоть до полного их отсутствия. Клиника появляется в возрасте 3–6 мес

и характеризуется частыми рецидивирующими респираторными инфекциями, бронхитами, синуситами, хроническими заболеваниями легких с исходом в бронхоэктатическую болезнь, фиброз легких и легочное сердце. Среди страдающих этим иммунодефицитом повышена частота кожных болезней в виде экземы, дерматомиозита. Часто наблюдаются менингиты, вирусные энцефалиты.

Селективный дефицит IgM может быть наследуемым и вторичным. Встречается в 4 раза чаще у мальчиков, чем у девочек. Иногда сочетается со снижением количества и функции лимфоцитов CD4+ фенотипа. Из-за снижения резистентности организма к бактериальным и вирусным патогенам клинически проявляется повторными инфекционными заболеваниями с бурным молниеносным течением. У $^1/_3$ больных инфекционные болезни протекают в виде септицемии, у 20% развивается гнойный менингит. Со временем у больных развивается лимфаденопатия, болезнь Крона, интестинальная липодистрофия (болезнь Циппла).

У детей старше 1 года жизни и взрослых состояние расценивается как IgM-иммунодефицит при концентрации их в крови менее 0,5 г/л. Но возможны варианты ложного увеличения концентрации IgM за счет фрагментированности пентамерной молекулы на мономеры.

В качестве заместительной терапии у больных может применяться плазма иммунных доноров, иммуноглобулины, полученные при первичной иммунизации. Причем очищенные препараты IgM обладают не только заместительным, но и стимулирующим эффектом.

Селективный дефицит IgG или субклассов G4, G2, G3, G1 может быть и наследственным, и вторичным, приобретенным. Первичные дефициты IgG чаще проявляются в возрасте 6 мес. Но в случаях развития гастроэнтеропатии, при введении гемодеза, при использовании плазмофереза, гемосорбции, т. е., в ситуациях, когда происходит потеря IgG, дефицит может проявиться раньше. Дефицит IgG нередко сопровождается дефицитом Т-клеток за счет CD8+-лимфоцитов, что определяет частые наслоения аллергических и

аутоаллергических заболеваний. Сам дефицит антител ведет к формированию иммунокомплексной патологии с важным клиническим проявлением — поражением капиллярной сети в виде телеангиэктазий. Поражение капилляров раньше всего проявляется на верхнем веке. В запущенных случаях сосудистая сеть на верхнем веке пальпируется в виде нитевидных тяжей.

Ввиду волнообразных колебаний концентрации иммуноглобулинов при иммунокомплексной патологии однократное исследование может выявить как дефицит IgG или пангипоиммуноглобулинемию, так и нормальное или повышенное содержание IgG. Поэтому при оценке концентрации иммуноглобулинов необходимо учитывать фазу болезни, активность ее клинических проявлений, проводить повторное определение иммуноглобулинов.

Клинически дефицит IgG проявляется преимущественно бактериальными инфекциями, вызванными чаще грамположительными кокками. Обычно поражаются органы и системы, подверженные контакту с внешней средой. Весьма характерны бронхиты, сопровождаемые выделением гнойной мокроты, повторные пневмонии, формирование бронхоэктазов, часты синуситы, отиты. Как и для большинства В-клеточных иммунодефицитов, особенно характерно формирование бронхоэктатической болезни.

В терапии весьма эффективно введение нормального донорского иммуноглобулина в вену или мышцу, нативной или свежезамороженной плазмы, повышающих уровень IgG до 3,5 г/л. Для этого вводится доза насыщения в течение нескольких дней из расчета 10–30 мл плазмы на 1 кг массы тела или 1–3 мл/кг нормального человеческого иммуноглобулина, а в дальнейшем еженедельно или раз в 2–3 нед вводят половинную или четвертую часть дозы насыщения. Эффективность терапии оценивается по улучшению самочувствия, исчезновению или уменьшению проявлений инфекционного синдрома, в том числе уменьшению интоксикации, снижению температуры тела и уменьшению воспалительных проявлений. Наличие побочных реакций в виде кратковременных головных болей,

ломоты в теле не является противопоказанием к продолжению лечения. В ходе терапии регулярно проводится контроль концентрации IgG.

Селективный дефицит IgA и его субклассов обычно проявляется:

а) частыми респираторными инфекциями, гнойными бактериальными процессами на коже, слизистых оболочках рта, глаз;

б) атопическим синдромом в виде астматического бронхита, бронхиальной астмы, диффузного нейродермита, пищевой аллергии;

в) смешанной формой гнойно-бактериальной, вирусной, грибковой инфекции на фоне поливалентной аллергии.

Транзиторный дефицит IgA или его субклассов нередко наблюдается у детей раннего возраста. У новорожденных следовые количества IgA — обычное явление, но полное отсутствие говорит или о незрелости иммунной системы, или о наличии селективного иммунодефицита. Если IgA не определяется в сыворотке крови у ребенка старше 9–10 мес, селективный дефицит не вызывает сомнений. Если к 1–2 годам жизни ребенка концентрация IgA не превышает 0,5 г/л, состояние можно расценивать как проявление иммунодефицита. У новорожденного концентрация IgA выше 0,1 г/л обычно сопровождает бактериальную инфекцию слизистых оболочек.

Клинически транзиторный дефицит IgA проявляется обычно с прекращением вскармливания грудным молоком и характеризуется:

а) частыми респираторными инфекциями, гнойными бактериальными процессами на коже, коньюнктиве и полости рта, фебрильными судорогами, целиакией,

б) атопией в виде астматического бронхита, бронхиальной астмы, диффузного нейродермита и пищевой аллергии,

в) смешанной формой с гнойно-бактериальными, вирусными, грибковыми инфекциями на фоне поливалентной

аллергии, часто встречаются дисбактериоз, нередко диффузные болезни соединительной ткани.

Селективный дефицит IgA и его субклассов у детей старше 2 лет и у взрослых может носить как транзиторный (IgA не отсутствует, а отмечается периодическое снижение его концентрации), так и стойкий характер. В последнем варианте IgA чаще снижен, реже отсутствует. Варианты клинических проявлений те же, но с увеличением продолжительности дефицита нарастает полиморфизм симптоматики.

Дефицит IgA может быть вторичным: после инфекций, в результате интоксикации, простагландинопосредованной супрессии, стволовой ваготомии, гастроэнтеростомии.

Селективный дефицит IgA, или его субклассов, возможен как лабораторная находка. Несмотря на полное отсутствие IgA нет клинических проявлений дефицита, тогда как в других случаях снижение концентрации манифестируется заболеванием. Это можно объяснить тем, что секреторный компонент при полном дефиците IgA защищает IgM от разрушающего действия ферментов. Такой механизм перекрывает дефицит IgA, но, вероятно, ведет к большей частоте диффузных болезней соединительной ткани. Опасно таким людям вводить парентерально препараты иммуноглобулинов, содержащих IgA, так как при его полном отсутствии возможен синтез анти-IgA-антител. В этих случаях повторное введение иммуноглобулинов может обусловить реакцию вплоть до анафилактического шока. При сочетании же дефицита IgA с дефицитом IgG синтез анти-антител маловероятен и введение иммуноглобулинов хорошо переносится больными.

Селективный дефицит IgA может быть замещен грудным женским молоком, парным коровьим молоком в смеси с нормальным человеческим иммуноглобулином для внутримышечного введения, который может добавляться в молоко. Разрушение иммуноглобулинов ферментами идет не так быстро и они успевают подействовать в желудочно-кишечном тракте.

При гнойных поражениях кожи, фурункулезе эффективны препараты, содержащие антитела и комплемент, назначенные

местно. Эффективность усиливает прием сухих дрожжей, натрия нуклеината.

Дефицит секреторного компонента IgA. Секреторный компонент представляет собой белок, вырабатываемый эпителиальными клетками в разных участках организма. Он играет важную роль в транспорте IgA и IgM из места их синтеза, а также в защите этого класса антител от действия ферментов и прежде всего защищает сывороточный IgA. Играет важную роль в создании местного иммунитета, защите слизистых оболочек. Недостаточность его клинически проявляется в виде хронической диареи, частых повторных респираторных инфекций и, вероятно, синдрома внезапной смерти.

У этих больных обнаруживается в пределах нормы сывороточный IgA и недостаточность секреторного IgA.

Дефицит синтеза аитител определенной специфичности в одном классе или субклассе иммуноглобулинов — один из наиболее часто встречаемых. Возникновение его может быть как генетически обусловленным у лиц, низкореагирующих на конкретный антиген, так и вторичным. Серологически у данной категории людей отмечается отсутствие антител или снижение титра антител к определенному агенту. В зависимости от возбудителя, состояния неспецифической резистентности организма и класса иммуноглобулинов, в котором зарегистрирован соответствующий дефицит антител, характер иммунодефицита может быть компенсированным или декомпенсированным. Локализация поражений соответствует характеру возбудителя и класса иммуноглобулинов.

Лечение сводится, в зависимости от патогенетических причин дефицита антител, к заместительной или корригирующей терапии с использованием препаратов иммуноглобулинов, предпочтительно специфических или иммуномодуляторов.

Дефицит IgG и IgA. Клинически этот иммунодефицит проявляется комбинацией признаков, характерных для селективных дефицитов антител в классах G и A, но патологический процесс имеет обычно более высокий уровень поражений и более глубокий характер изменений. В то же время при данном варианте дефицита антител имеется меньшая вероят-

ность побочных реакций на введение иммуноглобулинов в связи со сниженным синтезом анти-иммуноглобулинов. Проведение стимулирующей терапии нередко способствует переходу иммунологической недостаточности в другой вариант, сопровождающийся гиперпродукцией IgM. Он развивается по различным типам наследования: Х-сцепленному, аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному. Вероятно, наблюдается и вторичный характер дефицита при длительных хронических бактериальных инфекциях.

Иммунодефицит IgG и IgA клинически чаще проявляется на 6–8-м месяцах жизни, особенно во время отнятия от груди. Чаще всего развиваются бактериальные инфекции кожи, коньюнктивы, слизистых оболочек ЛОР-органов, бронхов, кишечника, мочеполовой системы. Характерно развитие лимфопролиферативного синдрома, который может проявляться лимфоцитозом, лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом, лимфаденитами, реже нагноением лимфоузлов, злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. Возможны нейтропения, апластическая анемия.

Лечение при неэффективности иммунокоррекции и в целях снижения гиперпродукции IgM, уменьшения других проявлений иммунопролиферативного синдрома целесообразно проводить в виде периодических внутривенных введений больших доз нормального иммуноглобулина, содержащего преимущественно IgG.

Прогноз неблагоприятен ввиду постоянной опасности возникновения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. А трансформация данного вида иммунодефицита в пангипоиммуноглобулинемию на фоне поддерживающей терапии позволяет существенно улучшить состояние больного и прогноз. В этих случаях регулярно проводимая заместительная терапия позволяет продлить жизнь больного до возраста 40–50 лет и более. Сохраняющаяся гиперпродукция IgM способствует тому, что если дети не погибают от инфекции, то в возрасте 2–4 лет присоединяются злокачественные лимфопролиферативные заболевания.

Встречается **дефицит IgM и IgG** с нормальной или повышенной концентрацией IgA. Этот иммунодефицит мало изучен, по предварительным данным, складывается впечатление, что он связан с иммунокомплексным механизмом. При динамическом обследовании выявляется волнообразное колебание концентрации IgG и IgM при сниженных или повышенных концентрациях IgA, так как последние реже формируют иммунные комплексы. Повышение концентрации IgA является, вероятно, защитным фактором, формирующимся вследствие частых инфекций слизистых оболочек или пищевой аллергии. Дефицит ведет к отложению иммунных комплексов в сосудах малого калибра, что приводит к развитию васкулита в шоковых органах и в поверхностных сосудах кожи и проявляется телеангиэктазиями. Возможно развитие не только местных органных воспалительных процессов, но и очагов некрозов.

Иммунозаместительные и иммунокорригирующие мероприятия при этом виде иммунодефицита мало чем отличаются от мероприятий при селективных дефицитах IgM и IgG. Целесообразно назначение лекарственных средств, укрепляющих клеточные мембраны и стенки сосудов, особенно в зимне-весеннее время.

Дефицит IgM и IgA встречается у недоношенных новорожденных с неразвитой иммунной системой и носит кратковременный характер. Он проявляется полным отсутствием антител данной специфичности, так как собственные антитела к рождению не выработаны, а передающиеся от матери в основном относятся к классу IgG. Такой иммунодефицит может быть и у ребенка, родившегося в срок, но с «запоздалым стартом иммунной системы». Назначение донорских IgG может отвести старт иммунной системы на более отдаленный срок, а проведение гемосорбции, введение гемодеза могут снижать и уровень IgG вплоть до развития пангипоиммуноглобулинемии. Главным фактором защиты детей этой категории являются молозиво и грудное женское молоко.

В клинике наблюдается вариант **дефицита специфических IgG- и IgA-** антител к определенным этиологическим агентам, при гиперпродукции IgM или при нормальной концентрации IgM-антител. Этот вид иммунодефицита встречается довольно часто, особенно при заболеваниях со склонностью к хронизации, например, при бруцеллезе. Дефицит IgG и IgA при повышенной концентрации IgM (выше 0,2 г/л у новорожденных) говорит о наличии внутриутробной инфекции. У взрослых снижение титра антител на определенные антигены существенно не сказывается на общей концентрации иммуноглобулинов различных классов. Механизм возникновения иммунодефицита может быть различным.

Клиника данного иммунодефицита зависит от уровня и характера дефицита иммуноглобулинов. При наличии гиперпродукции IgM развивается лимфопролиферативный синдром в виде лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, лимфоцитоза. Лечение направлено на иммунокоррекцию.

Недостаточность каппа-цепей — форма гуморального иммунодефицита, связанная с нарушением соотношения иммуноглобулинов с каппа- и ламбда-цепями. Клинически обычно проявляется лимфаденопатией, гнойными кожными инфекциями, гепатоспленомегалией. Механизм развития иммунодефицита не ясен, поэтому неизвестны пути коррекции. Проводится только заместительная терапия.

Пангипоиммуноглобулинемия (агаммаглобулинемия) характеризуется недостаточностью синтеза всех трех классов иммуноглобулинов вплоть до полного их отсутствия. Клиника появляется в возрасте 3–6 мес и характеризуется частыми рецидивирующими респираторными инфекциями, бронхитами, синуситами, хроническими заболеваниями легких с исходом в бронхоэктатическую болезнь, фиброз легких и легочное сердце. Среди страдающих этим иммунодефицитом повышена частота кожных болезней в виде экземы, дерматомиозита. Часто наблюдаются менингиты, вирусные энцефалиты.

Различают три варианта врожденной агаммаглобулинемии: сцепленная с Х-хромосомой (болезнь Брутона), сцепленная с Х-хромосомой и недостаточностью гормона роста, аутосомно-рецессивная спорадическая.

В первые 3 мес жизни ребенка высокий уровень материнских IgG затрудняет диагностику пангипоиммуноглобулинемии. Поэтому в раннем возрасте обращают внимание на концентрацию IgM и IgA, что говорит об уровне их синтеза в организме ребенка. Длительное отсутствие IgM и IgA позволяет заподозрить пангипоиммуноглобулинемию. У больных детей на фоне сниженного уровня или полного отсутствия этих классов иммуноглобулинов выявляются различные клинические проявления В-иммунодефицита. В возрасте 3–6 мес жизни ребенка наблюдается физиологическое снижение концентрации IgG, даже до 3–4 г/л. Поэтому у детей раннего возраста снижение концентрации IgG ниже второго порога — 4 г/л рассматривается как признак дефицита IgG только при наличии клинических проявлений В-иммунодефицита.

Болезнь Брутона характеризуется низкой концентрацией IgG, фактическим отсутствием IgM и IgA. Заболевание сцеплено с полом: женщина-кондуктор имеет одну дефектную Х-хромосому и одну нормальную. Риск рождения больных мальчиков равен 50%. Заболевание проявляется с потерей материнских антител. Быстрее манифестирует дефицит, если ребенок не вскармливается грудным молоком.

Пангипоиммуноглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой и недостаточностью гормона роста — крайне редкая патология, наблюдается только у мальчиков и сочетается с гипофизарным нанизмом.

При пангипоиммуноглобулинемии аутосомно-рецессивной спорадической в семейном анамнезе чаще отсутствуют указания на аналогичные заболевания у родственников. Встречается у детей обоего пола, среди родственников повышена частота аутоиммунных заболеваний. Клинически может проявляться достаточно поздно после провоцирующих факторов (инфекции, интоксикации).

В лечении пангипоиммуноглобулинемии предпочтительнее внутримышечное введение нормального человеческого донорского иммуноглобулина в дозе 1–2 мг/кг, затем в половинной или четвертной дозе каждые 1–4 нед в зависимости от уровня концентрации IgG, но не ниже 3,5 г/л. Возможно внутривенное применение нормального человеческого иммуноглобулина. При острых инфекционных заболеваниях при наличии одновременно дефицита комплемента показано введение плазмы в дозе 20–25 мл/кг.

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия. Низкое количество IgG в 4–6-месячном возрасте и IgA в возрасте до 9 мес может быть вполне физиологическим явлением. О гипогаммаглобулинемии, выходящей за физиологический уровень, говорит возникновение частых инфекций, плохо поддающихся антибактериальной терапии. Указанный дефицит может затягиваться до 1,5–3 лет. Лечение сводится к иммунокоррекции и только в крайних случаях — к заместительной терапии иммуноглобулинами, так как широкое применение их может еще больше затормозить и так запоздалый «старт иммунной системы».

Кишечная лимфаигиэктазия. Заболевание развивается вследствие нарушения лимфообращения. При этом из-за расширения лимфатических сосудов в кишечнике может происходить разрыв лимфатических сосудов с потерей лимфоцитов в просвет кишечника. Встречаются врожденные формы заболевания, возникновение которых обусловлено генетическими факторами, и приобретенные, вторичные формы, развивающиеся при заболеваниях, сопровождающихся постоянно повышенным давлением в сосудах кишечника (слипчивый перикардит, забрюшинный фиброз, болезнь Крона). Разрыв лимфатических сосудов провоцируется такими факторами, как острый гастроэнтерит, переедание, беременность. Клинически болезнь проявляется повышенной инфекционной заболеваемостью, лимфопенией, гипопротеинемией. У детей отмечается задержка физического развития, могут возникать несимметрические отеки. Для

уточнения диагноза проводят исследование биоптата слизистой оболочки толстой кишки, при этом обнаруживают расширение лимфатических сосудов кишечника. Лимфангиография выявляет тот же дефект.

Основным методом лечения является диетотерапия: следует уменьшить потребление жиров, ибо их уменьшение снижает приток лимфы в кишечник, чем уменьшает вероятность повреждения сосудов. Хирургическое лечение не показано, так как поражение обычно носит распространенный характер.

Болезнь Вальденстрема (синонимы — макроглобулинемия Вальденстрема, макроглобулинемический ретикулез, макроглобулинемический ретикулолимфоматоз) относится к группе системных заболеваний органов кроветворения с неопластической пролиферацией лимфоидных элементов иммунной системы костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов. Иммунологически характеризуется гиперпродукцией IgM. Обычно уровень синтезируемых антител не превышает потребности в них, если их образуется больше, развиваются патологические процессы в виде аллергических реакций, болезней иммунных комплексов.

Клинически болезнь Вальденстрема имеет некоторые общие черты с множественной миеломой, хотя и существенно от нее отличается (табл. 29). Клиника болезни характеризуется признаками системной гиперплазии лимфоидной ткани и патологией, обусловленной гиперпродукцией циркулирующих в крови IgM (макроглобулинемия). Наиболее характерны кровоточивость из носа, десен, кровоизлияния в кожу, ослабление зрения. Больных беспокоит головная боль, общая слабость, недомогание. Умеренно увеличены подкожные лимфоузлы, выявляется гепатолиенальный синдром. Увеличение грубодисперсного белка (класса IgM) обусловливает повышенную вязкость крови, замедление скорости кровотока с развитием стазов в мелких сосудах, тромбообразования и разрывов сосудов. Наиболее характерна локализация в сосудах глазного дна, ЦНС, кожи.

Эти изменения клинически проявляются поражением сосудов в виде ретинопатии, церебропатии, геморрагического синдрома.

Таблица 29

Клинические проявления макроглобулинемии

Клиника	Болезнь Вальденстрема	Множественная миелома
Изменения остроты зрения	+++	+
Изменения глазного дна	+++	+
Кровоизлияния в слизистые оболочки	+++	+
Гепатомегалия	+++	+
Анемия	++	+++
Нейтропения	+	+
Тромбоцитопения	+	+
Почечная недостаточность		++
Гиперкальциемия		++
Повторяющаяся инфекция		++
Боли в костях		+++
Остеопороз с переломами костей		+++

По характеру течения выделяют прогрессирующую, медленно прогрессирующую и бессимптомную формы болезни [McCallister B. D. et al., 1967].

При анализе крови более характерно повышение СОЭ до 50-70 мм/час, нежели изменения в формуле крови, хотя умеренный лимфомоноцитоз обнаруживается часто. Более характерны изменения в пунктате костного мозга — удельный вес клеток лимфоидного ряда достигает 40–70%.

Таблица 30

Клинические признакн, характеризующие нарушения в различных звеньях иммунной системы при первичных иммунодефицитах у детей [Резник И. Б., 1999]

Идентификационный признак	Клеточный иммунитет	Гуморальный иммунитет	Комбинированная иммунологическая недостаточность	Фагоцитарно-мононуклеарная система	Система комплемента
Возраст проявления	Врожденные формы с 1-х месяцев жизни	Не ранее 4-го месяца жизни	Врожденные формы с 1-го месяца жизни	Врожденные формы на 1-м году жизни	Врожденный формы на 1-м году жизни
Сцепленность с полом	Только при отдельных врожденных формах	Только при некоторых врожденных формах	Только врожденные формы	Отдельные врожденные формы	Только при врожденных формах
Инфекционные поражения кожи и п/ж клетчатки	Кандидоз, герпетические и другие вирусные сыпи, паразитарные инвазии	Пиодермия, фурункулез, абцессы	Пиодермии, фурункулез, кандидоз, герпетические и другие вирусные сыпи, паразитарные инвазии	Фурункулез, абцессы, флегмоны	Эритродермия, пиодермия фурункулез, абцессы
Инфекционные поражения коньюнктивы	Вирусный, язвенный коньюнктивит	Гнойный, вирусный коньюнктивит	Вирусно-бактериальные коньюнктивиты, язвы коньюнктивы	Гнойный коньюнктивит	Не типичны
Инфекционные поражения среднего уха	Не типичны	Гнойный отит, мастоидит	Гнойный отит, мастоидит	Гнойный отит	Гнойный средний отит, мастоидит

Продолжение табл. 30

Идентификационный признак	Клеточный иммунитет	Гуморальный иммунитет	Комбинированная иммунологическая недостаточность	Фагоцитарно-мононуклеарная система	Система комплемента
Инфекционные поражения придаточных пазух	Не типичны	Гнойный синусит	Гнойный синусит	Не типичны	Не типичны
Инфекционные поражения бронхов	Эндобронхит, кандидоз бронхов	Эндобронхит, бронхоэктазы	Гнойный эндобронхит, бронхоэктазы	Не типичны	Не типичны
Инфекционные поражения легких и плевры	Интерстициальные пневмонии, пневмоцистоз, фиброз легких	Пневмония, плевропневмония, плеврит, фиброз легочной ткани	Интерстициальная пневмония, деструктивная пневмония, абсцесс легкого, фиброз легочной ткани, эмпиема, панкардит, медиастинит	Не типичны	Не типичны
Инфекционные поражения слизистой полости рта	Кандидоз слизистых, язвенный стоматит	Не типичны	Молочница, стоматиты бактериальной, вирусной грибковой этиологии	Стоматит, кандидоз	Стоматит, гингивит
Инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта	Кандидоз, энтерит, энтероколит, болезнь Крона	Энтерит, энтероколит, колит	Кандидоз, энтерит, энтероколит, спру-подобный синдром	Не типичны	Не типичны

Инфекционные поражения желчевыводящих путей	Лямблиоз	Холецистит, холангит	Холецистит. Холангит, лямблиоз	Не типичны	Не типичны
Инфекционные или неинфекционные поражения лимфатических узлов	Гипоплазия лиматический узлов н миндалин	Гнойный лимфаденит, лимфаденомегалия	Бактериальный лимфаденнт, лимфаденопатия. Возможна гипоплазия лимфатических узлов и миндалнн	Гнойный лимфаденит, лимфаденомегалия	Лимфаденомегалия
Инфекционные поражения костей и суставов	Не типичны	Не типичны	Остеомиелит	Остеомиелит	Не типичны
Инфекционные поражения генерализованные	Не типичны	Возможен сепсис, менингит	Сепснс, менингит	Сепсис, метастатнческие грануламы в легких, печени, селезенке, костях	Не типичны
Аллергня	Не типичны	Атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз	Не типична	Пищевая, кожная аллергия	Не типична

Окончание табл. 30

Идентификационный признак	Клеточный иммунитет	Гуморальный иммунитет	Комбиннрованная иммунологическая недостаточность	Фагоцитарно-мононуклеарная система	Система комплемента
Аутоиммунные заболевания	Не типичны	Ревматоидно-подобный артрит, агрессивный гепатит, орхит	СКВ-подобный синдром, анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения, нейтропения	Не типичны	СКВ-подобный синдром
Злокачественные новообразования	Лимфомы, лимфосаркомы, лимфолейкоз, лимфогранулематоз	Не типичны	Лимфосаркома, лимфолейкоз, лимфогранулематоз	Не типичны	Не типичны
Типичная микрофлора	Кандида, микобактерии, вирусы, гельминты, токсоплазма, трипаносома, лейшмании, пневмоциста	Кокки, лямблии	Кокки, вирусы, бактерии, грибы, контагиозный моллюск, гельминты, токсоплазма, пневмоциста	Кокки (стафилококки), кишечная палочка, кандида и другие грибы	Стафилококки, нейсерия
Эффективные медикаменты	Тимические гормоны, фактор переноса	Антибиотики, нативная плазма, препараты гаммаглобулинов (иммуноглобулинов)	Не разработана	Патогенетические отсутствуют, антибиотики, сульфаниламиды (бисептол)	Патогенетические отсутствуют, кратковременный эффект от трансфузий нативной плазмы

Хотя болезнь Вальденстрема рассматривается в группе лейкозов, в последние годы все больше накапливается данных о ее наследственном характере.

Обобщенные данные времени клинического старта и основные проявления ПДС-1 у детей представлены в табл. 30.

4.3. Дефициты Т-звена иммунной системы

Первичные **Т-иммунодефициты** представлены группой обычно тяжелых заболеваний, обусловленных дефектами в динамике созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Они включают:

а) синдром Ди-Джорджи;

б) тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД);

в) синдром Незелофа;

г) синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия);

д) синдром Вискотта—Олдрича и ряд других, реже встречающихся (табл. 31).

Клинически Т-клеточные иммунодефициты проявляются повышенной склонностью больного к инфекционным заболеваниям, обусловленным возбудителями с внутриклеточной локализацией: туберкулезу, лепре, бруцеллезу, вирусным инфекциям, микозам. При сравнительно доброкачественных формах Т-клеточного дефицита характерно персистирующее течение инфекционного процесса или с частыми рецидивами, при более грубых нарушениях иммунитета чаще встречаются микозы, туберкулез. Дефицитом клеточного иммунитета объясняется развитие протозойных заболеваний, таких как лямблиоз, трихомоноз, которые чаще формируются на фоне более доброкачественных форм иммунодефицита, а токсо-

Таблица 31

Комбинированные иммунодефициты [Резник И. Б., 1999]

Наименование	Сывороточные иммуноглобулинны	Циркулнрующне В клетки	Циркулирующие Т клетки	Предположнтельный патогенез	Наследование	Ассоциированные признаки
1. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (SCID)						
а) Х-сцепленная	Снижены	Нормальные или повышены	Значительно снижены	Мутации в (? с) рецепторов 1L2, 4,7, 9, 15	Х-сцепленное	*
б) Аутосомно-рецессивная	Снижены	Значительно снижены или нормальные	Значительно снижены	Дефект созревания Т и В клеток	АР**	
2. Дефицит аденозиндезаминазы (ADA)	Снижены	Прогрессивно снижаются	Прогрессивно снижаются	Т- и В-клеточные дефекты, вызванные токсическими метаболитами (dATФ и S-аденозил гомоцистеином) из-за дефицита фермента	АР**	Аномални хрящей
3. Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы (PNP)	Нормальные или сннжены	Нормальные	Прогрессивно снижаются	Т-клеточный дефект, вызванный токсическими метаболитами (dGDP) из-за дефицита фермента	АР**	Аутоиммунная гемолитическая анемия, неврологические симптомы

4. Дефицит молекул II класса главного комплекса гистосовместимости	Нормальные или снижены	Нормальные	Нормальные, снижение количества CD4	Мутация факторов транскрипции (генов CIITA или RFX-5) для молекул MHC II класса	AP**	Задержка развития, затяжная диарея
5. Ретикулярная дисгенеия	Снижены (материнские)	Значительно снижены	Значительно снижены	Дефект созревания Т, В лимфоцитов и миелоидных клеток (дефект стволовой клетки)	AP**	Гранулоцитопения, тромбоцитопения
6. Дефицит CD3 или CD3ε	Нормальные	Нормальные	Нормальные	Нарушение транскрипции CD3γ или CD3ε цепей	AP**	
7. Дефицит CD8	Нормальные	Нормальные	Снижены CD8 нормальное число CD4 клеток	Мутации в гене ZAP-70 киназы	AP**	

* Мутации в гене Т-клеточной протеинкиназы Jak3 у больных с аутосомно-рецессивной формой тяжелого комбинированного иммунодефицита открыты в 1995 (Macchi P. et al. Nature 1995).
Jak3 участвует во внутриклеточной передаче сигнала от цитокиновых рецепторов, несущих g ^{c}, то есть при этой форме SCID выявлен дефект в том же сигнальном пути, что и при X-SCID. Вероятно описанный молекулярный механизм покрывает существенную часть этой формы заболевания.
** AP — аутосомно-рецессивное

плазмоз и пневмоцистоз — при более тяжелых вариантах дефицита иммунной системы.

Кожные поражения при Т-иммунодефицитах проявляются герпесом, псориазом, катаральными, пленчатыми, язвенными поражениями коньюнктивы, слизистых оболочек, и ротовой полости грибковой и вирусной этиологии. Часто встречающиеся бронхиты характеризуются упорным течением, кашлем без гнойной мокроты, атрофией слизистых оболочек, выявляемой при бронхоскопии. Поражение легких протекает в виде фиброза и пневмоцистоза. Локализация патологического процесса в желудочно-кишечном тракте ведет к развитию упорного энтерита, энтероколита, болезни Крона, кандидоза.

На поздних стадиях болезни характерно развитие злокачественных новообразований.

Т-клеточным иммунодефицитам не свойственны поражения ЛОР-органов, костей, суставов, гнойно-септические заболевания, менингит.

Синдром Ди-Джорджи относится к тяжелым Т-клеточным иммунодефицитам и состоит из триады аномалий: гипоплазии вилочковой железы, гипоплазии паращитовидных желез, аномалий дуги аорты. Такое сочетание аномалий двух желез и дуги аорты объясняется общностью их происхождения в процессе эмбрионального развития. Ребенок рождается с симптомами сердечной патологи: цианоз, одышка в покое, шумы при аускультации. Гипокальциемия вследствие недостаточности функции паращитовидных желез клинически проявляется судорожным синдромом. Инфекционный синдром характеризуется распространенным кандидозом, упорной диареей. Иногда имеются также генетические нарушения: широкая переносица, увеличенное расстояние между зрачками, антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши, деформация ушных раковин.

Диагноз обычно ставится на операции по поводу врожденного порока сердца, когда обнаруживается отсутствие тимуса. Иммунологическое обследование выявляет снижение

количества Т-лимфоцитов при повышенном количестве В-клеток, отсутствие реакции Т-лимфоцитов на ФГА, отрицательные кожные пробы в ГЗТ.

ТКИД характеризуется отсутствием тимуса и лимфоидной ткани в связи с блоком дифференцировки стволовой клетки на тех или иных этапах. Клинически ТКИД проявляется в первые недели жизни ребенка неуправляемыми поносами, повторными инфекционными заболеваниями, задержке нарастания массы тела вплоть до гипотрофии II-III степени. Как правило, дети погибают в первые 2 года жизни. Полагают, что 10% детей, погибших на первом году жизни, страдали ТКИДом.

Среди вариантов ТКИД наиболее тяжело протекает **ТКИД швейцарского типа** (лимфоцитофтиз), проявляющийся триадой симптомов: коклюшеподобный кашель, плохо поддающаяся лечению диарея и кореподобная сыпь на коже. Рано присоединяется распространенный кандидоз. Лабораторно определяется полное отсутствие клеточного и гуморального иммунитета, отсутствуют реакции ГЗТ, значительно снижено содержание иммуноглобулинов всех классов. Прогноз неблагоприятный.

Синдром Незелофа (лимфоцитарная аплазия, или французский тип иммунодефицита) обусловлен дисплазией тимуса с количественной недостаточностью и качественной неполноценностью иммунокомпетентных клеток. Но у больных имеются плазматические клетки, поэтому возможно образование антител после антигенной стимуляции. Однако у больных отсутствуют клеточные иммунологические реакции.

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) — наследственное неврологическое заболевание, связанное с иммунодефицитом. Обусловлено гипоплазией вилочковой железы и избирательным дефицитом иммуноглобулинов, прежде всего класса А. Характерна большая склонность к опухолям лимфоидной ткани. Полагают, что аналогично гемолитической болезни новорожденных в результате резус-кон-

фликта, заболевание обусловлено повреждением лимфоидной ткани плода с нарушением развития тимуса и лизисом периферических лимфоцитов материнскими изоантителами класса IgG, направленными против лимфоидной ткани плода. Как и при резус-конфликте, частота и тяжесть увеличивается с увеличением числа беременностей.

Клинически проявляется симптомами мозжечковой атаксии, прогрессирующей деменции, расширением сосудов кожи и частыми инфекциями, прежде всего бронхо-легочной и желудочно-кишечной систем.

Заболевание обычно начинает проявляться в возрасте 2-3-х лет и старше и легко диагностируется по наличию телеангиэктазий, локализованных на бульбарной коньюнктиве, затем на кожных покровах ушной раковины и шеи. Также появляется витилиго и гиперпигментные пятна, характерная «бабочка» на лице после пребывания на солнце. Мозжечковые расстройства обычно выявляются тогда, когда ребенок начинает ходить.

Нарушения гуморального иммунитета характеризуются снижением уровня IgA и IgE у 75 % больных из-за снижения синтеза иммуноглобулинов этого класса. У 60-80 % больных имеются нарушения клеточного иммунитета: снижается ответ лимфоцитов на ФГА. В лимфатических узлах снижено содержание лимфоцитов.

Прогноз абсолютно неблагоприятный, смерть наступает или от тяжелых инфекций или злокачественных новообразований.

Синдром Вискотта—Олдрича — сцепленное с Х-хромосомой заболевание, врожденная тромбоцитопения, сочетающаяся с синдромом недостаточности антител и экземой. Характеризуется избирательным нарушением образования антител, преимущественно класса IgM, резким увеличением (в десятки и сотни раз) концентрации IgE, снижением количества лимфоцитов, нарушением их функциональных свойств в виде нарушения выработки медиаторов. Реакции ГЗТ отсутствуют или резко снижены.

Болеют только мальчики (носители гена — женщины), проявляется заболевание в первые дни жизни ребенка геморрагическим синдромом в виде петехий, мелены (кишечных кровотечений). В последующем развивается прогрессирующая экзема, появляются частые инфекционные заболевания (тяжелые пневмонии, гнойный отит, множественные абсцессы и другие гнойные процессы). Геморрагический синдром обусловлен дефектом тромбоцитов в результате отсутствия в их мембране гликопротеида.

4.4. Дефициты фагоцитоза

Нейтрофилам принадлежит важнейшая роль в фагоцитозе и их функция зависит от их движения в ответ на хемотаксические стимулы, адегзии, эндоцитоза и уничтожения или разрушения поглощенных частиц. Эндоцитоз в свою очередь зависит от экспрессии определенных мембранных рецепторов, например, для IgG, C3b и iC3b, и вязкости мембраны.

Наиболее распространенные дефекты фагоцитоза и характерные для них клинические проявления демонстрирует табл. 32.

Дефекты фагоцитоза развиваются или в результате уменьшения количества фагоцитов, что проявляется нейтропенией, или вследствие качественных дефектов, которые делятся на дефекты хемотаксиса и дефекты киллинга.

Дефект хемотаксиса — «синдром ленивых лейкоцитов», характеризуется нейтропенией в сочетании с дефектом хемотаксиса. Клинически заболевание проявляется в виде тяжелых повторных инфекций, причем зачастую диагноз «написан» на кожных покровах больного ребенка, так как чаще страдает кожа и развивающиеся на ней микроабсцессы оставляют после себя грубые рубцы. Специфический иммунитет не нарушен.

Таблица 32

Дефекты фагоцитоза [Резник И. Б., 1999]

Заболевание	Пораженные клетки	Нарушенная функция	Наследование	Особенности
Хроническая гранулематозная болезнь (CGD)				
а) Х-сцепленная (дефицит 91 цепи цитохрома b)	Нейтрофилы, моноциты	Киллинг (отсут-ствие продук-ции перекисных радикалов)	Х-сцепленное	Фенотип McLeod*
б) Аутосомно-рецессивная	Нейтрофилы	Киллинг как и при Х-CGD	Аутосомно-рецессивное	—
Дефицит адгезии лейкоцитов 1 типа (дефицит ? -цепи (CD18) LFA-1, Mac 1, p150, 95)	Нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, NK	Подвижность, хемотаксис, прилипание, эндоцитоз	Аутосомно-рецесснвное	Медленное заживление ран, хронические кожные язвы, периодонтит, лейкоцитоз
Дефект адгезии лейкоцитов 2 типа (отсутствие способ-ности конверти-ровать GDP-ман-нозу в фукозу)	Нейтрофилы + моноциты + лимфоциты + NK	Подвижность, хемотаксис, прилипание, эндоцитоз	Аутосомно-рецессивное	Медленное заживление ран, хронические кожные язвы, периодонтит, лейкоцитоз, задержка умственного развития
Дефицит G6PD нейтрофилов	Нейтрофилы	Киллинг	Х-сцепленное	Анемия

Дефицит миелопероксидазы	Нейтрофилы	Киллинг	Аутосомно-рецессивное	—
Дефицит вторичных гранул	Нейтрофилы	Киллнг	Аутосомно-рецессивное	—
Синдром Швахмана	Нейтрофилы	Хемотаксис	Аутосомно-рецессивное	Анемия, тромбоцитопения, недостаточность поджелудочной железы, гипогаммаглобулинемия

* У некоторых больных отмечаются делеции короткого плеча Х-хромосомы, в этих случаях могут обнаруживаться дополнительные клинические проявления, такие как мышечная дистрофия Дюшена, пигментный ретинит, задержка сепарации пупочного канатика.

Дефект внутриклеточного киллинга фагоцитированных микроорганизмов ведет к формированию х***ронической*** **гранулематозной болезни.** Он является результатом недостаточной продукции супероксидных радикалов, атомарного кислорода и перекиси водорода. В результате дефекта киллинга бактерии, преимущественно стафилококки, E.coli, грибы Nocardia и Aspergillus формируют хронические инфекционные гранулемы, особенно в лимфоузлах, печени и легких. В этих случаях недостаточность ферментов НАД- и НАДФ-оксидазы в фагоцитах ведет к нарушению образования перекиси водорода, необходимой для переваривания фагоцитированных бактерий. В результате микробы размножаются в цитоплазме фагоцитов, обусловливая клинику. Факторы специфического иммунитета оказываются бессильны обеспечить защиту организма.

У некоторых больных хроническая гранулематозная болезнь ассоциирована с определенной делецией в коротком плече Х хромосомы в области Xp21. Если хроническая гранулематозная болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, наблюдается дефект белка в 22kD, ген которого находится на 16 хромосоме, или патология одного из двух компонентов оксидазы.

У детей с дефектом киллинга в первые недели жизни развиваются пиодермия, гнойные лимфадениты, требующие хирургического вмешательства. Чаще поражаются шейные и паховые лимфатические узлы. Часто развиваются пневмонии с обширным поражением легких, вовлечением в процесс плевры. Пневмония сопровождается высокой лихорадкой, лейкоцитозом и повышением СОЭ. Гистологически в непораженных органах выявляются неказиозные гранулемы с гигантскими клетками.

Диагностика обычно вызывает у врача затруднение, хотя постановка НСТ-теста позволяет своевременно выявить иммунодефицит. Тесты, оценивающие количество убитых бактерий, дают сильно различающиеся результаты в зависимости от вида бактерий, используемых для теста. Наличие в

анамнезе такого больного указаний на хирургическое рассечение гнойных очагов, особенно на шее и в паховой области, позволяет своевременно направленно обследовать его на дефект киллинга.

Синдром Чедиака—Хигаси характеризуется включением аномальных крупных гранул в цитоплазму лейкоцитов с нарушением фагоцитарной функции, как хемотаксиса нейтрофилов, так и внутриклеточного киллинга. Это определяет снижение резистентности организма к гнойной инфекции. Наряду с иммунодефицитом у больных наблюдается частичный альбинизм, фотофобия, нистагм, гипергидроз. Этому заболеванию свойственны пиодермия, инфекции дыхательных путей, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. В период декомпенсации развивается панцитопения. Прогноз неблагоприятный, больные погибают от кровотечения или инфекционного гнойного осложнения. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Дефекты адгезии лейкоцитов описаны недавно. Установлено, что к этому дефекту относятся два состояния, прежде описанные как «дисфункция актина» и «дефицит GP110». Проявления дефекта адгезии лейкоцитов различны, при тяжелых фенотипических проявлениях экспрессируется менее 1% нормального количества молекул адгезии, а при умеренных проявлениях экспрессируется около 10% этих молекул.

У больных с нарушением подвижности, прилипания и эндоцитоза лейкоцитов развиваются кожные инфекции, парадонтоз, часто формируются кишечные и перианальные свищи.

К ИДС-I относится **дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы иейтрофилов.** Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа является необходимым компонентом гексозного монофосфатного шунта. Ген глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы находится на Xq28, он подвержен частым мутациям и описано свыше 200 вариантов мутаций. При дефиците фермента нейтрофилов в результате мутаций снижается

продукция внутриклеточной перекиси водорода при активации лейкоцитов. Как и при хронической гранулематозной болезни теряется способность киллинга внутриклеточных микроорганизмов. Клинически дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы проявляется, как и хроническая гранулематозная болезнь, но манифестирует в более старшем возрасте.

Дефицит миелопероксидазы — одного из самых распространенных ферментов в полиморфноядерных лейкоцитах. Встречается этот вид дефицита не редко, в США — 1:2000 — 1:4000. Дефицит фермента в гранулоцитах приводит к их неспособности убивать грибы Candida. Поэтому больные страдают тяжелыми повторными кандидозными инфекциями.

Дефицит вторичных гранул. В норме нейтрофилы содержат два типа гранул с различными ферментами. У некоторых людей нейтрофилы имеют аномальную структуру (двудольчатое ядро), в них отсутствуют специфические вторичные гранулы, в норме содержащие лактоферрин. В результате нарушается механизм окисления и снижается способность клеток убивать бактерии. У больных этой группы повышено количество кожных инфекций и прогрессирующие легочные заболевания. Точная природа дефекта не ясна.

Синдром Швахмана — наследственная недостаточность поджелудочной железы, сочетающаяся с нейтропенией, нарушением подвижности и хемотаксиса нейтрофилов, тромбоцитопенией и анемией, которые являются основными признаками этого заболевания. В этих случаях для больных детей характерны частые гнойные синопульмональные и кожные инфекции, может наблюдаться гипогаммаглобулинемия. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Прочие дефициты. При ряде системных заболеваний, например, при диабете, печеночной недостаточности, гликогенозе IIb типа могут наблюдаться дефекты фагоцитарных функций. Нарушение фагоцитоза не является характерным или диагно-

стическим признаком этих заболеваний. Определенные синдромы могут сопровождаться вторичным дефектом хемотаксиса.

4.5. Дефициты системы комплемента

Комплемент выполняет эффекторные функции, лизируя мембраны клеток, к которым он присоединяется, например стенку бактерий, участвуя в защитных функциях или стенку собственного кровеносного сосуда при иммунопатологических реакциях. Он принимает самое активное участие в противомикробной защите при травме. В результате травмы образующийся в процессе формирования тромба плазмин активирует каскад комплемента через альтернативный путь. Все это происходит при травме до включения иммунных реакций. Активация комплемента запускает иммунные реакции, включающие и выработку антител и формирование иммунных комплексов. Некоторые компоненты активированного комплемента обладают биологической активностью, способностью увеличивать сосудистую проницаемость, в результате в очаг поступают базофилы, обеспечивающие путем выделения гистамина увеличение сосудистой проницаемости, они же индуцируют хемотаксис фагоцитов в очаг повреждения.

Если повреждение ткани сопровождается инфицированием, включается специальная иммунологическая система уничтожения патогена. Это и врожденная неспецифическая защита, это и включение каскада комплемента, активируемого альтернативным путем и направленное на уничтожение некоторых видов микроорганизмов. В очаг мигрируют сегментоядерные нейтрофилы, моноциты, макро-

фаги, каждый из которых обладает потенциальной антимикробной активностью. Включается система гуморального иммунитета с трансформацией В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие специфические антитела. Последние помогают фагоцитам поглощать антиген, активируют комплемент, что также ведет к уничтожению микроорганизмов.

Кроме того, комплемент относится к важнейшим регуляторам синтеза антител (С1-компонент), он участвует в процессах хемотаксиса, способствуя высвобождению гистамина, в иммуноадгезии, обеспечивая соединение частиц, несущих комплемент с частицами, имеющими рецепторы для него (С3в, С4в), опсонированию с последующим фагоцитозом, в реакциях нейтрализации вирусов.

Стартовый сигнал для активации системы комплемента запускает или классический путь (активация иммунными комплексами и некоторыми компонентами свертывающей системы крови), или альтернативный (активация полисахаридами мембран микроорганизмов, клеточными стенками гельминтов и рядом других факторов). В обоих случаях происходит образование центрального компонента комплемента — С3в.

К ранним компонентам комплемента относятся компоненты классического и альтернативного пути, приводящие к активации С3в, к поздним — С5, С6, С8, С9. Они являются общими для обоих путей активации.

Первичные генетически детерминированные дефекты описаны почти для всех компонентов комплемента человека, т. е. дефициты C1q, C1r (и C1s), C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 и C9 (табл. 33) и их подразделяют на дефициты ранних компонентов классического пути, дефициты поздних компонентов комплемента и дефициты ингибиторов комплемента. Все они наследуются фенотипически как аутосомно-рецессивные. Дефицит С8 компонента встречается довольно редко, как и генетические дефекты альтернативного пути акти-

вации комплемента. Дефицит С9-компонента чаще встречается среди японцев. Дефицит пропердина наследуется Х-сцепленно. Тип наследования дефицита фактора D до конца не ясен.

Дефицит С1-ингибитора передается по аутосомно-доминантному типу. Дефицит С1 ассоциируется с наследственным ангионевротическим отеком (отек Квинке).

Таблица 33

Дефициты компонентов комплемента

Дефицит	Наследование	Хромосомная локализация	Симптомы
C1q	A/p****	1	СКВ-подобный синдром
C1r*	A/p	12	СКВ-подобный синдром
C4	A/p	6	СКВ-подобный синдром
C2**	A/p	6	СКВ-подобный синдром,
C3	A/p	19	васкулит, полимиозит
C5	A/p	9	Повторные гнойные инфекции
C6	A/p	5	Нейссериальные инфекции, СКВ
C7	A/p	5	Нейссериальные инфекции, СКВ
C8 ***	A/p	1	Нейссериальные инфекции,
C8	A/p	1	СКВ, васкулит
C9	A/p	5	Нейссериальные инфекции, СКВ
C1 ингибитор	А/д*****	11	Нейссериальные инфекции, СКВ
Фактор I		4	Нейссериальные инфекции
Фактор H	A/p	1	Наследственный
Фактор D	A/p	?	ангионевротический отек

Окончание табл. 33

Дефицит	Наследование	Хромосомная локализация	Симптомы
Пропердин	А/р Х-сцепленное	Х	Повторные гнойные инфекции Нейссериальные инфекции

* Дефицит C1r дефицит в большинстве случаев ассоциируется с дефицитом C1s. Ген C1s также расположен на хромосоме 12p ter.
** C2 дефицит неравновесно сцеплен с HLA-A25, -B18 и -DR2 (медленным вариантом фактора В, отсутствием С2, типом 4 С4А, типом 2 С4В)
*** C8 дефицит всегда ассоциирован с дефицитом С8 . Ген, кодирующий С8 ковалентно сцеплен с С8.
**** А/р — аутосомно-рециссивный.
*****А/д — аутосомно-доминатный.

Полное отсутствие С4 встречается крайне редко, и развивается только когда не экспрессируются все четыре аллеля (два С4А и два С4В). Практически не встречается кроссинговер между генами фактора В и С2, но в результате неравного кроссинговера в МНС может наблюдаться экспрессия трех аллей С4А и одной С4В или наоборот, чем и определяются дефициты этих факторов. Характерен генетический полиморфизм С4А, С4В, С2, фактора В, С3, С6, С8. Полиморфные варианты С5, С7, фактора D, фактора Н, фактора I и С1-ингибитора встречаются редко.

Больные с дефектами комплемента в большей или меньшей степени чувствительны к инфекциям и развитию иммунокомплексных заболеваний. Например, больные с дефицитом С1-ингибитора страдают от тяжелых ангионевротических отеков, кроме того, они подвержены развитию иммунокомплексных заболеваний.



Рис.39. Наследственные дефекты комплемента: клинические синдромы, ассоциированные с недостаточностью основных групп компонентов комплемента

Клинические проявления наследственных дефицитов комплемента зависят от того, какая группа компонентов комплемента дефектна (рис.39).

Дефицит С1. Клиника дефицита C1q, C1r, C1s-компонентов системы комплемента проявляется в виде тяжелых рецидивирующих инфекций и аутоиммунных заболеваний. Диагноз устанавливается лабораторно при иммунохимическом определении отдельных компонентов комплемента.

Дефицит С2 компонента — наиболее частый дефицит системы комплемента, он встречается у 1 из 10 000 доно-

ров. Наследование аутосомно-доминантное, прослеживается взаимосвязь с системой HLA (A10, B18). Иммунологически характеризуется неспособностью организма элиминировать иммунные комплексы и вирусы, а клинически напоминает системную красную волчанку. От истинного СКВ дефицит С2 с СКВ-подобным синдромом дифференцируют по отсутствию антиядерных антител и LE-клеток.

Дефицит С4 встречается редко, клинически также протекает по типу СКВ-подобного синдрома. Специфического лечения нет.

Среди **дефицитов С3** встречается две формы: а) нарушение образования предшественника, б) повышенное разрушение образующегося С3. Клиническая картина обеих очень напоминает агаммаглобулинемию Брутона, так как для эффективного разрушения бактерий нужны антитела и комплемент, при болезни Брутона нет антител, при дефиците С3 наличие антител не решает проблемы противобактериальной защиты. У больных отмечаются рецидивирующие отиты, пневмонии с образованием бронхоэктазов, диарея и другие гнойные инфекции. В отличие от болезни Брутона клинические признаки развиваются с первых дней жизни, ибо комплемент — это ферментная система и, в отличие от антител, от матери не передается.

Важным признаком заболевания является отсутствие лейкоцитоза во время инфекционного процесса.

Лечение заключается в заместительной терапии — введение свежезамороженной плазмы, проводится также антибактериальная терапия.

Дефицит поздних компонентов комплемента проявляется рецидивирующими инфекционными заболеваниями в связи с отсутствием хемотаксического фактора нейтрофилов. Так, у больных дефицитом С5 развиваются повторные инфекции кокковой этиологии, кандидоз и герпетическая инфекция. На высоте инфекционного процесса отсутствует лейкоцитоз. При дефиците С6 и С8 активируется нейсериальная инфекция в виде менингококковой септицемии

или гонококкового сепсиса. Подозрение на дефицит этих компонентов комплемента возникает в тех случаях, когда у больного развивается повторный гнойный менингит. При дефицитах С7 и С9 отсутствует клиническая картина болезни, эти лица практически здоровы.

Дефицит ингибиторов комплемента чаще всего касается дефицита С1q-ингибитора с клиникой наследственного ангионевротического отека, дефицита С3в-ингибитора с повышенной восприимчивостью к инфекционным болезням. В первом случае клиника ничем не отличается от отека Квинке, во втором в связи с повышением уровня С3в, являющегося анафилатоксином, высвобождается гистамин и лабораторно выявляется гистаминурия.

Лечение дефектов системы комплемента — задача далеко не решенная. Разработано лечение наследственного ангионевротического отека пролонгированными препаратами андрогенов. Получены препараты очищенного С1-ингибитора для внутривенного введения при остро возникших отеках. Заместительной терапии при других дефицитах комплемента не разработано в силу того, что уровень катаболизма этих белков очень высок. Некоторым больным с дефицитами поздних компонентов комплемента целесообразно проведение профилактического антибактериального лечения или иммунизация из-за повторных нейссериальных инфекций.

Таким образом, по своему механизму первичная иммунологическая недостаточность может быть только следствием повреждения системы Т-клеток, например, синдром Ди-Джорджы, или только в результате повреждения В-клеток, как при сцепленной с Х-хромосомой агаммаглобулинемии или, наконец, обеих систем вместе, что наблюдается при аутосомно-рецессивной наследственной иммунологической недостаточности. Изменения могут касаться качественных и/или количественных характеристик гранулоцитов, нарушения фагоцитарной функции моноцитов/макрофагов, они могут затрагивать функции местных барьеров, таких

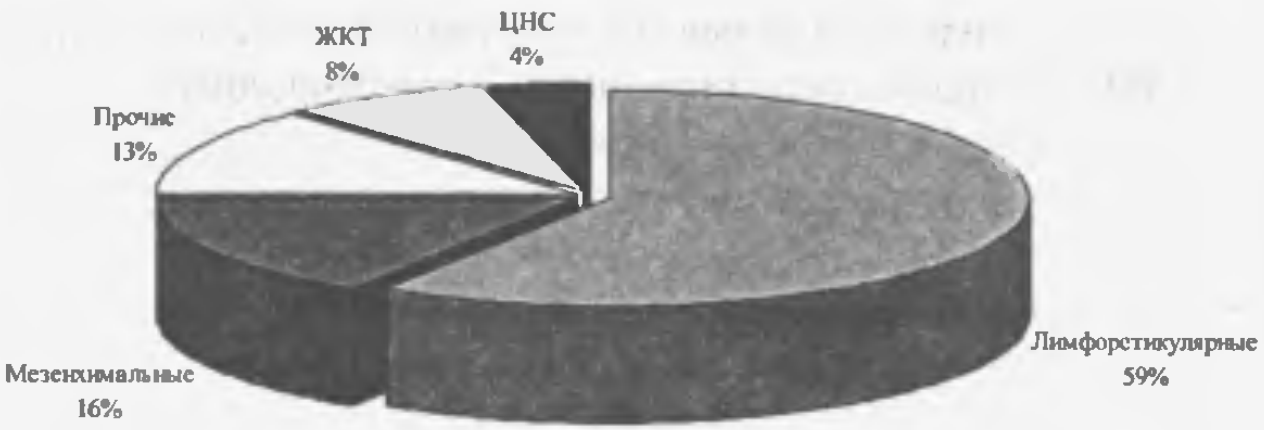


Рис. 40. Типы опухолей у больных с иммунодефицитом

как кожа, слизистые оболочки. Клинически иммунодефициты чаще проявляются высокой частотой инфекционных заболеваний, неопластических процессов, преимущественно за счет лимфоретикулярного типа опухолей (рис. 40).

4.6. Диагностика первичных иммунодефицитов

В диагностике болезней иммунной системы обычно используется 8 диагностических тестов [Шабашова Н. В., 1998]:

а) количественная оценка иммуноглобулинов в сыворотке крови в случае подозрения на иммунодефицит;

б) иммуноэлектрофоретический анализ иммуноглобулинов в биологических жидкостях при подозрении на миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, амилоидоз, болезни тяжелых цепей, при некоторых иммунопролиферативных заболеваниях;

в) определение количества IgE необходимо при гипер-IgE-синдроме, ассоциированном с эозинофилией;

г) определение уровня комплемента в случае подозрения на генетически обусловленные дефекты, оправдано его определение при болезнях иммунных комплексов в целях оценки динамики течения и эффективности терапии;

д) определение иммунных комплексов в биологических жидкостях не имеет абсолютных показаний, так как даже при болезнях иммунных комплексов их присутствие в сыворотке крови неспецифично, они могут быть повышены у больных при отсутствии отложения ИК в ткани и наоборот, нормальный уровень при болезнях иммунных комплексов. Полезно определение ИК в тканях;

е) определение аутоантител (в частности антиядерных антител) необходимо при диагностике системной красной волчанки, рекомендуется определение при диагностике смешанных аутоиммунных заболеваний;

ж) определение количества Т- и В-лимфоцитов показано в целях диагностики и контроля за течением заболевания при первичных и вторичных иммунодефицитах;

з) и наконец, оценка функциональной активности иммунокомпетентных клеток при диагностике первичных иммунодефицитов, оправдана при вторичных иммунодефицитах.

Примеры некоторых тестов, рекомендованных при диагностике ряда болезней иммунной системы представлены в табл. 34).

Подозрение на первичный иммунодефицит возникает при наличии у ребенка частых инфекционных заболеваний. Однако, предрасположенность к инфекциям является одним из основных, но далеко не единственным, а в ряде случаев даже второстепенным и не первым по времени возникновения син-

дромом. Диарея и грубое отставание в физическом развитии, артропатии и синдром, подобный системной красной волчанке, гепатоспленомегалия и гематологические нарушения типа агранулоцитоза, аплазия лимфоидной ткани, в первую очередь лимфатических узлов, миндалин или гиперплазия ее (неинфекционная и неонкологическая лимфаденопатия, спленомегалия, гипергаммаглобулинемия), идиопатические эндокринопатии и неврологические нарушения в виде микроцефалии, атаксии, умственной отсталости, признаки преждевременного старения и склонность к онкологическим заболеваниям, скелетные дефекты и пороки сердца характеризуют различные варианты первичных иммунодефицитов.

Таблица 34

Заболевания, при которых иммунологические тесты имеют решающее диагностическое значение
(по Шабашовой Н.В., 1998)

Заболевание и состоянне	Иммунологический тест
ПИН	Т- и В-лимфоциты, Ig A, M, G
ВИН	-"-
Агаммаглобулинемии	IgA,M,G
Болезни цепей	(б, г, м, л, ε, Δ)-цепи
Миеломатозы	IgA,M,G
Лейкозы и лимфомы Т, В, 0	Т-., В- и 0-лимфоциты
Семейный ангноневротический отек	Компонент СК, Cl-ингибитор
Хронический гранулематоз у детей	Фагоцитарная активность
Системная красная волчанка	Антитела к ДНК, Т- и В-лимфоцитам
Ревматоидный артрит	Аититела к IgG-ревматоидный фактор

Окончание табл. 34

Заболеваине и состояние	Иммуиологический тест
10. Ревматоидный артрит	Антитела к IgG-ревматоидный фактор
11. Аутоиммунный тиреоидит	Антитела к тиреоглобулину
12. Другие аутоиммунные заболевания	Антитела к тканям и комплексы в тканях
13. Переливание крови	АВО и Rh-антигены '
14. Rh-несовместимость матери и плода	Rh-антиген
15. Подбор доноров для пересадки	HLA-антигены
16. Первичный рак печени, хорионэпи телиома, трофобластомы	α-фетопротеин

Примечание: ПИВ — первичная иммунологическая недостаточность; ВИН — вторичная иммунологическая недостаточность.

Кроме того, существуют хорошо очерченные синдромы, компонентом которых является ПИД. Примерами могут служить синдром Вискотта—Олдрича, проявляющийся иммунодефицитным состоянием в сочетании с тромбоцитопенией и экземой, синдром атаксии-телеангиэктазии (Луи—Бар), обычно, начинается в первые годы жизни с мозжечковой атаксии и только позднее и не во всех случаях присоединяется иммунодефицит со склонностью к злокачественным заболеваниям как у ребенка, так и у носителей гена — матерей больных детей, у которых в 8 раз чаще развивается рак грудной железы.

Разработанная с участием И. Б. Резника (1996) по инициативе Jeffrey Modell Foundation (США) и ESID (Европейское общество по изучению иммунодефицитов) листовка содержит 10 симптомов, настораживающих в отношении ПИД (табл. 35).

Таблица 35

Первичные иммунодефицитные состояния: 10 настораживающих признаков

Если у ребенка отмечается более одного из перечисленных признаков, то вероятность иммунодефицита высока	
1. Частые заболевания отитом (не менее 6 – 8 раз в течение одного года)	6. Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
2. Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 4–6 раз в течение одного года)	7. Не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис
3. Более двух подтвержденных пневмоний	8. Отставание грудного ребенка в росте и массе
4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов	9. В семье: наличие первичных иммунодефицитов, факты ранних смертей от тяжелых инфекций или наличие одного из вышеперечисленных симптомов
5. Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес или более)	10. Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года

Лабораторно диагноз первичного иммунодефицита можно поставить только при специальном обследовании с использованием иммунологических, генетических и молекулярных методов анализа. Основным методом диагностики первичных иммунодефицитов является анализ крови, а в ряде случаев требуются пункция костного мозга, биопсия толстого и тонкого кишечника, кожи, лимфоидных тканей. Так, подсчет абсолютного количества лимфоцитов (относительные показатели клеток периферической крови не могут быть использованы ни в клинической практике, ни в

научных исследованиях) необходим для диагностики первичных иммунодефицитов. У большинства больных с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и с гипоплазией тимуса в крови постоянно снижено абсолютное количество лимфоцитов ниже 1×10^9/л или 1000 в мм^3.

Определение количества лимфоцитов не является абсолютным тестом диагностики первичных иммунодефицитов. Так, лимфопения может быть вторичной, развиваться при вирусных инфекциях, недостаточности питания, потере клеток, аутоиммунных заболеваниях и истощении костного мозга при онкогематологических заболеваниях. Наоборот, нормальное количество лимфоцитов не исключает наличие тяжелого комбинированного иммунодефицита. У больных с ретикулярной дисгенезией наблюдается панцитопения. Тромбоцитопения и микроформы тромбоцитов у мальчиков грудного возраста характерны для синдрома Вискотта—Олдрича. При некоторых формах иммунодефицитов наблюдается анемия; в том числе Кумбс-позитивная гемолитическая анемия.

Аспирация или биопсия костного мозга проводятся с целью идентификации плазматических клеток и пре-В клеток.

Биопсия лимфатических узлов не обязательна для диагностики первичных иммунодефицитов, но она может помочь при определении формы заболевания. В этих случаях биопсию лимфатических узлов целесообразнее проводить через 5–7 дней после локальной антигенной стимуляции дифтерийным или столбнячным токсином. Биопсия показана у больных, лимфатические узлы у которых быстро увеличиваются в размерах, так как причиной такого роста могут быть инфекции, злокачественное поражение или фолликулярная гиперплазия и исследование биоптата помогает диагностике. Но в то же время биопсия несет риск у больных с тяжелым комбинированным поражением, так как у них плохо заживающая рана может стать воротами для инфекции.

Биопсия прямой кишки и тонкого кишечника показана у больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью и селективным дефицитом IgA с целью исследование ткани кишечника иммуногистологическими и гистологическими методами для выявления плазматических и лимфоидных клеток. В норме эти клетки находят в биоптатах кишечника у здоровых детей старше 15–20 дней. Атрофия ворсинок может быть обнаружена при биопсии тощей кишки.

Биопсия кожи проводится у больных иммунодефицитами после переливания крови, трансплантации костного мозга или фетальных тканей или в результате внутриутробного переноса лимфоцитов от матери к плоду в целях диагностики реакции «трансплантат против хозяина».

Биопсия тимуса проводится в случаях подозрения на тимому.

Наряду с морфологическими исследованиями при подозрении на тяжелый комбинированный иммунодефицит или Т-клеточные дефициты обязательно определение уровня аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы. Концентрация альфа-фетопротеина в сыворотке может помочь при выявлении больных с атаксией-телеангиэктазией. При тяжелом комбинированном иммунодефиците необходимо исследовать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на мононуклеарных клетках для исключения дефицита MHC II. При синдроме Ди-Джорджи и атаксии-телеангиэктазии показано исследование хромосом. Обобщенные данные перинатальной диагностике ИДС представлены в табл. 36.

Диагностика инфекционных заболеваний при иммунодефицитах необходима для рациональной комплексной терапии больных. Методические подходы к диагностике наиболее характерных инфекционных болезней, наслаивающихся на иммунодефицитный фон организма представлены в соответствующем разделе вторичных иммунодефицитов.

Таблица 36

Пренатальная диагностика иммунодефицитов

Заболевание	Находки в пуповинной крови или амниотических клетках
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Отсутствие В клеток
Х-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	Отсутствие Т клеток
Аутосомно-рецессивная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	Отсутствие Т клеток (и В клеток)
Синдром Вискотта—Олдрича	«Лысые» лимфоциты при сканирующей электронной микроскопии
Атаксия-телеагиэктазия	Радиочувствительность
Дефицит II класса MHC	Отсутствие молекул II класса MHC на клеточных мембранах
Дефицит адгезии лейкоцитов 1	Отсутствие CD18 на фагоцитах
Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	Аномальная продукция перекисных радикалов
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь	Аномальная продукция перекисных радикалов
Дефицит аденозиндезаминазы	Снижение ADA в эритроцитах
Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы	Снижение PNP в эритроцитах

Для многих первичных иммунодефицитов известны типы наследования, установлены хромосомные локализации некоторых иммунодефицитов. Достижения по точному картированию различных иммунодефицитных заболеваний создали основу для выявления генетических носителей и пренатальной диагностики. При некоторых иммунодефицитах разработаны методы выявления носителя заболевания. Если заболевание связано с дефицитом фермента или компонента комплемента, у гетерозиготоносителей можно обнаружить сни-

женный уровень данного вещества. Пренатальная диагностика проводится на образцах фетальной крови, амниотических клетках или при биопсии ворсинок хориона. У больных с Х-сцепленной агаммаглобулинемией и тяжелым комбинированным иммунодефицитом характерно отсутствие соответственно В- или Т- лимфоцитов в пуповинной крови. Отсутствие мембранных молекул MHC II и CD18, позволяет диагностировать дефицит MHC II и дефект адгезии лейкоцитов первого типа.

Глава 5

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

К группе **вторичных иммунодефицитов** относятся в первую очередь ВИЧ-инфекция, дефициты в связи с проводимой терапией, оказывающей угнетающее влияние на иммунную систему и ряд функциональных иммунодефицитов.

Функциональные нейтропении с повышенной чувствительностью организма к инфекциям наблюдаются при многих общих заболеваниях, например, при диабете, миеломе, уремии, нарушениях питания, алкоголизме, лечении кортикостероидами, иммунокомплексных заболеваниях, ревматоидном артрите, системной красной волчанке. Среди структурных аномалий нейтрофилов самая распространенная — токсическая зернистость нейтрофилов, часто наблюдается при тяжелых инфекционных заболеваниях. Механизм неизвестен. Довольно часто при беременности, ранах, травмах и лечении цитостатиками тяжелых инфекционных заболеваний в нейтрофилах появляются светло-голубые эллиптические тельца — тельца Dohle.

К патологии гранулоцитов относятся токсические повреждения нейтрофилов. Нейтрофилы формируют часть сложного механизма защиты организма, но иногда активация нейтрофилов приводит к повреждению тех тканей, защищать которые они предназначены. Такие побочные эффекты при определенных обстоятельствах возникают между нейтрофилами и эндотелиальными клетками при респираторном дистресс-синдроме.

При **иммунодефицитах, обусловленных лечебно-диагностическим мероприятиями,** степень выраженности иммунодефицита, а следовательно степень риска развития инфекционных, паразитарных заболеваний зависит от типа получаемой больными иммуносупрессивной терапии. Цитостатики, анкилизирующие вещества, глюкокортикостероиды и широко применяемый в последнее время циклоспорин являются лекарствами выбора при назначении иммуносупрессантов. Все они особенно выраженно оказывают иммуносупрессивный эффект на уровне местных барьерных механизмов и только циклоспорин действует непосредственно на иммунную систему, на ее клеточные и гуморальные

звенья, не оказывая действия на слизистую оболочку. Он ингибирует освобождение интерлейкина-1 из макрофагов и интерлейкина-2 из Т-хелперов.

Выраженная иммуносупрессия развивается в результате интенсивной терапии кортикостероидами больных после пересадки костного мозга. Она обусловлена как действием кортикостероидов, так и операцией, восстановление наступает лишь после полного приживления трансплантата [Meyers J. D., 1987]. У этих больных наиболее часто наблюдается бактериальная инфекция в первые 3 мес после пересадки, она обусловлена и токсическим действием проводимого лечения, и повреждением слизистых оболочек, и аплазией костного мозга, и длительной лимфоцитопенией в сочетании с иммуносупрессией. Бактериальную инфекцию у таких больных вызывают чаще всего стрептококки, стафилококки, E.Coli, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae. E.Gluckmann et al. (1990) выделяли патогенные микроорганизмы из слизистой гортани, крови и кала в период нахождения больных в помещении с ламинарным потоком воздуха (табл. 37).

Таблица 37

Патогенные микроорганизмы, выделяемые у больных после пересадки костного мозга

Материал	Микроорганизмы
Слизь из гортани	Pseudomonas Klebsiella Staphylococcus Enterobacter Proteus E. Coli Serratia
Кровь	Pseudomonas Micrococcus S.epidermidis Streptococcus

Окончание табл. 37

Материал	Микроорганизмы
Кал	E. Coli Proteus Streptococcus Staphylocjccus Serratia Pseudomona

В более поздний период после пересадки костного мозга, когда развивается реакция «трансплантат против хозяина», приобретающая иногда хроническое течение, у больных инфекционные осложнения помимо бактериальной имеют вирусную, грибковую и протозойную природу.

5.1. Иммунодефицит в старческом возрасте

Среди различных причин развития синдрома вторичной иммунологической недостаточности к физиологическим причинам относится лишь старческий возраст. Для престарелых характерны снижение функции Т-клеток, которое по своей степени превосходит уменьшение количественного содержания этих клеток, снижение иммунного ответа В-клеток и, особенно, ответа, требующего взаимодействия Т-клеток. Происходят и специфические изменения лимфоцитов в виде снижения пролиферативного ответа на митогены, снижение супрессии В-лимфоцитов Т-клетками, снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов.

Вследствие инволюционных процессов в старческом возрасте повышен риск развития инфекционных и злокачественных заболеваний. В результате возрастных изменений

в иммунной системе люди старческого возраста часто страдают пневмонией, инфекциями мочевых путей, кожи, у них чаще раневая инфекция.

Исследования J.P.Michel et al. (1991) показали частоту и распределение инфекций по локализации при обследовании 1919 больных за один день пребывания в больнице престарелых (табл. 38).

Таблица 38

Распределение инфекций по локализации и полу у 1919 престарелых
[Michel J. P. et al., 1991]

Локализация инфекции	Мужчины	Женщины	Всего
	Частота в %		
Мочевые пути	41,4	39,6	39,5
Дыхательные пути	31,0	26,4	27,9
Кожа	13,8	17,1	16,0
Ухо, горло, нос	2,6	5,7	4,7
ЖКТ	2,6	4,5	3,9
Кости	2,6	2,8	2,8
Глаза	1,7	2.4	2,2
Рот	1,7	0,8	1,1
Желчевыводящие пути	1,7	0,4	0,8
Не установлено	0,9	1,2	1,1
Выявлено наличие инфекции	116 чел	246 чел	362 чел
Количество инфекций в расчете на 1 человека	1,22	1,13	1,16

5.2. Иммунитет и иммунопатологические эффекты в регионе ядерного полигона

В современных условиях актуальной в радиобиологии стала проблема влияния на здоровье человека малых доз ионизирующих излучений. С эпохи бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, эпохи интенсивного проведения испытаний ядерного оружия в 50–80 годы текущего столетия все большее внимание стали уделять не только острой лучевой болезни, но и вопросам загрязнения окружающей среды радиоактивными продуктами и хронического действия их на организм. Начавшееся в 70-х годах развитие атомной индустрии, строительство атомных электростанций обострило проблему, а авария на Чернобыльской АЭС ввела ее в глобальный масштаб. Мировое сообщество признало необходимым объединить усилия по оценке радиационного излучения малых интенсивностей на здоровье.

Радиоактивные вещества выделяют:

— альфа-частицы — ядра гелия, в ткани человека они пробегают лишь несколько десятков микрон,

— бета-частицы, представленные электронами и позитронами, позитрон выделяется при распаде некоторых искусственных радионуклидов, электрон — при распаде естественных радионуклидов. В мягких тканях проникает на несколько миллиметров,

— гамма-излучение — это электромагнитное излучение, происходящее при радиоактивном распаде, а также в ядерных реакциях. Обладает большой проникающей способностью и выраженным биологическим эффектом.

Альфа-, бета-частицы и гамма-лучи испускают естественные радионуклиды уран, радий, торий, радон, торон, актиний.

В современной практике используются следующие радиационные величины:

1. Для характеристики излучения — джоуль (в системе СИ) или эрг.
2. Для оценки физического эффекта:
   — поглощенная доза — грей (СИ) или рад.
   — мощность поглощенной дозы — грей (СИ) или рад в сек.
   — экспозиционная доза — кулон (СИ) или рентген.
3. Величины радиоактивности — беккерель (СИ) или кюри.
4. Эквивалентная доза (применяется в радиационной безопасности) — зиверт (СИ) или бэр.

При этом: 1 кюри = $3{,}7 \times 10^{10}$ беккерель; 1 рентген = $2{,}58 \times 10^{-4}$ кулон/кг; 1 грей — 100 рад; 1 зиверт — 100 бэр.

Семипалатинский испытательный ядерный полигон функционировал в течение 40 лет, произведя в период 1949–1989 гг. около 600 ядерных взрывов, в том числе 138 надземных и 128 воздушных, с загрязнением окружающей среды радионуклидами стронция-90 и цезия-137. Хотя с 1965 г. проводились подземные взрывы, каждый третий сопровождался выходом радиоактивных инертных газов на поверхность. Последнее ядерное испытание в атмосфере произведено в 1965 г. с выбросом грунта в целях создания искусственного водоема. В результате были загрязнены водоемы и пастбища продуктами деления, что привело к накоплению в мясе и молоке животных радионуклидов в концентрациях, превышающих предельно допустимые в 100 и более раз.

В результате произведенных атмосферных взрывов общее энерговыделение составило 6,5 Мт, в том числе около 550 кт приходится на наземные. Причем из общего

объема энерговыделения от атмосферных взрывов 72 % обусловлено испытанием термоядерного устройства, проведенным в 1953 г., когда мощность дозы на местности в районном центре ближайшего к полигону района составила 250 Р/ч, а на территории рядом расположенных двух поселков – 150 Р/ч. Только в результате этого испытания население районного центра и близлежащего поселка, возвращенное на прежнее место жительства на 9-й день после взрыва, когда мощность дозы на местности еще составляла 40–60 мР/ч, подверглось облучению в дозе 40 бэр в районном центре и 50 бэр в поселках. Внутреннее облучение этих людей составило: щитовидная железа – 30 рад, желудочно-кишечный тракт – 50 рад, костная ткань – 115 рад.

Тотальное загрязнение радиоактивными продуктами, как следствие этих испытаний, охватило не только Семипалатинскую, но и Павлодарскую, Восточно-Казахстанскую, часть Карагандинской областей и часть территории Алтайского края. Острому и хроническому воздействию в относительно малых дозах ионизирующего излучения подверглось несколько миллионов жителей. По данным демографов в радиусе 150 км от эпицентра ядерных взрывов проживает 250 тыс. человек, в радиусе 300 км – 2 млн. человек и в радиусе 600 км – свыше 7 млн. Прекращение испытаний в 1990 г. не сняло проблемы в целом, так как загрязение почвы радионуклидами продолжает оказывать действие на организм через продукты питания.

В результате уже первого ядерного испытания, произведенного в 1949 г. мощностью 20 килотонн через 2 ч радиоактивное облако достигло ряда населенных пунктов Семипалатинской области, расположенных в 70–120 км от эпицентра взрыва. В результате максимальная доза гамма-облучения на открытой местности составила более 200 Р. Практически доза внешнего облучения населения была эквивалентна острому облучению, но с длительным временным периодом, причем 64% дозы приходилось на первые сутки,

85% — на первый месяц от начала выпадения радиоактивных осадков. В первые сутки население региона получило 60 Р, в первую неделю — 96 Р, в первый месяц — 120 Р, до конца года — 140 Р [Гусев Б. И., 1993].

Наряду с внешним облучением происходило внутреннее облучение за счет проникновения радионуклидов с пищей и водой в дозах: на щитовидную железу 130 сЗв (бэр), на желудочно-кишечный тракт — 90 рад для взрослых и в 5-10 раз выше у детей. С учетом коэффициента экранирования (0,6) доза для костей составила около 240 сЗв (или 240 бэр), для желудочно-кишечного тракта — 100 сЗв, для щитовидной железы — 300 сЗв (Зиверт — доза ионизирующего излучения, производящая такое же биологическое действие, как и доза рентгеновского или гамма-излучения в 1 Грей).

В 1953 г. было произведено испытание первого термоядерного устройства мощностью 470 килотонн. В связи с тем, что скорость ветра оказалась в два раза выше предполагаемой, радиоактивное облако «накрыло» один из районных центров, осадки выпали также на территории 5 районов Семипалатинской области. Хотя жители населенных пунктов были эвакуированы, в момент обратного вселения на 9–19-е сутки мощность дозы гамма-излучения для жителей составила 40–60 мР/час, а суммарная доза гамма-излучения равнялась 42 Р. Доза внешнего облучения составила 116 Р. Поступившие с пищей и водой радиоактивные продукты обусловили облучение костей в дозе 1 сЗв, щитовидной железы — 18 сЗв, желудочно-кишечного тракта — 7 сЗв. С учетом экранизации дозы для населения составили для костей 215 сЗв, для желудочно-кишечного тракта — 150 сЗв, для щитовидной железы — 130 сЗв.

Б. И. Гусевым (1993) в течение десятилетий возглавлявшим сначала Диспансер № 4 МЗ СССР, а затем и НИИ радиационной медицины и экологии (г. Семипалатинск), был обобщен опыт 37-летнего периода наблюдения за соматическими стохастическими последствиями облуче-



Рис. 41. Регион Семипалатинского испытательного ядерного полигона

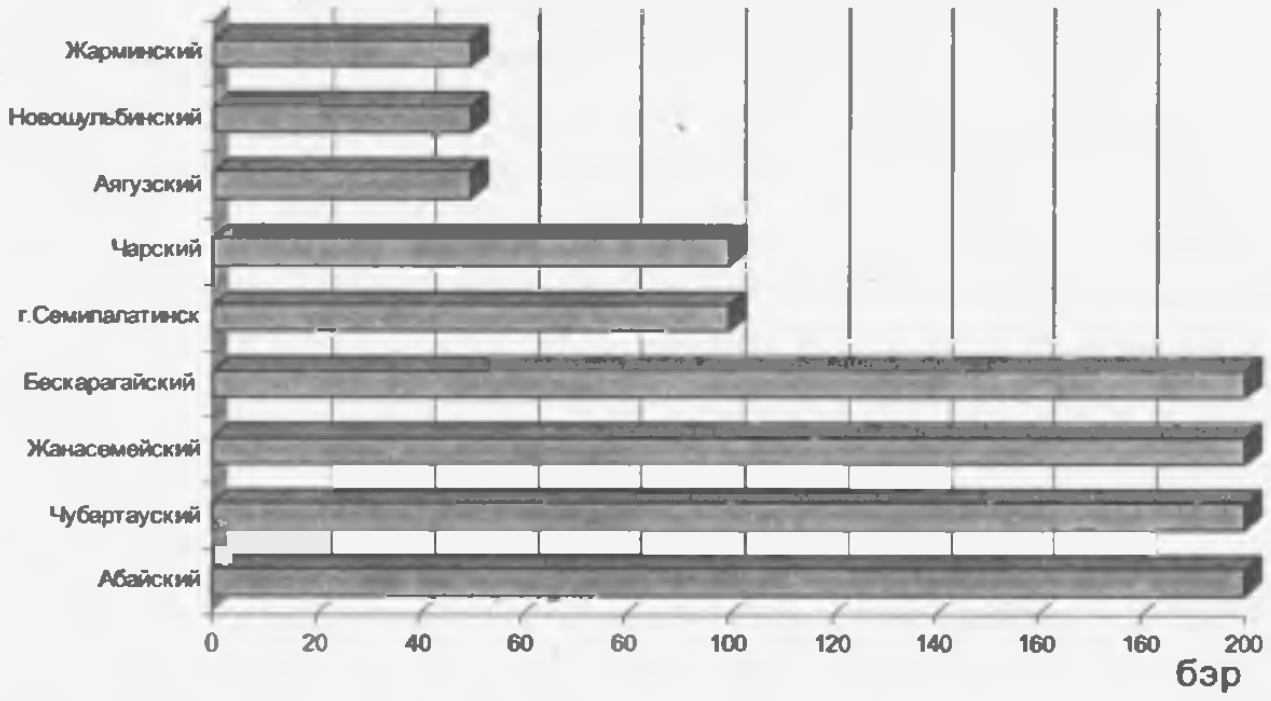


Рис. 42. Суммарная доза, полученная населением Семипалатинской области за период 1949–1963 гг.

ния (уровень смертности от злокачественных новообразований). Были изучены общие закономерности биологических реакций в ответ на действие продуктов деления урана в условиях острого, подострого и хронического облучения при суммарных эквивалентных дозах от 35 до 200 сЗв.

Материалы радиационно-гигиенической характеристики за период 1981–1990 гг. позволили выделить 4 зоны радиационного риска на территории Семипалатинской области (рис. 41, 42):

— зона чрезвычайного радиационного риска, включающая некоторые территории 3 районов с суммарной дозой от 100 до 447 бэр (сЗв),

— зона максимального радиационного риска, включающая территории 4 районов области с эффективной эквивалентной дозой от 35 до 100 бэр (сЗв),

— зона повышенного радиационного риска, включающая территории г. Семипалатинска и 5 районов с эффективной эквивалентной дозой от 7 до 35 бэр (сЗв),

— зона минимального радиационного риска, включающая территории 5 районов с эффективной эквивалентной дозой для населения от 1 до 7 бэр (сЗв).

Большая часть населения региона подверглась действию ионизирующего излучения в «малых» дозах.

Под «малыми» дозами ионизирующего излучения в экспериментальной радиобиологии понимают такие, которые неспособны вызвать специфическую лучевую патологию [Ярмоненко С. Н., 1988], а в клинической практике — острую лучевую болезнь, т. е. не превышают 1 Гр [Бриллиант М. Д., 1987]. В то же время в практике аварии на ЧАЭС за «малую» принималась доза в 0,2 Гр (20 рад). Учитывая, что время экспозиции может быть различным, R. I. Ritenour (1984) предлагает считать «малой» поглощенную дозу в 0,1 Зв за короткий промежуток времени или 0,5 Зв за длительное время. В. М. Шубик (1987) критерием определения «малой» дозы ионизирующего излуче-

ния предлагает использовать порог изменения в иммунной системе и полагает, что дозой, не ведущей к регистрируемым изменениям, является 45 сГр. Однако В. Н. Мальцев (1983) еще ранее показал, что поглощенная доза в 0,008–0,01 Гр снижает количественное содержание Т-лимфоцитов. По мнению А. А. Козлова (1988), имеются «сверхмалые» дозы ионизирующего излучения в пределах 10^{-6}–10^{-4} Гр, оказывающие исключительно стимулирующий эффект. И действительно, как показал M.Mine et al. (1990), среди получивших дозовые нагрузки порядка 50–150 сГр жителей Хиросимы и Нагасаки риск смерти был ниже, чем в контрольной группе. T. Okumura et al. (1991) выявили усиление иммунных реакций у облученных в дозе 25–50 бэр мышей, снижение приживаемости опухолевых клеток при облучении в дозе 1,5 бэр. Они же показали усиление ряда иммунных функций у жителей Хиросимы и Нагасаки, получивших облучение в дозе 1–5 сГр.

Клиническая реализация ионизирующего излучения может быть острой, развивающейся в течении первых дней после облучения и отдаленной, формирующейся через несколько лет и даже десятилетий. L Feinendegen (1987) полагает, что к «малым» дозам ионизирующего излучения следует относить дозы порядка 30 бэр, которые не вызывают ближайших последствий, но отдаленные реакции проявляются в виде злокачественных новообразований, генетических изменений и эмбриопатий, более низкие дозы к подобным эффектам не ведут.

С понятием «малые» дозы тесно связано и понятие «безопасные» дозы ионизирующего излучения. Согласно принятым Нормам радиационной безопасности (НБР), допустимой дозой для категории А признана доза 1 Зв/год и 0,1 Зв/год для остального населения. По мнению Р. М. Бархударова и соавт. (1991) суммарная доза 350 мЗв за 70 лет жизни не вызывает отрицательных эффектов. По мнению же R. Milne (1989) годовая доза ионизирующего излучения для проживающих вблизи ядерных производств не

должна превышать 0,5 мЗв, а за весь период жизни — 35 мЗв и в перспективе должна быть снижена в два раза.

По данным Е. И. Воробьева и соавт. (1977) средняя годовая нагрузка на взрослое население страны составляет 500 мкЗв/год, которую составляют 200 мкЗв/год естественный природный фон, 150 мкЗв/год за счет медицинских обследований, 100 мкЗв/год за счет действия радиационно загрязненных строительных материалов.

С 1973 г. Белозеров Е. С., Архипов Г. С., Сагандыков Б. Б., Садыков К. Б., Секербаев А. Х., Киселева Л. М., Шаймарданов Н. К., Розенсон Р.И. и др. изучали состояние иммунного статуса, взаимосвязь радиационного облучения по районам (рис. 42) с иммунопатологией, общей и инфекционной заболеваемостью. Исследования выявили отчетливую дозозависимость формирования иммунологической недостаточности, абсолютной Т-лимфопении (рис. 43, 44) с преимущественным дефицитом Т-хелперов, угнетением функциональной активности неспецифических супрессоров Т-Т-взаимодействия, естественных киллеров и фагоцитарных клеток.

В работе Б. И. Гусева (1993) для анализа были взяты первая основная группа (785 чел.), подвергшаяся облучению в регионе Семипалатинского ядерного полигона в суммарной эффективной эквивалентной дозе 200 сЗв, вторая основная группа (715 чел.), суммарная эффективная эквивалентная доза для которых составила 80 сЗв и контрольная группа (750 чел.) практически здоровых лиц, не подвергшихся облучению. Обследуемые были в возрасте 7–69 лет, а сроки наблюдения — 21–25 лет и 36–37 лет от начала облучения.

Проведенные исследования показали снижение общего количества лейкоцитов у взрослых и детей в основных группах по сравнению с контролем, «вклад» ионизирующей радиации в снижение количества лейкоцитов составил 7% для взрослых и 10% для детей. Неупорядоченность в содержании лейкоцитов среди подвергшихся лучевому воз-

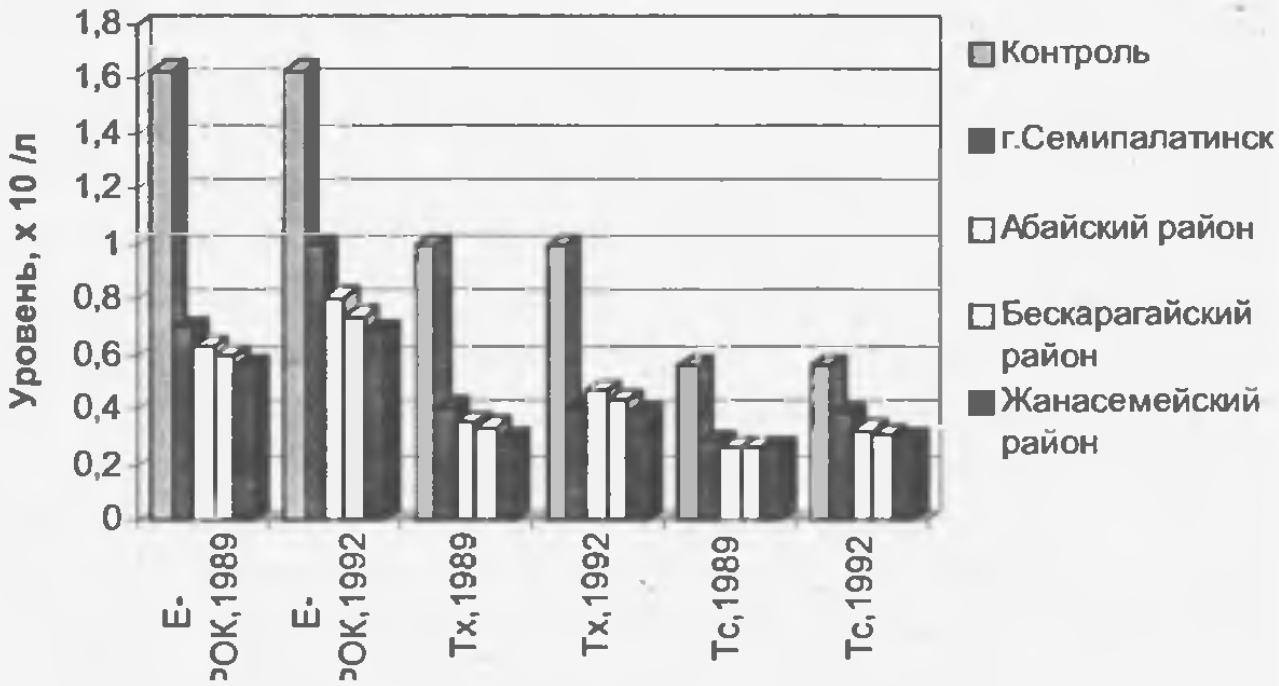


Рис. 43. Содержание Т-лимфоцитов в крови жителей региона ядерного полигона

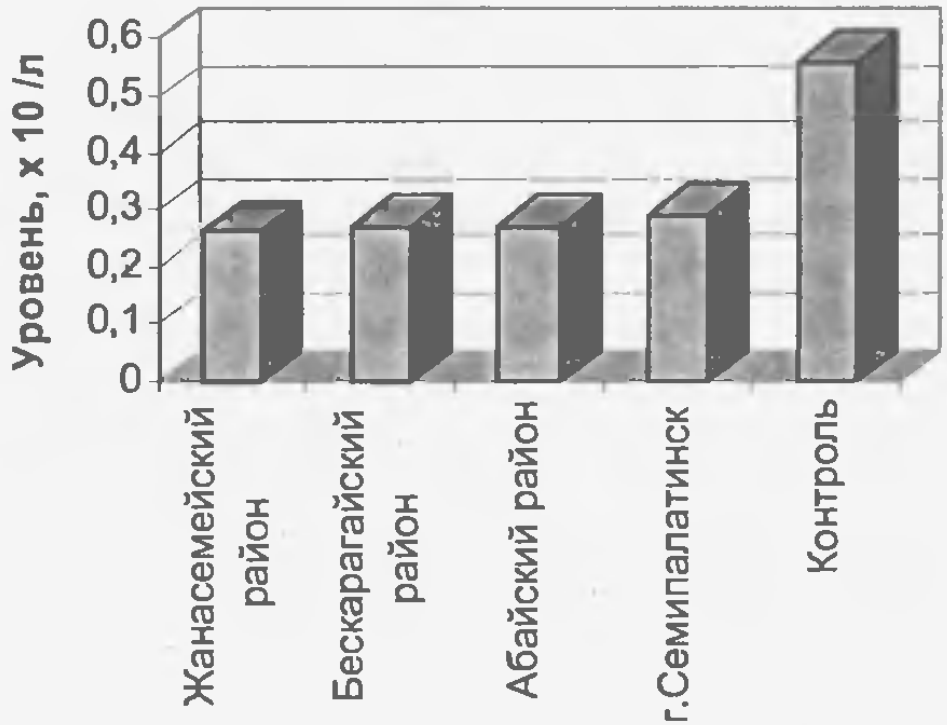


Рис. 44. Содержание Т-супрессоров в крови жителей региона испытательного ядерного полигона

действию характеризует увеличение энтропии и уменьшение избыточной информации. Частота встречаемости нейтропении ниже $2{,}94 \times 10^9$ /л в 1-й основной группе выше, чем в контроле. Характерно увеличение энтропии и уменьшение избыточной информации в основных группах и в показателях лимфоцитов. У взрослых на 24,7%, у детей на 58% ниже нормы количество эозинофилов.

В обеих основных группах у взрослых достоверно снижены как активность, так и переваривающая способность фагоцитов с четкой дозовой зависимостью этих нарушений в первой основной группе. У детей первой основной группы фагоцитарная активность нейтрофилов более высока по сравнению с контролем. Характеристику клеток с различными скрытыми нарушениями структуры на субклеточном уровне в результате радиационных воздействий довольно объективно дает метод определения количества везикулоцитов в препаратах периферической крови. Как показали исследования, у взрослых основной группы различий с контролем нет, но у детей основных групп уровень везикулоцитов достоверно превышает показатели контрольной группы.

Степень выраженности аутоиммунных реакций при определении активности бляшкообразования в препаратах периферической крови [Клемпарская Н. Н., 1976] нарастает в основных группах по сравнению с контролем.

Активность естественных киллеров (NK) у жителей некоторых близлежащих к полигону районов Семипалатинской области через два года после прекращения испытаний хотя и имеет тенденцию к нормализации по сравнению с годами активных испытаний ядерного оружия, но оставалась в 1,5 раза ниже показателей контрольной группы.

Выявленные изменения в показателях неспецифической защиты и иммунитета имеют четкий дозозависимый характер и наиболее выражены в первой основной группе, население которой имело суммарную эффективную эквива-

лентную дозу облучения 200 бэр (2 Зв). У жителей второй основной группы, доза облучения которых составила 80 бэр (80 сЗв), изменения были менее выражены, чаще не отличались от показателей контрольной группы.

Длительное динамическое наблюдение показало, что ранние эффекты облучения в сроки через 6–10 лет от начала испытаний в зоне максимального радиационного риска характеризовались астеническим синдромом, расширением границ физиологической лабильности вегето-сосудистых реакций, изменением функции органов кровообращения в виде нейроциркуляторной дистонии гипертонического типа. Более поздние соматические эффекты, охватывающие период 21–25 лет с момента испытаний, проявлялись в этой группе более глубоким изменением функционирования сосудистого русла, ускорением естественных инволюционных процессов.

Характерные изменения иммунной системы в виде снижения количества натуральных киллеров, дезорганизация иммунной системы в первую очередь сказывается на основной ее функции — контролю за генетическим постоянством клеточного состава с реализацией в канцерогенный эффект. Так, в основной группе за первые 27 лет функционирования испытательного полигона среднегодовой темп прироста смертности от злокачественных новообразований в 1,4 раза был выше контрольной группы (табл. 39) и в 1,3 раза — в следующее десятилетие. Избыточная смертность от суммы злокачественных новообразований всех нозологических форм составила 0,96 случая на 1000 чел в год. Интегрированная за 27 лет избыточная смертность, выраженная в виде риска смерти на одного человека, составила для лейкоза 11×10^{-6} рад$^{-1}$, для рака легких, желудка, пищевода и печени соответственно 27, 38, 81 и 16×10^{-6} рад$^{-1}$. В сумме риск смерти от злокачественных новообразований на одного человека составил 184×10^{-6} рад$^{-1}$ в год.

Таблица 39

Показатели смертности от злокачественных новообразований в основной и контрольной группах Семипалатинского ядерного полигона
[Гусев Б. И., 1993]

Пол	Группа населения	Число умерших на 10^6 в год	Показатель, %
Мужчины	Основная	1590 + 96	
	Контрольная	1196 + 50	133
	Область	1323 + 21	121
Женщины	Основная	985 + 72	
	Контрольная	728 + 37	135
	Область	786 + 15	125

Р. И. Розенсон (1996) изучил особенности иммунопатогенеза респираторных аллергозов у населения региона Семипалатинского испытательного полигона. При этом было выявлено. что с повышением интенсивности воздействия ионизирующих излучений на население возрастает частота встречаемости круглогодичного и сезонного аллергических ринитов, а также бронхиальной астмы. При этом повышается относительная частота формирования инфекционно-аллергических и смешанных форм респираторных аллергозов. В основе повышенной частоты респираторных аллергозов лежат повышенная склонность населения к образованию антител-реагинов, функциональная недостаточность системы β_3-адренорецепторов и снижение функциональной активности супрессоров Т-Т-взаимодействия. Инфекционно-аллергический ринит и бронхиальная астма у населения региона характеризуются ранним началом, развитием полисенсибилизации, повышенной тя-

жестью течения, наличием тенденции к снижению частоты встречаемости атопических и повышению частоты инфекционно-зависимых и смешанных форм. Эти клинические проявления усугубляются с повышением интенсивности воздействия радиационного фактора. Сезонный аллергический ринит характеризуется более частым наличием сопутствующей пыльцевой бронхиальной астмы, астеновегетативного синдрома и нарастанием широты спектра сенсибилизации.

Н.Ж.Чайжунусова (1993) под нашим руководством провела изучение иммунных, генетических эффектов и онкозаболеаемости населения в условиях комбинированного действия локальных радиационных осадков Семипалатинского ядерного полигона и вредных факторов окружающей среды нерадиационной природы (территориальная нагрузка пестицидами и минеральными удобрениями районов Павлодарской области). Было установлено, что в этих условиях у постоянно проживающего в регионе населения развивается с выраженностью, зависимой от приближения к полигону, абсолютная Т-лимфопения с преимущественным дефицитом Т-хелперов, В-лимфопения с дисгаммаглобулинемией, характеризующейся снижением уровня сывороточных IgM, IgG и нарастанием уровня IgA, угнетением функциональной активности естественных киллеров преимущественно за счет ингибирования созревания их предшественников. По мере приближения территории к полигону у населения выявлено нарастание частоты абберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови, растет частота встречаемости врожденных уродств. Одновременно даже при анализе периода подземных ядерных испытаний (с 1965 г.) прослеживается дозозависимость канцерогенного эффекта радиационного фактора: степень влияния фактора «расстояние от полигона» на заболеваемость населения сельских районов раком пищевода достигала 24,8–94,2 % от суммы влияния всех

факторов. Максимальной была зависимость радиационного фактора на развитие рака молочной железы, достигая 90,5% от суммы влияния всех факторов.

С.Т.Беляев и соавт.(1994) провели оценку радиологического риска для населения Алтайского Края в связи с проводимыми ядерными испытаниями на Семипалатинском ядерном полигоне. Математические расчеты авторов показали потери лет жизни в результате радиогенных злокачественных новообразований, ежегодную смертность от них только в результате первого, в 1949 г. проведенного испытания. Авторы рассчитали прогноз летальных злокачественных новообразований вследствие испытания 1949 г. для жителей в возрасте 45–65 лет (табл. 40).

Таблица 40

Прогноз летальных злокачественных новообразований у облученной части населения от ядерного испытания 1949 г

Вид или локализация злокачественного новообразования	От ядерных испытаний		Спонтанные случаи	
	М	Ж	М	Ж
Лейкемия	0	0	50	20
Органы дыхания	120	30	840	100
Молочная железа	—	30	—	90
Органы ЖКТ	640	630	730	400
Остальные органы	340	370	300	300
Щитовидная железа	7	4	—	—
Всего	1107	1064	1920	910

Примечание. Число всех будущих случаев на 10 000 человек, живущих в 1994 г., возраст 0–20 лет на момент испытания, D=0,83в, расчетные данные: для сравнения приведены данные по смертности от спонтанных злокачественных новообразовани). [Беляев С. Т. и соавт., 1994]

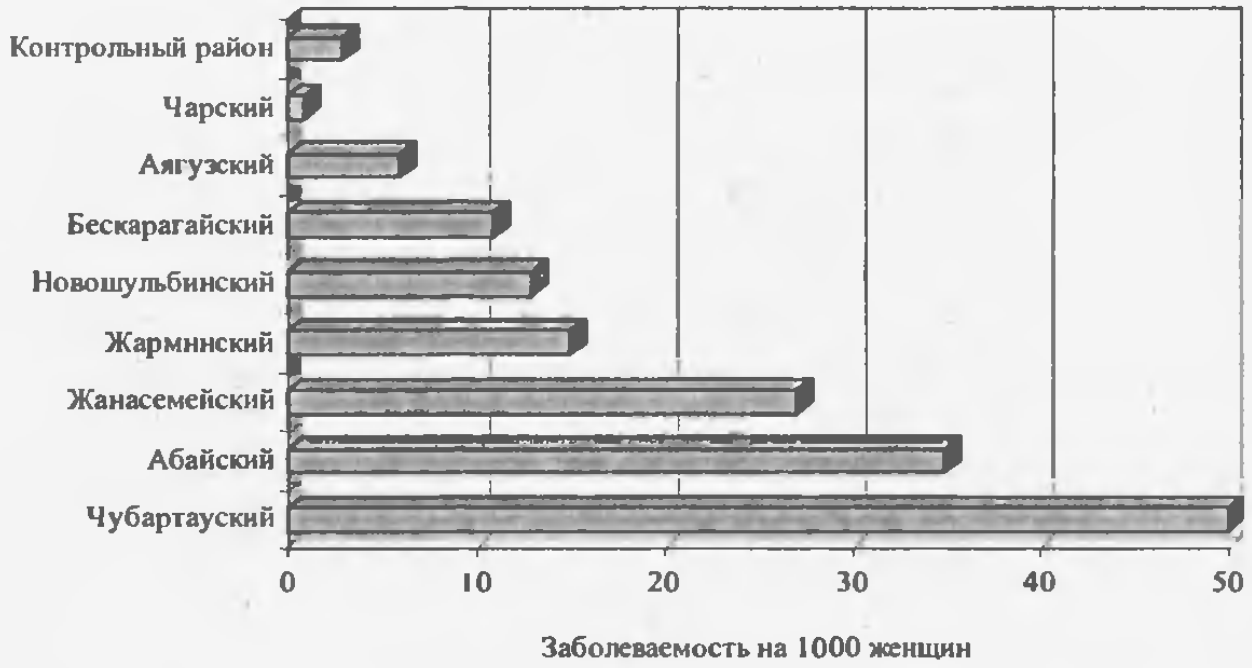


Рис. 45. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин региона испытательного ядерного полигона

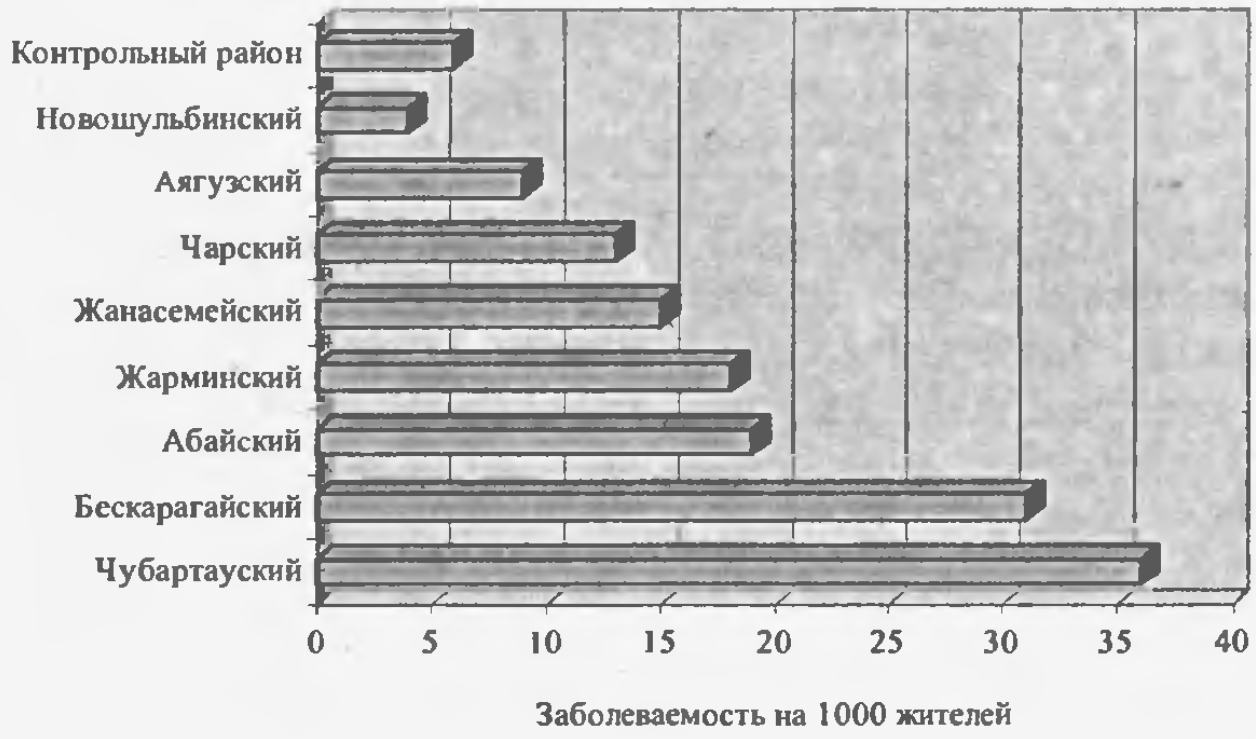


Рис. 46. Психические расстройства у жителей региона испытательного ядерного полигона

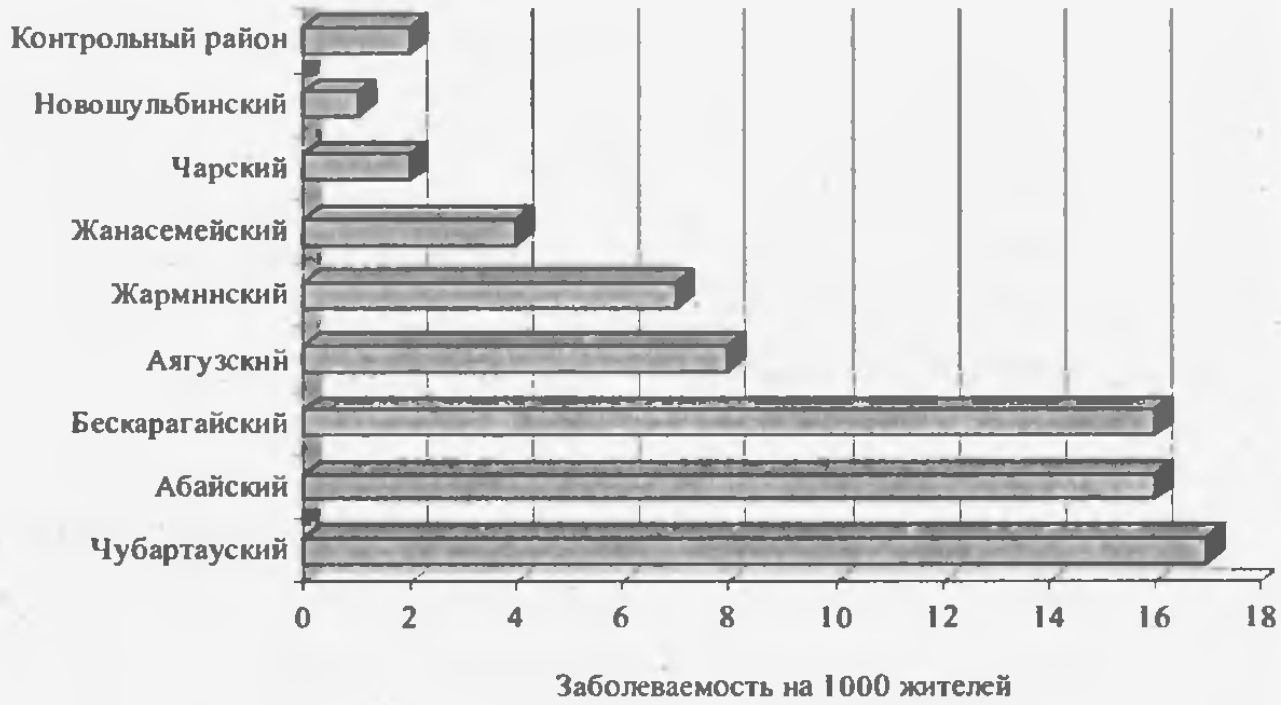


Рис. 47. Показатель распространенности болезней крови и кроветворной ткани у взрослого населения региона испытательного ядерного полигона

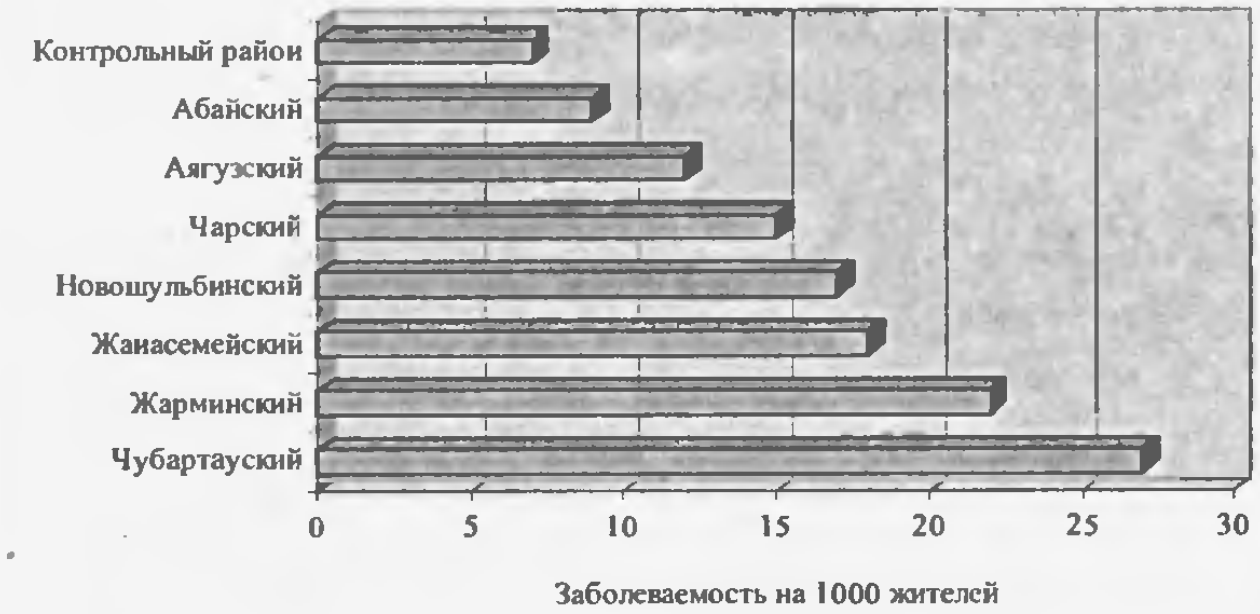


Рис. 48. Болезни системы кровообращения у жителей региона испытательного ядерного полигона

Как видно из представленных данных, только одно, далеко не самое мощное испытание, в регионе, довольно удаленном от эпицентра испытаний, обусловило рост дополнительной смертности от злокачественных новообразований для живущих в 1994 г., имевших возраст в период первого испытания 0–20 лет, примерно на 100% от спонтанного рака для женщин и на 60% – для мужчин в течение всей последующей жизни.

Нами (Белозеров Е.С., Ибраев С.С.) изучены показатели некоторых форм заболеваемости в зависимости от суммарной дозы полученного облучения. Исследования проводились в 7 районах Семипалатинской области, наиболее близко расположенных к полигону, в качестве контрольного использованы показатели района, удаленного на 500 км от эпицентра ядерных испытаний. При этом установлена четкая дозозависимость распространения соматических заболеваний, болезней крови, врожденных уродств, психических расстройств на популяционном уровне (рис. 45–48).

Выполненные в 1972–1997 гг. научные исследования позволили сделать ряд принципиальных выводов:

— экологическая обстановка в регионе определяется многолетней лучевой нагрузкой на население при наземных испытаниях в период 1949–1965 гг. за счет воздействий внешних ионизирующих излучений (гамма-излучение) и употребления пищевых продуктов, содержащих радионуклиды (накопление в почве короткоживущих радионуклидов), контактного бета-облучения кожи и с 1965 г. по настоящее время за счет неоднократных выбросов продуктов деления урана (йод, стронций, цезий, инертные газы) при подземных ядерных испытаниях;

— в период проведения наземных ядерных испытаний у 40–45% жителей близлежащего района имел место комплекс патологических симптомов, расцененный сотрудниками института Краевой патологии (1957 г.) как

результат острого и хронического лучевого воздействия;

— почти у половины населения, проживающего в регионе ядерного полигона, выявлена неполноценность иммунитета, в целом в популяции сформировалась вторичная иммунологическая недостаточность, характеризующаяся абсолютной Т-лимфопенией, дефектом иммуно-регуляторных субпопуляций Т-клеток, снижением активности фагоцитоза, дисиммуноглобулинемией; для населения региона характерен синдром преждевременного старения иммунной системы, проявляющийся усугублением выраженности Т- и В-лимфопении, дефицитом Т-хелперного звена, угнетением функциональной активности естественных киллеров; синдром преждевременного старения иммунной системы максимально выражен у лиц, достигших к началу испытаний ядерного оружия 15-летнего возраста;

— в регионе, охватывающем Семипалатинскую, Павлодарскую, Восточно-Казахстанскую, часть Карагандинской областей Казахстана и часть Алтайского Края России многократно чаще встречаются инфекционный, аллергический, аутоиммунный синдромы иммунологической недостаточности, синдром сопутствующих хронических заболеваний, значительно выше контрольных показателей соматическая и онко-заболеваемость с выраженной дозозависимостью;

— среди жителей территорий, прилегающих к ядерному полигону, в 2–8,3 раза чаще встречаются болезни крови и кроветворной ткани, в 1,77–10,5 раз чаще регистрируются осложнения беременности, родов и послеродового периода, в 1,6–10,5 раз чаще болезни нервной системы и органов чувств, в 1,4–6,0 раз чаще психические расстройства;

— прослеживается прямая связь между онкозаболеваемостью, онкосмертностью и дозой облучения, превышение онкозаболеваемости и онкосмертности за все годы

в 4 близлежащих районах на 40% выше по сравнению с контрольным районом (один из удаленных от полигона районов той же области), в структуре онко-заболеваемости преобладают опухоли желудочно-кишечного тракта (75%), преимущественно в возрасте 35–45 лет, в регионе в целом в 7–8 раз возросла смертность от рака, а заболеваемость раком пищевода стала краевой патологией с «омоложением» возраста умерших на 3,7 года;

— показатели младенческой смертности в регионе, прилегающем к полигону, в 1,2–1,8 раз выше среднеобластного; за последние 35 лет в регионе младенческая смертность снизилась в 2,2 раза, но по мере снижения показателя шло возрастание удельного веса эндогенного компонента: распространенность эндогенных причин возросла в расчете на 1000 родившихся в 3,7 раза, параллельно снизилась интенсивность экзогенных причинных факторов смертности детей в 1,4 раза;

— у облученного населения ускорены инволюционные процессы с явлениями преждевременного старения организма.

Глава 6

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Вторичные ИДС относятся к группе приобретенных. Их формированию способствуют инфекционные заболевания, гормональный дисбаланс, действие неблагоприятных факторов окружающей среды, в первую очередь радиация, применение лекарственных препаратов, угнетающих иммунную систему и некоторые другие. При вторичных иммунодефицитах отмечается дисбаланс со стороны регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, а активность В-лимфоцитов обычно повышена, характерна дисгаммаглобулинемия. Фагоцитарная система при них страдает мало и не всегда, возможно изменение содержания некоторых компонентов комплемента.

Совсем недавно, тридцать лет тому назад, человеческое общество пришло к выводу, что инфекционные болезни больше не представляют опасности, ставился вопрос о сокращении инфекционных коек. Жизнь показала ошибочность подобных взглядов, а с появлением в начале 80-х годов ВИЧ/СПИД заговорили об эпидемии «чумы XX века». Ведущие ученые, в нашей стране акад. В. И. Покровский, своевременно и правильно оценили СПИД как «глобальный кризис здоровья», как первую действительно всеземную и беспрецедентную эпидемию инфекционного заболевания, которое до сих пор по настоящему не контролируется медициной и от него умирает каждый заразившейся человек. Термин СПИД впервые появился в 1982 г. в Еженедельном Отчете Центра по контролю и профилактике болезней (CDC, США) о заболеваемости и чтобы описать «...заболевание, сдержанно предполагающее о дефекте клеточного звена иммунитета, встречающееся без известных причин для уменьшения резистентности к той болезни...».

Инфекционные болезни занимают существенную роль в формировании вторичных иммунодефицитов. В то же время роль инфекций в патологии человека в целом не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к нарастанию как за счет роста вирусных инфекционных заболеваний, так и этиологической расшифровки заболеваний, ранее считавшихся соматическими. Сокращение финансирования здравоохра-

нения (во многих развивающихся странах на охрану здоровья населения выделяется менее 1% бюджетных средств) привело к возврату таких ранее почти побежденных инфекций, как малярия и туберкулез. Как сообщает Международная федерация обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, за 1999 г. от «управляемых» инфекций умерли 13 млн человек, что в 160 раз больше количества смертельных исходов от землетрясений, ураганов, циклонов и других природных катаклизмов.

В последние два десятилетия определяющей причиной вторичного иммунодефицита стала ВИЧ-инфекция, пандемия которой продолжает нарастать. ВИЧ/СПИД — это своеобразная вирусная инфекция, первый в истории медицины приобретенный иммунодефицит, связанный с конкретным возбудителем и характеризующийся эпидемическим распространением, первое эпидемическое заболевание человека, вызванное ретровирусами, которые почти исключительно поражают Т-хелперы, а само заболевание по клиническим и лабораторным особенностям не похоже ни на какие другие приобретенные иммунодефициты.

На конец 1999 г. выявлено (что в 7–10 раз ниже истинного числа) 34,3 млн. больных, в том числе 1,5 млн. детей до 15 лет и 15,7 млн. женщин. В США — 0,9 млн., в странах Западной Европы — 0,5 млн., в том числе 130 тыс. французов, 120 тыс. испанцев, 95 тыс. итальянцев. Превалентность составила в США 0,61% взрослого населения, в Италии — 0,35%. В странах Азии выявлено свыше 6 млн. больных, по абсолютным показателям лидирует Индия — 3,7 млн. больных, по относительным — Камбоджа и Таиланд. В Латинской Америке — 1,7 млн больных. Более всего СПИД коснулся Гаити, где заражены 5,1% населения.

Крайне тяжелое положение сложилось в африканских странах. В Центральной и Южной Африке выявлено 24,5 млн. больных ВИЧ-инфекцией. Прогноз специалистов, сделанный десять лет назад о вероятном заражении в Центральной и Южной Африке к 2000 г. 9 млн жителей

и гибели 5 млн от СПИДа оказался заниженным в три раза.

Всего СПИД унес жизни 18,8 млн человек, среди них — 3,8 млн детей и 7,7 млн женщин. В Африке ежегодно 4 млн. человек заражается этой болезнью. СПИД увеличил число сирот в мире на 13,2 млн, и 95% из них живут в Африке. В странах Центральной и Южной Африки ВИЧ/СПИД стал социальным бедствием, поставив под угрозу основы существования общества. В Ботсване СПИДом больны 35,8 % взрослого населения, то есть более чем каждый третий, в Свазиленде — 25,3%, Зимбабве — 25,1%, Лесото — 23,6%, Замбии — 20%, ЮАР — 20%. Относительно этих стран можно говорить о катастрофическом положении. По оценкам ООН, в ЮАР и Зимбабве более половины всех живущих сейчас 15-летних мальчиков погибнут от этой болезни. В Ботсване уровень предполагаемой будущей смертности от СПИДа еще выше, средняя продолжительность жизни населения сократилась с 62 до 47 лет. В Центральноафриканской республике многие школы закрылись из-за того, что от СПИДа умерли учителя.

Экономика, государство и другие сферы общественной жизни страдают от того, что трудоспособное население уменьшается столь стремительными темпами. Согласно оценкам, наиболее пострадавшие от СПИДа африканские страны отброшены в своем экономическом развитии на 100 лет.

В африканских странах болезнь распространяется в основном через гетеросексуальные контакты и болеют, прежде всего, женщины. В развитых же странах жертвами СПИДа главным образом являются наркоманы.

Развитая система здравоохранения и высокий уровень жизни являются важнейшими факторами борьбы с эпидемией смертельной болезни. Карта распространения СПИДа совпадает с картой распространения бедности, а последняя, то есть экономическая и культурная отсталость, оказываются союзниками болезни. Это проявляется в статистике

заболеваемости и в развитых странах. Афроамериканцы составляют 11% населения Лос-Анджелеса, а среди больных СПИДом их – 25%. Как известно, эти слои являются наименее обеспеченными. Таким образом, социально-экономическое неравенство, концентрация нищеты и отсталости являются прародителями этого бедствия. В этом отношении приходится задумываться и о будущем России с ее экономическими катаклизмами и постоянной мультипликацией бедности.

Вирусом иммунодефицита человека 75% инфицированных заразились половым путем. Поэтому будущее пандемии СПИДа зависит от того, насколько удастся снизить передачу вируса при сексуальных контактах. Многое зависит от индивидуальной восприимчивости, агрессивности самого вируса, способов сексуального поведения, использования контрацептивов. В семьях, где один из супругов инфицирован, второй может быть здоровым. Такое наблюдается приблизительно у 50% семейных пар.

Сейчас известно 17 разновидностей вируса. В США наиболее распространен тип В, в Азии и Африке — относительно новый тип Е. Он наиболее агрессивен среди известных разновидностей ВИЧ. Именно с этим типом вируса связывают быстрое распространение эпидемии на этих континентах.

В России начинают сбываться предсказания экспертов ВОЗ, прогнозировавших эпидемию ВИЧ-инфекции в нашей стране. По данным Главного государственного санитарного врача Российской федерации (2000) в России ситуация резко ухудшилась, число выявленных новых ВИЧ-инфицированных больных в 1999 г. в 3,5 раза больше, чем в 1998 г., причем потребители внутривенных наркотических средств составляют более 90% вновь выявленных ВИЧ-инфицированных в 1999 г. и 75% заразившихся — люди в возрасте от 15 до 29 лет. К «группе риска» принадлежат и заключенные — 4 тыс. ВИЧ-инфицированных содержатся в местах заключения.

Как показывает мировой опыт, истинное число инфицированных ВИЧ обычно в 7–10 раз выше количества зарегистрированных. Истинные масштабы заражения населения России вирусом иммунодефицита будут выявлены только через 5–7 лет, когда начнутся клинические проявления болезни.

6.1. История вопроса

В 1981 г. Центр по контролю и профилактике болезней (CDC) в США сообщил о выявлении у молодых гомосексуалистов в Лос-Анджелесе и Нью-Йорке 5 случаев пневмоцистной пневмонии и 28 случаев саркомы Капоши (зимой 1980–1981 г. в госпиталь Нью-Йоркского университета поступили несколько человек с незнакомой для врачей формой саркомы Капоши, до того встречавшейся 1–2 случая на 10 млн населения, все заболевшие оказались гомосексуалистами, саркома Капоши у них протекала злокачественно, большинство больных погибло в течение 20 мес; весной 1981 г. врачи Лос-Анджелеса выявили группу больных со злокачественной формой пневмоцистной пневмонии, которая была зарегистрирована у молодых людей–гомосексуалистов), заболеваний, первое из которых до того регистрировалось только у недоношенных детей, у лиц, находившихся на длительной иммуносупрессивной терапии, а второе — у лиц старше 60 лет с длительностью течение 8–10 лет. У некоторых больных был обнаружен дефицит клеточного иммунитета, что позволило квалифицировать развитие пневмоцистоза, кандидоза и саркомы Капоши у этой группы больных как проявление оппортунистических заболеваний. К концу 1981 г. CDC располагал информацией уже о 111 случаях пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши. Сразу же было обращено внимание на некоторые особенности

больных: 99% больных оказались мужчинами 25–49 лет, 94% из них были гомо- или бисексуалами, 40% из числа заболевших вскоре умерли. На следующий год специалисты CDC выдвигают предположение о возможности распространения нового заболевания с кровью. В 1982 г. M. S. Gottlib ввел понятие Aquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) — синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), за год до того впервые с соавторами описавший новое заболевание. В этом же 1982 г. определил группу СПИД-ассоциируемых оппортунистических инфекций, наличие которых позволяет диагностировать новую нозологическую форму патологии человека — СПИД. Тогда же СПИД окрестили болезнью четырех «Н» — по заглавным буквам английских слов — гомосексуалисты, больные гемофилией, гаитяне и героин, выделив этим самым группы риска для новой болезни.

Сотрудники Национального института рака в США, руководимых известным иммунологом и вирусологом Робертом Галло, открыли возбудителя Т-клеточного лейкоза, впервые выявленного в конце 70-х годов в странах Карибского бассейна и в Южной Японии. Лейкоз протекал очень тяжело: больные погибали за 3–4 мес. В середине 70-х годов Р. Галло обнаружил фактор роста Т-клеток (сегодняшнее название — интерлейкин-2), что позволило культивировать Т-лимфоциты в пробирке и обеспечило возможность выделить вирус. Возбудителем острого Т-клеточного лейкоза у человека оказался ретровирус. Галло назвал вновь выделенный возбудитель вирусом Т-клеточной лейкемии человека — HTLV-1. Затем был выделен еще один вирус этой группы, вызывающий редкое заболевание крови, — HTLV-2. Оба вируса передавались через кровь при гемотрансфузиях.

Так как в это время в США началась эпидемия СПИДа, одним из путей передачи которого также было переливание крови, Р. Галло предположил, что HTLV-1 — возбудитель СПИДа.

Группа ученых Пастеровского института (Париж) под руководством Люка Монтанье изучала возможную связь ретровирусов с опухолевыми заболеваниями иммунной системы, выражающимися в увеличении лимфатических узлов (лимфаденопатии). При культивировании вирусов французские ученые использовали открытый группой Галло интерлейкин-2. При исследовании лимфатического узла одного больного, страдающего лимфаденопатией в течение нескольких лет, был выделен вирус, идентифицированный как ретровирус. По своим свойствам он был похож на HTLV-1, но имел некоторые особенности. Затем аналогичный вирус выделили от больных СПИДом.

В 1983 г. появилась публикация французских ученых, сообщавших о выделении у 2 из 33 больных СПИДом ретровируса, который, в отличие от HTLV-1, ведет не к злокачественному перерождению Т-лимфоцитов, а к гибели этих клеток. Авторы назвали его LAV — вирус, ассоциированный с лимфаденопатией. В это же время группа Галло выделила от больных СПИДом новый ретровирус, названный HTLV-3. Была выделена особая линия Т-лимфоцитов, в которой вирус интенсивно размножался, но Т-клетки не погибали. В начале 1984 г. американцы сообщили об открытом ими вирусе в печати. Тогда же было установлено, что HTLV-3 и LAV идентичны. Поэтому вирус стали обозначать как HTLV-3/LAV, а в 1986 г. Комитет по таксономии и номенклатуре вирусов предложил дать возбудителю СПИДа новое название — HIV/ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

В 1985 г. установлено, что ВИЧ передается через жидкие среды тела: кровь, сперму, секреции влагалища и материнское молоко. Тогда же разрабатывается первый тест на ВИЧ, на его основе в США и Японии начинают проверять на ВИЧ донорскую кровь и ее препараты. Через год кровь на ВИЧ начинают обследовать в большинстве европейских стран.

В 1986 г. группа Монтанье объявила об открытии нового вируса у двух больных СПИДом. По своему строе-

нию он не отличался от ВИЧ, тоже убивал Т-хелперы. Однако, в противоположность ВИЧ-1, в сыворотках больных отсутствовали антитела к последнему и ДНК обоих вирусов не были идентичны. Вирус получил название HIV-2 (ВИЧ-2). Сравнительное изучение геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показало, что в эволюционном плане ВИЧ-2 далеко отстоит от ВИЧ-1. Возникло предположение, что оба вируса существовали задолго до возникновения современной эпидемии СПИДа. В некоторых странах Западной Африки были типичные случаи СПИДа при отсутствии антител к ВИЧ. У больных выделены ретровирусы, которые, подобно ВИЧ-1, обладают сродством к CD4-хелперам и вызывают их гибель. ВИЧ-2 обнаруживается главным образом в Западной Африке, он родственен возбудителю СПИД-подобного заболевания у макак, способен инфицировать разные виды приматов, удаленных от человека на лестнице эволюции, тогда как ВИЧ-1 заражает только людей и шимпанзе.

В 1987 г. учреждена Глобальная программа ВОЗ по СПИДу, а Всемирной ассамблеей здравоохранения принята глобальная стратегия борьбы со СПИДом. В этом же году в ряде стран применили первый противовирусный препарат — азидотимидин (зидовудин, ретровир) компании Глаксо Веллком.

В 1988 г. 1 декабря объявлен Всемирным днем борьбы со СПИДом. В США издан закон, запрещающий дискриминацию федеральных служащих с ВИЧ-инфекцией.

В 1989 г. разыгралась трагедия в России — в больницах Элисты, Волгограда и Нижнего Новгорода более 200 детей заражено ВИЧ. В 1990 г. в стране создана сеть специализированных медицинских учреждений (СПИД-центров) для профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа.

В 1990 г. в США внедрен в практику новый противовирусный препарат дидианозин (ddi, видекс). В это время, по данным ВОЗ, 10 млн людей во всем мире живут с ВИЧ-инфекцией. 1992 г. принес новые успехи в разработке лечения больных, из них более 1 млн — в США. Профессио-

нальный баскетболист М. Джонсон объявляет о своей ВИЧ-инфекции.

В 1992 г. в США одобрен препарат зальцитабин (хивид), проводятся клинические испытания сочетаний лекарств, введена ускоренная процедура одобрения новых препаратов для лечения СПИДа; зарегистрировано более 40 тыс. смертей, среди них — актер Роберт Рид.

В 1993 г. разрешен к использованию женский презерватив; от СПИДа умерли теннисист Артур Эш, легенда балета Рудольф Нуриев.

В 1994 г. в Париже состоялась Встреча на высшем уровне по СПИДу, на которой была принята декларация. В США и Западной Европе одобрен препарат d4T (зерит). Среди умерших от СПИДа — Джон Кэрри, олимпийский чемпион по фигурному катанию, и Рэнди Шилтс, автор книги «Оркестр продолжал играть».

В 1995 г.олимпийский чемпион по прыжкам в воду Грег Луганис объявил, что болен СПИДом. В России 1 августа вступил в силу Федеральный закон «О предотвращении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)».

В 1996 г. на смену Глобальной программе ВОЗ по СПИДу создана Объединенная программа ООН по СПИДу (UNAIDS), в деятельности которой участвуют все шесть агентств ООН: ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЕСКО, UNPA (Фонд ООН по народонаселению), UNDP (Фонд ООН по развитию) и Всемирный банк. В Ванкувере (Канада) состоялась очередная, XI Международная конференция по СПИДу, на которой было объявлено о новом поколении лекарств — ингибиторах протеазы. Журнал «Тайм» объявил «человеком года» американского ученого, исследователя проблемы СПИДа Дэвида Хо. Установлено, что возбудителем саркомы Капоши является вирус герпеса. М. Джонсон возвращается в спорт. Боксер-тяжеловес Томми Моррисон объявляет о своей ВИЧ-инфекции.

В России основным путем распространения ВИЧ-инфекции становится инъекционное употребление наркотиков.

В 1997 г. создан Глобальный бизнес-совет по ВИЧ/СПИДу — первый международный орган, координирующий участие коммерческих структур в борьбе с эпидемией. Программой ООН по СПИДу (UNAIDS) начат первый этап «инициативы по доступу к лекарствам» — проекта по обеспечению доступности лекарств для развивающихся стран. Центром по контролю заболеваемости США впервые зарегистрировано снижение смертности от СПИДа в стране по сравнению с предыдущим годом за счет применения новых методов лечения. Общее число людей, умерших от СПИДа, во всем мире составило около 6.400.000. Примерное число людей с ВИЧ-инфекцией в мире — 22.000.000. Это больше, чем все население Австралии.

В 1998 г. в Женеве состоялась очередная, XII Международная конференция по СПИДу, на которой было признано, что несмотря на прогресс науки, миллионы людей умирают от СПИДа из-за дороговизны и недоступности лекарств. Уже в 1990 г. СПИД входит в группу ведущих причин смерти населения планеты. К концу столетия в странах Африки южнее Сахары он привел к существенному сокращению жизни и стал основной причиной смерти людей в возрасте 20–40 лет. СПИД влияет на продолжительность жизни и в развитых странах. Исследования экспертного центра по ВИЧ/СПИДу в Ванкувере (Канада) показали, что в крупных городах из-за скопления представителей специфических групп повышенного риска и более высокой превалентности ВИЧ/СПИДа может произойти существенное снижение продолжительности жизни — у мужчин продолжительность жизни сократится на 8 лет, у женщин — на 9 лет (CDC, 2000).

6.2. Этиология

Возбудитель ВИЧ-инфекции — ВИЧ (HIV) — представитель семейства ретровирусов, относится к подсемейству лентивирусов (медленных вирусов).

Пока не удается удовлетворительно объяснить происхождение вируса. Исследователями обнаружено несколько ретровирусов человека и обезьян. Как и другие РНК-содержащие вирусы, они потенциально изменчивы; поэтому у них вполне вероятны такие перемены в спектре хозяев и вирулентности, которые могли бы объяснить появление нового вируса. Выдвинуто несколько гипотез появления ВИЧ:

1) воздействие на ранее существующий вирус неблагоприятных экологических факторов;

2) бактериологическое оружие;

3) мутация вируса вследствие радиационного воздействия урановых залежей на предполагаемой родине инфекционного патогена — в Замбии и Заире.

На 7-й конференции по ретровирусам (Сан-Франциско, 2000) были представлены результаты уникального исследования, выполненного на суперкомпьютере «НИРВАНА» в Лос-Аламосе (США). Используя компьютерную модель и сложнейший статистический анализ, было установлено, что ВИЧ образовался в период с 1910 г. по 1950 г., вероятнее всего — примерно в 1930 г.

Как полагает большинство ученых, ВИЧ-1, доминирующий в США, Европе и многих развивающихся странах Африки, произошел от вируса иммунодефицита обезьян (simian immunodeficiency virus — SIV), преодолев видовой барьер и проникнув в популяцию людей. Сторонники наиболее популярной теории происхождения ВИЧ считают, что впачале ВИЧ попал к охотникам, которые добывали в Африке шимпанзе для использования их мяса

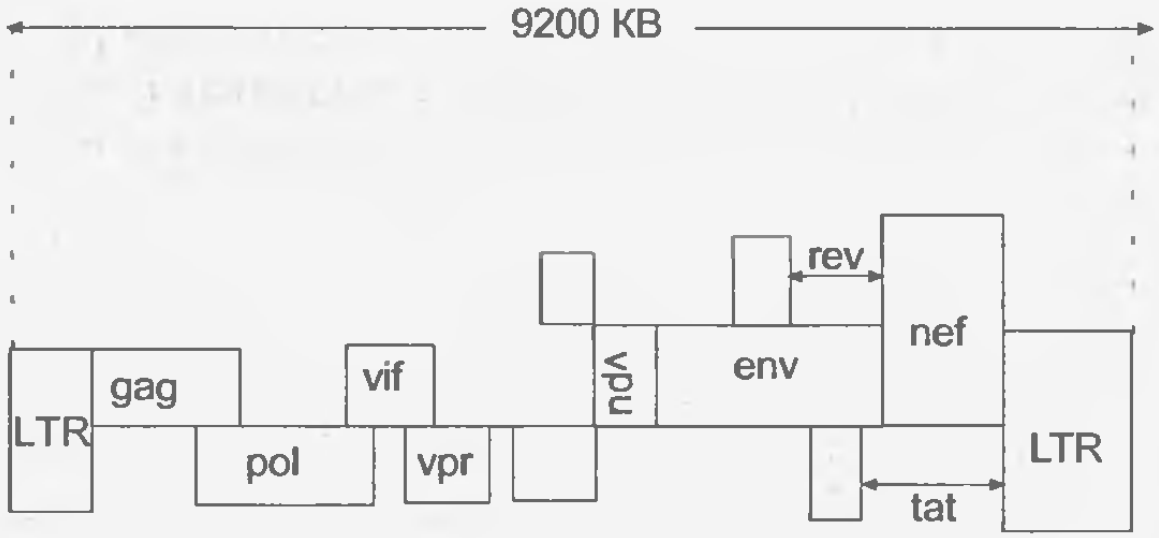
в пищу. Хотя нет прямых доказательств о времени первых случаев заражения человека ВИЧ, бесспорно доказано, что первый документированный случай ВИЧ-инфекции у человека относится к мужчине, который умер в Бельгийском Конго в 1959 г.

Зрелый вирион имеет диаметр около 100 нм. ВИЧ-1 представлен оболочкой, матриксным слоем, оболочкой нуклеотида, геномной РНК, в которую включены фрагмент комплекса интеграции и нуклеопротеиды, а также латеральные тельца. При среднем увеличении в электронном микроскопе видны ядро и оболочка вируса. Наружная мембрана вируса пронизана собственными белками (оболочечные белки) gp 41 и gp120, получившими название от слова «glicoprotein» с молекулярной массой 41 и 120 kD. Эти белки образуют 72 отростка на поверхности мембраны вируса, каждый состоит из 3 молекул gp120. Молекулы gp120 могут отрываться от вирусной частицы и с током крови поступать в ткани, что имеет существенное значение в патогенезе ВИЧ-инфекции.

Оболочка нуклеотида построена из молекул белка (p24) с молекулярной массой 24 kD. Внутри нуклеотида заключены геном вируса (две молекулы РНК), белок с молекулярной массой 7 kD и комплекс ферментов: обратная транскриптаза, РНКаза, протеаза.

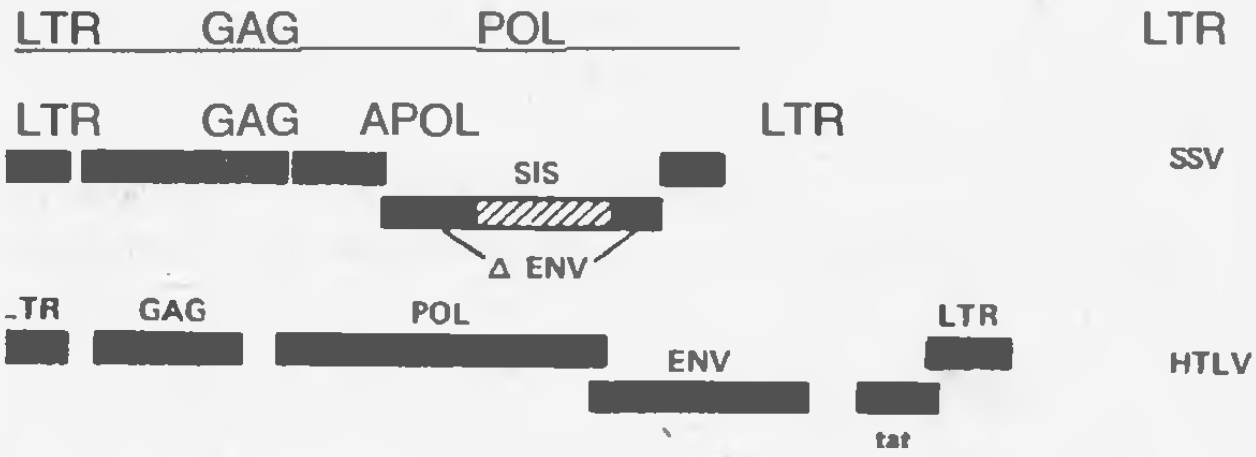
Геном ВИЧ-1 состоит из 9 генов (рис. 49а), которые представлены 3 структурными генами (**gag** — group-specific antigens, **pol** — polymerasae, **env** — envelope), характерными для всех ретровирусов, и 6 регуляторными (**tat** — transactivator of transcription, **rev** — regulator of expression of virus proteins, **vif** — virion infectivity factor, **nef** — negative regulatory factor, а также **vpr, vpu** для ВИЧ-1, **vpx** для ВИЧ-2 с малоизученной функцией). По своему строению геном ВИЧ во многом походит на другие ретровирусы (рис. 49б).

Ген tat наиболее активный регулятор, обеспечивающий усиление в 1000 раз репликации вируса. Он также регу-



HIV-1

а



б

Рис. 49. Схема генома ВИЧ и вируса лейкоза. а — схема генома ВИЧ-1. б — генетическая структура вирусов хронического лейкоза, быстро трансформирующих вирусов (SSV) и вирусов лейкоза человека (HTLV-1 и HTLV-2).

лирует экспрессию клеточных генов. Ген rev избирательно активирует синтез структурных белков вируса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции ген rev замедляет синтез регуляторных белков. Ген nef при взаимодействии с LTR замед-

ляет транскрипцию вирусных геномов, обеспечивая равновесие между вирусом и организмом. Синхронная функция tat и nef обусловливает взвешенную репликацию вируса, не приводящую к гибели инфицированной вирусом клетки.

Структурные гены gag, pol и env обеспечивают синтез белков вириона.

1. Гены оболочки (env) — кодируют трансляцию белка-предшественника оболочки вируса gp160, в дальнейшем расщепляющегося на gp 120 и gp41.

2. Группоспецифические гены (gag) — кодируют трансляцию белка — предшественника внутренней части вируса (нуклеотида и матриксный) с молекулярным весом 55 кD, расщепляющегося на p24/25, p7/9, p13, p15, p17/18.

3. Ген pol — кодирует ферментные системы вируса, обратную транскриптазу (p66/51), интегразу (p31/33), рибонуклеазу H (p15).

Белки вириона в организме инфицированного человека определяют иммунный ответ с синтезом иммуноглобулинов (табл. 41).

Помимо структурных и регуляторных генов в состав вириона ВИЧ-1 входят длинные концевые повторы (LTR), а в состав ВИЧ-2 — дополнительный ген X.

В мире циркулирует два типа вирусов: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличают структура, антигенный состав и эпидемиологическая характеристика. По мнению некоторых специалистов, ВИЧ произошел от SIV-инфицированного человека где-то в 30–90-е годы в центральной Африке. ВИЧ-2 более сходен с SIV, нежели с ВИЧ-1. ВИЧ-1 распространен во всем мире, первая группа эпидемий прошла в Африке, вторая — в Америке и Западной Европе, четвертая сейчас имеет место в Азии. Колоссальное распространение болезни обусловлено образованием все новых штаммов ВИЧ.

Таблица 41

Гены ВИЧ

Гены	Функция	Кодируемые белки	
		ВИЧ-1	ВИЧ-2
	1. Структурные		
gag	Белки ядерные	p13, p24, p35	p26
pol	Ферментные системы (ревертаза, эндонуклеаза, протеаза)	p31/33, p34, p53, p64	p36, p6
env	Белки оболочечные	p41, gp120, gp160	gp40, gp105 gp140
	2 . Регуляторные		
tat	Позитивный регулятор	p13/14	p19
rev	Избирательный регулятор	p17/18	p15
nef	Негативный регулятор	p27	P27 ?
vif	Фактор инфекционности	p23	p23 ?

ВИЧ-1 в зависимости от строения фрагментов гена env имеет субтипы (клайды) A, B, C, D, E, F, G, H, J и др. а также O (от outlier — в стороне). Субтипы A — H составляют группу M (major), на сегодня доминирующую на земле, причем почти половину составляет субтип C. С 1990 г. идет рост распространенности субтипа E.

Прослеживается определенная географическая зависимость распространения отдельных субтипов ВИЧ.

ВИЧ отличает исключительно высокая генетическая изменчивость, она в 30–100, а по некоторым данным и в миллион раз выше, чем у вируса гриппа. Касается она не только штаммов вируса, выделенных от разных больных, но и в разное время года от одного и того же больного. Частота генетических ошибок при репликации составляет 10^{-4}–10^{-5} ошибок/на ген/на цикл репликации. Иными словами, ни один ВИЧ, содержащий 10^4 нуклеотидов в длину, не произ-

водит при репликации вирион, в точности повторяющий родительский. Высокая генетическая изменчивость во многом связана с продуктом гена env вируса — gp120, вариабельность аминокислотной последовательности которого составляет 5--20% для изолятов одного субтипа и 25–35% для разных субтипов. Особенно вариабелен участок gp120, образующий петлеобразный домен, получивший название V3-петли, состоящий из 35 аминокислот и к которому вырабатывается 80–95% всех нейтрализующих антител.

Исключительная генетическая изменчивость позволяет вирусу выжить в инфицированном организме, ибо всегда в огромном пуле найдется вирус, способный к эволюционному отбору.

Наряду с генетическими особенностями ВИЧ-1 имеет фенотипические различия. Так, у ВИЧ-инфицированных по репликативной активности выделяют: а) rapid/high — высокоинфекционные, эффективно реплицирующие изоляты и б) slow/low — низкоинфекционные, слабо реплицирующие изоляты. По характеру цитопатического действия изоляты классифицируют на: а) низко реплицирующиеся, не способные к образованию синцития; б) высоко реплицирующиеся, не образующие синцитий (НСО) и в) высоко реплицирующиеся, образующие синцитий (СО). По тропизму классифицируют лимфоцитотропные изоляты (разгар болезни) и моноцитотропные (начальные этапы болезни).

Прогрессирование ВИЧ-инфекции связано с тропизмом вируса к Т-хелперам, способности индуцировать синцитий и/или с высокой репликативной активностью. Мутации в гене env определяют переход изолятов НСО в СО. Переход в СО появляется при снижении CD4+-клеток до 400–500 в 1 мкл. При появлении СО-вариантов изолятов HIV дальнейшее падение уровня CD4+-клеток идет прогрессивнее. В стадии СПИД СО-варианты изолятов выявляются не у всех больных, следовательно и НСО могут обусловить формирование терминальной стадии и смерть больного. Мутации в гене pol обеспечивают у HIV формирование

резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. Быстрое уменьшение CD4+ лимфоцитов связано с более высоким уровнем репликативной активности HIV, как образующих, так и не образующих синцитий.

Инфекционный процесс при заражении ВИЧ носит последовательный, фазовый характер: проникновение вируса через слизистую оболочку половых путей или непосредственное поступление в кровоток, связывание вириона с поверхностью клетки, слияние мембраны клетки и вириона, обеспечивающее проникновение вируса внутрь, высвобождение нуклеотида и геномной РНК вируса, интеграция генома вируса в геном инфицированной клетки, латентная фаза, фаза активации транскрипции с ДНК провируса и последующая трансляция белков вируса, наработка всех компонентов вируса и формирование новых (дочерних) вирионов, их высвобождение из клетки, сопровождающееся цитопатическим эффектом для клетки-мишени. Весь каскад этих превращений начинается со связывания вириона с поверхностью клетки-мишени. Это обеспечивается как специфическими, т. е. через специфический для вириона рецептор (молекула CD4), так и неспецифическими, т. е. не зависящими от наличия CD4 компонентами. Высокая плотность CD4 на поверхности Т-хелперов определяет их преимущественное поражение при ВИЧ-инфекции. Плотность рецепторов — величина не постоянная, она зависит от функционального состояния клетки и при активации ее возрастает. Поэтому неактивированные CD4+ лимфоциты более устойчивы к вирусу. Иными словами, одни субпопуляции CD4+ лимфоцитов лучше обеспечивают рецепцию ВИЧ по сравнению с другими.

Процесс инфицирования клетки вирусом осуществляется в две фазы: прикрепления и слияния. Прикрепленный через gp120 к рецептору CD4 клетки-мишени вирус белком gp41 оболочки сливается с мембраной клетки. Дальнейшее проникновение вируса в клетку осуществляется, очевидно, и путем эндоцитоза, и через плазматическую мембрану. В процессе инфицирования клетки белок ВИЧ gp41 не только обеспечивает слияние вирусной мембраны с мембраной клетки,

но также определяет слияние мембран соседних инфицированных клеток с образованием одной многоядерной синцитиальной клетки (синцитий), обреченной на гибель, продолжительность жизни синцитиальных клеток не превышает 3–7 дней. Вирулентность ВИЧ коррелирует с возможностью образовывать синцитий.

В цитоплазме клетки-мишени информация с вирусной РНК переписывается на ДНК с помощью обратной транскриптазы с образованием в конечном итоге промежуточной двухнитевой линейчатой ДНК, которая транспортируется в ядро клетки, там приобретает кольцевую форму и интегрирует с ядром клетки, превращаясь в **ДНК-провирус.** Интеграция осуществляется под влиянием фермента интегразы, взаимодействующей с концевыми последовательностями LTR. Характерная и отличительная особенность ВИЧ от других ретровирусов — сохранение части ДНК в неинтегрированном состоянии, эта ДНК самостоятельно функционирует как репликон. Таким образом, в организме зараженного ВИЧ находится в двух вариантах. Заражение происходит зрелым вирусом, геном которого представлен РНК. В клетках инфицированного человека на геномной РНК, как на матрице, синтезируется провирус с помощью особого вирусного фермента — обратной транскриптазы. ДНК, содержащая провирус, выполняет в свою очередь функцию матрицы для синтеза информационной РНК. С последней транслируются вирусные белки и транскрибируется полноразмерная геномная РНК для новых вирионов.

Заканчивается морфогенез цитопатическим действием ВИЧ, которое может быть выражено: а) прямой деструкцией и цитолизом инфицированной клетки, б) синцитиеобразованием, т.е. слиянием мембран инфицированных и неинфицированных клеток, имеющих CD4, в силу чего клетки теряют свои физиологические функции, в) хронической инфекцией без выраженного цитолиза (дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, нейроны), г) патогенным эффектом отдельных белков ВИЧ (около половины гликопротеина gp120, синтезируемого в клетке, идет не на построение новых вири-

онов, а, проникая во внеклеточную среду, связываются с CD4, преимущественно неинфицированных ВИЧ клеток, обусловливая этим инактивацию иммунокомпетентных клеток, в частности Т4 ($CD4^+$)-лимфоцитов.

В настоящее время идет интенсивное изучение структуры ВИЧ, патогенеза и морфогенеза, терапии и разработка вакцин. Отрабатываются возможности этих исследований на экспериментальных животных.

Особенности ВИЧ-2. ВИЧ-2 был впервые выделен в 1985 г. от больных СПИДом в Гвинее-Биссау и Островах Зеленого Мыса. Исследования показали, что обусловленные ВИЧ-2 и ВИЧ-1 заболевания являются самостоятельными инфекциями, так как имеются различия в особенностях возбудителей, клинике и эпидемиологии.

ВИЧ-2 преимущественно распространен в странах Западной Африки, антитела к нему обнаружены у жителей 15 африканских стран (Ангола, Буркина-Фасо, Гана, Гамбия, Гвинея, Гвинеи-Биссау, Зимбабве, Камерун, Кот Д'Ивуар, Мали, Мозамбик, Сенегал, Сьерра-Леоне, Того и Центральноафриканская Республика). Инфекция за пределами Западной Африки регистрируется довольно редко.

Причем в Гвинея-Биссау ВИЧ-2 является практически единственным циркулирующим среди населения вирусом иммунодефицита, в Сенегале, Гамбии, Мали и Мозамбике среди инфицированных ВИЧ на долю ВИЧ-2 приходится от 37 до 68% и почти у половины выявляется двойная инфекция.

Изучение структуры ВИЧ-2 показало, что при определенном сходстве с ВИЧ-1 он отличается от последнего по антигенной структуре и по последовательности оснований в нуклеиновых кислотах. Белок ВИЧ-2 более близок по своим свойствам, антигенной структуре и составу генетического материала к вирусу иммунодефицита обезьян, чем к ВИЧ-1. Наиболее существенным различием между вирусами является наличие у ВИЧ-1 гена vpu, не обнаруживаемого у ВИЧ-2, зато ВИЧ-2 содержит ген vpx, которого нет у ВИЧ-1. Имеются различия в молекулярной массе белков ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В частности, наружный оболочечный гликопротеин

имеет молекулярную массу 120 кД, у ВИЧ-2 этот белок имеет молекулярную массу 140 кД. Трансмембранный белок у ВИЧ-2 — 36 кД, а у ВИЧ-1 — 41кД. Белки, кодируемые геном gag, у ВИЧ-1 имеют молекулярную массу 24 и 17 кД, а у ВИЧ-2 — 26 и 15 кД. Сыворотки крови большинства людей, инфицированных ВИЧ-2, не реагируют с оболочечными антигенами ВИЧ-1, но дают перекрестные реакции с антигенами, кодируемыми геном gag.

Оба вируса инфицируют те же популяции клеток, связываются с теми же CD4-рецепторами.

Большинство эпидемиологов предполагает, что распространение ВИЧ-2 еще только начинается. ВИЧ-2 передается теми же путями, что и ВИЧ-1. Вирус выделен как от лиц с клинически выраженным СПИДом, так и от бессимптомных носителей. Считается, что ВИЧ-2 передается преимущественно путем гетеросексуальных половых связей. При обследовании различных групп населения было выявлено, что число сероположительных результатов к ВИЧ-2 было в 10–15 раз больше среди проституток, чем среди других групп населения. В странах Западной Африки число сероположительных с антигенами ВИЧ-1 лиц было значительно ниже, чем с таковыми ВИЧ-2. В то же время ВИЧ-2 почти отсутствует в центральноафриканских странах.

Как показало наблюдение за проститутками в течение трех лет, ВИЧ-2-инфекция развивается значительно медленнее, чем при инфицировании ВИЧ-1 — через 3 года после выявления серопозитивности к ВИЧ-2 не было выраженных лимфаденопатией или СПИДа, что, очевидно, связано с меньшей вирулентностью ВИЧ-2.

Наблюдения показали, что ВИЧ-2 не передается столь легко, как ВИЧ-1. Но так как основным путем передачи является гетеросексуальный, в 40% семей были сероположительны оба супруга. В то же время нет данных за вертикальную передачу ВИЧ-2, не наблюдалась также передача инфекции вследствие кормления грудью. Большинство серопозитивных детей инфицировано при переливании крови.

Изучение клинической картины показало, что ВИЧ-2-инфекция развивается медленнее, чем ВИЧ-1, хотя симптоматика СПИД, вызванного ВИЧ-2, в целом не отличается от симптоматики СПИДа, вызванного ВИЧ-1. У больных наблюдается резкое снижение количества циркулирующих CD4-лимфоцитов. Но течение болезни более благоприятное, у инфицированных ВИЧ-2 даже через 3 года не было выраженных лимфаденопатией или СПИДа.

Существующие лизатные диагностические системы ИФА, предназначенные для диагностики ВИЧ-1, позволяют также распознать инфекцию ВИЧ-2 в 82–84% случаев, поскольку антигены, кодируемые генами gag и pol, обнаруживают значительную гомологию. Перекрестные реакции могут наблюдаться не только в ИФА, но и в иммуноблоте. Реже перекрестные реакции имеют место при использовании конкурентного ИФА.

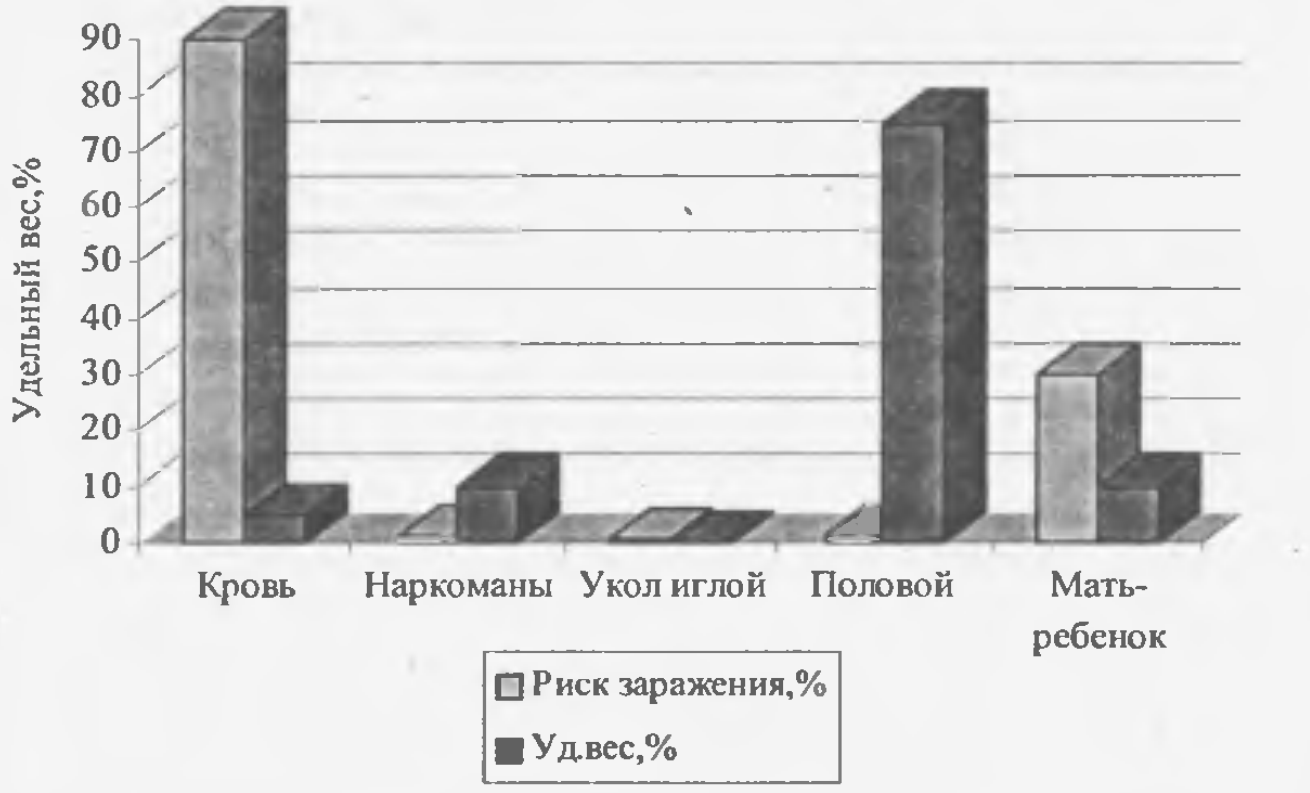


Рис. 50. Риск заражения и относительный «вклад» различных путей инфицирования ВИЧ в популяции ВИЧ+ -лиц

6.3. Эпидемиология

Ретроспективные исследования позволяют полагать, что в США впервые СПИД стал регистрироваться в 1979 г., в 1980 г. уже насчитывались десятки больных. Дальнейшее валоподобное нарастание числа инфицированных и больных позволило говорить о пандемии. Причем истинное число ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в мире на много превышает число зарегистрированных. Поэтому данные официальной статистики не совпадают с расчетными. По расчетным данным на начало 2000 г. в мире инфицировано 500 млн чел, хотя зарегистрировано около чуть больше 46 млн.

К концу столетия в мире каждую минуту вновь инфицировалось 6 и умирало от СПИДа 5 человек, ВИЧ передается тремя способами: при гетеросексуальных и гомосексуальных сношениях, парентерально с кровью и ее препаратами и вертикально, от инфицированной матери к ребенку внутриутробно, во время родов или вскоре после, при кормлении грудью.

В мире с доминированием полового пути инфицирования прослеживается несоответствие между риском заражения и реальным «вкладом» различных путей инфицирования ВИЧ (рис. 50).

К примеру, переливание инфицированной крови почти у всех рецепиентов ведет к развитию заболевания, но контроль за качеством переливаемой крови определяет сравнительно небольшой удельный вес этого пути инфицирования среди больных ВИЧ-инфекцией. Противоположная закономерность характерна для полового пути инфицирования.

Доминирование того или иного пути передачи варьирует в зависимости от социальных, культурных, этнических условий, особенности уклада жизни. По данным американских исследователей в первое десятилетие пандемии 65% приходилось на половой путь передачи, 17% — на парентеральный при внутривенном введении лекарственных препаратов, 10% заражались при введении препаратов крови

при гемофилии, 2% — при переливании крови по другим причинам, в 5–6% причину установить не удавалось. Динамику изменения удельного веса групп риска в США демонстрирует табл. 42.

Таблица 42

Распределение больных СПИДом в США в зависимости от групп риска (%)

Группы риска	1983	1986	1990	1992
Гомосексуалисты	72	66	56	52
Потребители наркотиков	18	17	24	25
Гомосексуалисты+наркоманы	нет данных	7	5	5
Больные гемофилией	0.5	1	1	1
Гетеросексуальный контакт	1	4	6	9
Трансфузии крови	1	2	2	1
Не установлено	4	4	6	7
Родившиеся вне США	4	2	*	*

В мире по-прежнему ведущим сохраняется сексуальный путь передачи (табл. 43), хотя в России до 80–90% всех заразившихся вновь — потребители внутривенных наркотических средств.

Таблица 43

Удельный вес различных путей передачи ВИЧ в мире
[Mertens T., Piot P., 1997]

Вид передачи ВИЧ	Уд. вес, %
Сексуальный	70–80
Перинатальный	5–10
Инъекционный	5–10
Через кровь и ее препараты	5–10

Среди инфицированных обычно преобладают люди молодого возраста, но, учитывая медленное течение инфекции, среди больных СПИДом превалируют лица в возрасте 30–39 лет. Соотношение мужчин к женщинам, по данным ВОЗ, составляет 10–15 : 1, в США на мужчин приходится 93%. В то же время в Африке в одинаковой степени инфицированы мужчины и женщины, в СНГ на долю мужчин приходится 62,5%.

В первые же годы распространения ВИЧ-инфекции были определены группы риска: гомосексуалисты, наркоманы в случаях введения наркотических средств парентерально, проститутки и лица с заболеваниями, требующими частого повторного введения крови и ее препаратов, в частности больные гемофилией.

Иногда группой риска могут стать категории лиц, казалось бы менее всего по своим нравственным нормам сюда относящиеся. Так, отдел здравоохранения города Кейптауна опубликовал данные, что 1999 г. число ВИЧ-инфицированных среди девушек в возрасте от 15 до 19 лет за последний год возросло на 65%, в результате чего превалентность ВИЧ / СПИДа в этой возрастной группе увеличилась до 21%, то есть вирусом иммунодефицита заражена каждая пятая недавняя девственница. Причиной такого быстрого распространения ВИЧ среди очень юных женщин является широко бытующее среди мужчин ЮАР поверье, что в результате сексуального контакта с девственницей можно избавиться от СПИДа (CDC, 2000).

Прослеживается взаимосвязь между распространением ВИЧ-инфекции и другими венерическими заболеваниями (табл. 44). Причем скорость распространения ВИЧ через лиц, одновременно страдающих венерическими болезнями, увеличивается до 20 раз. Это обусловлено тем, что при многих венерических заболеваниях имеется язвенное поражение гениталий, которые облегчают проникновение вируса. Кроме того, у больных венерическими заболеваниями формируется иммунодефицит, способствующий в случае инфицирования более высокому риску развития болезни, чем у исходно здо-

рового человека. Следует отметить, что 80% гомосексуалистов страдают различными венерическими заболеваниями.

Таблица 44

Географическое распространение болезней, передающихся половым путем и ВИЧ-инфекции среди взрослых на 1995 г. [Quin T. C.,1995]

Регион	Болезни, передающиеся половым путем	Распространенность ВИЧ-ин-фекции	Кумулятивные данные по ВИЧ+
Африка	60 млн.	13,0 млн.	16,0 млн.
Азия	138 млн.	4,0 млн.	4,1 млн.
Европа	16 млн.	0,5 млн.	0,65 млн.
Северная Америка	8 млн.	0,75 млн.	1,3 млн.
Океания	4 млн	70 тыс.	75 тыс.
Глобальные показатели	250 млн.	20 млн.	24 млн.

Группу риска по ВИЧ-инфицированности составляют не только лица с беспорядочными половыми связями, но, особенно, лица, находящиеся в местах лишения свободы, что вполне объяснимо, ибо во всем мире в тюрьмах распространены и наркомания, и гомосексуализм.

При половом пути передачи ВИЧ больные в первые 3 месяца после инфицирования, т. е. до сероконверсии в 50–2000 раз опаснее для своих партнеров, чем после появления в крови антител.

Восприимчивость к вирусу здоровых людей определяется стадией болезни зараженного партнера: при интенсивной виремии выше риск (рис. 51), так как в динамике развития болезни растет концентрация вируса в биологических субстратах, что увеличивает риск заражения партнера.

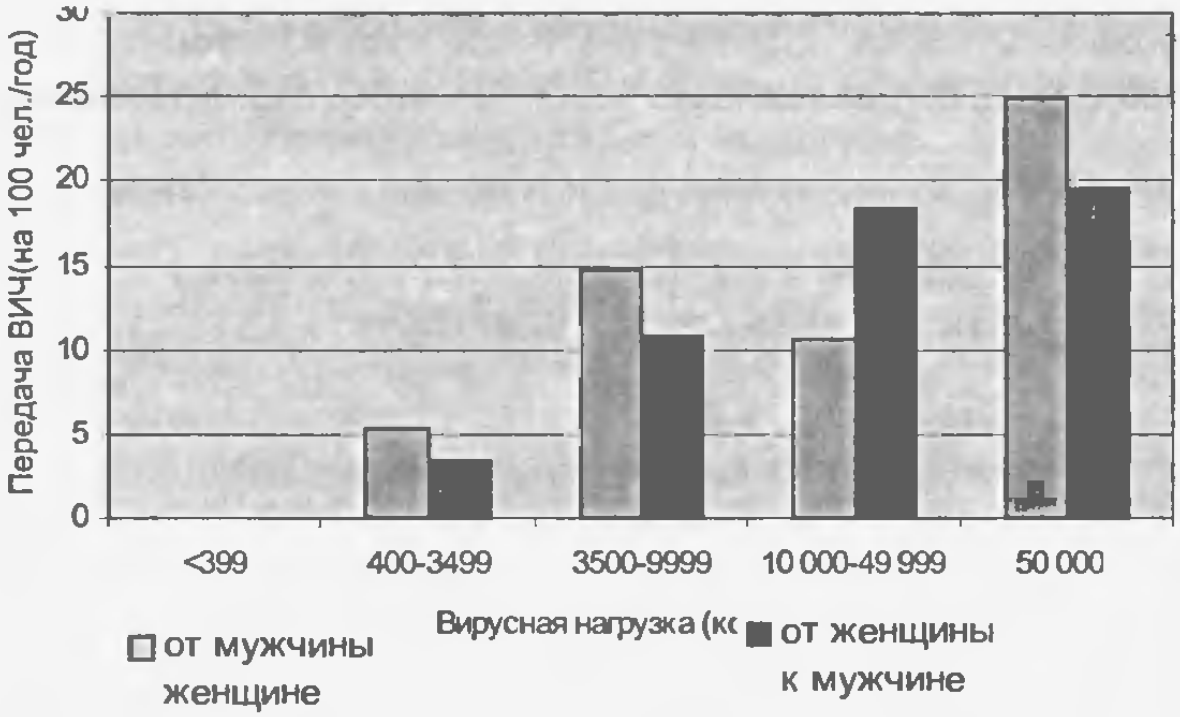


Рис. 51. Частота передачи ВИЧ от больного с различной вирусной нагрузкой на плазму

У детей в 80–90% заражение связано с инфицированием во время беременности, родов или вскармливания грудным молоком. Последнее обусловлено тем, что у 70% ВИЧ-позитивных матерей вирус выявляется в молоке сразу после родов и в 53% через год. Поэтому примерно треть ВИЧ-инфицированных от матерей детей заражаются через молоко. И только 5–10% детей инфицируются инъекционным путем, в 3–5% через кровь и ее препараты.

По данным различных авторов ВИЧ-инфицированные матери, если не проводится медикаментозная профилактика, в развитых странах в $^1/_4$–$^1/_3$ случаев заражают детей, а в развивающихся странах — в 40–50%. Прослеживается тесная связь между уровнем вирусной нагрузки на плазму матери в последние месяцы беременности и способностью ее заразить ребенка. Но если $CD4^+$-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл, способность матери заразить ребенка уже не зависит от вирусной нагрузки на плазму. Лечение матери зидовуди-

ном в последний месяц и дача препарата ребенку снижают риск его инфицирования с 26 до 8%, т. е. в 3 раза.

Самый высокий показатель инфицирования ВИЧ приходится на Африку, регионы Карибского моря и Южной Азии. Распространенность инфекции тесно связана с социальным фактором — на индустриально развитые страны приходится 6% от всех инфицированных и 94% на развивающиеся страны. Например, в 1994 г. при ежедневном инфицировании примерно 6–10 тыс. человек половина приходилась на жителей Африканского континента и 40% — на жителей Южной Азии. Африканцы, проживающие южнее Сахары, составляют 10% от всего населения Земли, а 60 % ВИЧ-инфицированных — жители этого региона. Из числа имевших развернутую клинику СПИД в 1994 г. 85% были жителями Африки, 7% — Западной Европы и Океании.

Все большую актуальность ВИЧ-инфекция приобретает в Южной Азии. Как отмечает исполнительный директор Объединенной программы ООН по СПИДу доктор Питер Пиот, по абсолютному числу инфицированных ВИЧ Индия в настоящее время занимает первое место в мире. В стране с численностью популяции около 1 млрд человек сейчас насчитывается около 37 млн ВИЧ-инфицированных. В расчете на 100 жителей показатель в Индии составляет «всего лишь» 0,4%, что в 100 раз меньше, чем в Уганде, где 40% жителей инфицированы ВИЧ.

Неравномерно распространены в мире и типы ВИЧ, в частности ВИЧ-2 в одних регионах не встречается, в других $^1/_4$ проституток инфицирована этим типом вируса.

К особенностям пандемии ВИЧ-инфекции также следует отнести изменение удельного веса различных субтипов (клайдов) ВИЧ-1 в динамике. К 2000 г. на первое место вышли субтипы E и C и намечается тенденция к снижению распространения субтипов D и B. В Африке и в Южной Азии все большее распространение получает субтип C, самый эпидемичный и вызывающий наиболее тяжелый инфекционный процесс.

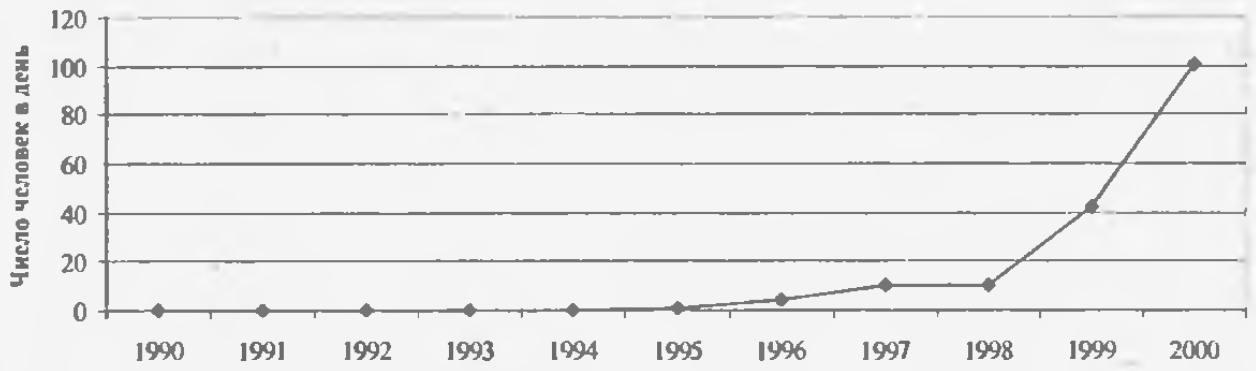


Рис. 52. Динамика ежедневного инфицирования ВИЧ в России (до февраля 2000 г.)

Динамика распространения ВИЧ-инфекции в России представлена на рис. 52.

В эпидемиологическом надзоре за ВИЧ/СПИД исключительное значение имеют принципы, лежащие в основе мониторинга эпидемии. В нашей стране по инициативе В. И.Покровского в 1989 г. были созданы Центры по профилактике и борьбе со СПИДом, регистрации подлежали все инфицированные ВИЧ, так как согласно классификации В. И. Покровского (1989) уже тогда каждый ВИЧ-инфицированный рассматривался как больной ВИЧ-инфекцией, находящийся на той или иной стадии болезни. В США учитывались только больные СПИДом. Хотя СПИД является конечной стадией развития ВИЧ-инфекции, мониторинг СПИД-индикаторных заболеваний позволял в прошлом получать данные, отражающие изменение заболеваемости ВИЧ-инфекцией на популяционном уровне. Но последние достижения в антиретровирусной терапии привели к существенному замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции в СПИД у больных, получающих лечение, и соответствующему снижению частоты регистрации случаев СПИДа. В результате эпиднадзор за СПИДом не отражает тенденции в заболеваемости ВИЧ-инфекцией и не дает полной картины эпидемии. Поэтому CDC и Совет государственных и территориальных эпидемиологов (Council of State and Territorial Epidemiologists — CSTE) рекомендовали

дополнить эпиднадзор за СПИДом эпидемиологическим надзором за ВИЧ-инфекцией. Согласно этим документам эпидемиологический надзор включает набор стандартных данных:

а) идентификационные сведения о пациенте;

б) дату первой постановки диагноза ВИЧ-инфекции;

в) дату первого выявления СПИД-индикаторного заболевания;

г) демографические данные, место жительства в момент постановки диагноза ВИЧ/СПИДа;

д) группу риска заражения ВИЧ;

е) учреждение, поставившее диагноз;

ж) дату смерти и место жительства в момент смерти.

Помимо этой информации, о всех детях с угрозой перинатального заражения ВИЧ собираются дополнительные данные — даты тестирования на ВИЧ, результаты этих тестов, история приема антиретровирусных препаратов для уменьшения вероятности перинатальной передачи ВИЧ. Данные по эпиднадзору без сведений, позволяющих идентифицировать больных, должны направляться в CDC через Систему регистрации случаев ВИЧ/СПИДа (HIV/AIDS Reporting System) или аналогичную службу в соответствии с установленным порядком.

На основании изучения работы систем эпиднадзора с закодированной индивидуальной информацией, опубликованных результатов оценки эффективности поименной и кодированной систем эпиднадзора, а также результатов оценки качества и воспроизводимости имеющейся информации, сотрудники CDC пришли к выводу, что в наибольшей степени стандартным требованиям удовлетворяют системы, основанные на сборе конфиденциальной поименной информации.

Эпиднадзор за ВИЧ/СПИДом в США также используется для выявления редких или ранее неизвестных способов передачи ВИЧ, необычных клинических или вирусо-

логических проявлений инфекции и других аспектов эпидемии, имеющих значение для общественного здравоохранения.

6.4. Патогенез

В связи с тем, что вирусы являются патогенами внутриклеточными, каждый представитель мира вирусов имеет тропность к определенному типу клеток. Тропизм вируса определяется наличием на клетке-мишени рецептора для данного вируса, а также возможность генома вируса встроиться в геном клетки. Рецепция в свою очередь определяет:

а) конкретный вирус взаимодействует только с определенными рецепторами;

б) на клетке могут быть рецепторы для различных типов вирусов;

в) рецепторы для определенного вируса могут быть на клетках различных типов.

Рецепторную функцию выполняют различные структуры (лиганды): белки, липиды, углеводные компоненты белков и липидов.

Рецепторы локализованы на плазматической мембране, выполняют важнейшие функции жизнеобеспечения клетки — проникновение в нее гормонов, питательных веществ, факторов роста и регуляции, хемокинов и т. п. Вирус использует эти рецепторы в своих целях. Рецепторы созданы для жизнеобеспечения клетки, а не для вируса, вирус лишь к ним приспособился, используя их в целях возможности зацепиться за клетку.

Рецепторы, независимо от их биохимического строения, имеют общую структурную характеристику, а именно состоят из участка, расположенного вне клетки, участка, локали-

зованного внутримембранно и участка, погруженного в цитоплазму.

Помимо рецепторов наружная мембрана (оболочка) клетки покрыта антигенами, которые необходимы клетке, чтобы иммунная система не спутала ее с чужеродной клеткой (например, мутировавшей в раковую или инфицированную вирусом) и не уничтожила. Одним из таких антигенов является антиген CD4, расположенный на Т-хелперах. CD4 антиген выполняет важнейшую роль в распознавании Т-хелпером антигенов микробов и вирусов. Именно его использует вирус иммунодефицита человека для того, чтобы проникнуть в клетку. Следовательно, антиген CD4 является рецептором для вируса иммунодефицита (к примеру, для вируса гепатита рецептор иного строения расположен на печеночных клетках).

Феномен устойчивости к ВИЧ-1 установлен в 1995 г. американскими учеными, проводившими обследование популяции наркоманов и гомосексуалистов, зараженных ВИЧ. Было выявлено несколько человек, которые, несмотря на общую иглу и половую связь, не заболевали, хотя их партнеры и болели, и даже умерли. У резистентных к ВИЧ-инфекции нашли мутацию генов рецептора хемокина CCR5. Причем никаких иных биологических особенностей у людей, устойчивых к СПИДу, не обнаружено.

Дальнейшие исследования показали, что наряду с рецептором CD4 для проникновения в Т-клетку/хелпер или макрофаг вирусу необходим дополнительный рецептор (корецептор), которым, как было установлено в 1996 г., является рецептор одного из хемокинов – CCR5 (рис. 53, 54). Хемокины не созданы природой для вирусов, с их помощью выполняются иммунокомпетентными клетками важнейшие функции (табл. 45), в том числе хемокины определяют направленность движения иммунокомпетентных клеток (Т-хелпер, Т-супрессор, макрофаг и др. клетки — это клетки иммуннокомпетентные, т.е. выполняют определенные функции в защите организма) в очаг инфекции, чтобы его уничтожить.

Таблица 45

Клетки человека, содержащие хемокиновые рецепторы, необходимые для проникновения в клетку молекул, регулирующих иммунные процессы

Клетки	Рецепторы	Хемокиновые лиганды
Нейтрофилы, моноциты	CXCR 1	ИЛ-8
Нейтрофилы, моноциты, базофилы	CXCR 2	ИЛ-8, белок, активирующий нейтрофилы
Нормальные и активированные Т- клетки, В-клетки, моноцит · макрофаги, гранулоциты, дендритные клетки	CXCR 3 CXCR 4	ИФ-10, фактор-1 стромальных клеток
Моноциты, базофилы, активированные Т- клетки	CCR1	Регулятор и активатор нормальных Т-клеток и др.
То же	CCR2	Белок, вызывающий хемотаксис моноцитов
Эозинофилы	CCR3	Белок, вызывающий хемотаксис эозинофилов, белок, вызывающий хемотаксис моноцитов-3, 4, регулятор и активатор нормальных Т-клеток
Моноциты, активированные Т-клетки	CCR4	Регулятор и активатор нормальных Т-клеток и др.
Активированные моноциты и Т-клетки, дендритные клетки	CCR5	То же

Хемокины – полипептиды, вызывающие движение клеток в определенной направленности. У человека выделено около 40 отдельных подобных белков, их подразделили на альфа (CXC)- и бета-хемокины (CC). Именно рецептор представителя бета-хемокинов CCR5 в комплексе с основным для ВИЧ рецептором – CD4 определяют проникновение вируса в Т-хелпер.

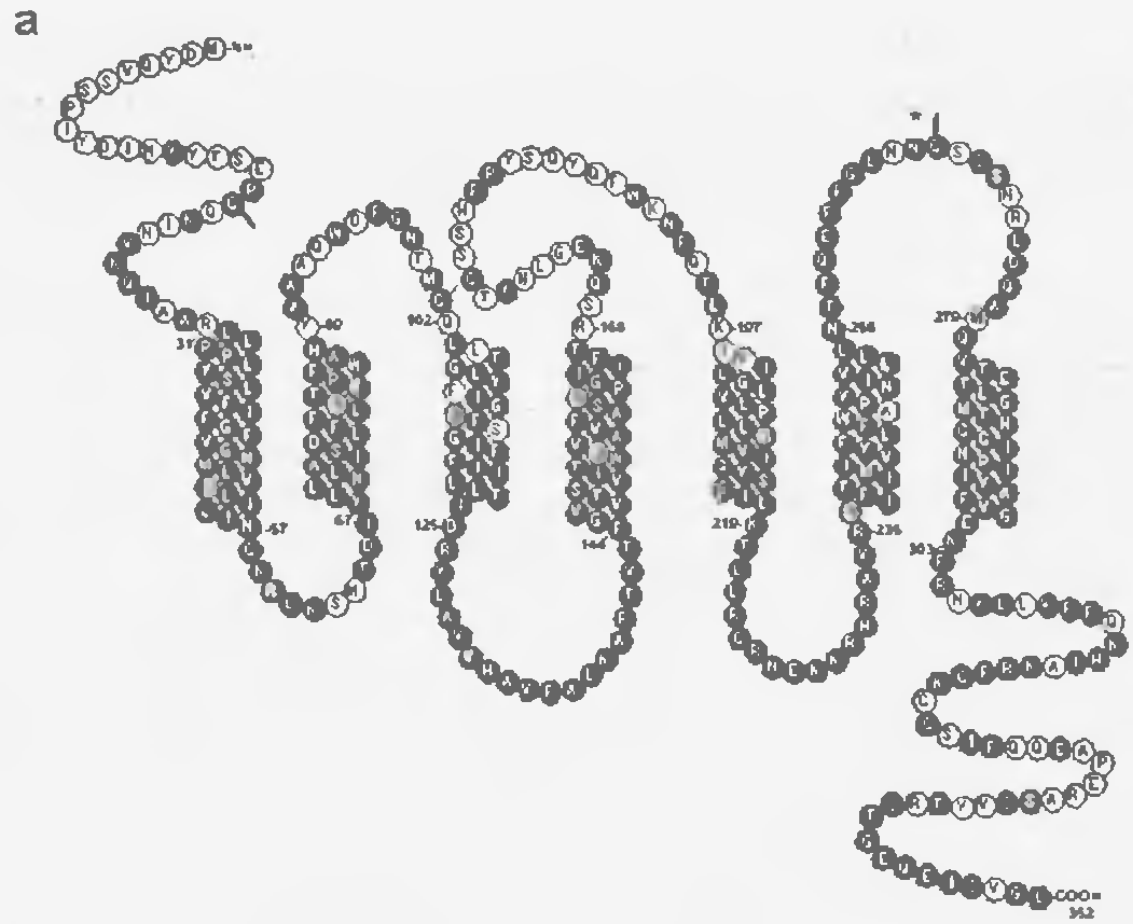


Рис. 53. Схема структуры (в виде серпантина) и расположения аминокислот CCR5

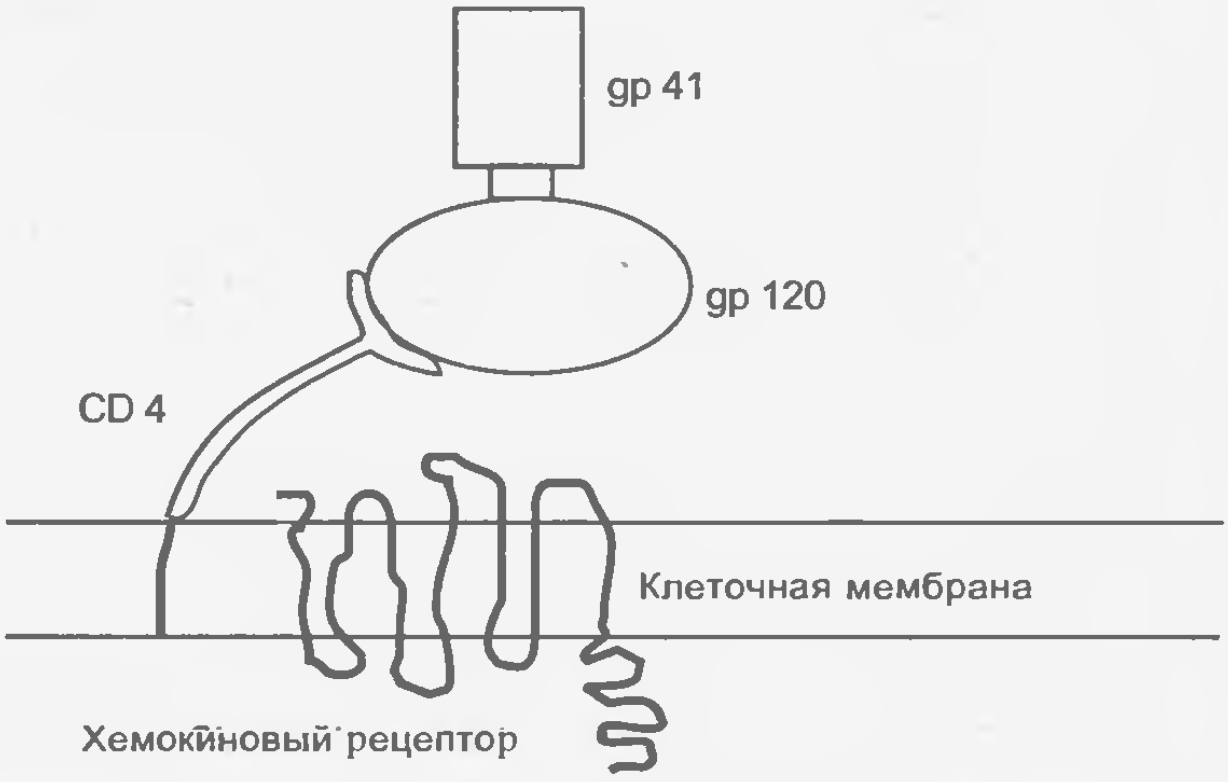


Рис. 54. Пространственное взаимоотношение CD4, хемокинового рецептора в мембране клетки и присоединившегося ВИЧ

У некоторых людей гены, определяющие синтез хемокина (полипептид) CCR5, подверглись изменению (мутации), в силу чего синтезируется нефункционирующий рецептор CCR5, что препятствует проникновению ВИЧ из крови в клетку, а следовательно, и развитию болезни. При этом иммунная система людей, имеющих дефект по CCR5 гену, функционирует вполне нормально.

Как известно, каждый ген представлен двумя копиями: отца и матери. Если же у человека отсутствует ген этого рецептора, проникновение ВИЧ в клетку невозможно. Попавший в кровь вирус у этих лиц не представляет опасности, поскольку сам по себе очень нестойкий. Экспериментально доказано, что введенная в кровоток живая культура ВИЧ-1, не способная проникнуть в клетки, погибает за 15 мин.

Как показали исследования новосибирских ученых, примерно 10,4 % людей имеют подобную мутацию гена рецептора хемокина CCR5, а значит, не восприимчивы к ВИЧ-инфекции. Подобный ген выявлен у многих финно-угорских народов Западной Сибири (11,1 %), удмуртов (9,8%), башкиров (10%), мордвы (16,3%). Этой мутации практически нет у представителей негроидной расы, она очень редко встречается у афроамериканцев.

Другую популяцию составляют люди, несущие одну копию мутантного гена, их в мире насчитывается более 30–40%. По данным одних исследователей они инфицируются с той же вероятностью, как и несущие два нормальных гена рецептора хемокина CCR5, по данным других — они более устойчивы к действию вируса

Итальянские иммунологи в течение четырех лет наблюдали за 90 добровольцами, у половых партнеров которых имелась ВИЧ-инфекция. Было установлено, что эти люди остаются невосприимчивыми к ВИЧ благодаря наличию у них специфических антител. Эти антитела модифицируют рецептор CCR5, вследствие чего клетки макроорганизма

становятся недоступными для внедрения вируса иммунодефицита. По мнению авторов, результаты данного открытия могут быть использованы при разработке новых, более эффективных антиретровирусных препаратов, а также при поисках вакцины против СПИДа (CDC,2000).

Проникнув в CD4+ клетки, ВИЧ сразу же начинает репликацию, при этом, чем активнее CD4+ клетки, тем выше процесс репродукции вируса. А отсюда вытекает, что все регуляторы, активирующие CD4+клетки, обеспечивают увеличение репликации вируса. К подобным регуляторам относятся ФНО, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов, ИЛ-6. К негативным регуляторам, тормозящим репликацию вируса, относятся ИФ, трансформирующий фактор роста. Так, установлено, что ФНО-а активирует транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ 1 в хронически инфицированных Т-клетках и макрофагах. Моноциты продуцируют ФНО-а, они не только индуцируют экспрессию ВИЧ-инфицированными клетками, но они также стимулируют активацию латентного провируса ВИЧ. Синхронно с ФНО-а действуют ИЛ-6 и фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов.

Выделено два типа CD4+-клеток: Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2. Т-хелперы -1 продуцируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет, а Т-хелперы-2 – цитокины, усиливающие антителогенез. Соотношение Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2 взвешенно и конкурентно, суперэкспрессия цитокинов одного типа клеток ведет к супрессии другого. У больных ВИЧ-инфекцией идет угнетение Т-хелперов-1, чем обеспечивается и вирусная патология и онкогенез.

Жизненный цикл ВИЧ после проникновения в организм носит последовательный характер: связывание вириона с поверхностью клетки, слияние мембран вириона и клетки, проникновение вируса внутрь клетки, высвобождение нуклеотида и геномной РНК вируса, интеграция генома вируса в геном инфицированной клетки, латентная фаза, фаза активации транскрипции с ДНК провируса и после-

дующая траискрипция белков вируса, наработка всех компонентов вируса с формированием новых вирионов и их высвобождением из клетки, влекущим за собой гибель клетки-мишени.

Сродство вирусного мембранного гликопротеида gp120 (gp105 в случае ВИЧ-2) к клеточному рецептору CD4 определяет высокую степень избирательного поражения клеточных структур. Поэтому в патологический процесс вовлекаются в первую очередь и в большей степени $CD4^+$ лимфоциты, моноциты крови, макрофаги тканей, дендритные клетки крови, лимфатических узлов, селезенки, кожи, альвеолярных и интерстициальных макрофагов легких, микроглия и другие клетки нервной системы, имеющие CD4-рецепторы. Так же поражаются В- и О-лимфоциты, ретикулярные клетки, эпителиальные клетки кишечника, клетки Лангерганса. Причем последние инфицируются даже легче, чем $CD4^+$ лимфоциты. Именно клеткам Лангерганса придается большое значение в распространении ВИЧ по организму, ибо в них вирус сохраняется длительное время, иногда годы.

Наличие CD4 рецептора на многих и не только иммунокомпетентных клетках, возможность поражать и клетки, не имеющие этого рецептора, определяют политропность ВИЧ и полиморфизм клинической картины. Степень поражения тех или иных, содержащих CD4 рецепторы клеток зависит от плотности этих рецепторов на мембране клеток. Наиболее высока плотность на Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, что и определяет во многом патогенез болезни. Но степень поражения клеток-мишеней вирусом зависит также и от возможности репликации вируса в том или ином виде клеток. Очевидно, осуществляется репликация в основном в лимфоцитах с CD4+ фенотипом и моноцитах/макрофагах.

Если на $CD4^+$-лимфоциты вирус оказывает цитопатическое действие с лизисом клетки или слиянием в синцитий, то в моноцитах/макрофагах ВИЧ реплицируется с

умеренной интенсивностью, вирионы оформляются в округлые частицы еще в цитоплазме клетки и по выходе из нее не оказывают цитонекротического действия. Тем не менее, моноциты/ макрофаги претерпевают значительные ультраструктурные изменения. Проведенное нами изучение динамики сывороточных монокинов подтверждает активное участие в патогенезе ВИЧ-инфекции моноцитов/макрофагов, основных продуцентов фактора некроза опухолей и интерлейкина 1b (выполняющих роль передатчика Т-лимфоцитам антигенспецифических сигналов, необходимых для их активации в иммунном ответе). Увеличение продукции некоторых цитокинов способствует экспрессии вируса. Так, исследования Н.М. Калининой (1996) показали резкое увеличение провоспалительных цитокинов ФНО-α (до 428 при норме 38,9 пг/мл у взрослых и до 1363 у детей при норме 108,8 пг/мл в стадии IIIB) и ИЛ-1b. С гиперпродукцией ФНО-a, ИЛ-1b и ИЛ-6 связывают развитие при ВИЧ-инфекции лихорадки, анемии, диареи, кахексии, патологических изменений на коже и слизистых при саркоме Капоши, церебральных симптомов. ФНО-a при этом оказывает прямое цитопатическое действие на инфицированные ВИЧ Т-хелперы. В то же время было установлено, что ВИЧ ингибирует продукцию ИЛ-2 и ИФ-g Т-хелперами первого типа и не ингибирует функцию Т-хелперов второго типа. Следовательно, играя важную роль в регуляции синтеза цитокинов, ВИЧ за счет переключения иммунного ответа с Т-хелперов первого типа на Т-хелперы второго типа, стимулирует гуморальное звено иммунитета.

После инфицирования клетки вирусом происходит соединение вирусной оболочки с помощью белка gp41 с мембраной клетки. Помимо того вирусный белок gp41 обеспечивает слияние мембран соседних клеток между собой с образованием одной многоядерной клетки — синцития. При этом слияние может быть как зараженных клеток между собой, так и зараженных с незараженными. Но синцитий в

основном индуцируют вирусы, выделенные от больных с клиническими проявлениям ВИЧ-инфекции и не образуют выделенные от инфицированных, не имеющих клинических проявлений.

Раньше полагали, что с момента интеграции генома вируса в геном клетки начинается стадия латентной инфекции. В этот период вирус находится в клетке в виде интегрированного в геном ДНК-провируса. Считалось, что в этот период нет процессов транскрипции и трансляции с вирусных генов, а поэтому и экспрессии вирусных белков, нет иммунного ответа на вирус, как в виде специфических иммуноглобулинов, так и сенсибилизированных лимфоцитов. Но последние исследования показали, что сразу после проникновения вируса в клетку начинается и трансляция, и транскрипция.

В период инфекционного процесса, когда возбудитель находится в геноме клетки в виде ДНК-провируса, его можно обнаружить лишь такими методами, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация нуклеиновых кислот со специфическими зондами.

Выявлен ряд факторов (табл. 46), активирующих экспрессию генов ВИЧ. К ним относятся факторы, активирующие Т-лимфоциты: специфические антигены (например, вирусы группы Herpes), неспецифические антигены (например, митогены типа фитогемагглютинина), цитокины (например, фактор некроза опухолей, некоторые интерлейкины, гамма-интерферон), бактериальные иммуномодуляторы (например, монофосфат липида из сальмонелл). К активаторам экспрессии ВИЧ относятся глюкокортикостероидные гормоны, в частности дексаметазон и гидрокортизон, ультрафиолетовое облучение, перекись водорода, свободные кислородные радикалы. Активирует инфекционный процесс беременность, более прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции имеют психически неуравновешенные лица, дезадаптированные по сравнению с людьми, имеющими уравновешенную психику.

Таблица 46

Ко-факторы ВИЧ-инфекции

I. Фаза интегрирования:

— травмы гениталий;

— болезни, передающиеся половым путем;

— вирусная инфекция (простой герпес, цитомегаловирусна инфекция и др.).

II. Манифестация острой фазы (у 15-25% ВИЧ-инфицированных):

— вирусная инфекция группы Herpes.

III. Фаза перехода из латентной в активную:

— генетические факторы (ассоциация с HLA);

— возраст;

— ультрафиолетовые лучи и др. факторы.

Довольно сложен механизм репликации вируса в инфицированной клетке. Известно, что в цитоплазме информация с вирусной РНК посредством обратной транскриптазы (ревертазы) переписывается на ДНК клетки, первоначально образуется однонитевая структура, затем та же обратная транскриптаза обеспечивает образование второй нити, а линейная промежуточная форма ДНК вируса транспортируется в ядро, где с помощью фермента интегразы интегрирует с ДНК клетки, превращаясь в ДНК-провирус.

Исключительно важный этап патогенеза болезни — сборка вирусных частиц и выход нового потомства вируса из инфицированной клетки. Сборка происходит на плазматической мембране лимфоцита, куда поступают все компоненты вирусной частицы, в том числе и белки-предшественники. Завершается процесс почкованием вирусных частиц с клеточной поверхности. Отличительной чертой ВИЧ является взрывной характер процессов активации транскрипции, син-

теза белков-предшественников, сборки вирионов и их почкования.

Ключевой вопрос патогенеза ВИЧ-инфекции — механизм иммунного повреждения. Как установлено, в составе белков gp120, главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II и CD4-рецепторов имеются сходные участки, что определяет перекрестное реагирование образующихся к ВИЧ антител с этими структурами. Например, происходит блокада кооперации $CD4^+$ лимфоцитов и HLA II. Антитела к gp120 ВИЧ реагируют с CD4, обусловливая неадекватную стимуляцию $CD4^+$ клеток. На всех ядросодержащих клетках имеются антигены HLA I, вирус же нарушает синтез этих антигенов, участвующих в распознавании $CD8^+$ лимфоцитами (Т-супрессорами) зараженных вирусом клеток, что тормозит процесс лизиса инфицированных клеток.

Многочисленными исследованиями показано, что взаимодействие gp 120 ВИЧ-1 с мембраной $CD4^+$-лимфоцитов определяет не только отрицательные реакции инфицированных клеток, но и приводит к программированной клеточной гибели — апоптозу зрелых $CD4^+$-лимфоцитов или $CD34^+$ гемопоэтических клеток-предшественников даже при отсутствии их инфицирования вирусом.

Формирование иммунодефицита при ВИЧ-инфекции не ограничивается только поражением лимфоцитов с CD4-фенотипом. Так, нарушение синтеза белков HLA I ведет к ингибированию функции лимфоцитов с CD8-фенотипа, т.е. Т-супрессоров. Белок вируса p15 оказывает супрессивное действие на продукцию Т-клетками ИЛ-2 и интерферона-g. Известно, что для дифференцировки Т-эффекторов из Т-предшественников необходимы ИЛ-2, гамма-интерферон и ИЛ-6. А с продукцией ИЛ-2 и других цитокинов тесно связана функция цитотоксических Т-лимфоцитов, ответственных за противовирусную и противоопухолевую защиту организма. Все это патогенетически определяет характерную для ВИЧ-инфекции СПИД-ассоциированную вирусную и онкопатологию.

Наряду с поражением иммунной системы в патологический процесс вовлекается и кроветворная ткань. Для заболевания характерны лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Угнетается функциональная активность гранулоцитов.

Таким образом, поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. В ходе развития ВИЧ-инфекции происходят закономерные изменения гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты, функциональной активности лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Нарастает уровень сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, продуктов катаболизма клеточных рецепторов (Р-белки). происходят характерные изменения нуклеиновых кислот иммунокомпетентных клеток и активности в них ферментов основных обменных циклов. Наряду с дефицитом CD4+ лимфоцитов в динамике болезни нарастает функциональная недостаточность CD8+-лимфоцитов, NK-клеток, нейтрофилов.

Нарушение иммунного статуса клинически проявляется инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и лимфопролиферативным синдромами иммунологической недостаточности, синдромом, свойственным болезни иммунных комплексов. Все это определяет в целом клинику ВИЧ-инфекции.

Таким образом, в основе патогенеза ВИЧ/СПИД лежат:

1. Гибель CD4+-лимфоцитов и их предшественников в костном мозге. Характерна значительная гибель этих клеток при их ничтожном заражении (5%). Возможна гибель в меньших размерах макрофагов, моноцитов.

2. При покидании вирусом клетки в ее мембране образуются отверстия, вследствие чего клетка разбухает и гибнет (Т4-лимфоцит).

3. Слияние до 500 незараженных клеток с образованием нежизнеспособного синцития.

4. Активация деятельности иммунной системы путем связывания антител с оболочкой и лизисом клетки-хозяина.

5. Вирусу иммунодефицита человека свойственна высокая изменчивость. В условиях эксперимента доказано, что новые копии ВИЧ в антигенном отношении отличаются от предшественников и менее подвержены воздействию нейтрализующих антител. В организме человека постоянно идет селекция более агрессивных и патогенных вирусов. По мере прогрессирования заболевания выделяются штаммы, которые быстрее и продуктивнее реплицируются.

Патогенез ВИЧ-инфекции носит фазовый характер, условно можно выделить 6 стадий:

а) инкубационный период или первичная латентная — серонегативная, продолжительностью до 3 мес и больше;

б) 1 стадия — выраженной вирусной репродукции и первичного иммунного ответа — серопозитивная, продолжительностью до 6–12 мес;

в) 2 стадия — гиперреактивности гуморального иммунитета, продолжительностью до 3–5 лет;

г) 3 стадия — компенсированного иммунодефицита (число Т-лимфоцитов не менее 400 в 1 мкл., Т4:Т8 не менее 0,6);

д) 4 стадия — выраженного угнетения клеточного иммунитета и начала декомпенсации гуморального иммунитета с угасанием 3 из 4 кожно-аллергических реакций;

е) 5 стадия — полного отсутствия реакций гиперчувствительности замедленного типа и развитием локальных оппортунистических инфекций;

ж) 6 стадия — терминальная — с глубокими нарушениями клеточного и гуморального иммунитета и ге-

нерализованными оппортунистическими инфекциями. Первые 4 стадии патогенеза условно называют «пре-СПИД», остальные — «СПИД».

В организм человека ВИЧ проникает в виде свободной или связанной с клеткой частички, после чего он начинает размножаться и инфицировать другие клетки. Через 3–8 нед после заражения развивается острый процесс, у половины клинически выраженный и похожий на грипп или мононуклеоз, длится около недели — стадия сероконверсии. В половине случаев эта стадия протекает бессимптомно. Затем все симптомы исчезают и проявления болезни отсутствуют в течение нескольких недель, месяцев и даже лет. В этот период вирус размножается и уже может быть выделен в лабораторных условиях.

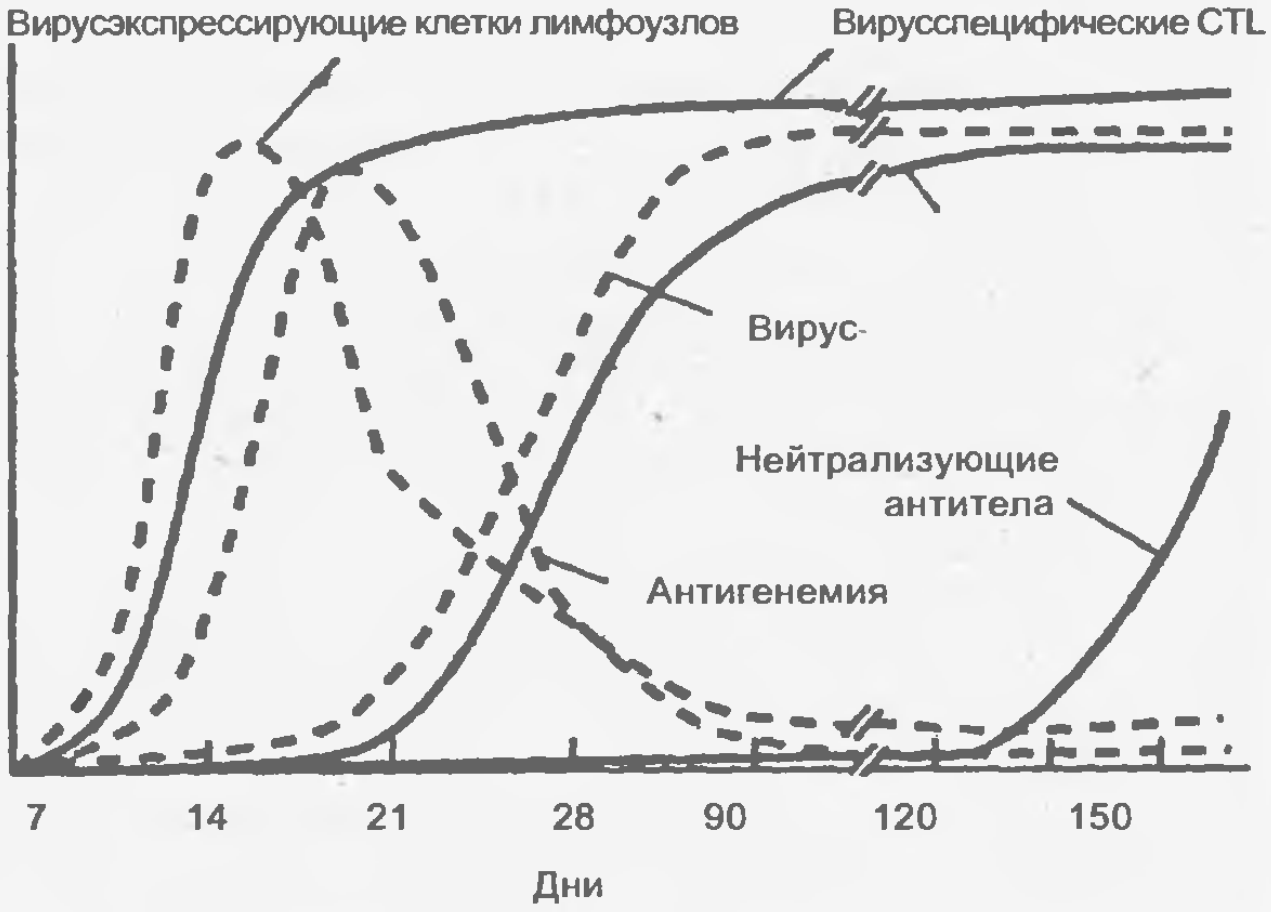


Рис. 55. Взаимосвязь жизненного цикла SIV/HIV и иммунных нарушений
CTL— цитотоксические Т-лимфоциты

Динамика взаимосвязи жизненного цикла ВИЧ и иммунных нарушений в организме человека представлена на рис. 55.

6.5. Классификация ВИЧ/СПИД

Уже через год после появления заболевания было сформулировано определение болезни, основанное на клинических проявлениях, выявленных у больных гомосексуалистов. Заболевание включало ряд состояний, вызванных условно-патогенными возбудителями, что указывало на дефект в иммунной системе, лежащий в основе болезни в целом. В 1985 г. определение болезни было пересмотрено в связи с расшифровкой этиологии заболевания. Тогда же эксперты ВОЗ для экономически слаборазвитых стран, не имеющих возможности широко внедрить этиологическую расшифровку болезни, разработали клинические критерии для постановки диагноза. Они включали:

а) большие признаки: потеря массы тела > 10% от исходной, хроническая диарея в течение > 1 месяца, длительная лихорадка в течение > 1 месяца (постоянная или интермиттирующая);

б) малые признаки: упорный кашель > 1 месяца, генерализованный зудящий дерматит, герпес зостер в анамнезе, ротоглоточный кандидоз, хроническая прогрессирующая или диссеминированная, герпетическая инфекция (herpes simplex), генерализованная лимфаденопатия.

В 1987 г. были внесены очередные изменения, к этому времени уже четко было определено, что заболевания, вызванные условнопатогенными возбудителями ассоциируют-

ся с последней стадией СПИДа. Были определены СПИД-индикаторные заболевания (табл. 47), позволяющие ставить диагноз СПИДа (именно стадии СПИД) без лабораторного подтверждения.

Таблица 47

СПИД-индикаторные заболевания

Группы	Заболевания
*Заболевания I группы**	1.Кандидоз пищевода, бронхов или легких 2.Внелегочной криптококкоз (европейский бла томикоз) 3.Криптоспородиоз с диареей, продолжающейс более 1 мес. 4.Цитомегаловирусные поражения каких-либо о ганов (за исключением печени, селезенки и лим фатических узлов) у больного старше 1 мес. 5.Инфекция, обусловленная вирусом простог герпеса с язвенным поражением на коже и/ил слизистых оболочках, которые персистирук дольше 1 мес.; герпетические бронхиты, пневм нии, или эзофагиты любой продолжительности больного старше 1 мес. 6.Саркома Капоши у больного моложе 60 лет 7.Лимфома головного мозга у больного молож 60 лет 8.Лимфоцитарная интерстициальная пневмони и/или легочная лимфоидная гиперплазия у дете в возрасте до 14 лет 9.Диссеминированная инфекция, вызванная ба териями группы Mycobakterium avium interce lulare или M. kansassii с поражением различны органов (за исключением или помимо легки кожи, шейных или прикорневых лимфатически узлов) 10. Пневмоцистная пневмония 11.Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнц фалопатия 12.Токсоплазмоз ЦНС у больных старше 1 мес.

Окончание табл. 47

Группы	Заболевания
*Заболевания II группы***	1.Бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие у детей до 14 лет (более 2 случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония, менингит, поражения костей и суставов 2.Кандидомикоз диссеминированный (внелегочная локализация) 3.ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция»,«СПИД-деменция») 4. Гистоплазмоз диссеминированный с внелегочной локализацией 5.Изоспориоз с диареей, персистирующий более 1 мес. 6.Саркома Капоши у людей старше 60 лет 7.Лимфома головного мозга (первичная) у людей старше 60 лет 8.Другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа 9.Микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов 10.Туберкулез внелегочный (с поражением органов помимо легких) 11.Сальмонеллезная септицемия рецидивирующая, обусловленная не S. thyphi 12.ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудание)

* Для постановки диагноза СПИД не требуется лабораторное подтверждение.

** Для постановки диагноза требуется лабораторное подтверждение

В 1991 г. Центр по контролю за болезнями (США) предложил расширить список СПИД-индикаторных заболеваний и определил, что постановка диагноза СПИД может быть в случаях, если:

а) у инфицированного имеется одно из вышеперечисленных СПИД-ассоциированных состояний или

б) он ВИЧ-инфицирован и имеет менее 200 CD4+-клеток/мм.

В странах СНГ получила распространение классификация (табл. 48), предложенная В.И.Покровским (1989).

Таблица 48

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции по В.И.Покровскому (1989)

I. Стадия инкубации.

II. Стадия первичных проявлений:
А— острая лихорадочная фаза
Б — бессимптомная фаза
В — персистирующая генерализованная лимфаденопатия

III. Стадия вторичных заболеваний:

А — потеря массы тела менее 10%, поверхностные грибковые, бактериальные, вирусные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий герпес, повторные фарингиты, синуситы;
Б — прогрессирующая потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более 1 мес, повторные или стойкие бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации) или глубокие поражения кожи и слизистых оболочек, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши;
В — генерализованные бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные, паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, атипичный микобактериоз, внелегочной туберкулез, кахексия, диссеминированная саркома Капоши, поражени центральной нервной системы различной этиологии.

IV. Терминальная стадия

В I стадии (инкубация) диагноз может носить только предположительный характер, так как основывается исключительно на эпидемиологических данных: половой контакт

с инфицированным ВИЧ партнером, переливание крови серопозитивного к ВИЧ донора, использование нестерильных шприцев при групповом введении наркотиков и т.п.

Инкубационный период при инфицировании ВИЧ продолжается от 2–3 нед до нескольких месяцев или даже лет. Клинических проявлений болезни нет, сохраняется нормальная активность, антитела к ВИЧ не определяются. Но уже в этот период возможно выявление вируса методом полимеразной цепной реакции.

II стадия (первичных проявлений): IIA стадия — острая лихорадочная. Она же начальная (острая) ВИЧ-инфекция. У части зараженных спустя 2–5 мес после проникновения вируса в организм может развиться острое заболевание, протекающее нередко с повышением температуры тела, выраженной интоксикацией, тонзиллитом и мононуклеозоподобным синдромом. Помимо лихорадки в этой фазе болезни часто встречаются кореподобная или краснухоподобная сыпь на коже, миалгия, артралгия, язвы в горле, реже в ротовой полости. Иногда заболевание протекает по типу острой респираторной инфекции, в этих случаях больных беспокоит кашель. У части больных развивается полиаденопатия с увеличением 2–3 групп лимфатических узлов. Увеличение поверхностных лимфатических узлов чаще начинается с затылочных и заднешейных, затем уже увеличиваются подчелюстные, подмышечные и паховые. При пальпации лимфатические узлы эластичные, безболезненные, подвижные, не спаяны между собой и окружающей тканью, размерами от 1 до 5 см, чаще 2–3 см в диаметре. Иногда этим явлениям сопутствуют немотивированные утомляемость, слабость. Кроме того, регистрируются преходящие нарушения деятельности ЦНС — от головных болей до энцефалита.

В крови больных в этот период выявляется лимфопения, но количество $CD4^+$ лимфоцитов более 500 в 1 мкл. К исходу второй недели в сыворотке крови могут быть обнаружены специфические антитела к антигенам ВИЧ. Продолжительность этого лихорадочного состояния — от

нескольких дней до 1–2 мес, после чего лимфаденопатия может исчезнуть и болезнь переходит в бессимптомную фазу (IIБ).

Длительность IIБ фазы от 1–2 мес до нескольких лет, но в среднем около 6 мес. Никаких клинических проявлений заболевания не отмечается, хотя вирус остается в организме и размножается. Иммунный статус при этом сохраняется в пределах нормы, количество лимфоцитов, в том числе $CD4^+$, нормальное. Результаты исследований в ИФА и иммуноблотинге положительны.

IIВ фаза — персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Единственным клиническим проявлением болезни в этой стадии может быть только увеличение лимфатических узлов, сохраняющееся месяцы и даже годы. Увеличиваются почти все периферические лимфатические узлы, но наиболее характерно увеличение заднешейных, надключичных, подмышечных и локтевых лимфатических узлов. Особенно характерным и настораживающим врача моментом следует считать увеличение подчелюстных лимфатических узлов при отсутствии патологии полости рта. Нередко увеличиваются мезентериальные лимфатические узлы, которые при пальпации болезненны, иногда симулируя картину «острого» живота. Но лимфатические узлы, увеличенные размером до 5 см в диаметре, могут оставаться безболезненными, с тенденцией к слиянию. В 20% у больных выявляются увеличенными печень и селезенка.

В этой фазе болезнь необходимо дифференцировать с острым токсоплазмозом, инфекционным мононуклеозом, сифилисом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, лимфогранулематозом, саркоидозом.

При иммунологическом обследовании в этой стадии болезни общее количество лимфоцитов выше 50% региональной и возрастной нормы, количество $CD4^+$-лимфоцитов более 500 в 1 мкл. Трудовая и половая активность больных сохранена.

III стадия (вторичных заболеваний) характеризуется развитием бактериальных, вирусных и протозойных заболеваний и/или опухолевого процесса, чаще лимфомы или саркомы Капоши. IIIA фаза является переходной от персистирующей генерализованной лимфаденопатии к СПИД-ассоциированному комплексу. В этот период иммуносупрессия выражена стойко и глубоко: в сыворотке крови нарастает содержание гаммаглобулинов (до 20–27%), растет уровень иммуноглобулинов, преимущественно за счет класса IgG, снижена фагоцитарная активность лейкоцитов, снижается РБТЛ на митогены. Количество $CD4^+$ лимфоцитов падает ниже 500 и на протяжении этой и следующей фаз до 200 клеток в 1 мкл. Клинически выявляются признаки вирусной интоксикации, лихорадка с повышением температуры тела до 38° С носит постоянный или перемежающийся характер, сопровождается ночными потами, слабостью и быстрой утомляемостью, диареей. Потеря массы тела до 10%. В этой фазе еще нет присоединения выраженной оппортунистической инфекции или инвазии, не развиваются еще и саркома Капоши или другие злокачественные опухоли. Но тем не менее СПИД-маркерные инфекции уже налицо в виде инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, токсоплазмоза, кандидозного эзофагита. На коже процесс в виде кандидоза, лейкоплакии, кондилом. Так как фаза IIIA по сути неосложненная генерализованной инфекцией или злокачественным опухолевым процессом форма, некоторые клиницисты полагают, что она может под влиянием адекватной терапии завершиться выздоровлением и считают целесообразным выделение ее в самостоятельную форму. Некоторые клиницисты обозначают эту фазу как продромальный период СПИД.

IIIБ фаза по клиническим проявлениям близка к понятию СПИД-ассоциированный комплекс. Именно в этой фазе появляются симптомы выраженного нарушения клеточного иммунитета: отсутствие реакции ГЗТ на три из четырех кожных проб (внутрикожное введение туберку-

лина, кандидина, трихофитина и др.). Клиника характеризуется лихорадкой длительностью более 1 мес, упорной необъяснимой диареей, ночными потами, сопровождается интоксикацией, снижением массы тела свыше 10%. Персистирующая лимфаденопатия приобретает генерализованный характер. Лабораторно выявляется снижение коэффициента CD4/CD8, нарастает лейкопения, тромбоцитопения, анемия, в крови растут циркулирующие иммунные комплексы, идет дальнейшее снижение показателей РБТЛ, угнетение ГЗТ. В этой фазе наличие двух из характерных клинических проявлений и двух лабораторных показателей, особенно с учетом эпидемиологии, позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать ВИЧ-инфекцию.

IIIB фаза клинически представляет развернутую картину СПИДа. За счет глубокого поражения иммунной системы (количество СД4+ лимфоцитов менее 200 в 1 мм) оппортунистическая инфекция приобретает генерализованный характер, развиваются или наслаиваются на инфекционный процесс новообразования в виде диссеминированной саркомы и злокачественной лимфомы. Из инфекционных возбудителей чаще всего встречаются пневмоцисты, кандида, вирусы герпетической группы (вирус простого герпеса, герпес зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр). Инфекционный процесс также вызывают микобактерии, легионеллы, кандида, сальмонеллы, микоплазмы, а также в южном регионе токсоплазмы, криптоспоридии, стронгилоидии, гистоплазмы, криптококки и ряд других возбудителей. В зависимости от преимущественной локализации очага выделяют ряд клинических форм:

а) с преимущественным поражением легких (до 60% случаев),

б) с поражением желудочно-кишечного тракта,

в) с церебральными поражениями и/или психоневрологическими проявлениями,

г) с поражением кожи и слизистых оболочек,

д) генерализованные и/или септические формы,

е) недифференцированные формы, в основном с астеновегетативным синдромом, длительной лихорадкой и потерей массы тела.

В целом заболевание характеризуется развитием гнойных осложнений, астенией; больной более половины времени вынужден находиться в постели. В процессе болезни этиологические факторы могут меняться.

IV (терминальная) стадия протекает с максимальным развертыванием клиники, развивается кахексия, держится лихорадка, выражена интоксикация, больной все время проводит в кровати. Развивается деменция. Нарастает вирусемия, содержание лимфоцитов достигает критических величин. Болезнь прогрессирует и больной погибает.

Накопленный клиницистами опыт позволил О. Г. Юринову (1999) пересмотреть классификацию В. И. Покровского 1989 г. с внесением некоторых изменений. Так, стадия 2А (острая инфекция) выделена в отдельную, так как действительно это фаза острой сероконверсии, патогенетически она отличается от стадий 2Б и 2В и требует иных подходов к тактике лечения больного, который на этой стадии нуждается в противоретровирусном лечении. Стадии 2Б и 2В не отличаются по прогностическому значению и тактике ведения больного, поэтому автор объединяет их в одну стадию — латентной инфекции (табл. 51).

Таким образом, принципиально сохранив основные положения классификации В.И.Покровского (1989), О. Г. Юрин (1999) внес ряд существенных уточнений, опираясь на 10-летний опыт изучения ВИЧ/СПИД, обосновав этапность патологического процесса:

- период от момента заражения до ответа организма на него (стадия инкубации);
- первичный ответ организма на инфекцию (ранняя ВИЧ-инфекция) в виде выработки антител, появления неспецифической клинической симптоматики, раз-

вития транзиторного иммунодефицита и проходящих вторичных заболеваний;

• латентный период, когда компенсаторные возможности макроорганизма способны поддерживать уровень иммунитета, достаточный для защиты от суперинфекций;

• период обратимой декомпенсации, когда на фоне угнетения иммунитета развиваются вторичные заболевания, но возможны ремиссии (как спонтанные, так и терапевтические) и возможно даже возвращение в латентное состояние;

• терминальная стадия, когда заболевание неуклонно прогрессирует даже на фоне адекватной терапии.

Таблица 49

Классификация ВИЧ-инфекции (версия 1999 г.)

1. Стадия инкубации
2. Стадия ранней ВИЧ-инфекции

Варианты течения:

Бессимптомная сероконверсия

Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний

3 Латентная стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

4А — Потеря веса менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы

Фазы

Прогрессирование (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

4Б — Потеря веса более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

Окончание табл. 49

	Фазы
	Прогрессирование (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
4В —	Кахексия, генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода. бронхов, легких, внелегочной туберкулез: атипичные микобактериозы, диссеминированная саркома Капоши: поражения центральной нервной системы различной этиологии.
	Фазы
	Прогрессирование (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
5 —	Терминальная стадия.

В новой версии стадии 4А, 4Б, 4В в данном варианте классификации соответствуют стадиям ЗА, ЗБ, ЗВ в классификации 1989 г.

Предлагаемый О. Г. Юриным вариант, как справедливо отмечает А.Г. Рахманова (2000), хотя и адаптирован к современным условиям, но без учета уровня вирусной нагрузки и количества CD4-клеток весьма сложно и даже невозможно выделять фазу ремиссии.

В США с 1993 г. стала применяться классификация, разработанная CDC на основании вышеприведенной классификации ВОЗ, рассчитанная на взрослых и подростков (табл. 50). Эта классификация вобрала все лучшее, что было накоплено клинической мыслью за десятилетие работы с больными и наиболее адекватно отражает связь патогенеза болезни с клиникой.

В категорию А входят бессимптомная ВИЧ-инфекция, острая ВИЧ-инфекция и персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП) в случаях подтвержденного

лабораторно диагноза. Категория В включает все те клинические варианты ВИЧ-инфекции, которые нельзя включить в категории А и С, в классификации В.И.Покровского она соответствует IIIА стадии болезни, т. е. переходной от ГЛАП к СПИД-ассоциируемому комплексу, не отяжеленному генерализованной инфекцией или опухолевым процессом. Сюда относятся ротоглоточный кандидоз, бациллярный ангиоматоз, диарея или лихорадка длительностью свыше месяца, волосатая лейкоплакия языка, опоясывающий или простой герпес. К категории С подпадают все те случаи, когда хотя бы однократно выявлялось одно из 12 СПИД-индикаторных заболеваний, включенных в официальный перечень.

Таблица 50

Классификация стадий ВИЧ-инфекции и расширенное определение случая СПИДа у взрослых и подростков

	Клинические категории		
Число (%) CD4+ Т-лимфоцитов в мкл	A Бессимптомная, острая (первичная) или ПГЛ	B Манифестная ни А, ни С	C СПИД-индикаторные заболевания
1. > 500 (>29%)	A1	B1	C1*
2. 200–499 (14-28%)	A2	B2	C2*
3.< 200 (<14%) = индикатор СПИДа	A3*	B3*	C3*

* Категории А3, В3, С1, С2, С3 являются определяющими для случая СПИД и подлежат в США учету как больные СПИДом.
ПГЛ — персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

Клиническая категория А:

— Острая (первичная) ВИЧ-инфекция,

— Бессимптомное носительство ВИЧ;

— Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов > 1 см, в двух анатомически не связанных друг с другом регионах (исключая паховые), длительностью более трех месяцев.

Клиническая категория В:

— Бациллярный ангиоматоз;

— Оральный или вульвовагинальный кандидоз, персистирующий более 1 мес или плохо поддающийся лечению (возникновение рецидива после окончания лечения в пределах трех месяцев);

— Волосатая лейкоплакия языка;

— Herpes zoster с поражением только кожи, рецидивирующий в течение 1 года или единичный эпизод с поражением внутренних органов;

— Листериоз;

— Воспалительные заболевания органов малого таза с тенденцией или образованием тубо-овариальных абсцессов;

— Выраженная цервикальная дисплазия или цервикальная карцинома in situ;

— Один из двух конституциональных симптомов:

а) документированная лихорадка с повышением температуры тела выше 38.5°С длительностью более 1 мес, которую можно объяснит только как связанную с ВИЧ-инфекцией;

б) персистирующая более месяца диарея, которую можно объяснить только как связанную с ВИЧ-инфекцией;

— Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

— Периферическая нейропатия.

Клиническая категория С

— Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, вызывающая кожно-слизистую язву, персистирующую более 1 мес, или бронхит, пневмонию или эзофагит любой продолжительности;

— Цитомегаловирусные заболевания органов, кроме печени, селезенки и лимфатических узлов, например, хориоретинит, колит;

— Саркома Капоши у лиц моложе 60 лет;

— Лимфома мозга (первичная) у лиц моложе 60 лет;

— Другой, не относящийся к болезни Ходжкина, тип лимфомы В-клеточного или неизвестного иммунологического фенотипа и следующие гистологические типы:

а) мелкая, с нерасщепленными ядрами лимфома (типа Беркитта или другого типа);

б) иммунобластосаркома (эквивалентна любому из следующих типов, хотя не обязательно в полном сочетании: иммунолимфобластома, крупноклеточная лимфома, диффузная гистиоцитарная лимфома, диффузная недифференцированная лимфома или зрелая лимфома);

— Злокачественная цервикальная карцинома;

— Легочный или внелегочный туберкулез;

— Атипичный микобактериоз, вызванный комплексом Mycobactenum avium или Mycobactenum kansasii, или недифференцированными Mycobactenum диссеминированный (в органах кроме кожи, легких, шейных лимфатических узлов и лимфатических узлов корня легкого или в сочетании с поражением на этих участках);

– Септицемия, вызванная Salmonella (не брюшнотифозной), рецидивирующая;

– Повторная пневмония (в течение 1 года), подтвержденная рентгенологически и с рентгенологически подтвержденным выздоровлением между первым и вторым эпизодом, особенно, если она вызвана Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, грамотрицательными микроорганизмами: Enterobacteriaceae. Pseudomonas,

– Пневмония, обусловленная Pneumocystis carinii;

– Токсоплазмоз центральной нервной системы;

– Криптоспоридиоз с диареей, длящейся более 1 мес;

– Изоспороз с диареей, длящейся более 1 мес;

– Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких;

– Внелегочной криптококкоз;

– Кокцидиоидозный микоз, диссеминированный (в органах кроме легких, шейных лимфатических узлов и лимфатических узлов корня легкого или в сочетании с поражениями этих органов);

– Гистоплазмоз диссеминированный (в органах кроме легких, шейных лимфатических узлов и лимфатических узлов корня легкого или в сочетании с поражениями этих органов);

– Энцефалопатия, вызванная ВИЧ (клинические данные об инвалидизирующих состояниях, обусловленных нарушением познавательных способностей и/или двигательной функции, влияющих на работоспособность, или повседневную деятельность при отсутствии сопутствующих болезней или состояний, кроме ВИЧ, которыми можно было бы объяснить эти данные);

— Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;

— Синдром истощения при инфекции ВИЧ (значительная непроизвольная потеря массы тела на уровне более 10% (7 кг) от основной массы при наличии либо хронической диареи (жидкий стул не менее 2 раз в день на протяжении более 30 дней), либо хронической слабости и документированной лихорадки (интермиттирующей или постоянной на протяжении более 30 дней) и отсутствии сопутствующих болезней или состояний, кроме ВИЧ, которыми можно было бы объяснить эти данные).

CDC в 1994 г. разработала классификации ВИЧ/СПИД для детей моложе 13 лет (табл. 51), также взяв за основу уровень CD4+-клеток и клинических симптомов. Также была разработана классификация иммуносупресии у детей (табл. 52).

Таблица 51

Классификация ВИЧ-иифекции у детей моложе 13 лет (CDC 1994)

Иммунологические критерии	N — без симптомов	A — со слабо выраженными симптомами	B — умеренные клинические симптомы	C — выраженные симптомы или СПИД
Без иммуносупрессии	N1	A1	B1	C1
Умеренная иммуносупрессия	N2	A2	B2	C2
Тяжелая иммуносупрессия	N3	A3	B3	C3

Таблица 54

Классификация иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции у детей моложе 13 лет (1994)

Иммунологические критерии (CD-, Т-лимфоциты)	Возраст детей					
	До 12 мес		1–5 лет		6–12 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без иммуносупрессии	> 1500	>25	>1000	>25	>500	>25
Умеренная иммуносупрессия	750–1499	14–24	500–999	15–29	200–499	15–24
Тяжелая иммуносупрессия	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Согласно классификации были выделены клинические категории ВИЧ-иифекции.

Категория Н — нет симптомов или один из категории А.

Категория А — слабо выраженные симптомы.

Эта категория «ни В и ни С» включает 2 или более из нижеперечисленных проявлений:

— лимфаденопатию (более 0,5 см, более чем в 2 областях увеличенные лимфоузлы);

— гепатомегалию;

— спленомегалию;

— дерматиты,

— паротит;

— рецидивирующую респираторную инфекцию, отит, синусит.

Категория В — умеренно выраженные симптомы. Эта категория «ни А и ни С» включает:

— анемию, тромбоцитопению и/или нейтропению (более 30 дней);

— бактериальную пневмонию, менингит, сепсис (один эпизод);

— орофарингеалъный кандидоз, персистирующий более 2 мес, у детей старше 6 мес;

— кардиомиопатию;

— цитомегаловирусную инфекцию у ребенка старше 1 мес;

— диарею рецидивирующую или хроническую;

— гепатит;

— герпесвирусный стоматит рецидивирующий (более 2 эпизодов в год);

— герпесвирусный бронхит, пневмонию, эзофагит с началом не ранее 1 мес;

— герпес опоясывающий (два или более эпизода);

— лейкомиосаркому;

— лимфоидную интерстициальную пневмонию (ЛИП) или гиперплазию прикорневых лимфоузлов;

— нефропатию;

— нокардиоз;

— персистирующую лихорадку более 1 мес;

— токсоплазмоз у ребенка 1 мес и старше;

— ветряную оспу диссеминированную.

Категория С — тяжелая симптоматика (СПИД-индикаторные болезни, исключая ЛИП); состояния, определяющие диагноз СПИДа:

— серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие, не менее 2 раз за 2-летний период, подтвержденные гемокультурой, в виде септицемии, пневмонии, менингита, остеомиелита, абсцессов различных органов и полостей (исключая отит, поверх-

ностный кожно-слизистый абсцесс, инфекцию, обусловленную катетером);

— кандидозный эзофагит или легочный кандидоз (бронхов, трахеи, легких);

— кокцидиоидомикоз диссеминированный;

— внелегочный криптококкоз;

— криптоспоридиоз или изоспороз с диареей более месяца;

— ЦМВ-болезнь у ребенка старше 1 мес, исключая изолированные поражения печени, легких или лимфоузлов;

— энцефалопатии: наличие прогрессирующих симптомов более двух месяцев при отсутствии других заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции:

а) задержка психомоторного развития или приобретенная микроэнцефалия, атрофия коры мозга, подтвержденная компьютерной томографией или ЯМР у ребенка старше 2 лет, нарушение интеллекта, подтвержденное нейрофизиологическими тестами;

б) приобретенные моторные нарушения, два или более: парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушение походки;

— герпес-симплекс инфекция с кожно-слизистыми язвами, персистирующая более месяца, или бронхит, пневмония или эзофагит у ребенка старше 1 мес;

— диссеминированный гистоплазмоз;

— саркома Капоши,

— первичная лимфома головного мозга;

— лимфома Беркитта;

— лимфома В-клеточная;

— туберкулез, диссеминированный или внелегочный;

— микобактериоз диссеминированный атипичный с поражением нескольких органов;

— микобактериум авиум-комплекс или микобактериоз Канзаси диссеминированный;

— пневмоцистная пневмония;

— прогрессирующая лейкоэнцефалопатия;

— сальмонеллезная септицемия рецидивирующая;

— токсоплазмоз головного мозга у ребенка старше 1 мес;

— вастинт-синдром, при отсутствии заболеваний, сходных с ВИЧ-инфекцией, объясняющий следующие симптомы:

а) стойкая потеря веса, более 10% от должного веса;

б) хроническая диарея (не менее чем 2-кратный жидкий стул в сутки в течение 30 дней);

в) документированная лихорадка более 30 дней, интермиттирующая или постоянная.

6.6. Клиника ВИЧ-инфекции

Описывая клинику ВИЧ-инфекции, M. S. Saag (1997) выделяет несколько последовательных фаз и составляющих клинику патологических состояний и нозологических форм. Стадии болезни, основные нозологические формы суперинфекций и органопатологию демонстрирует табл. 53.

Первый период после инфицирования (стадия инкубации) обычно бывает бессимптомным и может продолжаться до шести недель. Развивающаяся затем клиническая симптоматика (стадия ранней ВИЧ-инфекции) часто носит неспецифический характер. Возникает так называемая болезнь

острой сероконверсии, клиника которой сходна с воспалением лимфатических узлов. В начальном периоде также может отмечаться обратимая энцефалопатия с потерей ориентации, памяти, нарушениями сознания, острый менингит, миелопатия и невропатия.

Таблица 53

Стадии, СПИД-ассоциированные заболевания и органопатология при ВИЧ-инфекции

1. Стадии болезни	Начальная (синдром острой сероконверсии) — Ранние проявления болезни — Промежуточная стадия — Поздняя — Предтерминальная — Терминальная стадия
2. Основные виды суперинфекции	Паразитозы: — Токсоплазмоз — Изоспоридиоз — Криптоспоридиоз — Микроспоридоз — Циклоспороз — Чесотка — Висцеральный лейшманиоз — Стронгилоидоз — Бластомикоз Микозы: — Пневмоцистоз — Кандидоз — Криптококкоз — Гистоплазмоз — Кокцидиоидоз — Аспергиллез Бактериальная инфекция — Туберкулез — Сальмонеллез — Атипический микобактериоз — Бактериальная инфекция респираторного тракта а) стрептококковая пневмония б) инфекция Haemophilus influenzae

Продолжение табл. 53

	в) синегнойная инфекция (Pseudomonas aeroginosa) г) бартонеллез Герпесвирусная инфекция — HSV-инфекция — CMV-инфекция — HZV-инфекция — EBV-инфекция — HV6 и HV7-инфекция — HV8-инфекция Папилломавирусная инфекция и вирусный гепатит у больных ВИЧ-инфекцией Эпидемическая саркома Капоши Лимфома и другие злокачественные опухоли
3. Органопатология	Поражения центральной и периферической нервной системы Поражение ротовой полости — грибковая инфекция — вирусная инфекция — опухоли Поражение желудочно-кишечного тракта: а) виды пораженнй — грибковые заболевания — вирусные заболевания — бактериальная инфекция — опухоли б) клинические синдромы — диарея — болезни ано-ректального тракта Неинфекционные органоспецифические заболевания при ВИЧ-инфекции: а) болезни кожи — себорея — псориаз — Рейтер-синдром — приобретенный ихтиоз
	— папулезная и фолликулярная сыпь б) ВИЧ-связанные аутоиммунные и гипериммунные состояния

Окончание табл. 53

	в) эритродермия г) анулярная гранулема Неинфекционные заболевания легких и дыхательных путей: а) опухоли — саркома Капоши — Неходжкинская лимфома — бронхогенная карцинома б) интерстициальная пневмония в) лимфоцитарный бронхиолит г) облитерирующий бронхиолит д) легочная гипертензия Почечные осложнения у больных ВИЧ/СПИД — водно-электролитные нарушения — острая почечная недостаточность — инфекционные поражения мочевыводящих путей и интерстициальный нефрит Гематологические осложнения у больных ВИЧ инфекцией — специфические цитопении — анемия — нейтропения — тромбоцитопения

Затем процесс переходит в латентную стадию и больной обычно на годы выпадает из поля зрения врача. В классификациях В.И.Покровского (1989) и CDC (1993) в определенной фазе латентной стадии формируется лимфаденопатия — синдромом персистирующей генерализованной лимфаденопатии. Характерно увеличение лимфатических узлов не менее 1 см в диаметре в двух или более несоприкасающихся внепаховых локусах, сохраняющие свой вид по меньшей мере три месяца в отсутствие какого-либо текущего заболевания или лечения, которое могло бы вызвать такой эффект. Чаще увеличиваются лимфатические узлы, расположенные в передней и задней шейных цепочках, а также в

подмышечной и подчелюстной областях, реже — в субментальной, заушной, эпитрохлеарной и забрюшинной областях. В трети случаев у больных имеется также спленомегалия.

Морфологическое исследование биопсированного узла выявляет доброкачественную фолликулярную гиперплазию, за которой на более поздних стадиях следует инволюция фолликулов.

Так как непрерывно продолжающаяся репликация вируса постепенно ведет к разрушению иммунной системы с формированием иммунодефицита, заболевание переходит в стадию вторичных заболеваний. Это период обратимой декомпенсации, когда на фоне угнетения иммунитета развиваются вторичные заболевания, но возможны ремиссии как спонтанные, так и терапевтические, и возможно даже возвращение в латентное состояние. Клиника ВИЧ-инфекции в этой стадии не имеет своей строго очерченной картины, ибо она представлена рядом суперинфекций, вызываемых преимущественно условно-патогенными возбудителями. Поэтому в связи с развитием пандемии ВИЧ-инфекции значительно выросло число ряда ранее редко встречающихся заболеваний, таких как пневмоцистная пневмония и саркома Капоши, цитомегаловирусная инфекция и простой герпес, криптококкоз и атипический микобактериоз.

Ю. Н. Галкин и соавт. (1990) выделяют наиболее характерные клинические проявления ВИЧ-инфекции у взрослых:

I. Длительное (более 1 мес) наличие у больного двух и более перечисленных признаков:

1. Необъяснимое прогрессирующее похудание (снижение массы тела более, чем на 10%).

2. Лихорадочное состояние с повышением температуры тела до 38 °С и выше неясного происхождения.

3. Не отмечающаяся ранее выраженная потливость, особенно в ночное время.

4. Персистирующий кашель неясного генеза.

5. Диарея неясного происхождения.

6. Не отмечавшаяся ранее значительная общая слабость, быстрая утомляемость.

II. Наличие в анамнезе не менее одного из указанных факторов.

1. Принадлежность к одной из «групп риска»:

а) гомосексуалисты, проститутки;

б) наркоманы, использующие препараты в инъекциях;

в) лица, которым часто переливают кровь;

г) больные гемофилией.

2. Болезни, передающиеся половым путем.

3. Рецидивирующие инфекции.

4. Новообразования.

5. Пребывание за границей в эндемических по СПИД районах.

III. Наличие у больного не менее одного из перечисленных патологических признаков, выявляемых при объективном обследовании.

1. Изменения на коже и слизистых оболочках (герпетическая сыпь, лейкоплакия, микозы, папилломы и т. п.).

2. Полиаденопатия, лимфома.

3. Повторная пневмония, туберкулез легких.

4. Энцефалопатия (в возрасте моложе 50 лет).

5. Саркома Капоши.

Обнаружение у больного двух и более жалоб или одного и более признаков служит основанием для дальнейшего наблюдения и лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию.

Структура и время появления тех или иных СПИД-ассоциируемых заболеваний в динамике ВИЧ-инфекции в определенной степени зависят от региона (табл. 54).

При всей полиморфности клинической картины ВИЧ-инфекции, характерна определенная, наиболее часто встре-

чающаяся органная патология или нозология: лимфаденопатия (100%), поражение кожи (84%), пневмоцистная пневмония (50%), саркома Капоши (25%), поражение ЦНС (30%).

Вместе с тем, за время пандемии в связи с внедрением активной антиретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций прослеживается изменение удельного веса отдельных нозологических форм СПИД-ассоциируемой патологии у больных ВИЧ-инфекцией. Так, в США за период 1981–1989 гг. частота пневмоцистной пневмонии практически не изменилась, саркома Капоши, встречавшаяся в первые годы пандемии у половины больных, снизилась в 5 раз, с 1986 г. начался подъем цитомегаловирусной инфекции, а цитомегаловирусный (CMV) ретинит вырос с 0,2 до 2,4%.

Динамику ВИЧ-инфекции лучше рассмотреть с клинических позиций, как это принято сегодня в клиниках Европы и США [Saag M. S., 1997].

Таблица 54

Профиль и временная последовательность манифестации СПИД-ассоциируемых инфекций в 3 регионах мира [Лысенко А.Я. и соавт., 1996]

Западиая Европа, США	Южная Америка	Африка, Карибская зона
Герпетическая инфекция	Кандидоз	Туберкулез
Кандидоз	Туберкулез	Криптоспоридиоз
Туберкулез	Токсоплазмоз	Изоспороз
Пневмоцистоз	Криптоспоридиоз	Токсоплазмоз
ЦМВ-инфекция	Пневмоцистоз	ЦМВ-инфекция
Атипичные микобактериозы	ЦМВ-инфекция	Пневмоцистоз

Синдром острой серокоиверсии. Первичная ВИЧ-инфекция (синдром острой сероконверсии, начальная стадия) клинически манифестирует острым ретровирусным синдромом, который традиционно охарактеризован как мононуклеозоподобная болезнь с лихорадкой, фарингитом, лимфаденопатией и сыпью. Позже было установлено, что она имеет ряд других проявлений, включая оппортунистические инфекции. Первичное инфицирование ВИЧ-1 знаменует начало инфекционного процесса, у одних протекающего как асимптомная первичная инфекция, а у других в виде острого ретровирусного синдрома. В дальнейшем у одних больных процесс приобретает характер длительного непрогрессирующего течения, у других быстро развертывается клиника тяжелейшей болезни со смертельным исходом.

Первичная ВИЧ-инфекция характеризуется интенсивной вирусной диссеминацией, ВИЧ-специфическим клеточным и гуморальным иммунным ответом и более чем у половины больных характерной клинической картиной – синдромом острой сероконверсии.

С тех пор как распознали наличие первичной ВИЧ-инфекции, были изучены особенности клинических проявлений, вирусологических, иммунологических и прогностических особенностей синдрома острой сероконверсии, причем выводы обосновывались не только по данным ретроспективного анализа, но и непосредственным наблюдением за больными, выявленными в период первичной ВИЧ-инфекции. Так было установлено, что у больных первичной ВИЧ-инфекцией с клиникой синдрома острой сероконверсии быстрее идет прогрессирование в СПИД. Те больные, у которых в период сероконверсии выявляется высокая вирусная нагрузка на плазму и низкие показатели CD4+-лимфоцитов, также характеризуются прогрессирующим течением заболевания.

Внедрение активной антиретровирусной терапии позволило сформировать идею, что ВИЧ-инфекцию можно перевести в форму хронической вирусной инфекции.

Синдром острой сероконверсии (СОС) по наблюдениям различных авторов развивается у 53–92% больных. Такой широкий диапазон регистрации частоты СОС обусловлен тем, что используемые для его характеристики подходы весьма варьируют. Более критический подход к оценке клиники в различных группах риска (мужчины-гомосексуалисты, наркоманы, реципиенты крови и трансплантатов, медицинские работники, поранившиеся иглой для инъекций, гетеросексуалы), тщательное сопоставление проявлений болезни с контрольной группой серонегативных лиц позволил считать, что СОС имеет место у 34–53% инфицированных ВИЧ.

Анонимный автор первым в 1984 г. в журнале Lancet сообщил о симптомах, ассоциированных с сероконверсией у инфицированных ВИЧ, а D.D. Ho et al. (1985) и D. A. Cooper et al. (1985) описали клинику синдрома острой сероконверсии. Когда Центр по контролю за болезнями США (CDC) в 1986 г. представил классификацию ВИЧ-инфекции, то острую фазу обозначил как «мононуклеозоподобный синдром с или без асептического менингита, связанный с сероконверсией на HTLV-III/LAV-антитела» (CDC, 1986). Со временем более тщательное наблюдение за начальной фазой ВИЧ-инфекции позволило заключить, что клинические проявления первичной ВИЧ-инфекции характеризуются многообразием вариантов и могут включать не только реакцию организма на сероконверсию, но и развитие суперинфекции, обусловленной группой условнопатогенных возбудителей. Поэтому понятие «мононуклеозоподобный синдром» нуждался в расширении и постепенно в практику вошло понятие «синдром острой сероконверсии».

После инфицирования ВИЧ инкубационный период длится примерно 2–6 нед, после чего у части больных манифестирует клиника первичной инфекции, которую лабораторно можно подтвердить в этой фазе методами ИФА или иммунного блота (выявление IgG-антител), можно так-

же диагноз уточнить, используя методы выявления специфических IgM-антител, p24-антигена, уровня ВИЧ-1 ДНК и РНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР), выделением вируса в культуре клеток. В типичных случаях антитела выявляются через 1–2 мес после инфицирования.

Острый синдром сероконверсии обычно длится 1–6 нед и, как правило, проходит самостоятельно без специфического лечения.

К наиболее характерным симптомам острой сероконверсии относятся лихорадка, ночной пот, артралгия, недомогание, головная боль, тошнота, рвота, диарея и анорексия, а также фарингит, сыпь, потеря массы тела, лимфаденопатия, лейкопения, тромбоцитопения, у части больных — менингит, нейропатии и энцефалопатии. Сыпь при СОС выявляется более чем у половины больных и чаще это макулопапулярные высыпания, преимущественно на верхней половине туловища, шее и лице. Она не шелушится и обычно исчезает в течение 2–3 нед. Реже по характеру сыпь розеолезная или везикулярно-папулезная. Гистологически сыпь идентична высыпаниям, индуцированным другими вирусами или лекарствами

Неврологическая симптоматика СОС включает лимфоцитарный менингит, энцефалопатию. Уже в первые годы наблюдения у больных в стадии СОС описан энцефалит с судорожным синдромом, позже описаны такие неврологические проявления СОС, как синдром Гийена—Барре (полирадикулонефрит), неврит плечевого сплетения, ганглионеврит, вызывающий атаксию-нейропатию.

В период острой сероконверсии клинику могут дополнять суперинфекции, развивающиеся в результате глубокой иммуносупресии, в частности оральный кандидоз и кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусный колит, церебральный токсоплазмоз и туберкулез. В виде отдельных наблюдений в этой фазе возможно развитие острой пневмококковой пневмонии,

лимфоцитарного альвеолита, апластической анемии, васкулита и в виде единичных наблюдений – нефроз, острая почечная недостаточность.

Kinloch de Loes et al. (1993), описывая клинику 31 наблюдения за больными в стадии СОС, нашли у 43,3% больных язвы на слизистых ротовой полости или гениталий (очевидно, заразившихся половым путем). Так как в наблюдениях авторов 5 больных ВИЧ-инфекцией наркоманов не имели этих слизисто-кожных изъязвлений, авторы высказывают предположение, что язвы вызваны прямым действием ВИЧ. В пользу этого свидетельствуют данные электронно-микроскопического исследования ткани, взятой из эзофагальных язв, проведенного Rabeneck L. et al. (1990), обнаруживших вирусные частицы в биопрепаратах.

M.S.Saag (1997), обобщивший наблюдения многих клиницистов, приводит данные по частоте основных симптомов острого ретровирусного синдрома (табл. 55).

Таблица 55

Симптомы острого ретровирусного синдрома

Симптомы	Частота, %
Лихорадка	57
Фарингит	73
Сыпь	70
Миалгия	58
Артралгия	58
Диарея	33
Головная боль	30
Изменение психического статуса	3
Нарушения чувствительности	8

При лабораторном обследовании у больных чаще выявляется транзиторная лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, инверсия соотношения хелперы/супрессоры. У части больных повышается активность трансфераз, анализ спинномозговой жидкости выявляет плеоцитоз и повышение уровня белка.

Другие авторы указывают на ту же симптоматику синдрома острой сероконверсии, но с иной частотой встречаемости:

- лихорадка — 96%;
- лимфаденопатия — 74%;
- фарингит — 70%;
- Сыпь с локализацией на лице и туловище, а иногда на конечностях, в том числе на ладонях и подошвах, изъязвления на слизистых оболочках полости рта, пищевода и гениталий);
- миалгии и артралгии — 54%;
- диарея — 32%;
- головная боль — 32%;
- тошнота и рвота — 27%;
- гепатоспленомегалия — 14%;
- потеря веса — 13%;
- молочница — 12%;
- неврологические симптомы — 12% (менингоэнцефалит, асептический менингит, периферические нейропатии, радикулоневриты, паралич лицевого нерва, синдром Гийена—Барре, неврит плечевого нерва, нарушения личности или психозы).

Наблюдения большинства авторов показали, что наличие клиники синдрома острой сероконверсии характеризу-

ет быстрое прогрессирование болезни с неблагоприятным исходом в ближайшие 2–3 года. Среди наиболее прогностически неблагоприятных симптомов синдрома острой сероконверсии, ассоциированных с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции в СПИД, различные авторы отмечают лихорадку свыше 38 ° С, лимфоцитарный менингит, острый энцефалит, среди последних у 42% СПИД развивался в ближайшие 4 года, а среди не имевших эти проявления СОС — в 18%, у лиц без клиники СОС – в 8% (Boufassa F. et al., 1995).

Кофакторами быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции является цитомегаловирусная инфекция. Описан случай перехода ВИЧ-инфекции в СПИД у медицинского работника, случайно инфицировавшегося через укол иглой и заразившегося одновременно ВИЧ и вирусом гепатита С [Ridzon R. et al., 1997]. Хотя клиники СОС у него не наблюдалось, но имело место замедленное развитие сероконверсии как на ВИЧ, так и на вирус гепатита С: через 9,5 мес и через 13,5 мес. Кстати, это наиболее продолжительный срок сероконверсии из известных. В дальнейшем у больного наблюдалось быстрое развитие печеночной недостаточности и смертельный исход через 28 мес после заражения.

Как отмечает большинство авторов, клинические проявления СОС могут быть неспецифическими, чрезвычайно вариабельными.

Характерно для ВИЧ-инфекции, что чем старше возраст к моменту сероконверсии, тем быстрее болезнь прогрессирует в СПИД. Так, при оценке влияния пола, возраста и способа инфицирования на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции G. Rezza et al.(1992) в течение 7 лет наблюдали 780 больных. Авторы показали, что возраст свыше 25 лет к моменту сероконверсии был единственным фактором, влияющим на скорость прогрессирования болезни. Та же закономерность наблюдалась у больных ВИЧ-инфекцией, больных гемофилией, гомосексуалов, бисексуа-

лов и гетеросексуалов, во всех этих группах фактор возраста был единственным показателем риска в момент сероконверсии для быстрого прогрессирования болезни. В то же время установлено, что риск манифестации клиники СОС более высок у гомосексуалов по сравнению с гетеросексуалами и у гомосексуалов по сравнению с больными гемофилией. СОС чаще наблюдалась у лиц, заразившихся половым путем по сравнению с людьми, заразившимися гематогенно.

В период клинических проявлений СОС IgM к ВИЧ обнаруживаются методами иммунофлюоресценции в течение первых 5 суток и IgG — в течение 11 сут, а антитела в ИФА и иммунном блоте на 20 дней позже. Пик IgM приходится на 3–5-ю неделю, затем уровень антител снижается к 2–3-му месяцу. В течение первых 2 недель после начала СОС с помощью ИФА выявляются антиген p24, а p24-антитела могут быть обнаружены в иммунном блоте в период 2–3-й недели, т. е. по мере снижения уровня антигена.

D. A. Cooper et al. (1993) выделили 4 фазы изменения клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции в стадии СОС: 1-я — снижение общего числа лимфоцитов, 2-я — инверсия соотношения CD4/CD8, связанная с повышением числа CD8+-клеток, 3-я — максимальное повышение уровня CD8+-клеток с максимальным пиком к 33-му дню, 4-я — снижение числа CD4+- и CD8+-клеток с сохранением показателя CD4/CD8.

Во время сероконверсии высокий антительный ответ на p24 сочетается с более низкой скоростью прогрессирования болезни. Бессимптомное течение сероконверсии характеризуется высоким уровнем анти-ВИЧ-1 антител и низким показателем уровня РНК-ВИЧ-1, что свидетельствует о контроле иммунной системой степени виремии. Более высокие уровни ВИЧ-специфических цитотоксических Т-клеток сочетается с низким уровнем вирусной нагрузки на плазму и более медленным прогрессированием

болезни. Более того, при медленно прогрессирующем варианте ВИЧ-инфекции, несмотря на отсутствие антивирусной терапии, характерно повышение пролиферации ВИЧ-1-специфических CD4+-клеток, а лимфоцит-пролиферативный ответ на антиген p24 характеризуется обратной зависимостью от вирусной нагрузки.

Вирусологический статус в период сероконверсии весьма варьирует. Во время острого СОС вирусная нагрузка на плазму часто довольно высокая, уровень ее выше 200 000 копий/мл и коррелирует с уровнем выявляемых у больных клинических проявлений болезни. С появлением ВИЧ-специфических антител уровень вирусной нагрузки падает и одновременно исчезают клинические проявления СОС. J.Mellors (1995) при обследовании 62 мужчин-гомосексуалистов с клиникой СОС выявил, что при уровне РНК ВИЧ-1 в плазме выше 100 000 копий/мл имеет место более высокий темп прогрессирования болезни в СПИД вне зависимости от уровня CD4+-лимфоцитов в этот период. T. W. Schacker et al. (1998) также установили, что высокий уровень вирусной нагрузки на плазму между 120–365 днями после заражения ВИЧ коррелирует с ускоренным снижением CD4+-клеток, в то время как высокий уровень копий РНК до 120 дня — не коррелирует.

В период клинически выраженной острой сероконверсии ВИЧ выделяется из плазмы, мононуклеаров периферической крови, спинномозговой жидкости. Очевидно, часть клинических проявлений СОС индуцирована непосредственно ВИЧ, что также зависит от дозы инфекта, вирулентности штамма, его тропизма и лекарственной устойчивости.

Так, у реципиентов, получивших ВИЧ-инфицированную кровь от доноров, у которых развился СПИД вскоре после донорства, быстрее развивалась клиника СОС и заболевание в целом быстрее прогрессировало в СПИД. Синцитий-образующие и быстро реплицирующие штаммы оп-

ределяют более форсированную клинику, у больных слабо выражен начальный иммунный ответ. C. Nielsen et al. (1993) наблюдали, что у больных в стадии острой сероконверсии, у которых выделены синцитий-образующие штаммы, имели более длительный лихорадочный период и быстрее развивался иммунодефицит. T.Lee et al. (1994) полагают, что установившаяся концентрация вируса во время сероконверсии в последующем меняется очень мало и коррелирует с течением болезни.

Не однозначен вопрос терапевтической тактики у больных с синдромом острой сероконверсии. Так как высокие уровни виремии в стадии синдрома острой сероконверсии являются предвестниками прогрессирующего течения ВИЧ-инфекции, теоретически вроде бы выгодно проводить антиретровирусную терапию в этот период. Однако N. D. Russell et al. (1998) полагают, что есть аргументы и против использования интенсивной антиретровирусной терапии в этой фазе болезни:

— назначение терапии в период формирования организмом первичного иммунного ответа против ВИЧ может привести к угнетению ВИЧ-специфического цитотоксического иммунного ответа;

— лечение одновременно несколькими антиретровирусными препаратами во время периода быстрой вирусной репликации может привести к селекции штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и в конечном счете резко снизит эффективность будущей антиретровирусной терапии;

— побочные токсические эффекты медикаментов могут привести к снижению качества жизни больного в то время, когда у него могут полностью отсутствовать симптомы инфекции (после короткого острого ретровирусного синдрома);

— необходимая продолжительность лечения неизвестна, но может продлиться более 10 лет, создавая воз-

можность длительных по продолжительности побочных эффектов.

Ранняя стадия болезни. Раннюю фазу ВИЧ-инфекции характеризует содержание CD4+-клеток свыше 500 в 1 мм^3. Среди клинических проявлений болезни наиболее характерна лимфаденопатия. Выявляются увеличенные затылочные, заднешейные, аксиллярные, надключичные, кубитальные лимфоузлы, которые в норме не пальпируются. Увеличиваются периаортальные и медиастинальные лимфатические узлы. Значительное увеличение группы торакальных или абдоминальных лимфоузлов обычно свидетельствует о присоединении оппортунистической инфекции, распространенном туберкулезе, атипическом микобактериозе, гистоплазмозе или лимфоме.

Дерматологические проявления болезни в этот период довольно характерны и чаще проявляются в виде себореи, псориаза, ихтиоза, эозинофильного фолликулита, распространенной чесотки.

Оральная патология протекает в виде афтозного стоматита, но встречается редко — у 2–5% больных. Хотя поражения, вызванные вирусом простого герпеса, свойственны более поздним стадиям болезни, иногда появляются и в ранней фазе. Весьма характерна для оральных поражений Эпштейна–Барр-инфекция в виде лейкоплакии, для которой свойственно появление белых полос по краям языка, ее приходится дифференцировать с кандидозом полости рта. Лейкоплакия не часто встречается в ранней фазе ВИЧ-1 инфекции, ибо она редка при количестве CD4+-клеток > 500 в 1 мм^3 и ее появление свидетельствует о прогрессирующем течении болезни.

Возможность продукции в ранней фазе вирионов в количествах от 100 млн. до 1 биллиона определяет необходимость проведения противоретровирусной терапии, ибо отсутствие терапии ведет к быстрому падению уровня CD4+-клеток.

Промежуточная стадия. Для промежуточной стадии ВИЧ-инфекции характерно снижение уровня CD4+ клеток в пределах 200–500 в 1 мм^3. В отличие от ранней стадии в этой фазе болезни выше риск развития оппортунистической патологии, хотя часто заболевание протекает в субклинической или слабо выраженной клинически форме. У больных при наличии кожных и оральных патологических процессов они прогрессируют дальше или же появляются впервые. Чаще всего выявляется HSV-инфекция, опоясывающий герпес (HZV-инфекция), диарея, периодические подъемы температуры тела, немотивированное снижение массы тела, умеренно выраженный оральный или вагинальный кандидоз. Довольно часто наблюдаются миалгия, артралгия, головная боль и усталость. Изредка наблюдается прогрессирующее поражение почек в виде почечной недостаточности с высокой протеинурией. Поражения респираторного тракта протекают по типу бронхита или пневмонии и обычно обусловлены стрептококком, микоплазмой pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis.

Антиретровирусная терапия, классическим показанием к применению которой является снижение уровня CD4+ клеток < 500 в 1 мм^3, в этой стадии проводится в США зальцитабином, диданозином и др. Без ретровирусной терапии заболевание в 20–30% прогрессирует в СПИД.

Поздняя стадия болезни. Для этой фазы ВИЧ-инфекции характерно снижение CD4+-клеток в пределах 50–200 в 1 мм^3. Согласно классификации CDC при этом количестве CD4+ лимфоцитов заболевание следует расценивать, как стадию СПИД.

В клинике доминирует суперинфекция (табл. 56) в виде пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, криптоспоридиоза, изоспориоза, туберкулеза, а также В-клеточной лимфомы, саркомы Капоши, энцефалита, кандидозного эзофагита.

Таблица 56

Микроорганизмы — возбудители суперинфекций ВИЧ/СПИД

Простейшие, гельминты	Вирусы	Грибы	Бактерии
Криптоспоридии	Цитомегаловирус	Криптококк	Гемофилюс
Пневмоциста	Вирус кори	Аспергилла	Листерии
Токсоплазма	Синцитиальный вирус	Нокардия	Микобактерии атипичные
Изоспоридия	Паповавирус	Гистоплазма	Микобактерия туберкулеза
Нематоды	Вирус Эпштейна—Барр	Кокцидии	Сальмонелла
Лямблии	Вирусы простого герпеса	Уреаплазма	Легионелла

Суперинфекции у больных ВИЧ/СПИД имеют ряд особенностей, к которым следует отнести:

— в качестве возбудителя часто фигурируют условно-патогенные микроорганизмы, обычно не являющиеся причиной патологических процессов или вызывающие их только у определенных контингентов (маленькие дети, старики, лица, подвергшиеся гормонотерапии или облучению);

— возбудителями могут быть микроорганизмы, характеризующиеся длительной персистенцией в организме и в нормальном его состоянии не обуславливающие патологических процессов;

— суперинфекции, вызванные условно-патогенными возбудителями в развернутой клинике СПИДа, характеризуются злокачественным течением, склонностью к диссеминации, длительностью, высокой летальностью;

— часто суперинфекции рецидивируют, в динамике болезни меняется их этиологический спектр, может быть сочетание нескольких суперинфекций одновременно.

Эти виды патологии сопровождаются миалгией, артралгией, высокой лихорадкой. Развивается неврологическая патология в виде мононевритов, поражения черепно-мозговых нервов и периферических нервов, миелопатии. Цитомегаловирусная патология характерна для этой фазы, но в виде ЦМВ-ретинита она развивается в основном при снижении CD4+ клеток менее 50 в 1 мм^3. Возможно развитие рака шейки матки и прямой кишки, вызванного папилломавирусом. Изменения функции гормональной системы у женщин проявляются гипогонадизмом, нарушением менструального цикла. У больных возможны развитие гипо- или гипертиреоидизма и, как следствие поражения оппортунистической инфекцией надпочечников, развивается надпочечниковая недостаточность.

Гематологические изменения характеризуются анемией, нейтропенией, идиопатической тромбоцитопенией. У больных постепенно снижается уровень общего белка, повышается уровень сывороточных глобулинов, особенно g-глобулиновой фракции.

Предтерминальная стадия болезни. В этой стадии болезни характерно снижение CD4+-клеток менее 50 в 1 мм^3. Глубокий иммунодефицит обусловливает тяжело протекающую оппортунистическую инфекцию в виде атипического микобактериоза, криптококкового менингита, ЦМВ-ретинита, распространенного аспергиллеза, прогрессирующего мультиформного лейкоэнцефалита, диссеминированного ги-

стоплазмоза, кокцидиомикоза, бартонеллеза. Совокупность патологии нивелирует клиническую индивидуальность каждой формы инфекции, приводит к быстрому истощению организма. Поражение вещества мозга полиома-вирусом ведет к нарушению двигательной функции и изменению психики в виде деменции.

В этой фазе выражена немотивированная потеря массы тела, что в определенной степени зависит от потери больным аппетита, развития мальабсорбции, обусловливающих диарею.

Проведение противовирусной терапии снижает риск развития у больных атипического микобактериоза, криптококкоза, ЦМВ-ретинита. Антивирусная терапия и проведение медикаментозной профилактики оппортунистической инфекции существенно продлевает жизнь больным.

Предтерминальная стадия болези, т. е. стадия СПИДа протекает с преимущественным поражением определенных органов и систем, что позволяет выделить ряд клинических вариантов

Легочная форма, по данным патологоанатомических вскрытий у умерших от СПИДа, выявляет в $^{2}/_{3}$ случаев поражение дыхательной системы. Этот вариант клиники проявляется гипоксемией, болями в груди, рассеянными легочными инфильтратами на рентгеновских снимках легких. Чаще в этих случаях клинику определяет пневмоцистная пневмония, реже процесс в легких обусловлен aspergillus, легионеллами и цитомегаловирусами.

Желудочно-кишечная (диспептическая) форма занимает второе место по частоте клинических проявлений СПИДа. У больных выявляют выраженную диарею, нарушения всасывания и стеаторею. Гистологические изменения биоптатов тощей и прямой кишок характеризуются атрофией ворсинок, гиперплазией крипт с очаговой регенерацией клеток в области основания крипт. Чаще всего поражения желудочно-кишечного тракта являются

проявлениями кандидоза пищевода и желудка, криптоспоридиоза.

Неврологическая форма (нейроСПИД) обнаруживаются у $^1/_3$ больных СПИДом, поражение нервной системы служит непосредственной причиной смерти у каждого четвертого больного СПИДом. НейроСПИД протекает в виде четырех основных вариантов:

а) абсцесс токсоплазменной этиологии, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, криптококковый менингит, подострый цитомегаловирусный энцефалит;

б) опухоли (первичная или вторичная В-клеточная лимфома мозга);

в) сосудистые поражения центральной нервной системы и других систем (небактериальный тромботический эндокардит и церебральная геморрагия);

г) очаговые мозговые повреждения с самоограничивающимся менингитом.

Почти у каждого третьего больного СПИДом развивается деменция, как следствие поражения вирусом иммунодефицита нейроглии головного мозга. Иногда деменция – единственное клиническое проявление СПИДа. Развивается она постепенно, с появлением тремора и замедленности движений, которые прогрессируют, до развития тяжелого слабоумия, потери речи, недержания мочи и кала и паралича конечностей.

Диссеминированная форма характеризуется нефротическим синдромом с почечной недостаточностью, поражением органа зрения, развитием саркомы Капоши, васкулитами, ксеродермитами, опоясывающим герпесом, микозами или другими генерализованными суперинфекциями.

Терминальная стадия болезни. Клинически трудно определить, когда заболевание из развитой стадии перехо-

дит в терминальную. Логически под терминальной стадией понимается состояние неуправляемости течения болезни, невозможности остановить прогрессирующее течение патологического процесса с ближайшим неблагоприятным исходом. Больной в терминальной стадии перестает бороться с болезнью, теряет веру в выздоровление.

В целом как клиника ВИЧ-инфекции, так и патология терминальной стадии четко коррелируют с выраженностью падения уровня CD4+-клеток. Поэтому непосредственной причиной смерти чаще всего служат оппортунистические инфекции и саркома Капоши, а у больных ВИЧ/СПИД наркоманов еще и туберкулез.

Прогноз. В среднем от начала инфицирования до терминальной стадии ВИЧ-инфекция, нося перемежающий характер, длится 10–15 лет и четко коррелирует с уровнем виремии. Но в одних случаях заболевание трансформируется в СПИД в течение месяцев, в других — многих лет. Можно выделить 3 типа течения болезни: типичное прогрессирование, быстрое прогрессирование и отсутствие прогрессирования.

Наблюдения за больными позволили выделить ряд факторов риска прогрессирования болезни. Так, среди лиц, заразившихся вследствие переливания крови, прогрессирование выше, чем среди гомосексуалистов. По данным M.Melbye et al. (1987) у лиц с лимфаденопатией прогрессирование в СПИД в ближайшие 2 года было в 22%, при наличии в клинике лейкоплакии — в 42%, а у больных с органическими поражениями — в 100%.

Среди возможных лабораторных тестов прогнозирования ВИЧ-инфекции определение уровня CD4+ лимфоцитов относится к наиболее распространенным и доступным показателям. Так, было установлено, что, при снижении уровня CD4+ клеток до 7% в течение первого года наблюдения в СПИД болезнь переходит в 35 раз чаще, чем среди больных, имевших стабильный уровень этих клеток [Burcham J. et al., 1991]. Именно поэтому в клиниках внедрена система

обследования больных на уровень CD4+-лимфоцитов в крови через каждые 3–4 мес. Выраженное их снижение является показанием к проведению противовирусной терапии и профилактике пневмоцистной пневмонии и других оппортунистических инфекций.

В последние годы внедрение методов определения вирусной нагрузки на плазму методами количественной полимеразной цепной реакции, определения РНК- ВИЧ-1 или bДНК позволило в более ранние сроки установить начало прогрессирования болезни и своевременно проводить противовирусную терапию.

Таким образом, ВИЧ-инфекция – это медленная инфекция. Она развивается годами. В клинической картине ВИЧ-инфекции можно выделить три периода.

1. Период от момента заражения до начала выработки организмом антител. Чаще всего этот период длится около 3 мес, но его продолжительность может варьировать от 2 нед до 6 мес.

2. Период бессимптомного течения болезни и появления несерьезных проблем со здоровьем. В это время ВИЧ-инфицированный продолжает чувствовать себя нормально. Длительность этого периода зависит от состояния здоровья и иммунной системы до инфицирования и того, как ведет себя человек после заражения. Чем крепче было здоровье на момент заражения и чем больше человек заботится о его поддержании после, тем дольше длится этот период. В среднем это 5–7 лет.

3. СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита (III и IV стадии по Покровскому). ВИЧ уже настолько разрушает иммунитет, что организм теряет способность защищать себя, появляются серьезные инфекции и нарушения обмена веществ. Если не будет применено соответствующее лечение, этот период может длиться до 3 лет.

6.7.Органопатология ВИЧ-инфекции

В России крупномасштабная эпидемия ВИЧ-инфекции началась в 1996 г., таким образом, на конец 2000 г. ВИЧ-инфицированные в основном имеют давность болезни до 5 лет, в связи с чем заболевание фазы СПИД достигло лишь у 0,7%, в основном же больные находятся на стадии бессимптомного течения (рис. 56).

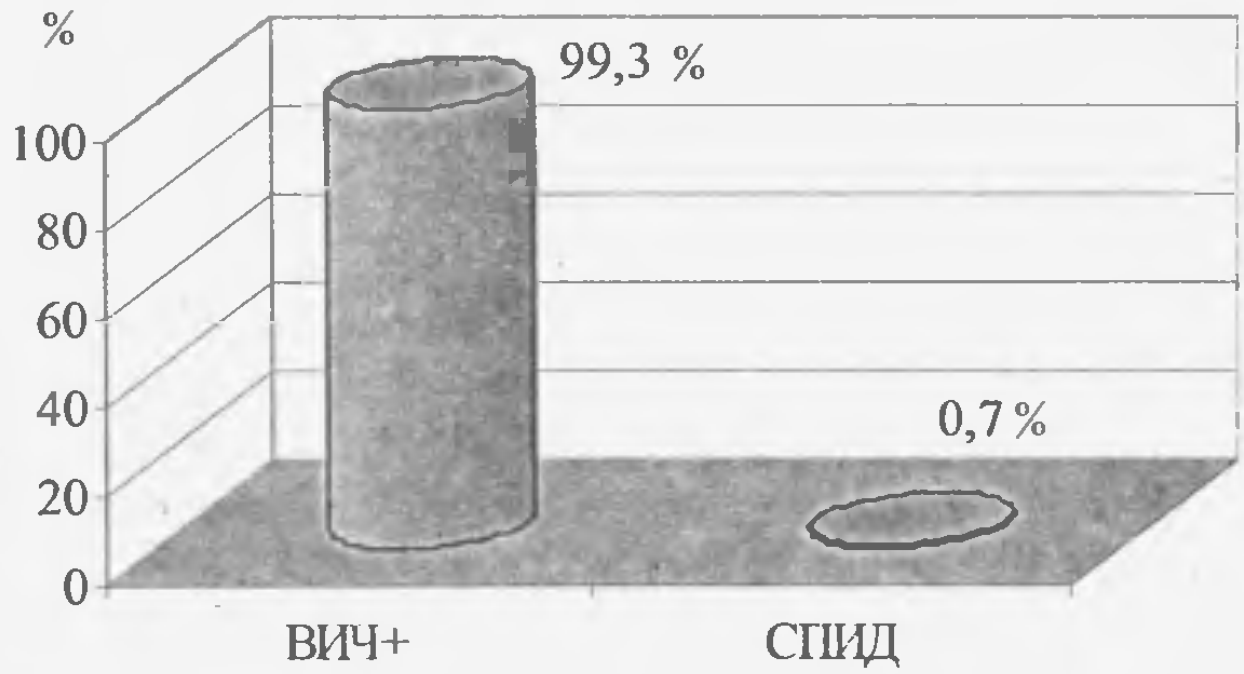


Рис. 56. Соотношение больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД к числу ВИЧ+ в России в конце 2000 г.

6.7.1. Поражение кожи и слизистых оболочек

Поражение кожи и слизистых оболочек у больного ВИЧ/СПИД начинается с момента манифестации клиники, это

наиболее частые варианты суперинфекций, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции на одного больного в среднем приходится 2,5 дерматологических симптомов, на поздних — 3,7. Частое вовлечение кожи в патологический процесс обусловлено как иммунодефицитом в целом, определяющим суперинфицирование, так и тем обстоятельством, что ВИЧ поражает не только Т-лимфоциты-хелперы, но и клетки Лангерганса, играющие важную роль в дермальных иммунных реакциях и, возможно, являющиеся местом первичного внедрения и накопления ВИЧ в коже.

Среди вариантов патологии кожи наиболее часто встречаются онихомикоз, себоррея, псориаз, кондиломы, угри, контагиозный моллюск, простой герпес, опоясывающий герпес, фолликулит, чесотка, лекарственные поражения, особенно при длительном приеме АЗТ и эпивира.

В динамике болезни поражения кожи и слизистых оболочек могут регрессировать, появляться вновь, сменять одно другим, давать разнообразные сочетания. Дерматологическая симптоматика может стать распространенной с тяжелым течением.

Лишь острая экзантема, наблюдаемая при острой сероконверсии, обусловлена вирусом иммунодефицита, все остальные дерматологические процессы связаны с суперинфекцией.

Этиологическая структура кожно-слизистой патологии весьма многообразна, преимущественно инфекционно-паразитарная, во многом зависящая от микробного пейзажа региона. Но наиболее характерны кандидоз, вирусные заболевания, пиодермиты, сосудистые изменения, себорейный дерматит, опухолевые процессы, в том числе 5 из 12 «индикаторных» заболеваний, позволяющих установить диагноз СПИДа даже при отсутствии лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции:

а) кандидоз пищевода, бронхов, легких;

б) внелегочной криптококкоз;

в) герпетическая инфекция с персистирующими более одного месяца язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек;

г) саркома Капоши у больных моложе 60 лет;

д) диссеминированная микобактериальная инфекция, обусловленная M. avium или M. kansasii, и два вида патологии кожи (диссеминированный кокцидиоидный микоз, диссеминированный гистоплазмоз), диагноз СПИД при которых требует лабораторного подтверждения.

В целом у половины больных ВИЧ-инфекцией обнаруживаются вирусные, грибковые, бактериальные и протозойные поражения кожи и слизистых оболочек.

Этиологически можно условно выделить 3 основные группы дерматологических проявлений суперинфекций у больных ВИЧ/СПИД: неопластические, инфекционные (вирусные, грибковые, бактериальные, паразитарные) и прочие дерматозы с неясным патогенезом. Первые две группы патологий по сути суперинфекции, так как все виды опухолей у больных ВИЧ/СПИД вирусного генеза и их формирование обусловлено тяжелой иммунодепрессией. Дерматозы неясного генеза требуют этиологической расшифровки, часть из них, возможно, связана с непосредственным воздействием ВИЧ на кожу.

B. Fisher и L. Warner (1987) уже в первые годы пандемии ВИЧ-инфекции, т. е. когда еще не было влияния антиретровирусной терапии на формирование суперинфекций, выделяли наиболее частые и характерные виды патологии кожи и слизистых (табл. 57).

Примером прямой зависимости поражения кожи от ВИЧ-инфекции может служить папилломавирусная инфекция кожи и слизистых. Насчитывается свыше 85 типов папилломавирусов, но возможность их вызывать клинически манифестные формы болезни во многом определяется

Таблица 57

Наиболее частые варианты суперинфекций кожи и слизистых оболочек у больных ВИЧ/СПИД

Виды патологии	Клиинические варианты
1. Неопластические:	—саркома Капоши; — лимфома (чаще В-клеточная); — плоскоклеточный рак; — базалиома; — меланома.
2. Вирусные инфекции:	— простой герпес; — опоясывающий герпес; — ветряная оспа; — контагиозный моллюск; — «волосатая» лейкоплакия; — вульгарные бородавки; — остроконечные кондиломы; — экзантема, обусловленная вирусом Эпштейна—Барр
3. Бактериальные инфекции:	— абсцессы; — фолликулиты; — импетиго; — эктима; — целлюлит; — язвы (псевдомонадные и полимикробные); — микобактериальная инфекция; — актиномикоз; — атипичный сифилис; — синдром «обожженной кожи».
4. Микотические инфекции:	— кандидоз; — дерматомикозы; — отрубевидный лишай; — криптококкоз; — гистоплазмоз; — споротрихоз; — скопулариопсидоз.
5. Смешанные инфекции:	— вирусные, бактериальные, грибковые.
6. Протозойные инфекции:	— амебиаз кожи.
7. Паразитарные болезни	— чесотка; — норвежская чесотка.

Окончание табл. 57

Виды патологии	Клинические варианты
8. Сосудистые поражения:	— васкулиты; — телеангиэктазии; — геморрагии; — тромбоцитопеническая пурпура; —гиперальгезический псевдотромбофлебитический синдром; — мраморная кожа.
9. Папулосквамозные дерматозы:	— себорейный дерматит; —псориаз; — розовый лишай.
10. Поражение слизистой оболочки рта:	— ангулярный стоматит; — афтоз: — гингивит (простой и некротический).
11. Изменения волос и ногтей:	— истончение волос; — гипертрихоз; — очаговая алопеция; — деформация ногтей; — изменение цвета ногтей.
12. Обострение уже существующих заболеваний:	— инфекционных (сифилис); — паразитарных (чесотка); — воспалительных дерматозов (псориаз).
13. Прочие дерматозы:	— экзантема и эритродермия; — ксероз и ихтиоз; — атопический дерматит; — трофические нарушения; — эозинофильный пустулезный фолликулит; — папулезные и лихеноидные высыпания; — кольцевидная гранулема; — медикаментозные токсидермии; — зуд; — гангренозная пиодермия; — локализованный акантолитический дискератоз — буллезный пемфигоид; — erythema elevatum et diutinum; — крапивница; — преждевременное старение кожи.

возрастом человека, состоянием иммунной системы организма. Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией частота поражения папилломавирусом значительно возрастает. Обследование ВИЧ-инфицированных женщин в США, Европе, Африке и Южной Азии методами гибридизации ДНК и ПЦР позволило выявить генитальный тип папилломавируса у 8–49% серонегативных и у 37–78% ВИЧ-серопозитивных проституток, потребительниц внутривенных наркотиков.

Например, в США среди потребительниц внутривенных наркотиков проституток, не инфицированных ВИЧ, папилломавирус обнаружен в 7%, а среди ВИЧ-серопозитивных — в 32% [Van Dournum G. J.; 1993; Kiviat N. B., 1997]. Среди потребительниц внутривенных наркотиков США обусловленные папилломавирусом внутриэпителиальные опухоли встречаются в 31% в группе ВИЧ-инфицированных и лишь в 4% у ВИЧ-негативных женщин [Feingold A. R., 1990].

К особенностям клинического течения кожно-слизистых суперинфекций у больных ВИЧ-инфекцией следует отнести их возникновение у лиц необычно раннего для этих патологий возраста, тяжелое, часто атипичное течение со склонностью к генерализации, заболевания плохо поддаются терапии.

Хотя клинических вариантов дерматологических проявлений ВИЧ-инфекции довольно много, такие разновидности суперинфекций. как саркома Капоши, стойкий кандидоз слизистой оболочки полости рта и перианальной области, простой и опоясывающий герпес (рис. 57 и 58), себорейный дерматит, контагиозный моллюск, «волосатая» лейкоплакия полости рта, вульгарные бородавки следует отнести к наиболее характерным и диагностически значимым. Особенно, если они протекают на фоне общих симптомов — лихорадки, слабости, диареи, потери массы тела.



Рис. 57. Опоясывающий герпес



Рис. 58. Герпетическое поражение слизистых оболочек и кожи у женщины

Таблица 58

Аноректальные поражения у больных ВИЧ/СПИД

Инфекции	Опухоли	Прочие
Бактерии Chlamydia trachomatis Lymphogranuloma venereum Neisseria gonorrhoeae Shigella flexneri Mycobacterium tuberculosis	Лимфома	Кондиломы
Вирусы: Herpes simplex Cytomegalovirus	Саркома Капоши	Идиопатическая язва
Грибы Candida albicans Histoplasma capsulatum	Карцинома	Паоректальный абсцесс, фистула
Простейшие Entamoeba histolytica Leishmania donovani		

Довольно часто в патологический процесс вовлекается аноректальная область (табл. 58).

6.7.2. Поражение желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт вовлекается в патологический процесс при ВИЧ-инфекции постоянно и может поражаться в различные сроки болезни, так как некоторые клеточные образования его являются мишенью для вируса. По-

ражения желудочно-кишечного тракта занимают основное место в причинах смерти больных СПИДом, так как многие патогены у больных ВИЧ/СПИД резистентны к терапии, из-за чего происходит быстрая потеря массы тела и наступает смерть.

Поражение желудочно-кишечного тракта обусловлено как самим вирусом иммунодефицита, так и наслоением суперинфекций. ВИЧ обнаруживается в различных клетках не только слизистой оболочки прямой кишки, особенно у гомосексуалистов, но и во всех отделах кишечника, в клетках, не имеющих CD4 рецепторов. Очевидно, проникновение вируса в ткани происходит при межклеточном обмене, минуя свободное существование. Сам вирус обусловливает дегенеративные изменения крипт, частично атрофию микроворсинок, в силу чего нарушается пристеночное пищеварение и всасывание. Происходит не только морфофункциональное нарушение стенки кишечника, но и снижение его резистентности, развитие дисбактериоза и развитие инфекционного процесса, склонного к упорному течению и рецидивированию.

В клинике поражений желудочно-кишечного тракта большую роль, чем вирус иммунодефицита, играют наслаивающиеся суперинфекции (табл. 59).

Таблица 59

Возбудители суперинфекций у больных ВИЧ/СПИД

Группы	Патогены
Простейшие/	*Cryptosporidium*
гельминты	*Isospora belli*
	Microsporidium
	Leishmania donovani
	Giardia
	Cytospora

Окончание табл. 59

Группы	Патогены
	Entamoeba histolytica
	Strongyloides stercoralis
Бактерии	*Mycobacterium avium-intracellulare*
	Salmonella
	Shigella
	Campylobacter
	Clostridium difficile
	Vibrio parahaemolyticus
Вирусы	*Cytomegalovirus*
	Herpes simplex
	Adenovirus
	Picobirnavirus
	HIV
Грибы	*Candida albicans*
	Histoplasma capsulatum
Опухоли	Лимфома
вирусного генеза	Саркома Капоши
Идиопатические	«СПИД-энтеропатия»

Характер поражения может быть как диффузным, так и локальным в виде стоматита, эзофагита, дуоденита, некротизирующего энтерита, язвенного и псевдомембранозного колита, проктита и др.

Диарея — одно из наиболее характерных клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции, она наблюдается у 70% больных. По данным литературы примерно в $^{2}/_{3}$ случаев удается выделить обусловивший диарею возбудитель (табл. 60).

Таблица 60

Патогены, выделенные у больных ВИЧ-инфекцией с диарейным синдромом

Патоген	Распространенность%
Криптоспоридии	19,6
Микроспоридии	19,4
Цитомегаловирус	20,1
Атипичные микобактерии	9,3
Лямблии	4,9
Амебы	2,6
Кампилобактер	3,3
Сальмонеллы	2,1
Шигеллы	1,9
Клостридия	1,8
Изоспоры	1,5
Энтеровирусы	3,8
Выявление какого-либо патогена	67

Трехкратное исследование кала позволяет выявить патоген у 80 % больных. Для выделения некоторых видов возбудителей необходимы дополнительные методы обследования больных. Так, биопсия кишки — единственный способ выявить цитомегало- и аденовирусы. В связи с тем, что чаще всего поражается толстая кишка, начальным методом обсле-

дования у больных диареей может быть ректороманоскопия с биопсией прямой кишки, реже — колоноскопия. Гистологическое исследование ткани тонкой и толстой кишок позволяет выявить Microsporidia, Giardia, Mycobacterium avium-intracellulare, Isospora. Анализ шести образцов кала в сочетании с гистологическим исследованием тонкой и толстой кишок позволяет определить возбудителя в 90 % случаев.

Тем не менее, в ряде случаев диарея может возникать у ВИЧ-инфицированных пациентов в отсутствие инфекционных агентов. У таких больных отмечаются атрофия ворсинок слизистой кишечника и повышение проницаемости кишечной стенки. Данные изменения могут быть связаны с иммунологическими изменениями лимфоцитов lamina propria, вызываемыми ВИЧ. Повышенная проницаемость кишечной стенки способствует проникновению через нее антигенов и усилению выброса различных медиаторов воспаления.

К наиболее характерным симптомам поражения желудочно-кишечного тракта относятся:

1. Жалобы больного:
   - диарея длительностью свыше 1 мес;
   - дисфагия, болезненность при глотании;
   - вздутие живота;
   - эпигастральные, колитические боли.
2. Объективный статус:
   - лейкоплакия;
   - кандидозные бляшки;
   - эрозии и язвы на слизистой пищевода;
   - изъязвления в перианальной области;
   - саркома Капоши толстой кишки;
   - гепатоспленомегалия.

До наслоения суперинфекций масса тела ВИЧ-инфицированных пациентов остается нормальной. Причины раз-

вития истощения — мальабсорбция, анорексия, добровольный отказ от пищи с целью уменьшения диареи.

Боли в животе довольно характерны для ВИЧ-инфекции, особенно у больных в стадии СПИД. Основные виды локализации и причины болезней, т. е. возбудители и виды патологии, их обусловившие, представлены в табл. 61.

Таблица 61

Причины абдоминальных болей у больных ВИЧ-инфекцией

Патология	Возбудитель, причина
Желудок	
Гастрит или опухоль	Цитомегаловирус, криптоспоридии
Фокальная язва	Цитомегаловирус, *Candida*
Обструкция кардиального отдела	Криптоспоридии, цитомегаловирус, лимфома
Тонкая кишка	
Энтерит	Криптоспоридии, цитомегаловирус, микобактерии атипичные
Обструкция	Лимфома, саркома Капоши
Перфорация	Цитиомегаловирус, лимфома
Толстая кишка	
Колит	CMV, HSV, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер
Обструкция	Лимфома, саркома Капоши
Перфорация	CMV, лимфома, HSV
Аппендицит	Саркома Капоши, криптоспоридии, CMV, мико-бактерии атипические

Окончание табл. 61

Патологи	Возбудитель, причина
Печень и/или селезенка	
Инфильтрация	Лимфома, CMV, микобактериоз атипический
Желчевыводящие пути	
Холецистит	CMV, криптоспоридии, энтеробактер, Candida
Папиллярный стеноз	CMV, криптоспоридии, саркома Капоши
Холангит	CMV
Поджелудочная железа	
Воспаление	CMV, саркома Капоши, лекарственное поражение
Брыжейка	
Инфильтрация	MAC, криптококк, саркома Капоши, лимфома
Брюшина	
Перитонит	Микобактерии туберкулеза, криптококк, гистоплазма, неспецифический перитонит

Весьма часто в клинике ВИЧ-инфекции обнаруживают поражение гепатобилиарной системы.

При цитомегаловирусной инфекции процесс в печени носит диссеминированный характер (рис. 59).

Поражение полости рта относится к частой патологии при ВИЧ/СПИД. Характерным является кандидоз слизистой рта и гортани. Вскоре после начала эпидемии ВИЧ-инфекции Greenspan (1984) описал волосатую лейкоплакию, поражающую чаще всего язык. Морфологически она похожа на изменения, характерные для папилломавирусной инфекции, а при вирусологическом и иммуноцитохимическом исследовании в биоптатах определялся вирус Эпштейна – Барр. Как показали наши наблюдения, частота волосатой лейкоплакии нарастает по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции (рис.60).

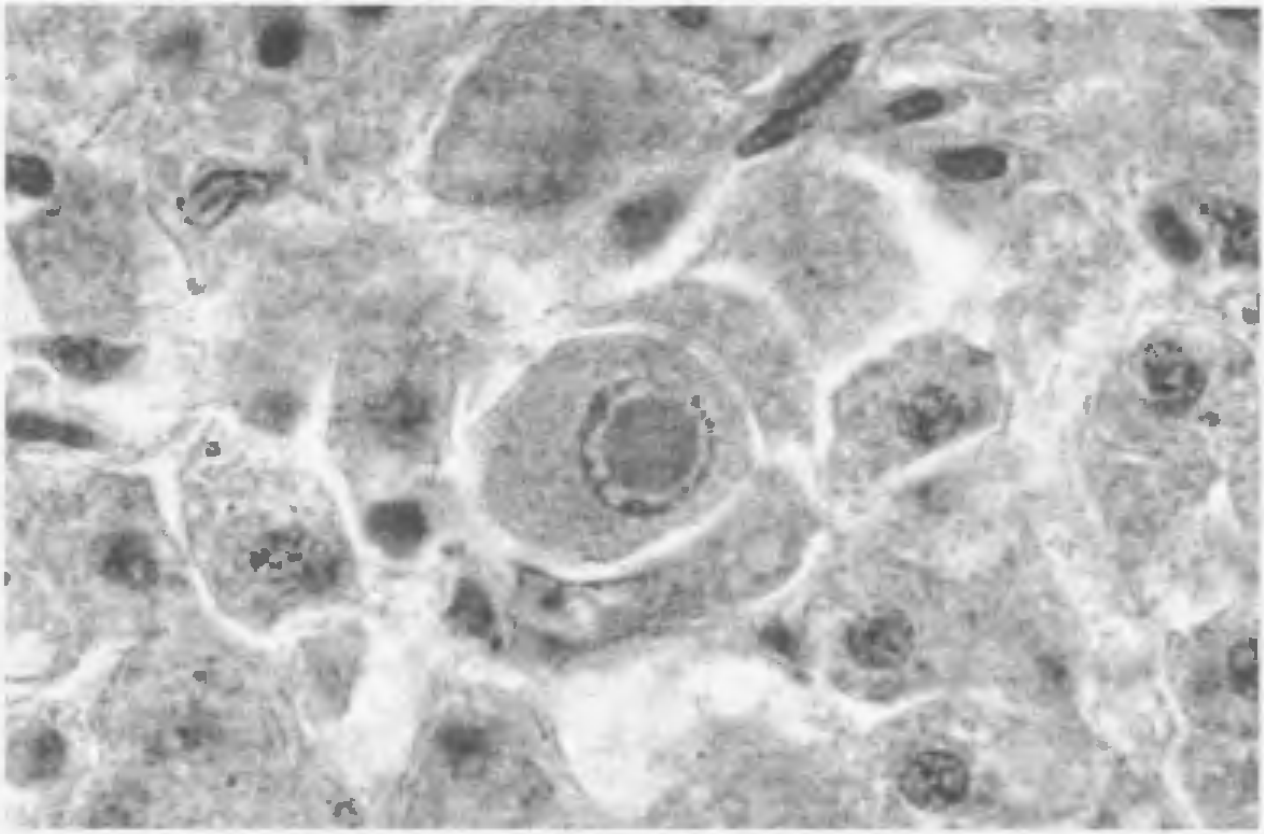


Рис. 59. Диссеминированное CMV-поражение печени, видны цитомегаловирусные клетки

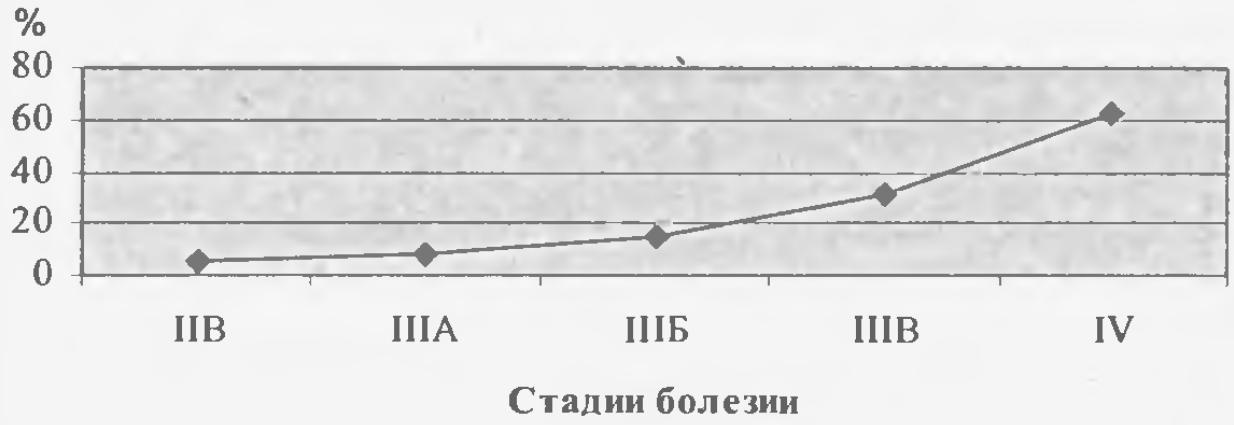


Рис. 60. Частота развития волосатой лейкоплакии у больных ВИЧ-инфекцией

Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза расстройств функции желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции лежат:

- дисгезия (расстройство вкуса);
- ороэзофагальная боль;
- неврологические нарушения или депрессия;
- страх утяжелить течение диареи;
- ороэзофагальная инфекция или опухоль;
- болезни ЦНС;
- ахлоргидрия;
- быстро развивающаяся вторичная инфекционная диарея;
- непереносимость лактозы;
- вторичная обструкция желчевыводящих путей (опухолью или вследствие инфекционного процесса);
- нарушение функции поджелудочной железы;
- вторичная атрофия слизистой оболочки из-за белковой недостаточности;
- гиперметаболическое состояние;
- белковое голодание;
- действие цитокинов (особенно ФНО).

6. 7. 3. Лимфопролиферативный синдром

Лимфопролиферативный синдром (синонимы: синдром увеличения лимфатических узлов, лимфаденопатия) имеет в своей основе увеличение размеров лимфатических узлов различной природы. Лимфоузлы при этом синдроме пальпируются в одной или нескольких группах.

Лимфатические узлы представляют собой особые образования, располагающиеся по ходу лимфатических сосудов и в ямках сгибательных поверхностей конечностей. В них созревают белые кровяные тельца (лимфоциты), которые играют важную роль в защите организма от инфекций, опухолевых клеток и чужеродных веществ.

Увеличение лимфатических узлов наблюдается при различных инфекциях, воспалительных процессах, опухолях, иммунных реакциях (рис. 61). Выделяют четыре группы причин увеличения лимфоузлов:

а) увеличение числа доброкачественных лимфоцитов и макрофагов в процессе иммунного ответа на антиген;

б) инфильтрация воспалительными клетками при инфекциях, когда в процесс вовлекаются лимфоузлы;

в) пролиферация в лимфоузлах злокачественных лимфоцитов и макрофагов;

г) инфильтрация лимфоузлов метастатическими злокачественным клетками Морфологически можно выделить две группы лимфаденопатий: воспалительные и опухолевые.

Увеличение лимфатических узлов чаще всего указывает на воспалительный процесс или опухоль.

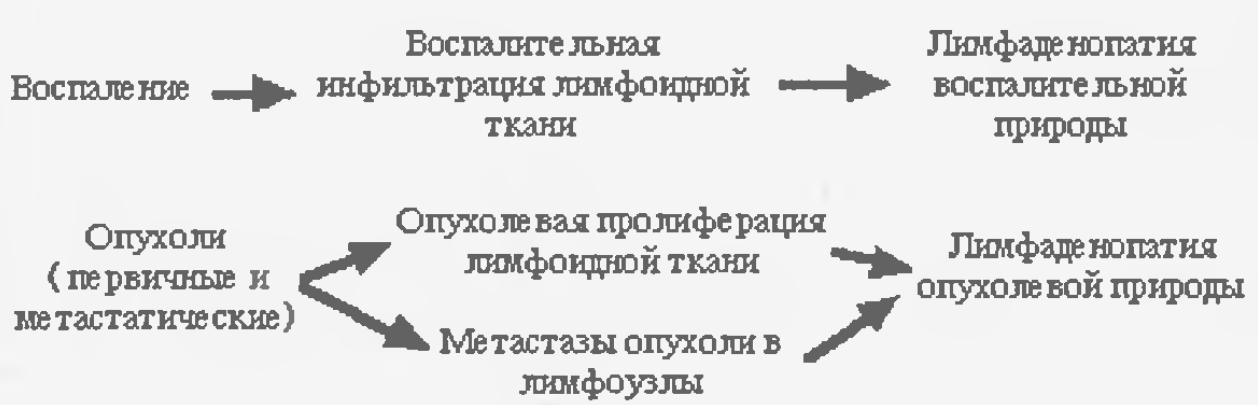


Рис. 61. Этиология и патогенез увеличения лимфоузлов

Среди инфекционных заболеваний лимфаденопатия чаще всего встречается при инфекционном мононуклеозе, краснухе, аденовирусных заболеваниях, бруцеллезе, токсоплазмозе, туберкулезе, ВИЧ-инфекции (табл. 62).

Таблица 62

Типичные причины генерализованной лимфаденопатии

Заболевание	Тесты
Бактериальные инфекции	
— сифилис	серология
— бруцеллез	серология
Вирусные болезни	
— инфекционный мононуклеоз	серология, ПЦР
— ЦМВ-инфекция	серология,
— краснуха	Серология, ПЦР
— ВИЧ-инфекция	серология, ПЦР
Протозойные заболевания	
— токсоплазмоз	серология
Опухоли	
— лейкоз	гемограмма, миелограмма
— лимфомы	биопсия лимфоузлов
Прочие болезни	
— саркоидоз	клиника

Целый ряд патологических процессов в лимфатической системе вообще, и в лимфатических узлах в частности ассоциированы с ВИЧ-инфекцией. Однако ВИЧ-ассоциированная лимфоидная пролиферация может быть обусловлена и другими инфекционными агентами, наслаивающимися на ВИЧ/СПИД, такими как микобактерии, пневмоцисты, герпетические вирусы. При ВИЧ-инфекции к основным причинам поражений лимфатической системы относятся:

а) прямое воздействие ВИЧ на лимфатическую систему;

б) вторичные суперинфекции, развивающиеся на фоне иммунодефицита;

в) опухоли, также относящиеся к суперинфекциям, так как причиной их являются известные вирусы.

Прямое воздействие ВИЧ на лимфатическую систему определяется тем обстоятельством, что клетками-мишенями для вируса в лимфатической системе являются прежде всего CD4-лимфоциты, дендритные клетки, моноциты/макрофаги. Поэтому уже в периоде острой сероконверсии лимфатические узлы становятся местом локализации вируса с развитием мононуклеозоподобного синдрома. Процесс в лимфатических узлах в последующем носит динамический характер с развитием стадий (вариантов): фолликулярная гиперплазия; гиперваскулярный фолликулярный тип, смешанный фолликулярный тип, фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением [Рахманова А. Г., 2000].

При фолликулярной гиперплазии фолликулы крупные, неправильной формы, увеличено число плазматических клеток, гемофагоцитирующих макрофагов, мелких скоплений полиморфноядерных лейкоцитов, многоядерных гигантских клеток.

При гиперваскулярном фолликулярном типе лимфаденопатии характерно увеличение количества плазматичес-

ких клеток, выявляется много мелких древовидноветвящихся кровеносных сосудов. Фолликулы изменены от крупных с гиперплазированными герминативными центрами до гиалинизированных. Этот тип лимфаденопатии часто сочетается с саркомой Капоши.

Для смешанного фолликулярного типа лимфаденопатии характерно наличие как гиперплазированных, так и инволютивных фолликулов с уменьшением числа дендритных клеток, заселением паракортикальной зоны плазматическими клетками. Обычно этот тип лимфаденопатии сочетается с суперинфекциями

Фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением проявляется полным отсутствием различимых фолликулов и герминативных центров.

Для клиники острой ВИЧ-инфекции характерна полиаденопатия, обычно увеличиваются вначале лимфа-

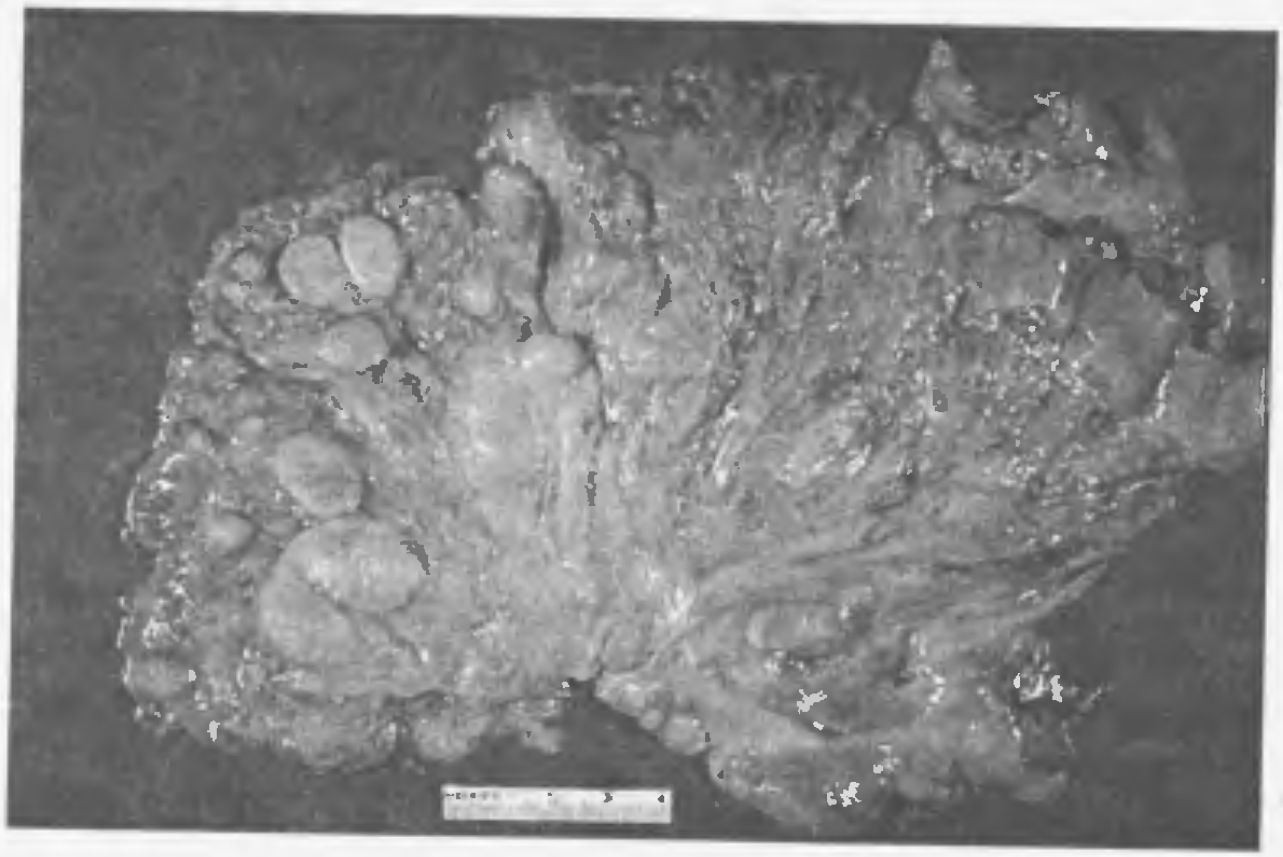


Рис. 62. Пораженные микобактериями мезентериальные лимфатические узлы

тические узлы затылочной или заднешейной области, позднее подчелюстные, подмышечные и паховые. Размер их чаще 1–3 см в диаметре, имеют мягковато-эластическую консистенцию, не спаяны друг с другом и безболезненны, кожа над лимфатическими узлами не изменена. Держится полиаденопатия в стадии острой ВИЧ-инфекции 2–4 нед.

В дальнейшем, по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции лимфатические узлы постепенно уплотняются и становятся плотновато-эластической консистенции. Но в терминальной стадии наблюдается заметное уменьшение и даже исчезновение большинства из увеличенных в предшествующем лимфатических узлов, что связано с фолликулярной инволюцией с лимфоидным истощением.

Иногда у больных происходит быстрое локальное увеличение лимфатических узлов, особенно бедренных, парааортальных, забрюшинных, что связано с развитием саркомы Капоши или злокачественной лимфомы. При лимфоме и микобактериозах (рис. 62) увеличенные лимфатические узлы представляют собой бубоны.

6.7.4. ВИЧ-инфекция и система кроветворения

Среди факторов, способствующих прогрессированию ВИЧ-инфекции, постоянными и выраженными являются нарушения, развивающиеся в системе кроветворения, что касается как периферической крови, так и костно-мозгового кроветворения.

Патогномоничным для ВИЧ-инфекции является нарушение функции и уменьшение числа CD4-лимфоцитов с хелперным фенотипом, практически, с чем и связан формирующийся иммунодефицит. ВИЧ оказывает на Т-лимфоциты-хелперы выраженное цитопатогенное действие, вызывая их цитолиз при интенсивной репликации. Кроме того,

в результате взаимодействия gp 120 и CD4 рецепторов Т-хелперов происходит слияние клеток с образованием синцитиев. Гибель Т-лимфоцитов может происходить в результате аутоиммунного воздействия, а также в результате поражения клеток памяти Т-лимфоцитов.

Состояние и функциональная активность Т-лимфоцитов регулируется опосредованно стромой костного мозга через лимфоидных предшественников, так как у большинства больных ВИЧ-инфекцией выявляются нарушения кроветворной функции костного мозга за счет миелодисплазии. Цитопатогенный эффект ВИЧ способствует нарушению функциональной активности Т-лимфоцитов, что ведет к изменению их пролиферативной и цитокинетической активности.

Изменения в системе кроветворения довольно многообразны и обусловлены инфекционными факторами, токсическим действием лекарственных препаратов и развитием опухолей (табл.65). Уже на начальных стадиях ВИЧ-инфекции начинают формироваться нейтропения, анемия, тромбоцитопения, приобретая ярко выраженный характер в стадии вторичных заболеваний, т. е. присоединения суперинфекций.

Нейтропению, максимальное проявление которой обычно совпадает с появлением суперинфекций, можно объяснить как действием этих патогенов на гранулоцитарный росток, что усугубляется использованием лекарственных средств, применяемых при лечении этих инфекций, так и токсическим эффектом азидотимидина, оказывающего токсическое влияние на кроветворные клетки костного мозга. Как известно, применяемые современные противовирусные препараты обладают сильным миелотоксическим действием.

Причины анемии у больных ВИЧ/СПИД многокомпонентны (табл. 64), а патогенез сложен. Анемии, очевидно, являются следствием гипопролиферации клеток эритроидного ряда, на что указывает ретикулоцитопения, определенную роль играет дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Таблица 63

Поражения костного мозга, вызывающие цитопению у больных ВИЧ-инфекцией

Поражения	Патогены
1. Инфекционные	ВИЧ B19-парвовирус Mycobacterium avium complex Mycobacterium tuberculosis Гистоплазма Кокцидии Криптококки Pneumocystis carinii
2. Лекарственные	Зидовудин (АЗТ) Триметоприм сульфаметоксазол Дапсоне Сульфадиазин Пириметамин Амфотерицин В Флюцитозин Цитостатики
3. Опухолевые	Неходжкинская лимфома Ходжкинская лимфома

Одним из регуляторов эритропоэза является интерлейкин-1, способствующий вступлению в S-фазе ранних гемопоэтических предшественников. Под его влиянием также возрастает число гранулоцитарных, моноцитарных, мегакариоцитарных колоний. ИЛ-1 совместно с эритропоэтином стимулирует и рост ранних эритроидных предшественников в костном мозге и в селезенке. В то же время, поздние стадии эритропоэза под влиянием ИЛ-1 угнетаются, что проявляется уменьшением числа ретикулоцитов и эритроцитов в периферической крови.

Таблица 64

Анемия у больных ВИЧ-инфекцией

Механизм развития	Случаи анемии
Уменьшение продукции эритроцитов	A. Опухоли — лимфома — саркома Капоши — ходжкинская лимфома B. Инфекции — атипические микобактериозы — туберкулез — ЦМВ-инфекция — В19-парвовирусная инфекция —микозы C. Лекарства D. ВИЧ — анемия при хроническом течении ВИЧ-инфекции — нарушение продукции эритропоэтина E. Вторичная железодефицитная анемия в результате стойкого снижения массы крови
Нарушение продукции эритроцитов	A. Дефицит фолиевой кислоты — диетический — мальабсорбция B. Дефицит витамина B_{12} — мальабсорбция — патология желудка со снижением продукции внутреннего фактора — продукция антител к внутреннему фактору с развитием пернициозной анемии
Усиление гемолиза эритроцитов	A. Гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса B. Гемофагоцитарный синдром C. Тромбоцитопеническая пурпура D. ДВС-синдром E. Лекарства (сульфонамид, дапсоне)

Формирование тромбоцитопении связывают с прямым поражении вирусом ВИЧ мегакариоцитов, а также аутоиммунной агрессией [Рахманова А. Г., 2000].

6. 7. 5. Поражение нервной системы

Нервная система у 70–80 % больных ВИЧ-инфекцией вовлекается в патологический процесс, у 40 % поражается вещество мозга с вариабельностью от незначительных изменений до тяжелых и прогрессирующих, у $^1/_3$ больных ВИЧ/СПИД клинические проявления патологии центральной нервной системы выражены ярко.

Поражения нервной системы при ВИЧ/СПИД обусловлены:

а) непосредственным действием вируса иммунодефицита;

б) аутоиммунными реакциями;

в) суперинфекциями;

г) опухолевым процессом с локализацией в нервной системе;

д) сосудистыми изменениями;

е) психогенными факторами;

ж) токсико-аллергическим эффектом лекарственных препаратов.

Первичное поражение нервной системы ВИЧ прослеживается уже в стадии острой сероконверсии, клинические признаки могут отсутствовать. т. е. инфекция нервной системы протекает бессимптомно, но на любой стадии она может манифестировать по типу асептического менингита или энцефалита. Асептический менингит чаще развивается в стадии вторичных заболеваний, протекая в виде острой или хронической формы. Для него характе-

рен менингеальный синдром, в спинномозговой жидкости выявляются мононуклеарный плеоцитоз и умеренное повышение белка.

Обусловленный ВИЧ энцефалит чаще развивается в фазе острой сероконверсии или вскоре после нее, для клиники характерны лихорадка, астения, эпилептические припадки, нарушение сознания.

Чаще чем прямым действием вируса невропатология у больных ВИЧ-инфекцией обусловлена развивающейся суперинфекцией. Суперинфекция определяет локальный или диффузный патологический процесс: криптококки, токсоплазмы (рис.63), простой герпес, (рис. 64), Candida, ЦМВ, очаговое поражение бывает обусловлено лимфомой.

Наиболее характерен ряд симптомокомплексов: менингизм, энцефалит, менингит, гемипарезы, мозжечковая атаксия, судорожный синдром. Неврологические проявления поражения головного мозга проявляются в одних случаях преимущественным вовлечением в процесс головного мозга, в других — спинного мозга, в третьих — оболочек, а в четвертых — периферических нервов и корешков (табл. 65).

В каждом конкретном случае клиника характеризуется свойственной данному виду патологии симптомами. Так, для миелопатии характерны парестезии и слабость в ногах, а при оценке неврологического статуса выявляются парапарез, мышечная спастичность, атаксия. Периферическая невропатия характеризуется парестезиями, слабостью и дистальной атрофией.

С позиций синдромной диагностики наиболее характерны дистальная полинейропатия, прогрессирующая полирадикулопатия, мононейропатия и хроническая инфекционная полинейропатия.

СПИД-дементный комплекс относится к своеобразной патологии ВИЧ/СПИД и обусловлен прямым действием

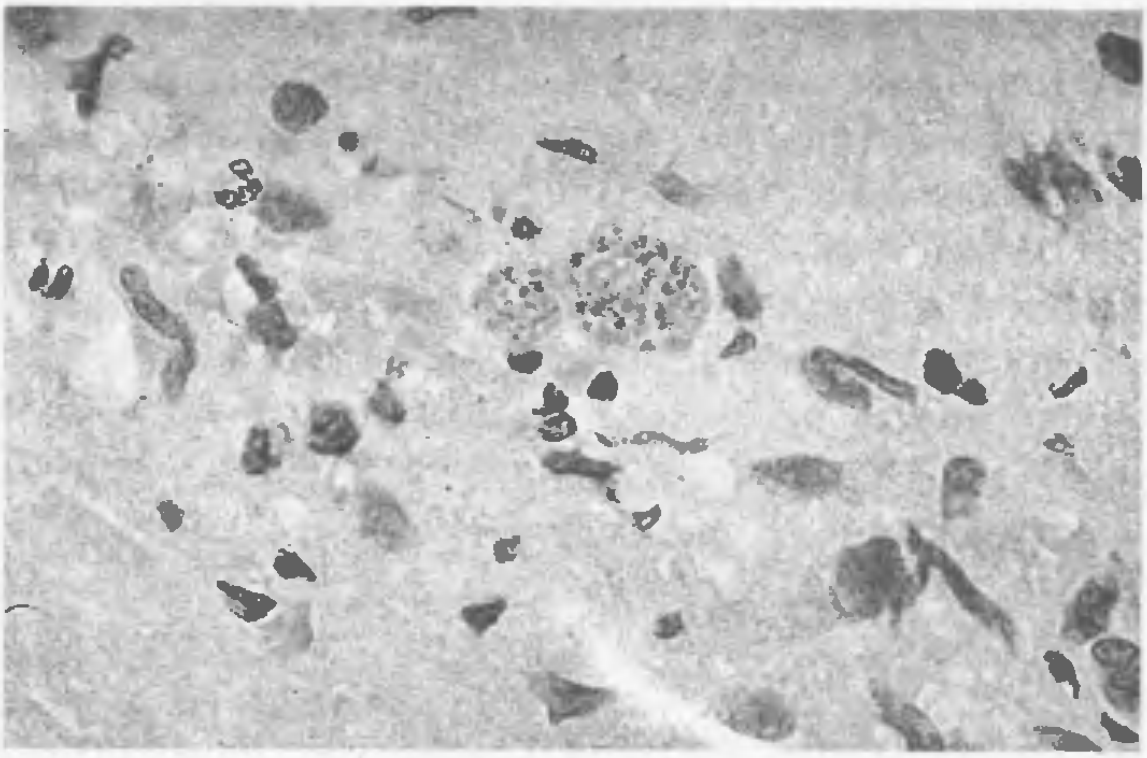


Рис. 63. Токсоплазма образует псевдоцисты, в которыъх инфильтрированная клетка образует стенку цисты, которая содержит брадизоиты. Видны псевдоцисты в микроглиальном узле мозга



Рис. 64. Патологоанатомическая картина энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса

Таблица 65

Неврологические проявления поражения нервной системы [Price R. W., Brew B. J., 1997]

Топика поражения	Характер поражения
Головной мозг	
а) преобладающие не очаговые	— СПИД-ассоциированная деменция — метаболическая энцефалопатия — цитомегаловирусный энцефалит — герпетический энцефалит — острый ВИЧ-обусловленный энцефалит
б) преобладающе очаговые	— церебральный токсоплазмоз — первичная лимфома ЦНС — прогрессирующий полиочаговый лейкоэнцефалит — криптококковая туберкулема — HZV-энцефалит — сосудистые расстройства
Спинной мозг	— вакуолярная миелопатия — HZV-миелит — спинномозговая эпидуральная или интрадуральная лимфома
Оболочки мозга	— асептический менингит (HIV?) — криптококковый меиингит — лимфома оболочек головного мозга — листериозный менингит — туберкулезный менингит — сифилитический менингит
Периферические нервы и корешки	— дистальная сенсорно-моторная полинейропатия — острая и хроническая демиелинизирующая нейропатия — мононейропатия, ассоциированная с асептическим менингитом — мононевриты — HZV- и CMV-полирадикулопатия — мононейропатии, ассоциированные с лимфоматозным менингитом
Мыщцы	— полимиозит и другие миопатии

вируса иммунодефицита на вещество мозга, представляя собой подострый энцефалит. Патоморфологически энцефалит проявляется атрофией мозга, что можно выявить при компьютерной томографии, в головном и спинном мозге имеет место распространенная периваскулярная инфильтрация, причем в инфильтратах имеются многоядерные гигантские клетки, как эквивалент синцитиеобразования, свойственного ВИЧ. Наличие гигантских многоядерных клеток в головном и спинном мозге – характерная особенность подострого ВИЧ-энцефалита. В головном мозге также обнаруживаются вакуолярная лейкоэнцефалопатия (вакуолизация белого вещества височных и затылочных долей больших полушарий, мозолистого тела, белого вещества мозжечка и варолиева моста).

К другим морфологическим проявлениям при СПИД-деменции относятся спонгиоформные изменения (образование большого числа мелких вакуолей в поверхностном слое коры и перивентрикулярных областях мозга) и утрата пигмента черной субстанцией.

Клинике СПИД-деменции свойственны ранние и поздние проявления (табл.66). Больных обычно беспокоит головная боль, тревога с депрессией, нарушение равновесия, снижение остроты зрения, нарушение памяти. В фазе СПИДа в 7–36 раз повышается риск самоубийства.

В целом для СПИД-деменции характерны нарушения психических функций, поведенческих реакций и движений [Рахманова А. Г., 2000]. Вначале больные жалуются на замедленность мышления, отмечают нарушения памяти, трудность сосредоточить внимание. Развивается апатия, больные становятся равнодушны к своей болезни. Появляются двигательные расстройства, сначала в виде нарушения равновесия и координации движений, артикуляции и глотания, ухудшается почерк. Появляются хоботковый и носогубный рефлексы, глазодвигательные расстройства, нарастает слабость ног, появляются нарушения мочеиспускания и дефекации.

Таблица 66

Клинические проявления СПИД-демеиции

Ранние проявления

Симптомы: 1. Познавательная (умственная) способность:
— снижена концентрация
— снижение, потеря памяти
— умственная заторможенность
2.Двигательная сфера:
— шаткая походка
— слабость в иогах
— нарушение координации
— изменение почерка
— тремор
3. Поведение:
— апатия, замкнутость, депрессия
— говорливость, агрессивность, галлюцинации

Признаки:

1.Умственный статус
— психомоторная заторможенность
— психоз
2. Неврологическое обследование:
— появление патологических рефлексов(хоботковый, хватательный)
— снижение согласованности движений — атаксия
— гиперрефлексия
— тремор
— слабость ног

Поздние проявления

Умственный статус:
— общая деменция
— психомоторная заторможенность
(замедление ответа на устный вопрос, умеренный или абсолютный мутизм, рассеянный взгляд, бессознательное состоянне, расторможенность)
— возбуждение, дезориентация,
— психоз
Неврологические изменения:
— слабость(ног > рук)
— атаксия
— пирамидные спастические паралнчи, гиперрефлексия,
— недержание мочи, стула
— миоклонус

P. Portegies (1995) выделяет шесть стадий СПИД-деменции (табл. 67).

Таблица 67

Клинические стадии СПИД-деменции

Стадия 0	Нормальные психические и двигательные функции
Стадия 0,5 (субклиническая)	Слабо выраженные симптомы при сохраненной активности и способности к труду
Стадия 1,0 (слабовыраженная)	Несомненные признаки функциональной недостаточности: способен выполнять все, но лишь в определенных пределах
Стадия 2,0 (умеренная)	Работать не может, но выполняет основные обязанности по самообслуживанию
Стадия 3,0 (выраженная)	Значительный интеллектуальный или двигательный дефект
Стадия 4,0 (конечная)	Состояние близкое к вегетативному

Весь процесс СПИД-деменции длится несколько месяцев.

6.7.6. Поражение глаз

Поражения глаз также относятся к довольно частым видам органопатологии у больных ВИЧ/СПИД. В основном они связаны с суперинфекцией (табл. 68), в процесс вовлекаются все разделы глаза. Клинически патология глаз проявляется в виде кератоконьюнктивита, язвенного поражения роговицы, цитомегаловирусного поражения зрительного нерва и ретинита, геморрагического поражения сетчатки, бактериального, в том числе микобактериозного ретинита, хориоидита и хориоретинита, саркомы Капоши и лимфомы.

Таблица 70

Поражения глаз у больных ВИЧ-инфекцией

Веко и конъюнктива	Саркома Капоши
	Кератоконьюнктивит
	Сосудистые нарушения коньюнктивы
Роговица	Язвы (грибы)
Зрительный нерв	Вторичный отек соска при менингите
	CMV-папиллит
Глазница	Лимфома
Черепно-мозговые нервы	Вторичный паралич при лимфоме ЦНС
	Опоясывающий герпес с поражением глаза
Сетчатка	Неинфекционная ВИЧ-ретинопатия
	Геморрагии в сетчатку
	Геморрагии в белое пятно
	Микроваскулярные нарушения
	Капиллярный стаз
	Цитомегаловирусный ретинит
	Токсоплазменный ретинохориоидит
	Сифилитический ретинит
	HS-ретинит
	Varicella-zoster-ретинит
	Острый некроз сетчатки
	Кандидозный хориоретинит
	Бактериальный ретинит
	Туберкулез
	Mycobacterium avium-intracellulare-гранулематоз сетчатки и сосудистой оболочки глаза
	Гистоплазменный хориоретинит
Сосудистое сплетение глаза	Pneumocystis-хориоидит
	Криптококковый хориоретинит

6.7. 7. Поражение респираторного тракта

Поражения респираторного тракта при ВИЧ-инфекции являются основной причиной заболеваемости и смертности. Более чем у 80 % больных ВИЧ-инфекцией диагностируются поражения легких, из которых 90% имеют инфекционный генез [White D. A., Stover D. E., 1988, Saag M. S., 1997; Zurio J. J., Lane H. C., 1997].

J-L. Magnenat et al. (1991) приводят варианты патологии респираторного тракта у 101 больного ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в стационар по поводу заболеваний легких (табл. 69). При этом почти у половины больных диагностирована бактериальная пневмония и у четверти — пневмоцистная пневмония.

Таблица 69

Клинические проявления у больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в стационар по поводу заболеваний респираторного тракта

Диагноз	Частота, %
Бактериальная пневмония	45.5
Пневмоцистная пневмония	27
Туберкулез легких	4,3
Другие микобактериозы	4
Саркома Капоши	7
Бронхит	5
Лимфома	2.1
Первичная легочная гипертензия	2.1
Прочие*	3

* Синуситы, кардиогенный отек легкого, респираторный дистресс-синдром, неспецифическая интерстициальная пневмония.

J. M Wallace et al. (1993) в течение 1,5 лет наблюдали за большой группой ВИЧ-инфицированных с ранних стадий заболевания (табл. 70).

В амбулаторных условиях у $^1/_3$ за это время выявлялись ОРВИ, у 16% больных — бронхиты. В условиях стационарного обследования из условно-патогенных возбудителей на первом месте патологию легких обусловили P. carinii, из патогенных возбудителей — бактериальные пневмонии и прочие инфекции легких.

Таблица 70

18-месячное наблюдение за формированием заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных лиц (n = 1116)

Условно-патогенные возбудители	Частота, %
P, carinii	3,9
C, neoformans	0,5
Cytomegalovirus	0,3
Herpes simplex virus	0,1
T. gondii	0,1
Атипические микобактерии	1,1
Заболевания, вызванные патогенными возбудителями	
Бактериальная пневмония	4,8
Неспецифические пневмонии	0,7
Туберкулез	0,9
Гистоплазмоз	0,1
Абсцесс легкого	0,1
Разлнчные ннфекции легких	10,3

Окончание табл 70

Условно-патогенные возбудители	Частота, %
Опухоли легких	
Саркома Капоши	0,2
Карцинома	0,3
Различные опухоли легких	0,5
Идиопатические процессы в легких	
Неспецифическая интерстициальная пневмония	0,7
Неотложные состояния	
Легочная эмболия	0,1
Пневмоторакс	0,1
Острая сердечная недостаточность	0,2
Острая легочная недостаточность	0,4
Амбулаторно выявленные легочные заболевания	
ОРВИ	33,4
Бронхит	16,0
Синусит	5,3%
ОРВИ	4,2%
Средний отит	2,2%
Стрептококковый фарингит	1,6%

В связи с тем, что наиболее характерные для ВИЧ/СПИД суперинфекции вызываются возбудителями разной степени патогенности, прослеживается определенная зависимость развития суперинфекций от степени иммунодефицита (рис. 65).

Респираторная симптоматика чаще проявлялась кашлем и одышкой, причем частота клинических проявлений пато-

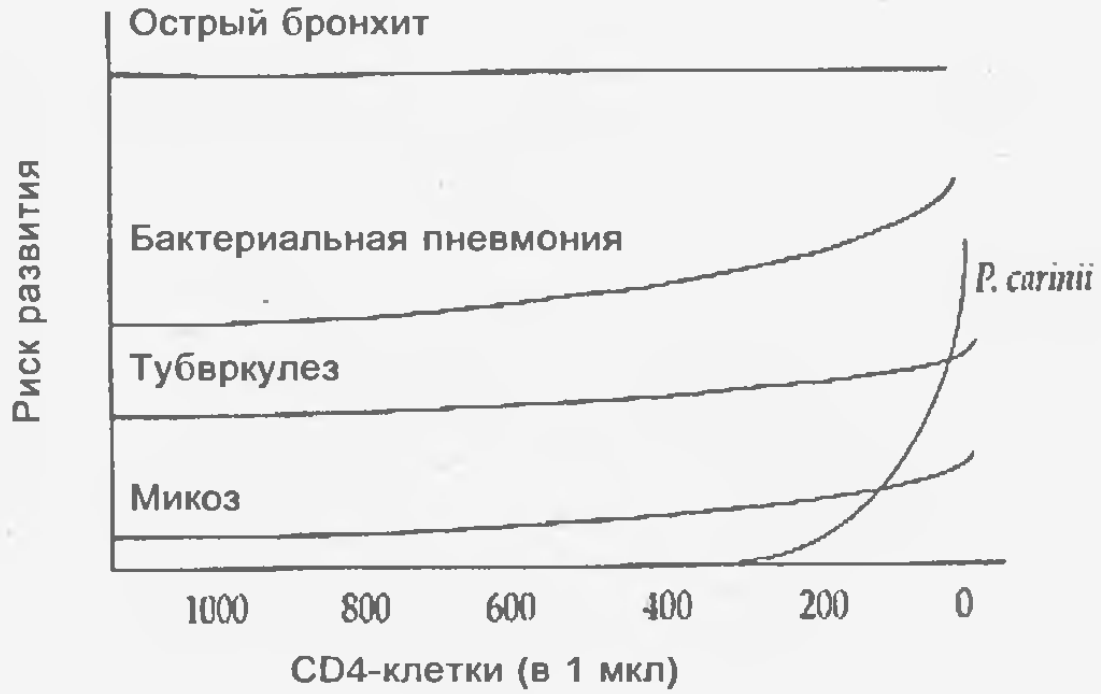


Рис. 65. Взаимосвязь суперинфекций легких и степени иммунодефицита у больных ВИЧ/СПИД

логии дыхательных путей зависела от степени иммунодефицита (табл. 71).

Таблица 71

Частота респираторных симптомов у больных ВИЧ-инфекцией (n = 12 404)

Симптомы	Все больные, %	Больные с CD4 < 200, %
Кашель	27,1	33,9
Одышка	23,0	33,6
Лихорадка	9,1	16,9
Кашель и одышка	13,6	19,9
Кашель и лихорадка	5,8	10,5
Одышка и лихорадка	5,7	10,9
Кашель, одышка и лихорадка	4,3	8,1

В России по данным О.Г.Юрина (1999) инфраструктура легочной патологии у больных ВИЧ-инфекцией чаще представлена бактериальными пневмонией и бронхитами (41,5%), туберкулезом, снизилась частота пневмоцистной пневмонии.

Так как инфекционные поражения легких являются результатом иммунодефицита, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уровень и функция CD4-лимфоцитов относительно сохранены, у больных выявляют те же болезни легких, что и у остального населения. По мере нарастания иммунодефицита растет частота патологии респираторного тракта и преимущественно за счет условно-патогенных возбудителей. На первое место выходит пневмоцистная пневмония и другие протозойные, грибковые, вирусные, микобактериальные, бактериальные поражения легких [Рахманова А. Г. и др., 1989, 1998, 2000].

Таким образом, в патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией преобладают бактериальные пневмонии различного генеза, но пневмококковая пневмония встречается в 5 раз чаще, чем в остальной популяции населения [Wallace J. M. et al, 1993]. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных часто сопровождаются бактериемией и могут рецидивировать даже после адекватной терапии [Pinching A. J., 1990]. Не редки нозокомиальные пневмонии, так как частые госпитализации увеличивают риск инфицирования S. aureus, P. aeruginosa и кишечной грамотрицательной флорой.

В связи с пандемией ВИЧ-инфекции приобрел актуальность ранее мало известный для врачей M. avium complex (M. avium intracellulare), наиболее часто встречается у больных ВИЧ-инфекцией. Этот вид микобактериоза склонен к генерализации с поражением различных органов.

Клинически МАС проявляется лихорадкой, кашлем, одышкой. Рентгенологически определяются тонкостенные полости и сетчатые модулярные инфильтраты, напоминающие

туберкулез. Заболевание протекает торпидно, с редкими обострениями.

Среди респираторной патологии вирусного генеза у больных ВИЧ-инфекцией чаще выявляется диссеминированная цитомегаловирусная инфекция (рис. 66), причем на фоне пневмонии она проявляется в виде хориоретинита, энцефалита, эзофагнта, гепатита, колита, поражения надпочечников [Wallace J. M., Hannah J., 1987]. Цитомегаловирусная пневмония диагностируется у 23% больных [Шахгильдян В. И. и др., 1997]. Клинические и рентгенологические признаки ЦМВ-пневмонии не специфичны.

Помимо цитомегаловируса пневмонию могут обусловить вирусы простого и опоясывающего герпеса. Диагноз герпетической пневмонии может быть установлен только при гистологическом подтверждении легочного поражения, если

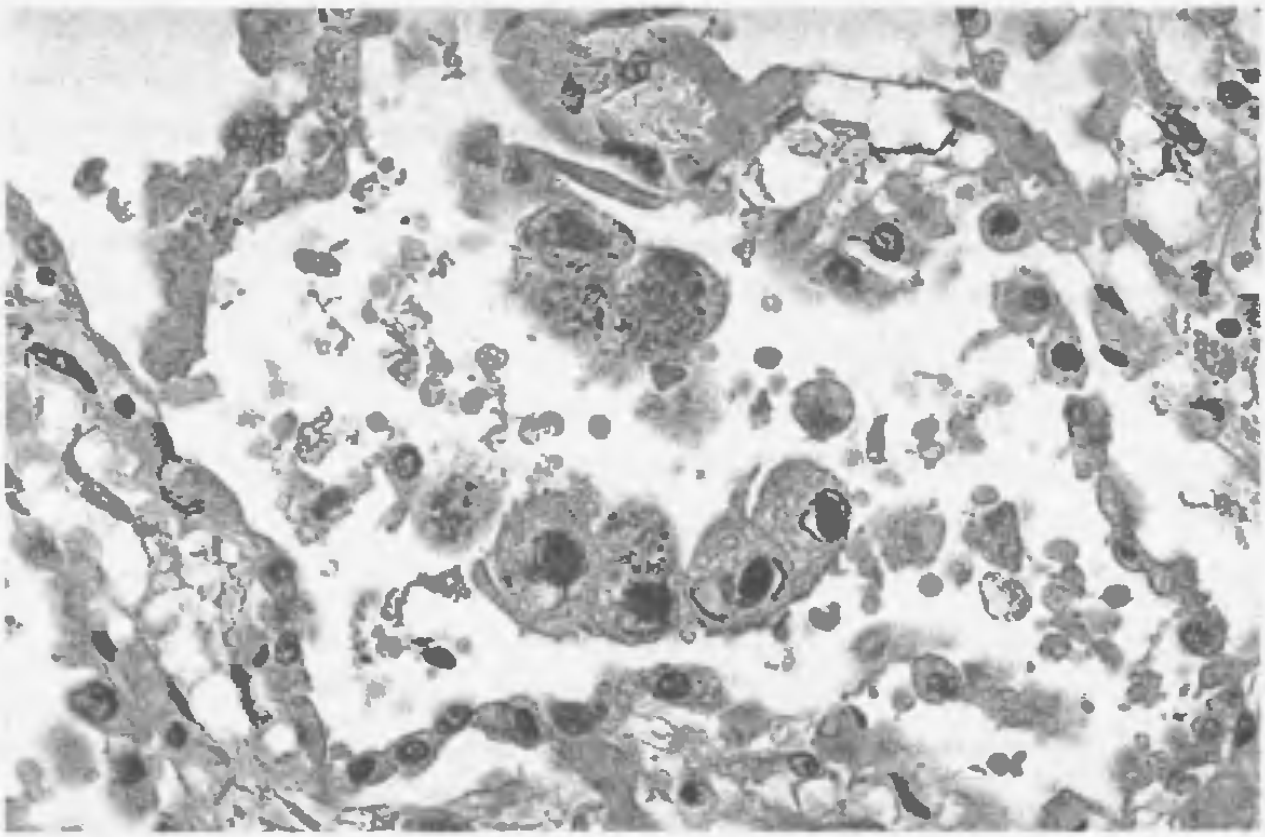


Рис. 66. Цитомегаловирусные клетки в легких

других патогенов не выявлено, диагноз пневмонии устанавливают рентгенологически: в этих случаях обнаруживают диффузные двусторонние инфильтраты у больных с распространенным опоясывающим герпесом.

У больных ВИЧ-инфекцией криптококкоз обычно протекает в виде менингита, но одновременно у 10–30% больных диагностируется пневмония [Рахманова А. Г., Гяургиева О. Х., 1997]. Причем на стадии СПИДа у больных с криптококкозом без поражения ЦНС почти в $^{2}/_{3}$ случаев диагностируется легочная патология, в то время как у больных с криптококковым менингитом лишь в 18% обнаруживают признаки поражения легких [Рахманова А. Г., 2000]. Легочный криптококкоз протекает скрыто или по типу неспецифической пневмонии, поэтому эта форма выявляется редко. Для клиники характерны кашель с мокротой, иногда с прожилками крови, тупые ноющие боли в грудной клетке, тахипноэ, чувство нехватки воздуха, иногда приступы удушья. Рентгенологически выявляют фокальные или диффузные интерстициальные инфильтраты в средних и нижних отделах легких 2–7 см в диаметре.

Пневмонию может обусловить токсоплазма, причем патология легких может быть как самостоятельным процессом, так и осложнением основной локализации токсоплазм – энцефалита или абсцесса головного мозга.

Кроме того, пневмония может быть проявлением стронгилоидоза, криптоспоридиоза, микроспоридиоза, акантамебиаза. У больных легочным криптоспоридиозом часто бывает непрерывный кашель.

Известны 7 патогенных для человека видов рода Acanthamoeba, которые вызывают локальную (кожные язвы, пневмонии, кератиты) или генерализованную формы патологии с развитием гранулематозного амебного энцефалита [Рахманова А. Г., 2000]. Обычно на фоне последнего развивается бронхопневмония, которая и является наиболее частой причиной смерти. Клинико-рентгенологическая картина поражения легких при акантамебиазе неспецифич-

на. Для диагностики акантамебиаза используют материал глубокого соскоба с роговицы, биоптата язвы, слизь из горла, носоглотки, кожные узелки, фекалии, спинномозговую жидкость

Из группы микотических инфекций для больных ВИЧ/СПИД весьма характерной является пневмоцистная пневмония (рис. 67), включенная в группу СПИД-индикаторных заболеваний.

В первые годы пандемии ВИЧ-инфекции пневмоцистная пневмония определялась примерно у 70% больных и, несмотря на раннюю диагностику и активную терапию, смертность достигала 10–20% [Freedberg K. A. et al, 1991]. Сейчас на фоне активной антиретровирусной терапии и медикаментозной профилактики пневмоцистоза у больных с выраженным иммунодефицитом частота пневмоцистной пневмонии снизилась.

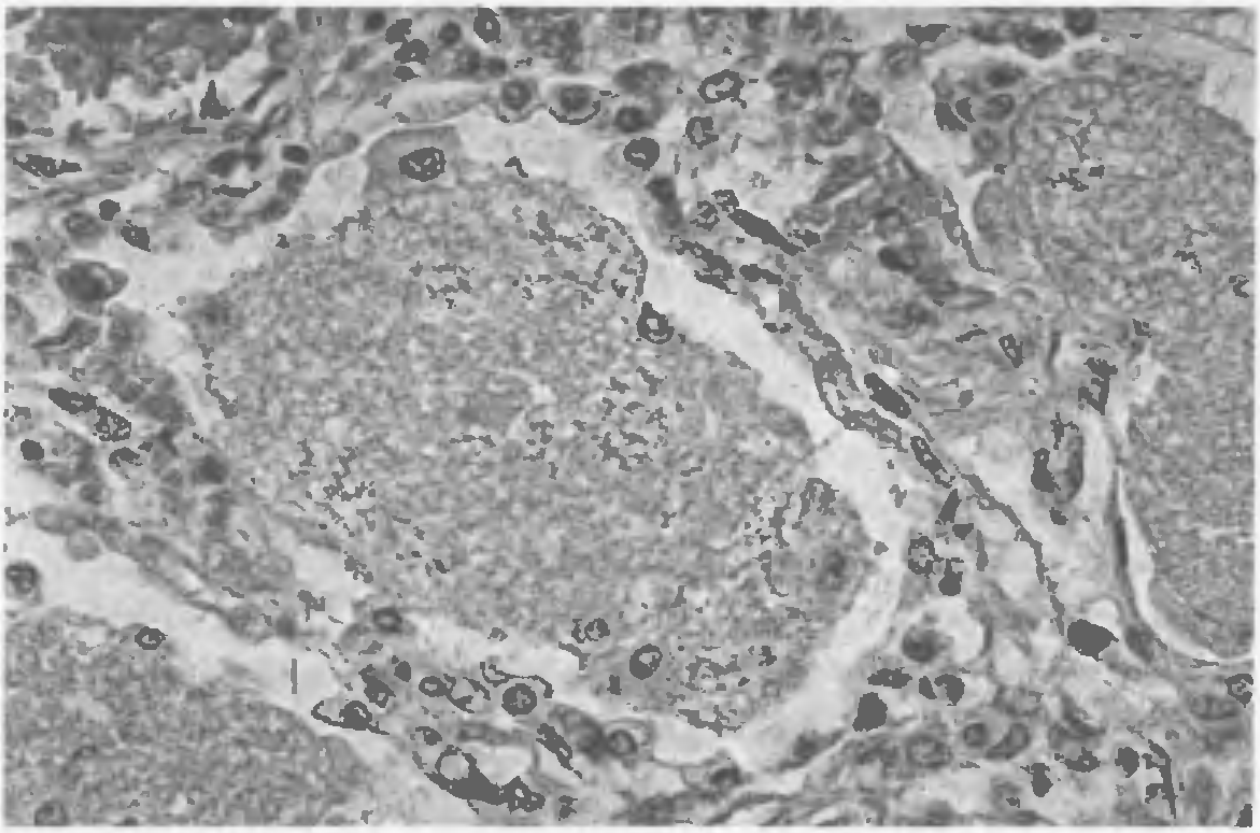


Рис. 67. P. carinii в альвеолярном экссудате при малом увеличении

Клинически пневмоцистная пневмония проявляется лихорадкой, одышкой, недомоганием, стойким кашлем, также могут быть озноб, боль в грудной клетке, отделение мокроты. Возможны пневмоторакс, плевральные буллы и кистозные поражения. Рентгенологически определяют диффузные двусторонние интерстициальные инфильтраты (рис. 68).

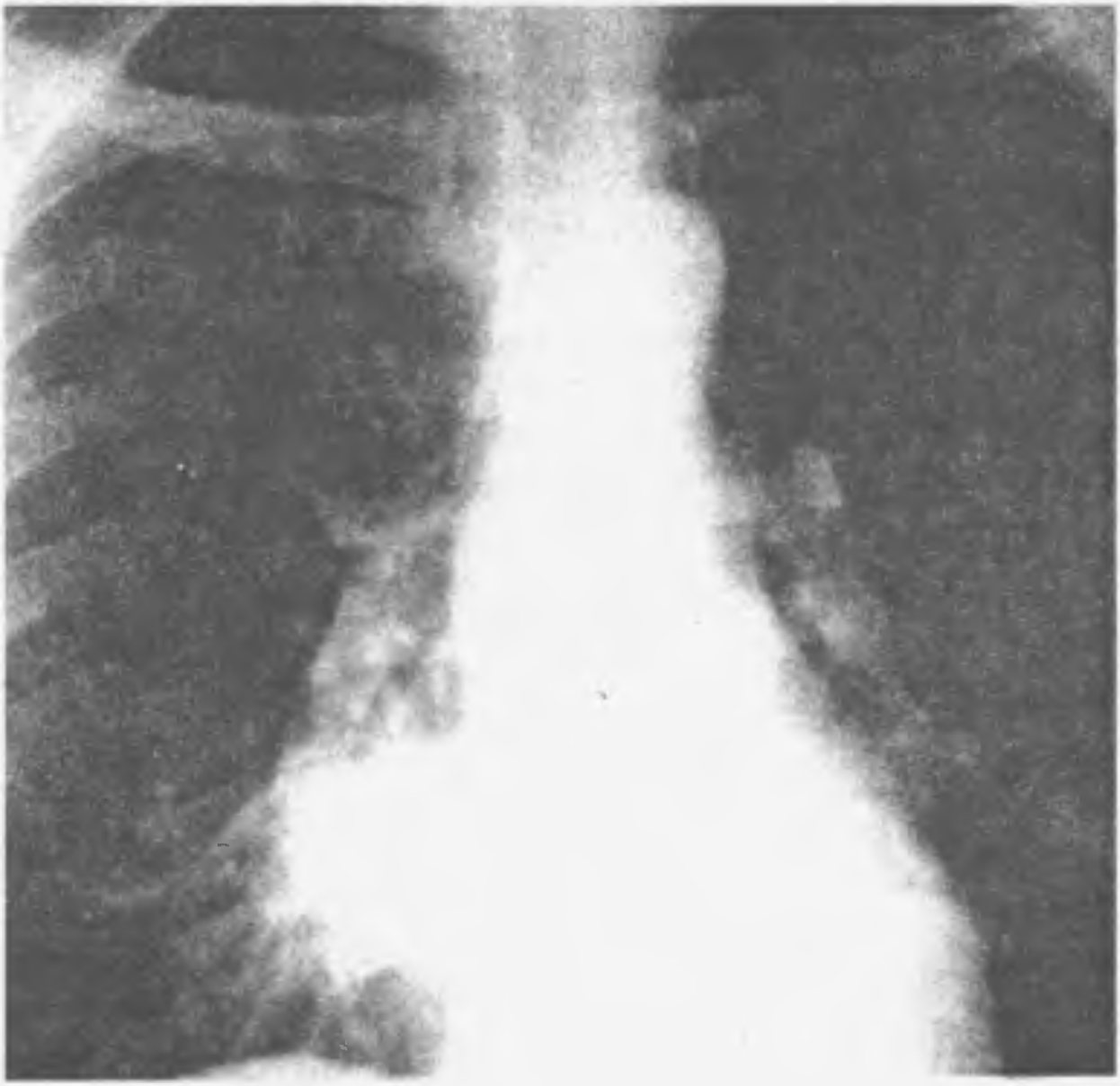


Рис. 68. Пневмоцистная пневмония у больного ВИЧ-инфекцией

Для патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией детей характерна лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП). Она имеет неясную этиологию, обычно встречается у детей на стадии СПИД, но может определяться и у взрослых. Клинически для ЛИП характерны медленно прогрессирующая одышка, непродуктивный кашель, могут быть лихорадка и потеря веса. При аускультации часто слышны хрипы в нижних отделах легких. Рентгенологически определяют двусторонние нижнедолевые интерстициальные или ретикулонодулярные инфильтраты, корни расширены. В анализах крови — гипергаммаглобулинемия и лимфоцитоз.

Таблица 72

Основные рентгенографические проявления патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией

Рентгенологическая картина	Дифференциальный диагноз
Диффузные сетевидные очаги затемнения	Пневмоцистная пневмония Лимфоидная интерстициальная пневмония CMV-пневмония
Фокальное гомогенное затемнение	Бактериальная пневмония Аспергиллез
Плохо контурируемые узлы	Саркома Капоши Септический эмбол Аспергиллез Криптококкоз
Хорошо контурируемые узлы	Неходжкинская лимфома Аспергиллез Криптококкоз
Кавернозные узлы	Пневмоцистная пневмония Септический эмбол Аспергиллез Криптококкоз
Прикорневая и/или медиастинальная аденопатия	Туберкулез Неходжкинская лимфома Криптококкоз
Плевральный выпот	Саркома Капоши Неходжкинская лимфома Туберкулез

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией часто встречаются пневмоцистная, бактериальная, атипическая пневмония; туберкулез легких; пневмония, вызванная атипическими микобактериями; цитомегаловирусная пневмония, токсоплазменная пневмония, криптококковая пневмония; пневмония, вызванная гистоплазмами, кокцидиями; лимфома легких, легочная локализация саркомы Капоши, выпотной плеврит, пневмоторакс, бронхоплевральная фистула, острый респираторный дистресс-синдром.

Дифференциальная диагностика этих видов патологии возможна уже при рентгенографии (табл. 72).

6.7.8. Мочеполовые проявления ВИЧ/СПИД

Поражение мочеполовой системы при ВИЧ-инфекции обусловлено как непосредственно вирусом, так и является следствием вторичных осложнений инфекционного процесса. Простата имеет собственный механизм защиты от бактериальной инфекции, включающий спермин, спермидин, антибактериальный фактор простаты. Но у больных ВИЧ-инфекцией местный иммунодефицит, в частности снижение бактерицидных свойств простатической жидкости, по-видимому, является причиной развития бактериальной инфекции.

Атрофия тестикул чаще всего наблюдается у больных ВИЧ/СПИД, занимая второе место у больных. Опухоли яичек занимают третье место из наиболее распространенных СПИД-ассоциируемых опухолей, следуя за саркомой Капоши и неходжкинской лимфомой.

Документально передача вируса через слезы, мочу не доказана. Концентрация вируса в семенной жидкости больше, чем в вагинальных секретах. Поэтому передача вируса во время полового акта от мужчины женщине примерно в 2 раза выше, чем от женщины к мужчине. Вагинальный эпи-

телий — барьер для вируса, пока на нем нет язв или повреждений. Шейка матки наиболее вероятный путь проникновения вируса, особенно во время месячных или вскоре после них. Антиспермициды, часто используемые для предотвращения беременности и защиты от вируса, могут в действительности повысить передачу вируса, раздражая вагину.

Передача вируса от женщины к мужчине наиболее вероятно происходит во время месячных, при анальном половом акте или в случае, когда инфекционный процесс у женщины далеко зашел и характеризуется высокой виремией. Оральный секс — невысокий риск передачи вируса, так как в слюне концентрация вируса мала, значительно уступая ей в половых секретах, если только слизистые барьеры не повреждены ни у партнера, осуществляющего оральный секс, ни у реципиента. Среди гомосексуалистов пассивный партнер во время анального полового акта имеет более высокий риск инфицирования, чем активный. Ссадины анального канала и/ или прямое воздействие на слизистую повышают риск инфицирования пассивного партнера.

Miles et al. (1996) нашли в 16% поражение половой системы и в 17% мочевыводящих путей у больных ВИЧ-инфекцией. Дисфункция мочевыводящих путей обусловливает стаз мочи с последующим развитием инфекции мочеполовой системы. В $^1/_2$ случаев инфекция обусловлена E. coli, в $^1/_3$ – P. aeruginosa и проявляется дизурией, частыми позывами и часто — гематурией. Помимо E. coli, наиболее типичных возбудителей простатита, у больных ВИЧ-инфекцией воспалительный процесс также вызывают Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Salmonella typhi, а также вирусы и грибы. Большинство грамотрицательных бактерий вызывают простатит, забрасываясь из инфицированной мочи в простатические ходы. Staphylococcus

aureus распространяется гематогенно или через инструментарий.

Микобактерии туберкулеза и атипические осложняют ВИЧ-инфекцию нередко с локализацией процесса в легких, но они также могут вызывать простатит.

Вирусы, включая ВИЧ, цитомегаловирус также обусловливают развитие простатита. Так как цитомегаловирус располагается внутриклеточно и мало поддается терапии, у больных процесс приобретает рецидивирующий характер.

Среди грибов Cryptococcus neoformans и Histoplasma capsulatum чаще всего вызывают простатит у больных ВИЧ-инфекцией. Даже после успешной терапии первичной грибковой инфекции в простате сохраняются эти возбудители в виде персистирующих субклинических фокусов, со временем обусловливая рецидив.

Проблемой у больных в развитой стадии ВИЧ-инфекции являются также абсцессы простаты, особенно если у больных имеются такие предрасполагающие факторы, как сахарный диабет, ранее проводившаяся катетеризация мочевыводящих путей, инструментальное обследование, обструкция мочевых путей. Рост заболеваемости типичными и атипичными формами воспалений мочевыводящих путей, простатита, абсцессами простаты, отмечаемый в настоящее время, связан с пандемией ВИЧ-инфекции.

У здоровых людей острый бактериальный простатит по данным клинических проявлений, пальцевого ректального обследования и результатов бактериологического исследования мочи обнаруживается в 1–2%, у асимптоматических больных ВИЧ-инфекцией — в 3%, а у больных СПИДом — в 14% [Staiman V.R. et al., 1997].

Наиболее типичное проявление абсцесса простаты — острая задержка мочи, лихорадка, дизурия, частые мочеиспускания, боль. Клинически выявляется увеличение размеров простаты у 75% больных. Бактериологическое исследование мочи чаще не дает результатов. При выделении возбудителя наиболее типичны Enterobacteriaceae и дру-

гие грамотрицательные микробы, грибы. Лечение длительное, но не предотвращает рецидивы. Так как антимикробные препараты плохо проникают в ткань простаты, хирургический дренаж в сочетании с антимикробной терапией наиболее оправдан.

Атрофия тестикул — наиболее частое нарушение тестикул у больных ВИЧ/СПИДом. Частота развития атрофии коррелирует с длительностью ВИЧ-инфекции, глубиной иммунодефицита, длительностью лихорадки, истощением больного. Гистологически обнаруживается перитубулярное интерстициальное воспаление, интерстициальный фиброз, гиалинизация туберкулярных мембран, сосудистые нарушения, ведущие к ишемии и последующей атрофии. Значительно уменьшается сперматогенез, созревание сперматозоидов останавливается на стадии сперматоцитов.

Частое СПИД-ассоциируемое эндокринное нарушение — патология гипофизарно-гипоталамо-тестикулярной оси, встречающаяся у $^{1}/_{2}$–$^{1}/_{3}$ больных. Атрофия тестикул может быть следствием гипогонадизма. ВИЧ сам по себе оказывает цитопатический эффект на герминативную ткань и Сертолиевы клетки, что также может быть причиной атрофии яичек.

ВИЧ также связывают с причиной вторичных поражений яичек. Такие условно-патогенные возбудители, как CMV, атипические микобактерии, вызывая поражение тестикул, ведут к их атрофии. По данным литературы у 14–26% больных ВИЧ-инфекцией имеют цитомегаловирусное поражение яичек. CMV передается половым путем и локализуется интратуберкулярно, в интерстициальной ткани, в эндотелии, вызывая орхит, гранулематозные изменения, сосудистые нарушения, в конечном итоге приводя к атрофии тестикул. Примерно у 15% больных ВИЧ-инфекцией и у 30–40% больных в стадии СПИДа в течение их жизни развивается карцинома.

Опухоли яичек занимают третье место после саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы. В популяции людей,

не инфицированных ВИЧ, они встречаются в 0,004%, а у больных ВИЧ-инфекцией – в 0,2%, т. е. частота возрастает в 50 раз. В общей популяции опухоли яичек связаны с крипторхизмом, паховой грыжей, орхитом. В общей популяции среди опухолей 40% приходится на семиномы, а у больных ВИЧ-инфекцией чаще встречаются опухоли не семиномной природы. Терапия обычно включает хирургическое лечение, облучение и химиотерапию, больные умирают быстрее от основного заболевания, чем разовьется рецидив опухоли.

Лимфома яичек встречается примерно у 5% больных (тестикулярная неоплазма), чаще у лиц стране 50 лет.

У 60% больных снижено либидо, у $^{1}/_{3}$ развивается импотенция. Импотенция чаще связана с психотравмой и нейрогенными факторами, в частности, СПИД-деменцией, а также в связи с суперинфекцией и злокачественными опухолями.

Заболевания яичников, матки, шейки матки, влагалища и половых губ часто встречаются у ВИЧ-инфицированных женщин. Нередко подобные жалобы являются первыми проявлениями ВИЧ-инфекции.

У ВИЧ-позитивных женщин обнаруживают следующие гинекологические заболевания:

- расстройства менструаций;
- воспалительные заболевания органов таза, острый сальпингит;
- генитальная герпетическая инфекция;
- вагинальный кандидоз;
- инфекция вирусом человеческих папиллом;
- поражения шейки матки (дисплазия, карцинома).

Предполагается, что эти заболевания возникают чаще у ВИЧ-позитивных, чем у ВИЧ-негативных женщин, хотя контрольные исследования с ВИЧ-негативными женскими популяциями редки. Инфекции, которые возникают у ВИЧ-позитивных женщин, во многих случаях более агрессивные,

трудные для лечения и в общем рецидивирующие. Согласно результатам некоторых изучений, в течение года приблизительно у $^1/_3$ ВИЧ-позитивных женщин возникают проблемы, связанные с генитальными инфекциями, среди которых вагинальный кандидоз (10%), Herpes simplex (5%), трихомоноз-инфекции (4%) и воспалительные заболевания таза (1%).

Поражение почек также относится к постоянной патологии при ВИЧ/СПИД. Эти изменения связаны с непосредственным действием вируса иммунодефицита, но чаще обусловлены наслаивающейся суперинфекцией, в том числе вирусами, определяющими развитие саркомы Капоши и лимфомы (табл. 74).

Клинические проявления нефропатии включают тяжелый нефротический синдром, азотемию, повышение артериального давления.

Диагностика мочеполовой патологии у больных ВИЧ/СПИД в основном направлена на выяснение характера поражения и этиологического фактора. Хотя поражение вызвано микроорганизмами, выделить культуру из мочи удается не всегда, так как больные СПИДом получают антимикробные препараты с целью профилактики суперинфекций или лечатся по поводу пневмонии или диареи. Легче выделить возбудитель из секрета простаты или получить уринокультуру после массажа простаты, так как чаще при бактериальном поражении мочеполовой системы у больных ВИЧ-инфекцией возбудители локализуются именно в простате.

У многих больных ВИЧ-инфекцией, даже не имеющих симптомов поражения мочеполовой системы обнаруживается микроскопически гематурия. Так, Cespades et al. (1996) нашли микрогематурию у $^1/_4$ из 1326 обследованных больных, но у большинства из них явления прошли самостоятельно, больные не нуждались в лечении у уролога, если до того у больных не было поражений почек или урогенитальной системы.

Таблица 74

Этиологическая структура поражений почек у больных ВИЧ/СПИД

	Интерстициальная патология
Инфекционные поражения	ЦМВ-инфекция Криптококкоз Гистоплазмоз Микобактериальная инфекция Микозы (кандидоз, аспергиллез)
Опухоли	Саркома Капоши Лимфома
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	
Очаговый гломерулонефрит	Обширные висцеральные эпителиальн изменения Обширный коллапс гломерул
Интерстициальный фиброз	
Губулярная дилатация	
Ультраструктурные изменения	Туборетикулярные включения Ядерные тельца Гранулофибриллярная трансформация
Другие варианты гломерулонефрита	
Гиперплазия мезенхимы	
Амилоидоз	
Иммунокомплексный гломерулонефрит	IgA-нефропатия Мембранозный гломерулонефрит Постинфекционный гломерулонефрит Диффузный пролиферативный гломерул нефрит

6. 7. 9. Опухоли

Злокачественные опухоли, развивающиеся у больных ВИЧ-инфекцией, являются типичными представителями суперинфекций, обусловленных вирусами (рис.69). Прежде всего это касается герпесвируса VIII типа, вызывающего саркому Капоши, вируса Эпштейна – Барр, ведущего к развитию лимфомы Беркитта, и папилломавируса, обусловливающего развитие карциномы.

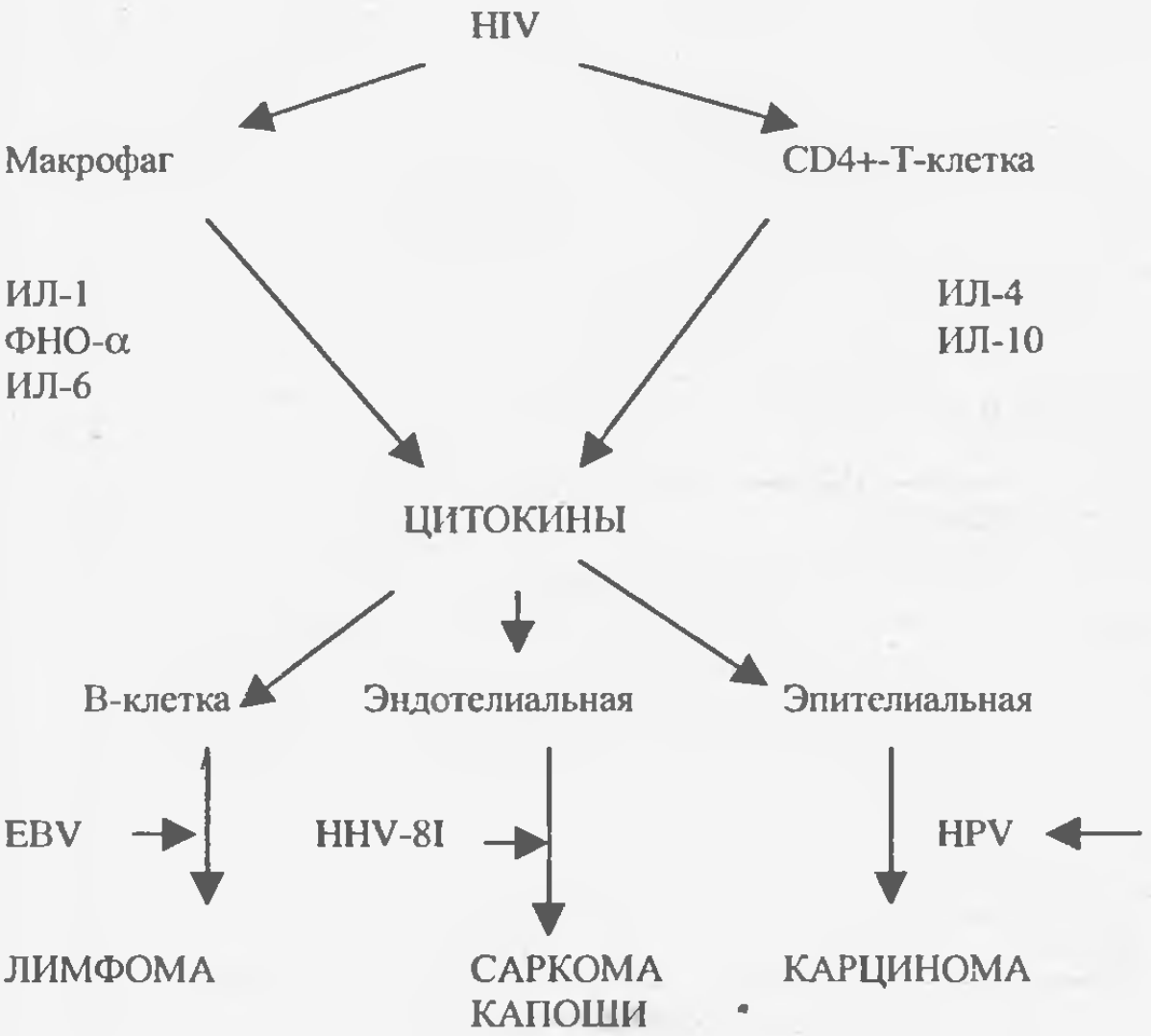


Рис. 69. Механизм индукции опухолевого роста при ВИЧ-инфекции. ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухолей; EBV – вирус Эпштейна—Барр; HHV — человеческий герпесвирус 8 типа, HPV – человеческий папилломавирус

Таблица 74

Проявления ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня CD4+-клеток

Содержание-CD4+-клеток	Манифестация
Более 500 клеток/мм^3	Первичная ВИЧ-инфекция ГЛАП Асептический менингит
Менее 500 клеток /мм^3	Пневмония Легочный туберкулез Орофаренгиальный или вагинальный кандидоз Оро-генитальный герпес Опоясывающий герпес Лейкоплакия Неходжкинская лимфома Диарея Саркома Капоши
Менее 200 клеток/мм^3	Пневмония Хроническая диарея
Менее 100 клеток /мм^3	Энцефалит Диарея Эзофагит Менингит Диссеминированный или экстрапульмональный туберкулез Диссеминированный или агрессивно протекающий герпес Диссеминированный опоясывающий герпес Первичная лимфома ЦНС Диссеминированный *MAC* Ретинит, энцефалит Истощение, деменция, миелит

Как видно из рисунка, развитие опухолей связано с вирусами, что позволяет включать онкопатологию у больных ВИЧ-инфекцией/СПИДом как суперинфицирование на фоне вторичного иммунодефицита.

Таким образом, органопатология при ВИЧ-инфекции определяется как самим вирусом иммунодефицита, так и наслаивающейся на иммунодефицит суперинфекцией. При этом прослеживается взавимосвязь между степенью иммунодефицита (уровень CD4-клеток) и видом патогена, вызывающего супеинфекцию (табл. 74).

6.8. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

Обследованию на ВИЧ-инфекцию подлежат:

1. Лица, у которых отмечается лихорадка более 1 мес; увеличение лимфатических узлов 2 и более групп продолжительностью 1 мес и более; диарея, которая продолжается более 1 мес; немотивированная потеря массы тела 10% и более; повторные пневмонии (2 случая и больше) в течение последних 12 мес; рецидивирующие или затяжные гнойно-бактериальные, паразитарные заболевания, сепсис; ворсистая лейкоплакия языка; рецидивирующая пиодермия;

2. Лица с подозрением или подтвержденным диагнозом: бактериальной инфекции у детей младше 13 лет, множественной и рецидивирующей; кандидоза пищевода, трахеи, бронхов или легких; цервикального инвазивного рака; диссеминированного или внелегочного кокцидиомикоза; криптококкоза внелегочного; криптоспоридиоза с диареей в течение 1 мес и более; цитомегаловирусного поражения других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов у больных старше 1 мес; цитомегаловирусного рети-

нита с потерей зрения; герпетической инфекции, вызывающей многоочаговые язвы, которые не излечиваются на протяжении 1 мес, или бронхит, пневмонию, эзофагит; гистоплазмоза диссеминированного или внелегочного; изоспороза с диареей свыше 1 мес; туберкулеза распространенного или внелегочного; туберкулеза легких у взрослых или подростков старше 13 лет; туберкулеза внелегочного; другого заболевания, вызванного микобактериями, кроме M. tuberculosis диссеминированного или внелегочного; пневмонии, вызванной пневмоцистами; прогрессирующей многофокусной лейкоэнцефалопатии; сальмонеллезной (кроме Salmonella typhi) септицемии, рецидивирующей; токсоплазмоза мозга у детей старше 1 мес; саркомы Капоши; лимфоидной интерстициальной пневмонии у детей младше 13 лет; лимфомы Беркитта; иммунобластной лимфомы; первичной лимфомы мозга; синдрома истощения, гепатита В, носительства HBsAg; инфекционного мононуклеоза; рецидивирующего опоясывающего герпеса у лиц старше 60 лет; болезней, передающихся половым путем.

В высокоспециализированной лаборатории проводятся:

а) определение циркулирующих в крови антител, антигенов и иммунных комплексов; культивирование вируса, выявление его геномного материала и ферментов;

б) оценка функций клеточного звена иммунной системы. Основная роль принадлежит методам серологической диагностики, направленным на определение антител, а также антигенов возбудителя в крови и других биологических жидкостях организма.

Тестирование на антитела к ВИЧ осуществляют с целью:

а) безопасности гемотрансфузий и трансплантаций;

б) эпиднадзора, тестирование в целях мониторинга превалентности ВИЧ-инфекции и изучения динамики ее распространенности в определенной популяции;

в) диагностики ВИЧ-инфекции, т. е. добровольное тестирование сыворотки крови практически здоровых людей или больных с различными клиническими признаками и симптомами, сходными с ВИЧ-инфекцией или СПИДом.

Система проведения лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции построена по трехэтапному принципу. Первый этап — скрининговый, предназначен для выполнения первичных исследований крови на наличие антител к белкам ВИЧ. Второй этап референтный — позволяет с помощью специальных методических приемов уточнить (подтвердить) первичный положительный результат, полученный на скрининговом этапе. Третий этап — экспертный, предназначен для окончательной проверки наличия и специфичности маркеров ВИЧ-инфекции, выявленных на предыдущих этапах лабораторной диагностики. Необходимость нескольких этапов лабораторной диагностики обусловлена прежде всего экономическими соображениями.

В практике применяется несколько тестов, позволяющих с достаточной степенью достоверности выявлять ВИЧ-инфицированных:

– ИФА (ELISA)-тест (твердофазный иммуноферментный анализ) выявления первого уровня, характеризуется большой чувствительностью, хотя и меньшей специфичностью перед нижеследующими;

– иммунный блот (Western-blot), весьма специфичный и наиболее используемый тест, позволяющий дифференцировать ВИЧ-1 и ВИЧ- 2;

– антигенемия р25-тест, эффективный в начальных стадиях заражения;

– полимеразная цепная реакция (ПЦР).

В случаях массового скрининга образцов крови рекомендуется тестировать смеси сывороток от группы обследуемых, составленные с таким расчетом, чтобы конечное разведение каждого образца не превышало 1:100. Если смесь сыворо-

ток оказывается положительной, проводится исследование каждой сыворотки положительной смеси. Этот способ не ведет к потере чувствительности как в ИФА, так и в иммуноблоте, но снижает трудовые затраты и стоимость первичного обследования на 60–80%.

При первичной серодиагностике ВИЧ-инфекции проводится определение суммарных антител с помощью скрининговых отборочных тестов — ИФА и агглютинационных реакций. На втором (арбитражном) этапе используют более сложный тест — иммуноблот, позволяющий не только подтвердить или отклонить первоначальное заключение, но и сделать это на уровне определения антител к индивидуальным белкам вируса.

Иммуноферментный анализ (ИФА) является основным и наиболее широко применяемым методом определения антител к ВИЧ. Но к недостаткам применения ИФА в серодиагностике ВИЧ-инфекции следует отнести частые ложноположительные результаты. В связи с этим результат в ИФА не является основанием для заключения о ВИЧ-серопозитивности обследуемого. Это связано с недостаточной очисткой иммуносорбента от балластных белков; спонтанным связыванием антител сыворотки с пластиком, если его участки, не занятые иммуносорбентом, недостаточно блокированы или не блокированы совсем специальным нейтральным белком; перекрестным взаимодействием с ВИЧ-белками иммуносорбента различных протеинов, присутствующих в крови лиц с определенными, чаще аутоиммунными патологическими процессами типа рассеянного склероза, СКВ, туберкулеза; с частым донорством, инфекционными и онкозаболеваниями, ожогами, беременностью, повторными гемотрансфузиями, пересадкой органов, тканей, а также лиц, находящихся на гемодиализе; с присутствием в крови ревматоидного фактора, часто провоцирующего ВИЧ-ложноположительные реакции; наличием в крови обследуемых людей антител к gag-белкам ВИЧ и прежде всего к белку p24 (очевидно, образуются антитела к экзо-

или эндогенным не идентифицированным еще ретровирусам). Так как анти-р24 синтезируются в обязательном порядке на ранних стадиях ВИЧ-сероконверсии, проводится дальнейшее иммунологическое наблюдение за лицами с антителами к gag-белкам ВИЧ, а также отстранение их от донорства.

Чувствительность и специфичность иммуноферментного анализа постоянно повышаются. В результате ИФА четвертого поколения не уступают по своим диагностическим возможностям иммунному блотингу и могут быть использованы не только на скрининговом, но и на подтверждающем этапе диагностики ВИЧ-инфекции [Смольская Т. Т., 1997].

Иммуноблотинг является конечным методом серологической диагностики, позволяющим сделать окончательное заключение о ВИЧ-позитивности или негативности обследуемого.

Существует четкая корреляция между результатами исследования сывороток в иммуноблоте и ИФА — дважды положительные в ИФА с разными тест-системами сыворотки в 97–98% случаев оказываются затем ВИЧ-позитивными в иммуноблотинге. Если же сыворотки оказались положительными в ИФА лишь в одной из двух использованных тест-систем, в иммуноблоте они выявляются положительными лишь в 4% случаев. В 5% случаев при проведении подтверждающих исследований у лиц с положительными данными ИФА иммуноблот может давать «неопределенные» результаты, а среди них примерно в 20% случаев «неопределенные» результаты вызывают антитела к gag-белкам ВИЧ-1 (р55, р25, р18). Наличие антител только к gag-белкам ВИЧ-1 является поводом для дополнительного обследования сыворотки крови на инфицирование ВИЧ-2.

Оценка результатов иммуноблотинга осуществляется строго в соответствии с прилагаемой к тест-системе инструкцией. В случае отсутствия в инструкции указаний по

интерпретации результатов следует использовать критерии ВОЗ (табл.75).

Таблица 75

Критерии интерпретации результатов иммуноблотинга для ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (ВОЗ, 1990)

Результат	ВИЧ-1	ВИЧ-2
Положительный Отрицательный Неопределенный	2 полосы env (предшественник, наружный gp или трансмембранный gp) +/- полосы pol +/- полосы gag Отсутствие ВИЧ-1-специфических полос Другие профили, не рассматриваемые как позитивные или негативные	2 полосы env (предшественник, наружный gp или трансмембранный gp) +/- полосы pol +/- полосы gag Отсутствие ВИЧ-2-специфических полос Другие профили, не рассматриваемые как позитивные или негативные

При получении положительных результатов исследований на референтном этапе лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции и отрицательном результате исследования методом иммунного блотинга проводится обязательная повторная экспертная диагностика через 6 мес после первого обследования.

При получении неопределенных результатов иммунного блота используется перечень рекомендаций, представленных в табл. 76.

Если результаты иммуноблотинга через 12 мес после исследования первой пробы остаются отрицательными или неопределенными, то при отсутствии факторов риска, клинических симптомов или других факторов, связанных с ВИЧ-инфицированием, обследуемого снимают с диспансерного наблюдения.

Среди серологических методов в случае неопределенных результатов иммуноблота используется в качестве эк-

спертной диагностики *радиоиммунопреципитация* (РИП). В основе ее лежит использование белков вируса, меченных радиоактивным йодом, а преципитаты выявляются с помощью бета-счетчиков. К недостаткам метода относится дороговизна аппаратуры, необходимость оборудования для этих целей специальных помещений.

Лица, у которых диагностирована ВИЧ-инфекция, подлежат постоянному динамическому наблюдению с обязательным лабораторным обследованием каждые 6 мес.

Таблица 76

Рекомендации для окончательного выяснения неопределенных результатов иммуноблотиига

Наличие на блоте полос, соответствующих белкам ВИЧ-1/2	Дальиейшие действия
Только p17/18 (ВИЧ-1) или только p16 (ВИЧ-2)	Следует классифицировать как отрицательный, дополнительных определений не требует.
1 полоса env при наличии или отсутствии gag/pol	При наличии тест-систем другого производства (более чувствительных) или другой серии следует провести повторное тестирование образца. В случае получения аналогичных результатов назначается диспансерное наблюдение: повторное направление материала на экспертную диагностику через 1 мес. После забора первой пробы и далее дважды в течение года с интервалом 6 мес.
Другие профили	Назначается диспансерное наблюдение: повторное направление материала на экспертную диагностику через 3 мес. после забора первой пробы и далее дважды в течение года с интервалом 6 мес.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) выявляет предварительно умноженные нуклеотидные последовательнос-

ти, специфичные для генома данного возбудителя. Изолированное умножение гена или его фрагмента, называемое амплификацией, ПЦР дает возможность осуществлять в пробирке при помощи фермента термостабильной ДНК-полимеразы. За 2–3 часа ПЦР позволяет получить миллионы копий специфического участка вируса. При ВИЧ-инфекции из клеточной РНК, включающей и РНК вируса, если он репродуцировался в клетке или был интегрирован в ее геном, с помощью обратной транскрипции и гибридизации с мечеными олигонуклеотидными «зондами» получают достаточное для анализа количество провирусной ДНК, которую выявляют и характеризуют количественно, как и в отношении принадлежности к геному ВИЧ, по радиоактивной или иной метке зонда устанавливая гомологию ДНК и специфических для вируса аминокислотных последовательностей. Чувствительность ПЦР — обнаружение вирусных генов в одной из пяти тысяч клеток [Paterlini P. et al., 1990].

ПЦР, в том числе количественная, может быть использовна только в целях определения вирусной нагрузки на плазму для решения вопроса начала медикаментозного лечения больного или смены антиретровирусных лекарственных препаратов. ПЦР не может быть рекомендована для постановки диагноза ВИЧ-инфекции, так как даже самые ультрасовременные методы ее постановки и реактивы позволяют определить вирусную нагрузку не ниже определенного уровня — 50 копий/мл. А сложность постановки ПЦР и ее дороговизна (около 200 долларов) сводят на нет ее широкомасштабное использование как метода повседневной лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. Таким образом, ПЦР остается незаменимой только для оценки вирусной нагрузки на плазму у больных с уже установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в целях решения вопроса терапии больных.

Схематично этапы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции представлены на рис. 70.

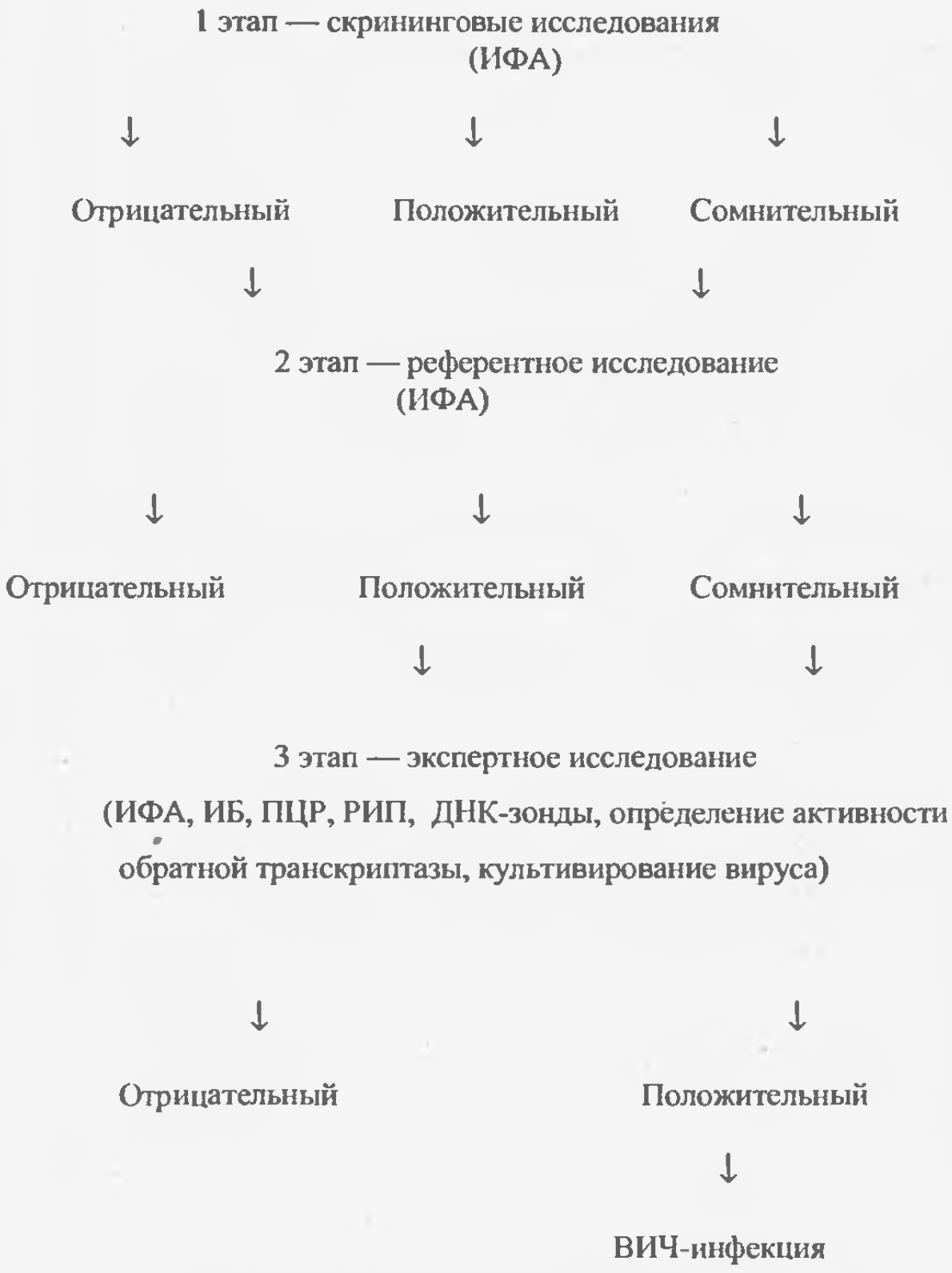


Рис. 70. Этапы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции

В течение ВИЧ-инфекции существует период «темного лабораторного окна», когда количество антител против ВИЧ является недостаточным для чувствительности тест-систем. Период этот колеблется от одной недели до трех месяцев от

момента заражения ВИЧ в зависимости от уровня чувствительности тест-системы. С учетом этого явления возникают сложности при обследовании донорской крови от лиц, пребывающих в упомянутом периоде ВИЧ-инфицирования. Поэтому в большинстве стран мира введена система использования крови только после ее хранения на протяжении 3—6 мес с целью осуществления обязательного повторного обследования на ВИЧ-инфекцию доноров данных доз крови и ее компонентов.

Стадия первичных проявлений характеризуется активностью репликативного процесса. Возникающие виремия и антигенемия вызывают образование специфических антител класса IgM: анти-p24, анти-gp41, анти-gp120. Антиген p24 у части инфицированных может быть выявлен в крови методом ИФА уже через 2 нед после заражения и определяться до 8-й недели. Далее в клиническом течении ВИЧ-инфекции отмечается второй подъем содержания в крови белка p24, он приходится на период формирования стадии СПИД.

Появление полной сероконверсии, когда в периферической крови регистрируется высокий уровень специфических антител класса IgG к структурным белкам ВИЧ gp41, p24, gp120, существенно облегчает диагностику ВИЧ-инфекции. Большинство коммерческих наборов рассчитано на индикацию именно таких антител.

Трудности с выявлением антител у больных ВИЧ-инфекцией могут возникнуть в периоды массивной виремии и антигенемии, когда имеющиеся специфические антитела в крови израсходованы на связывание вирусных частиц, и репликативный процесс опережает наработку новых противовирусных антител.

У лиц с исходно ослабленной иммунной системой виремия и антигенемия появляются раньше и сохраняются на высоком уровне до исхода заболевания. Вместе с тем у таких больных отмечается низкое содержание свободных антител к ВИЧ, обусловленное двумя причинами —

недостаточной продукцией антител В-лимфоцитами и связыванием антителами вирионов и растворимых белков ВИЧ, поэтому для определения инфицированности требуются тест-системы с повышенной чувствительностью или модификации методов анализа, предусматривающие этап высвобождения антител из иммунных комплексов.

Несмотря на обилие специфических маркеров ВИЧ-инфекции, наиболее часто определяемым является наличие суммарных антител к белкам ВИЧ. Термин «суммарный» подразумевает присутствие двух классов антител (IgG и IgM) и широкий спектр антител к различным, в первую очередь к структурным, белкам ВИЧ.

Определение CD4-клеток. Основным клинико-лабораторным показателем диагностики стадии ВИЧ-инфекции, степени разрушения иммунной системы у больных в повседневной жизни стало определение содержания CD4+-лимфоцитов: уменьшение уровня ниже 200 клеток/мм^3 является основным критерием постановки диагноза СПИД. Считается, что все ВИЧ-инфицированные лица с количеством CD4+-лимфоцитов 200 клеток/мм^3 и ниже нуждаются как в противовирусной терапии, так и профилактике пневмоцистной пневмонии. И хотя у $^1/_3$ ВИЧ-инфицированных с количеством CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мм^3 отсутствуют клинические проявления, опыт показал, что у них симптомы развиваются в ближайшие 2 мес, поэтому они все расцениваются как больные на стадии СПИДа.

6. 9. Лечение ВИЧ/СПИД

Общие вопросы терапии больных. Целью терапии больных ВИЧ-инфекцией является максимальное и продолжительное угнетение репликации вируса, восстановление и/

или сохранение функции иммунной системы, улучшение качества жизни, снижение связанной со СПИДом заболеваемости и смертности. На сегодняшнем уровне это может быть достигнуто максимальным соблюдением назначенной схемы антиретровирусной терапии, рациональной последовательностью применения препаратов, сохранением резервных схем лечения и препаратов на будущее.

Хотя терапия ВИЧ-инфекции остается сложнейшей и нерешенной проблемой, определенные успехи, безусловно, имеют место. О наметившихся сдвигах эффективности лекарственной терапии уже в первые годы пандемии свидетельствуют следующие данные: в 1986 г. свыше 70% инфицированных в ближайшие 2 года заболели СПИДом или умерли, а среди инфицированных в 1989 г. — лишь 20%, так как в практику лечения больных был внедрен первый антиретровирусный препарат – азидотимидин, ставший базисным для всех последующих схем комбинированной терапии.

Сегодня арсенал лекарственных средств позволяет подавить вирусную репликацию у большей части больных на определенный, иногда довольно длительный срок, перевести заболевание в хроническое течение. Но, тем не менее, терапией удается лишь продлить жизнь больного и нет возможности полностью остановить инфекционный процесс. По мнению Люка Монтанье (1999), мы научились лечить лишь суперинфекции ВИЧ/СПИД, но не сам СПИД.

Для успешного лечения больных необходимо решение следующих вопросов:

1) наличие химиотерапевтических средств, направленных непосредственно на ВИЧ;

2) наличие лекарственных препаратов, направленных на ту паразитарную, бактериальную, вирусную, протозойную или грибковую суперинфекцию, в том числе

онкопатологию, которая у конкретного больного определяет клинику болезни;

3) коррекция лекарственными средствами иммунодефицита.

Для разработки этиотропной терапии ВИЧ-инфекции необходимо следующее (табл. 77):

1. Блокада лиганд вируса и в первую очередь gp 120 и gp 41 антилигандами, в частности анти gp120 и gp 41 – антителами.

2. Создание препаратов, имитирующих рецепторы CD4, которые бы связывались с лигандами вируса и блокировали его возможность соединяться с клетками человека.

3. Блокада ферментных систем, обеспечивающих репликацию вируса в клетке-мишени:

а) ингибиторы протеаз, осуществляющих «раздевание» вируса, проникшего в цитоплазму клетки-мишени,

б) ингибиторы обратной транскриптазы, обеспечивающей транскрипцию РНК вируса в ДНК,

в) ингибиторы интегразы, обеспечивающей объединение ДНК вируса с ДНК клетки,

г) ингибиторы Н-РНК-азы, обеспечивающей деградацию нитей РНК вириона.

4. Ингибиторы регуляторных генов tat и rev, нарушающих транскрипцию, трансляцию и рассечение вирусных белков.

5. Ингибиторы посттрансляционных процессов, а именно гликолизирования и миристилирования белков.

Сегодня с учетом жизненного цикла вируса созданы препараты, ингибирующие обратную транскриптазу и протеазу. До 1991 г. из лекарственных препаратов, непосредственно действующих на ВИЧ, использовался только **азидотимидин**

(фирма Glaxo Wellcome выпускает его под названием *зидовудин, ретровир*, в нашей стране торговое название препарата — *тимозид*). Азидотимидин (АЗТ) – нуклеозид, ингибитор обратной транскриптазы. Он был создан в 1964 г. для лечения онкологических больных. С 1987 г. стал применяться при лечении ВИЧ-инфекции, так как за счет ингибирования обратной транскриптазы тормозит репликацию ВИЧ-1, ВИЧ-2, других ретровирусов и вируса Эпштейна—Барр. Уже первые годы применения азидотимидина в терапии больных позволили снизить летальность, а число суперинфекций уменьшилось в 5 раз, более замедленными темпами развивалась $CD4^+$-лимфопения, у больных нарастала масса тела.

Таблица 77

Жизненный цикл ВИЧ и антиретровирусные препараты

Фазы	Обеспечение	Лекарственные препараты
1. Связывание вириона с мембраной	gp120 ⟶ CD4	Отсутствуют
2. Инъекция содержимого капсида ВИЧ в клетку		Отсутствуют
3. Обратная транскрипция с образованием провирусной ДНК	Транскриптаза	Нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
4. Интеграция провирусной ДНК в ДНК клетки-мишени	Интеграза	Отсутствуют
5. Транскрипция вирусных полипептидов в хромосомном наборе хозяина		Отсутствуют
6. Трансляция и рассечение вирусных полипептидов на функционирующие белки	Протеаза	Ингибиторы протеазы
7. Сборка вирусов и выход из клетки		Отсутствуют

К недостаткам терапии азидотимидином следует отнести в первую очередь формирование более чем у половины больных устойчивых штаммов вирусов при приеме препарата свыше 6 мес, при этом прослеживается взаимосвязь формирования устойчивости с фазой болезни: при назначении в ранние сроки болезни устойчивость формируется реже, чем в более поздние фазы. Вновь сформировавшиеся резистентные штаммы порой более агрессивны, чем исходный вариант вируса. Накопленный опыт более чем десятилетнего применения азидотимидина поставил перед клиницистами вопрос, чего больше при *монотерапии* больных азидотимидином или любым другим антиретровирусным препаратом — пользы или вреда. При терапии этими весьма токсичными препаратами в виде монотерапии быстро развивается устойчивость вируса к ним, противовирусное действие его прекращается, а токсическое продолжается. Очевидно, при монотерапии больше все же вреда.

Проблема, насколько важно усовершенствование методик лечения больных, возникла в 1996 г., когда за рубежом был внедрен в широкую практику тест оценки вирусной нагрузки на плазму — полимеразную цепную реакцию (ПЦР), позволившую прогнозировать прогрессирование болезни. Внедрение новых антиретровирусных препаратов и возможность оценки вирусной нагрузки на плазму позволили сформулировать задачу антиретровирусной терапии — снижение вирусной нагрузки до неопределяемого с помощью ПЦР уровня, т.е. ниже 50 копий/мл, так как при такой нагрузке прекращается разрушение иммунной системы вирусом, предотвращающее развитие суперинфекций, значительно падает угроза формирования резистентных штаммов вируса, хотя репликация последнего не прекращается.

Среди активных антиретровирусных препаратов в основном используются аналоги нуклеозидов. Они встраиваются во вновь синтезируемые молекулы РНК или ДНК вируса, действуют как терминаторы цепи, в силу чего прекра-

щают дальнейший синтез нуклеиновой кислоты вируса. Кроме того, они могут конкурировать с внутриклеточными нуклеозидтрифосфатами, в результате выступают конкурентами ингибитора обратной транскриптазы. Главная цель при подборе и синтезе аналогов нуклеозидов с ретровирусной активностью — максимальное сродство с обратной транскриптазой и минимальное — с ДНК-полимеразой человека. К наиболее перспективным аналогам нуклеозидов с активностью против обратной транскриптазы относятся: диданозин (видекс, ddI, 1991), зальцитабин (хивид, ddC, 1992), ставудин (1994), ламивудин (1995), еще позже появились адефовир, ладанозин (фтористый аналог диданозина), FTC (фтористый аналог ламивудина с более выраженной активностью). В клиническую практику внедрены ненуклеозидные аналоги с активностью против обратной транскриптазы: делавирдин (рескриптоза) и невирапин (вирамун). С 1995/1996 гг. также внедрены ингибиторы протеазы: индинавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир. Пополнился список ненуклеозивных аналогов, по активности не уступающих эффекту ингибиторов протеазы. (табл. 78).

Таблица 78

Этапы достижений в терапии больных ВИЧ-инфекцией

Год	Лекарственные препараты
1995	Мепрон — для лечения пневмоцистной пневмонии Саквинавир – 1-й ингибитор протеазы Фоскарнет – для лечения герпеса Цидофовир – для лечения ЦМВ-инфекции Кларитромицин – для лечения антипических микобактериозов Ганцикловир – для лечения ЦМВ-инфекции Доксил – дда лечения саркомы Капоши Эпивир (ламивудин, 3TC) – ингибитор обратной транскриптазы, рекомендован для комбинированного лечения Амфотерицин В – для лечения аспергиллеза Саквинавир (инвиразе, фортовазе) – ингибитор протеазы Ставудин (зерит, d4T) – ингибитор протеазы, рекомендован

Окончание табл. 78

Год	Лекарственные препараты
1996	Ритонавир (норвир) – ингибитор протеазы, рекомендован для комбинации с ингибиторами обратной транскриптазы Ганцикловир – для лечения ЦМВ-ретинита Криксиван (индинавир) – ингибитор протеазы, рекомендован один или в комбинации Даунорубицин – для лечения саркомы Капоши Азитромицин – для лечения антипических микобактериозов Невирапин – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы Цидофовир – для лечения ЦМВ-ретинита
1997	Интраконазол – для орофарингита и эзофагита кандидозного Нелфинавир (вирацепт) – 1-й ингибитор протеазы, разрешенный для подростков Ритонавир – разрешен для лечения подростков Делавирдин (рескриптор) – 1-й из ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы Сообщено о гипергликемии при лечении ингибиторами протеазы Токсол – для лечения саркомы Капоши Фамвир – для лечения рецидивирующего генитального герпеса Комбивир – комбинация азидотимидин/эпивир с приемом 2 раза в день Фортовазе – новая форма саквинавира
1998	Фамвир (фамцикловир) – для лечения рецидивирующего герпеса Ифавиренц (сустива) – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы Зиаген (абакавир) – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, рекомендован для лечения взрослых и детей
1999	Панретин – мазь для лечения саркомы Капоши Иммуномодулирующий препарат ремун эффективно активирует Т-клетки, которые, в свою очередь, инактивируют вирус иммунодефицита и возбудителей суперинфекций ВИЧ/СПИД Агенеразе (ампренавир) – ингибитор протеазы.

При назначении лекарственных препаратов больному ВИЧ-инфекцией происходит обоюдное взаимодействие между вирусом, лекарственным препаратом и организмом человека (рис.71).



Рис. 71. Взаимодействия при лечении ВИЧ-инфекции

Цель активной антиретровирусной терапии – достигнуть максимальной и длительной супрессии вируса, чтобы создать условия для восстановления иммунной системы, поврежденной ВИЧ. Последнее позволит иммунной системе осуществлять эффективный контроль за репликацией вируса и этим предотвратит развитие суперинфекции, характерной для СПИДа. Сегодня идет изучение пределов, до которых возможно восстановление поврежденной ВИЧ иммунной системы, хотя понятно, что полного восстановления у большинства больных, если не у всех, достичь невозможно, тем более в условиях хронической вирусной инфекции, обусловленной ВИЧ.

В 1997 г. в США разработано новое руководство по лечению больных ВИЧ-инфекцией взрослых и подростков, включающее несколько принципов:

– раннее назначение антиретровирусных препаратов;

– регулярная оценка уровня репликационного процесса;

– индивидуальный подход к антиретровирусной терапии;

– назначение антиретровирусных препаратов показано даже в случае вирусной нагрузки на плазму ниже уровня определения ПЦР;

– лица, выявленные в период острой первичной ВИЧ-инфекции (синдром острой сероконверсии), нуждают-

ся в антиретровирусной терапии без учета уровня вирусной нагрузки на плазму (в том числе ниже определяемого в ПЦР) в целях супрессии репликации вируса;

– обеспечение длительной супрессии вируса за счет комбинации антиретровирусных препаратов постоянного применения с препаратами курсового, временного применения;

– в комплексной антиретровирусной терапии каждый лекарственный препарат назначается в соответствии с его дозировкой, способом и схемой лечения;

– комбинация из имеющихся антиретровирусных препаратов ограничивается механизмом их действия, совместимостью и взаимодействием, явлениями синергизма и антагонизма;

– при лечении женщин не обращают внимание на наличие беременности;

– принципы антиретровирусной терапии детей и подростков сохраняются с учетом особенностей их организма, в том числе иммунной системы и своеобразия реакций на лекарственные средства.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Антиретровирусный эффект нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы можно проследить на примере АЗТ. При приеме внутрь азидотимидин хорошо всасывается, период полувыведения составляет 3–4 ч, выводится через почки. Терапия предусматривает пожизненный пероральный прием по 100 мг через 5 ч или по 200 мг через 8 ч (имеются и другие схемы лечения). Суточная доза при назначении в виде капсул или сиропа (что зависит от переносимости препарата, стадии болезни) составляет 0,3–0,6 г для взрослых и 0,01 г/кг массы тела для детей.

Азидотимидин по структуре близок к нуклеозиду тимидину, входящему в состав ДНК. В клетке азидотимидин подвергается ферментативному фосфорилированию с об-

разованием азидотимидина трифосфата, являющегося активной формой препарата, так как азидотимидинтрифосфат является аналогом тимидинтрифосфата — одного из мономеров ДНК. Механизм подавления синтеза вирусной ДНК, очевидно, состоит в конкурентном ингибировании синтеза цепи ДНК. Под конкурентным ингибированием понимается связывание азидотимидинтрифосфата с обратной транскриптазой в том участке, который в норме связывает обычные нуклеозидтрифосфаты. Терминация синтеза цепи ДНК — обратная транскриптаза ошибочно включает азидотимидинтрифосфат в растущую цепь вирусной ДНК вместо тимидинтрифосфата, но присоединение следующего нуклеотида невозможно, так как в молекуле азидотимидинтрифосфата нет гидроксильной группы, которая необходима для образования связи со следующим нуклеотидом. Вирус не в состоянии исправить эту ошибку и синтез ДНК прекращается.

Аналогичным образом действуют, по-видимому, другие дидезоксинуклеозиды, обладающие активностью против HIV. Все изученные на сегодня нуклеозиды оказались эффективными против ряда ретровирусов, но только в форме трифосфатов

Характеристика лекарственных препаратов, представляющих эту группу, приведена в табл. 79.

К недостаткам этих препаратов, как показал накопленный клинический опыт, относятся:

а) неполностью подавляют репликацию вируса,

б) высокая токсичность, в том числе азидотимидина на костный мозг, диданозина – нейротоксический эффект и способность вызвать тяжелый геморрагический панкреатит.

Наиболее часто побочные эффекты проявляются анемией, поражением желудочно-кишечного тракта, неврологической симптоматикой, сыпью. К недостаткам всей группы ингибиторов обратной транскриптазы относятся быстрое

формирование мутантных форм вируса с появлением у последних резистентности к этим лекарственным препаратам.

Таблица 79

Характеристика нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ)

Название	**Зидовудин (АЗТ, ЗДВ)**	**Диданозин (ddi)**	**Зальцитабин (ddc)**
Торговое название	«Ретровир»	«Видекс»	«Хивид»
Лекарственная форма	100 мг капсулы; 300 мг таблетки; 10мг/мл раствор в/в; 10 мг/мл раствор per os	25, 50, 100, 150, 200 мг – таблетки; 167, 250 мг - порошки	0,375 и 0,75 мг – таблетки
Рекомендуемая дозировка	200 мг трижды или 300 мг дважды или с 3ТС (комбивир) дважды в день	Таблетки, 200 мг дважды или 400 мг раз в день <60 кг: 125 мг дважды или 250 мг раз в день	0,75мг трижды в день
Влияние приема пищи	Прием лекарства не связан с приемом пищи	Принимать за 1/2 ч до или через 1 ч после еды	Прием лекарства не связан с приемом пищи
Побочные реакции	Угнетение костного мозга Анемия и/или нейтропения Субъективные жалобы: симптомы со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница, астения Ацидоз и стеатоз при лечении НИОТ наблюдаются редко, но могут угрожать жизни больного	Панкреатит Периферические невриты Тошнота Диарея Ацидоз и стеатоз при лечении НИОТ наблюдаются редко, но могут угрожать жизни больного	Периферические невриты, стоматит, ацидоз и стеатоз при лечении НИОТ наблюдаются редко, но могут угрожать жизни больного

Окончание табл. 79

Название	Ставудин (d4T)	Ламивудин (3TC)	Абакавир(ABC)
Торговое название	«Зерит»	«Эпивир»	«Зиаген»
Лекарственная форма	15, 20, 30, 40 мг — капсулы; 1 мг/мл, раствор, внутрь	150 мг — таблетки; 10 мг/мл, раствор, внутрь	300 мг — таблетки; 20 мг/мл раствор, внутрь
Рекомендуемая дозировка	Масса тела более 60 кг: 40 мг два раза в день Масса тела менее 60 кг: 30 мг два раза в день	150 мг два раза в день Масса тела менее 50 кг: 2 мг/кг два раза в день или с 3TC (комбивир) (два раза в день)	300 мг два раза в день
Влияние приема пищи	Прием лекарства не связан с приемом пищи	Прием лекарства не связан с приемом пищи	Прием лекарства не связан с приемом пищи. Алкоголь на 41% снижает концентрацию
Побочные реакции	Периферические невриты Ацидоз и стеатоз при лечении НИОТ наблюдаются редко, но могут угрожать жизни больного	Минимальная токсичность Ацидоз и стеатоз при лечении НИОТ наблюдаются редко, но могут угрожать жизни больного	Реакция гиперчувствительности: лихорадка, сыпь, тошнота, рвота, слабость, анорексия (иногда с летальным исходом). Ацидоз и стеатоз при лечении НИОТ наблюдаются редко, но могут угрожать жизни больного

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Характеристика препаратов этой группы представлена в табл. 80.

Таблица 80

Характеристика ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)

Название	Невирапин	Делавирдин	Ифавиренц
Торговое название	«Вирамун»	«Рескриптор»	«Сустива»
Лекарственная форма	200 мг — таблетки; 50 мг/5 мл, раствор, внутрь	100 мг — таблстки	50, 100, 200 мг — таблетки
Рекомендуемая дознровка	200 мг внутрь раз в день в течение 14 дней, затем 200 мг дважды в день	400 мг внутрь три раза в день или 4 табл. по 100 мг в 100 мл воды	600 мг внутрь
Влиянне приема пищи	Прием лекарства не связан с приемом пищи	Прием лекарства не связан с приемом пищи	Избегать принимать лекарство после жирной пищи, так как концентрация на 50% падает
Побочные реакции	Сыпь Повышение уровней трансаминаз Гепатит	Сыпь Повышение уровней трансаминаз Головные боли	Сыпь Симптомы со стороны ЦНС Повышение уровней трансаминаз Тератогенность (для обезьян)

К недостаткам терапии ингибиторами обратной транскриптазы относится и то обстоятельство, что они преимущественно действуют на популяцию остро инфицированных клеток и не эффективны на популяцию латентно-инфицированных вирусом клеток организма (табл. 81). В этой фазе инфекции эффективны ингибиторы протеаз.

Таблица 81

Две популяции ВИЧ-инфицированных клеток и эффективность ингибиторов обратной транскриптазы

Характер инфицирования вирусом клеток-мишеней	Остро инфицированные клетки	Латентно-инфицированные клетки
Характеристика вируса	— период полужизни 1 день — HIV с ограниченной гетерогенностью	— период полужизни – недели, годы — HIV с высокой гетерогенностью
Ингибиторы обратной транскриптазы	— эффективны	— не эффективны

Ингибиторы протеазы. Ингибиторы протеазы, проникая в инфицированные вирусом клетки, блокируют активность вирусного фермента протеазы, препятствуют распаду длинных цепей протеинов и энзимов на короткие звенья, необходимые ВИЧ для образования новых копий. Без них вирус дефектен и не может инфицировать клетку. Ингибиторы протеазы более мощно тормозят репликацию вируса, чем ингибиторы обратной транскриптазы и за 1 мес лечения снижают вирусную нагрузку на 99%, в силу чего наступает ремиссия болезни, повышается уровень $CD4^+$ лимфоцитов. Действие ингибиторов протеазы осуществляется в лимфоидных клетках человека Поскольку протеаза ВИЧ отличается от протеазы человека, ингибиторы вирусной протеазы действуют избирательно, не блокируя функцию фермента клеток человека. Но к этим препаратам и быстрее формируются устойчивые клоны вирусов.

Таблица 82

Характеристика ингибиторов протеазы (ИП)

Название	Индинавир	Ритонавир	Нельфинавир
Торговое название	«Криксиван»	«Норвир»	«Вирацепт»
Лекарственная форма	200, 333, 400 мг — капсулы	100 мг — капсулы 600 мг/7,5 мл, раствор, внутрь	250 мг — таблетки; 50 мг/г — порошок внутрь
Рекомендуемая дозировка	200 мг через каждые 8 часов	600 мг через каждые 12 часов	750 мг три раза или 1250 мг два раза в день
Влияние приема пищи	Принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи Можно принимать с обезжиренным молоком или нежирной пищей	Принимать, по возможности, вместе с пищей — это может повысить толерантность к лекарству	Принимать с пищей
Хранение	При комнатной температуре	Капсулы — в холодильнике Оральный раствор не хранить в холодильнике	При комнатной температуре
Побочные реакции	Мочекаменная болезнь Симптомы ЖКТ, тошнота, повышение непрямого билирубина, а также: головная боль, астения, нарушение зрения, головокружения, сыпь, металлический привкус во	Симптомы со стороны ЖКТ, тошнота, рвота, диарея Парестезии Гепатит Астения Нарушения вкуса Лабораторно: повышаются более чем на 200% триглицериды, трансаминазы	Диарея Гипергликемия Перераспределение жировой клетчатки и нарушения липидного обмена

Окончание табл. 82

Побочные реакции	рту, тромбоцитопения Гипергликемия Перераспределение жировой клетчатки и нарушение липидного обмена	Гипергликемия Перераспределение жировой клетчатки и нарушеиия липидного обмена	
Название	**Саквинавир**		**Ампренавир**
Торговое название	«Инвираза»	«Фортоваза»	«Агенераза»
Лекарственная форма	200 мг — капсулы	200 мг — капсулы	50, 150 мг — таблетки; 15 мг/мл раствор
Рекомеидуемая дозировка	400 мг два раза в день с ритонавиром	1200 мг три раза в день	1200 мг два раза в день
Влияние приема пищи	Прием пищи не оказывает влияния, если инвиразу принимают с ритонавиром	Принимать с большим количеством пищи	Можно принимать с нежирной пищей
Храиеиие	При комнатной температуре	В холодильнике или при комнатной температуре (до 3 мес)	При комнатной температуре

Среди ингибиторов протеазы (табл. 82) наиболее широкое распространение получили криксиван и инвираза в связи с низкой связываемостью с белками плазмы, а следовательно возможностью в активной форме в больших концентрациях накопиться в плазме, а также способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Криксиван (индинавира сульфат) обладает активностью против ВИЧ-1. Обычно назначается по 800 мг (2 капсулы по 400 мг) внутрь каж-

дые 8 ч, причем дозировка одинакова как при монотерапии, так и при сочетании с другими антиретровирусными лекарственными средствами. Рекомендуется назначать криксиван в следующих ситуациях:

— больным, ранее не получавшим антиретровирусной терапии:

а) в сочетании с аналогами нуклеозидов,

б) или в виде монотерапии для начального лечения (если включение аналогов нуклеозидов клинически не оправдано),

— больным, ранее лечившимся антиретровирусными средствами:

а) в сочетании с аналогами нуклеозидов,

б) в качестве монотерапии для лиц, получавших или получающих аналоги нуклеозидов.

В лечении ВИЧ-инфекции произошел коренной перелом, связанный с применением ингибиторов протеаз. Хотя замедлять прогрессирование ВИЧ-инфекции до клинических проявлений СПИДа могут и ингибиторы обратной транскриптазы, эффективность ингибиторов протеаз оказалась намного выше. Отчасти это объясняется различными механизмами действия препаратов этих 2 классов. Ингибиторы обратной транскриптазы подавляют активность ферментов вируса, что способствует транскрипции вирусной РНК на комплементарной цепочке ДНК, которая затем встраивается в геном человека. Дальше комплементарная цепочка ДНК транслируется на мессенджере РНК, кодирующем белки ВИЧ, которые впоследствии встраиваются в зрелые вирусы. Эффективность ингибиторов обратной транскриптазы ограничивается во-первых, когда встраивание комплементарной цепочки ДНК уже произошло, то ингибиторы обратной транскриптазы не влияют на продукцию вирусного белка. Во-вторых, обратная транскриптаза ВИЧ не всегда точно транслируется с мессенджера РНК, для нее

характерен высокий уровень мутаций. Если учесть, что количество продуцируемых за сутки вирусов превышает 10^{10}, все это в совокупности способствует быстрому формированию устойчивости к ингибиторам обратной транскриптазы.

В отличие от ингибиторов обратной транскриптазы ингибиторы протеаз действуют на этапе репликации вируса, подавляя активность кодируемой вирусом аспартатпротеазы, которая расщепляет крупные белки-предшественники на мелкие пептиды, необходимые для встраивания в вирус. Они предотвращают репликацию вируса после интеграции комплементарной цепочки ДНК в геном клетки и в отличие от ингибиторов обратной транскриптазы могут препятствовать размножению вируса в инфицированной клетке.

Проникая в инфицированные вирусом клетки, ингибиторы протеазы блокируют активность вирусного фермента протеазы, препятствуют распаду длинных цепей протеинов и энзимов на короткие звенья, необходимые ВИЧ для образования новых копий. Без них вирус дефектен и не может инфицировать клетку. Ингибиторы протеазы более мощно тормозят репликацию вируса, чем ингибиторы обратной транскриптазы и за 1 мес лечения снижают вирусную нагрузку на 99%, в силу чего наступает ремиссия болезни, повышается уровень $CD4^+$-лимфоцитов. Действие ингибиторов протеазы осуществляется в лимфоидных клетках человека. Поскольку протеаза ВИЧ отличается от протеазы человека, ингибиторы вирусной протеазы действуют избирательно, не блокируя функцию фермента клеток человека. Но к этим препаратам и быстрее формируются устойчивые клоны вирусов, особенно при использовании ингибиторов протеаз в виде монотерапии.

Токсичность ингибиторов протеазы довольно выражена, у больных через 1–2 года терапии развивается липодистрофия и растет холестерин крови. Отрицательные мета-

болические эффекты ингибиторов протеазы значительно снижают эффект терапии.

R. M. Gulick et al. (1997) показали, что добавление ингибитора протеаз к двум ингибиторам обратной транскриптазы в значительной степени повышает способность препаратов снижать содержание ВИЧ в крови. Ни у одного больного, принимавшего два ингибитора обратной транскриптазы, содержание вируса не уменьшалось ниже уровня, поддающегося определению, тогда как на фоне трехкомпонентного лечения ингибитором протеаз и двумя ингибиторами обратной транскриптазы такой эффект наблюдался в 90% случаев.

S. M. Hammer et al. (1997) продемонстрировали не только снижение содержания вируса в крови, но и существенное уменьшение комбинированного показателя частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции до СПИДа или смерти. Надо отметить, что этот благоприятный эффект наблюдался у больных с тяжелым иммунодефицитом (число лимфоцитов CD4+ <50/мм^3), чего трудно было бы достичь при моно- или комбинированной терапии ингибиторами обратной транскриптазы. Таким образом, результаты применения ингибиторов протеаз возродили надежду на успешность лечения даже при выраженных клинических проявлениях СПИДа.

Схемы лечения антиретровирусными препаратами. Разработано свыше 200 возможных комбинаций антиретровирусной терапии, но нет ни одной, которая являлась бы наилучшей для всех больных. В каждом конкретном случае важно найти этот лучший вариант. Наиболее эффективна комбинация 3 препаратов: 2 нуклеозидных аналога — ингибитора обратной транскриптазы и 1 ингибитор протеазы, например, азидотимидин + ламивудин + ритонавир или другая комбинация: азидотимидин + диданозин + индинавир.

Современная концепция применения антиретровирусных препаратов построена на комплексном применении

лекарственных средств с различными точками приложения. Ингибиторы обратной транскриптазы не действуют на латентно-инфицированные клетки, в этих случаях противовирусный эффект оказывают только ингибиторы протеазы. Так, установлено, что для возникновения резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы достаточно одной мутации, а к ингибиторам протезы — 3–4. Правда, как было выявлено, резистентность к одному из аналогов нуклеозидов не всегда носит перекрестный характер, чувствительность вируса к нуклеозидам другой группы иногда сохраняется. Чаще всего прибегают к так называемой «тритерапии», предложенной D.Hu (1995), включающей комбинацию двух ингибиторов обратной транскриптазы (обычно ретровир и эпивир) с одним из ингибиторов протеазы (криксиван или инвираза). Именно за счет применения этого «лекарственного коктейля» удалось снизить показатель смертности в 3 раза, а в стадии тяжелого иммунодефицита с 69,3 до 23,1 на 1000 больных [Montaner L. et al.,1996]. В регионах с высоким уровнем инфицированных за счет приема инъекционных наркотических средств особенно целесообразно включение в «тритерапию» эпивира, ибо он обладает одновременно и эффектом против вируса гепатита В, а у больных ВИЧ-инфекцией инъекционных наркоманов в 70–90% одновременно обнаруживаются вирусы гепатитов В и С.

Оценочным показателем лечения антиретровирусными препаратами является длительность снижения числа копий РНК ВИЧ в плазме и увеличение количества клеток СД4+ клеток. В большинстве случаев эффект получают через 48 нед. Рекомендуется вирусную нагрузку на плазму определять каждые 3–4 мес, а число CD4+ клеток каждые 3–6 мес. Эти тесты обязательны перед началом терапии или ее изменением и 4–8 нед спустя от начала терапии. При этом необходимо учитывать, что некоторые больные на новое лечение реагируют позже, чем впервые получающие терапию.

В оценке комбинации лекарственных средств существенную роль играет количество таблеток/капсул, частота приема лекарств, наличие требований к диете и ее ограничений, удобство приема, потенциальную токсичность и сведения о взаимодействиях различных препаратов.

Существенным тормозом к широкому применению «тритерапии» ВИЧ-инфекции относится ее дороговизна – около 1000 долл. США в месяц на 1 больного, 12 тыс. долларов в год. В 1996 г. на СПИД в США тратилось менее 1% всех расходов на здравоохранение: 6,7 млрд. долларов или около 20 000 на одного больного в год. Так как активная антиретровирусная терапия весьма дорога, лишь 10–15% больных ВИЧ-инфекцией живут в странах, где экономика позволяет широко внедрить этот вид терапии. В России ею государство обеспечивает лишь детей.

Математическая модель позволила получить очень интересные данные об экономических аспектах активной антиретровирусной терапии. На примере больных только в одном крупном городе (Нью-Йорк) было показано, что переход с монотерапии на комбинированную антиретровирусную терапию приводит к увеличению прямых затрат на лекарства на 115%. Тем не менее, суммарные расходы на лекарства (в расчете на одного больного) сократятся, так как исчезнет необходимость осуществлять профилактический прием противогрибковых или антигерпетических препаратов, а также проводить лечение различных СПИД-ассоциированных суперинфекций, сократится потребность в госпитализациях и т. д. (CDC, 2000)

На конец 1998 г. получали активную антиретровирусную терапию 385 000 американцев, не лечились только больные ВИЧ-инфекцией с бессимптомным течением и те, у кого имелась ранняя стадия болезни. В I квартале 1998 г. 80% больных получали по крайней мере 1 ингибитор протеазы или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, 70% получали тритерапию. По данным D. Butcher (1999) у принимавших комбинированную активную антиретровирусную

терапию АЗТ + криксиван + эпивир в течение 3 лет в 70% вирусная нагрузка на плазму не определялась самыми ультрасовременными методами (<50 копий/мл).

Комбинация из 2 препаратов менее эффективна, хотя нередко используется сочетание азидотимидин + ламивудин или диданозин + ставудин. Когда применяется ингибитор протеазы, то из ингибиторов обратной транскриптазы лучше использовать препараты, которые больной ранее не принимал.

Идут поиски препаратов, которые можно было бы применять 1–2 раза в день. Установлено, что прием два раза в день нельфинавира и саквинавира (фортовазе) дает такой же эффект, как трехразовый прием. Разработана схема приема двух ингибиторов протеазы один раз в сутки. Предложена удобная схема лечения двумя ингибиторами протеазы — комбинация криксиван (120 мг) + ритонавир (100 мг) один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Так как ингибиторы протеазы обладают выраженными побочными эффектами, идет поиск схем, которые бы не включали ингибиторы протеазы, а состояли из трех нуклеозидных аналогов, в частности начинают применять комбинации трех ингибиторов обратной транскриптазы, в каждую включается новый сильный нуклеозидный аналог абакавир (зиаген). Другие схемы включают ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ифавиренц и невирапин (вирамун). Имеется определенный опыт применения гидроксимочевины (Hydroxyurea), как антиретровирусного препарата. Она была синтезирована против рака, но стала также использоваться в комбинации с диданозином или другим антиретровирусным препаратом и может на длительное время снизить вирусную нагрузку на плазму. Но так как гидроксимочевина токсична для костного мозга, она не может быть использована в комбинации с азидотимидином.

Некоторые нуклеозидные аналоги не должны применяться вместе, например, азидотимидин со ставудином или ди-

данозин с зальцитабином. Нельзя в комбинацию включать одновременно лекарственные средства, имеющие одно основание, например ddC и 3TC (совпадение по последнему знаку). Если вирус резистентен к одному лекарственному препарату определенного класса, то он резистентен и к другим препаратам этого класса — перекрестная резистентность. Поэтому при необходимости изменения вида терапии из-за неэффективности применяемого комплекса заменяют все лекарственные препараты. Если больной не ответил положительным эффектом на 2–3 комбинации, возможности воздействия на патологический процесс можно считать исчерпанными.

При внедрении активной антиретровирусной терапии (тритерапии) полагали, что понадобится 3 года, чтобы полностью очистить инфицированные ВИЧ клетки организма. Но последующие исследования показали, что процесс «полураспада» клеток значительно дольше, для полного очищения организма потребуется 60 лет. Поэтому при имеющихся средствах терапии возможно только перевести процесс в хроническое течение, а полное излечение недоступно.

Врачи медицинского факультета Университета Гете во Франкфурте при обследовании 60 больных ВИЧ/СПИДом установили, что через 36 нед после начала высокоактивной антиретровирусной терапии у пациентов, ранее получавших противовирусные препараты, нередко отмечается увеличение показателей вирусной нагрузки. Это обусловлено все более широким распространением среди штаммов ВИЧ резистентности к антиретровирусным лекарствам. Устойчивость к ингибиторам протеазы была выявлена у 45% больных, начавших лечение этими препаратами, и почти у 90% больных, получавших невирапин. В целом резистентность к одному или нескольким противовирусным препаратам развилась в 75% случаев.

Активная антиретровирусная терапия требует не только значительных финансовых расходов, но определенный

настрой больного, полное подчинение его жизни лечению, строгое соблюдение по часам режима приема лекарств без пропусков, пищевого и водного режима, полное исключение алкоголя и наркотиков. Поэтому врач лишь рекомендует больному активную антиретровирусную терапию, принимает окончательное решение сам больной, оценивая свои волевые качества. По данным американских специалистов около половины больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на активной антиретровирусной терапии, не смогли полностью реализовать схему лечения в течение одного года из-за ее сложности и огромного количества таблеток. Поэтому идут интенсивные поиски схем лечения с уменьшением числа приемов лекарственных средств. Так, создан комбивир, содержащий половину суточной дозы АЗТ и эпивира в одной таблетке (в России зарегистрирован в 1999 г.).

Активная антиретровирусная терапия не показана больным алкоголизмом, наркоманией, лицам с клиникой энцефалопатии, т. е. всем тем, кто не в состоянии контролировать свое поведение.

При лечении активными антиретровирусными препаратами чаще придерживаются схемы:

а) один из ингибиторов протеазы:

— индинавир

— нелфинавир

— ритонавир

б) плюс одна из комбинаций следующих нуклеозидных аналогов:

— азидотимидин + диданозин

— ставудин + диданозин

— азидотимидин + зальцитабин

— азидотимидин + ламивудин

— ставудин + ламивудин

Саквинавир сейчас не рекомендуется как лечение 1-й линии, так как он менее эффективен по сравнению с другими ингибиторами протеазы, поэтому CDC в 1997 г. из 12 лекарственных средств активной антиретровирусной терапии рекомендовал к применению 11 препаратов. Вместо саквинавира входит в практику более эффективная версия саквинавира — фортоваза.

Так как ингибиторы протеазы относятся к наиболее значимому компоненту терапии больных, большинство клиницистов не рекомендуют начинать терапию комбинацией, включающей лекарственные средства этой группы. Целесообразнее использовать комбинации:

а) 2 нуклеозидных аналога и 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы;

б) 3 нуклеозидных аналога. Только после неудачной попытки остановить патологический процесс этими комбинациями прибегают к третьему варианту: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы + ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы + ингибитор протеазы. Этим исчерпывается последний резерв терапии.

Обобщенные данные по терапии ВИЧ-инфекции представлены в табл. 83.

Перед началом активной антиретровирусной терапии проводится полное клинико-лабораторное обследование больного, в том числе уровень вирусной нагрузки на плазму и CD4+- Т-лимфоцитов. Если нет клинических симптомов болезни, а количество CD4+-клеток > 500 в мкл, вирусная нагрузка на плазму менее 10 000 в bДНК или 20 000 в RT-PCR (полимеразная цепная реакция), то, по мнению одних клиницистов, от проводимой терапии надо воздержаться, по мнению других — приступить к лечению немедленно, пока иммунная система не подавлена или подавлена умеренно. В случае, если клинических проявлений болезни нет, но уровень CD4+-клеток < 500 в 1 мкл или вирусная нагрузка на

Таблица 83

Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии

	Рекомендации, разработанные Международным обществом по изучению СПИДа	**Рекомендации, разработанные Департаментом здравоохранения и социальной политики США совместно с семейным фондом Г. Дж. Кайзера**
Показания к началу антиретровирусной терапии	1. Острая ВИЧ-инфекция с клинической симптоматикой 2. Бессимптомное течение ВИЧ-инфекции при числе лимфоцитов CD4+ <500 /мкл или уровне РНК ВИЧ >5000—10 000 юопий/мл	Острая ВИЧ-инфекция с клинической симптоматикой Бессимптомное течение ВИЧ-инфекции при числе лимфоцитов CD4+ < 500/мкл или уровне РНК ВИЧ >10 000 копий/мл (метод р-ДНК) * или >20 000 копий/мл (метод ОТ-ПЦР)**
Начальная антиретровирусная терапия	Оптимальная схема: 2 НИОТ + 1 высокоактивный ИП Альтернативные схемы: 1. Два ННОТ+ННИ ОТ 2. Два ИП; 2 ИП+ 1—2 НИОТ 3. Один ИП+1—2 НИОТ	Оптимальная схема: два НИОТ + 1 высокоактивный ИП или 1—2 НИОТ + 2 ИП (ритонавир и саквинавир) Альтернативные схемы: Два НИ ОТ+ 1 ННИ ОТ (невирапин или авирдин) или два НИ ОТ+ 1ИП (саквинавир) Два НИ ОТ
Показания к изменению антиретровирусной терапии	Неполное снижение уровня РНК ВИЧ, оставшегося в диапазоне от 50 до 5000 копий/мл 2. Снижение числа лимфоцитов CD4+, ухудшение клиничесвого состояния	Неполное снижение уровня РНК ВИЧ (>500 копий/мл) Снижение числа лимфоцитов CD4+

* Метод определения уровня РНК-ВИЧ с использованием разветвленной ДНК.

** Полимеразная цепная реакция с использованием обратной транскриптазы; НИОТ— нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы.

плазму выше 10 000 в bДНК или ОТ-ПЦР, необходимо серьезно думать о начале активной антиретровирусной терапии. В случае наличия клиники ВИЧ-инфекции необходимо приступить к терапии без учета количества CD4+-клеток и уровня вирусной нагрузки на плазму. Большинство клиницистов придерживается точки зрения, что антиретровирусную терапию необходимо начинать при уровне CD4-клеток менее 350 в 1 мм^3. Но при этом необходимо учитывать динамику, т. е. предыдущий показатель CD4+-клеток ниже 350 – это одна ситуация (идет нарастание этих клеток), а выше 350 – другая (динамика угнетения иммунной системы).

Могут быть расхождения между изменениями числа клеток CD4$^+$ и уровней РНК-ВИЧ в плазме, они выявлены у 20% больных, что может затруднить принятие решений в отношении антиретровирусной терапии. Это может быть связано с рядом факторов, влияющих на определение РНК ВИЧ в плазме. Вирусная нагрузка и ее изменения считаются более информативными при принятии решений об антиретровирусной терапии по сравнению с определением числа клеток CD4$^+$.

При решении вопроса лечения активными антиретровирусными препаратами учитывается: желание больного лечиться, степень иммунодефицита, которую оценивают на основании числа CD4 Т-клеток, риск прогрессирования болезни, который определяют на основании измерения вирусной нагрузки, оценка потенциальной пользы и риска терапии у данного больного, особенно с бессимптомной инфекцией.

Накопленный за эти годы опыт показал, что принцип подхода к лечению больных ВИЧ-инфекцией – как при сахарном диабете — пожизненное применение антиретровирусных препаратов. Правда, в последнее время разрабатывается схема прерывистого приема лекарственных средств с тенденцией все возрастающих «окон» между циклами приема.

Таким образом, достигнуты отчетливые положительные эффекты у больных ВИЧ-инфекцией с момента внедрения активной антиретровирусной терапии, которая позволяет снизить уровень вирусной нагрузки на плазму до неопределяемого уровня, повысить уровень CD4+ клеток в крови, предотвратить присоединение суперинфекции, а в целом перевести заболевание в хроническое течение.

Вместе с тем, добиться положительного эффекта удается только у 70–80% больных, получивших полный курс лечения при отсутствии полного выздоровления (при терапии различных бактериальных заболеваний антибиотиками положительный эффект с полным выздоровлением достигается в 99%), причем почти половина больных, начавших лечение, вынуждена его прервать из-за побочных эффектов. Более чем у 90% больных, у которых удалось снизить вирусную нагрузку на плазму до неопределяемых уровней (<400 копий), достигается это через 12 нед после начала терапии, а ниже 20–50 копий – еще на несколько недель позже. Если через 5 мес от начала антиретровирусной терапии вирусная нагрузка на плазму выше 400 копий, эффект лечения расценивается как отрицательный.

Даже при положительном эффекте не прекращается репликация вируса, ибо, как показали накопленный опыт и проведенные целенаправленные исследования, вирус сохраняется в лимфатических узлах. Эффект от терапии сравнительно непродолжителен. Даже при самом оптимальном варианте больной должен настроится на лечение в течение 20–30 лет.

Многие вопросы еще надо решать, прежде чем будет достигнуто восстановление иммунитета у больного ВИЧ-инфекцией. Как полагает J. Laurence (1998), в ближайшем будущем будут внедрены новые эффективные препараты – цитокины. В перспективе выращивание новой ткани тимуса или трансформирование функции существующей лимфоидной ткани в кишечнике и лимфатических узлах, чтобы помочь формированию Т-клеток.

Сегодня идет интенсивный поиск новых препаратов с антиретровирусным эффектом. Так, установлено. что синезеленые водоросли содержат белок циановирин-N, который может стать основой нового поколения лекарств против ВИЧ-инфекции. Лабораторные исследования показали, что этот протеин не только подавляет активность различных штаммов вируса иммунодефицита, но также препятствует его проникновению в клетки иммунной системы. Экспериментальные данные позволяют надеяться, что циановирин-N удастся использовать для изготовления фильтров, освобождающих кровь от возбудителя СПИДа [Бойд М., 2000].

Активная антиретровирусная терапия не полностью восстанавливает иммунную систему. Через 8 нед лечения клеточный иммунный ответ на некоторые, но не на все антигены восстанавливается, однако, совсем не восстанавливается иммунный ответ на ВИЧ. Это диктует необходимость внедрения принципиально новых методов терапии, направленной на усиление клеточно-опосредованного иммунитета. В частности, проводятся исследования по иммунотерапии. Для этих целей предложен ремун — лишенная gp120 инактивированная вакцина из цельного вируса. У больных ВИЧ-инфекцией с CD4 > 350 в 1 мкл, лечившихся активной антиретровирусной терапией, а затем ВИЧ-иммуногеном значительно растет in vitro Т-хелперный ответ на вакцинный антиген, рекомбинантный p24 и цельную вирусную ВИЧ другого типа.

Терапия больных в бессимптомной фазе ВИЧ-инфекции. Если вопрос о необходимости антиретровирусной терапии больных с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции дискуссий не вызывает и все решают финансовые возможности государства и больного человека, то лечебная тактика больных в бессимптомной фазе более сложна. Принято считать, что даже при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции (в отличие от большинства других инфекционных заболеваний по внешнему

виду больного ВИЧ-инфекцией нельзя определить состояние болезни) любому больному с содержанием клеток $CD4^+$ <500/мм³ или содержанием в плазме копий РНК ВИЧ более 10 000 (при определении методом гибридизации с использовании разветвленных зондов — bДНК) или 20 000 (с помощью ОТ-ПЦР) в 1 мл должно быть предложено лечение антиретровирусными препаратами. Обоснованием этому является то обстоятельство, что четко прослеживается взаимосвязь между вирусной нагрузкой, количеством клеток $CD4^+$ и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции в СПИД (табл. 84).

Существуют два основных подхода к началу терапии у бессимптомных больных ВИЧ-инфекцией. Одни клиницисты, полагая, что ВИЧ-инфекция всегда носит прогрессирующий характер, придерживаются более агрессивного подхода с назначением лечения. Другие придерживаются более сдержанного подхода, лечение не назначают сразу, полагая, что больной нуждается в наблюдении врача, но лечение может быть назначено позднее. В этом плане интересна смена позиций одного из крупнейших специалистов по лечению больных, С.Велла (Италия): в 1998 г. на наш вопрос, когда начинать активную антиретровирусную терапию, он ответил: «если бы мне поставили диагноз сейчас, то я сразу бы начал лечиться», а через 2 года, в 2000 г. вопрос ему был повторен и, ссылаясь на накопленный опыт, он уже считал, что с ранней терапией спешить не следует, необходимо наблюдать и контролировать уровень вирусной нагрузки и содержание CD4+-клеток.

Сторонники агрессивного подхода обосновывают свое мнение тем, что лечение должно начинаться до развития значительной иммуносупрессии, а целью лечения должно быть достижение неопределяемого уровня виремии. По их мнению всем больным с числом клеток $CD4^+$ <500/мм³ должна назначаться антиретровирусная терапия, так же как и больным с более высокими числами клеток $CD4^+$, у которых вирусная нагрузка в плазме составляет более 10 000 (bДНК) или 20 000 (ОТ-ПЦР) в 1 мл.

Таблица 84

Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции

CD4 < 350 в 1 мкл				
Вирусная нагрузка на плазму		% СПИДа		
bДНК	RT–PCR	3 года	6 лет	9 лет
< 500	< 1500	–	–	–
501–3000	1501–7000	0	18,8	30,6
3001–10 000	7001–20 000	8,0	42,2	65,6
10 001–30 000	20 001–55 000	40,1	72,9	95,6
>30 000	>55 000	72,9	92,7	95,6
CD4 < 351–500 в 1 мкл				
< 500	< 1500	–	–	–
501–3000	1501–7000	4,4	21,1	46,9
3001–10 000	7001–20 000	5,9	39,8	60,7
10 001–30 000	20 001–55 000	15,1	57,2	78,6
>30 000	>55 000	47,9	77,7	94,4
CD4 < >500 в 1 мкл				
< 500	< 1500	1,0	5,0	10,7
501–3000	1501–7000	2,3	14,9	33,2
3001–10 000	7001–20 000	7,2	25,9	50,3
10 001–30 000	20 001–55 000	14,6	47,7	70,6
>30 000	>55 000	32,6	66,8	76,3

Сторонники более консервативного подхода к началу терапии у бессимптомных больных полагают, что лечение не следует назначать лицам с содержанием клеток $CD4^+$ <500/мм^3 и низким уровнем виремии, у которых риск быстрого прогрессирования заболевания невелик, не-

обходим лишь мониторинг лабораторных показателей за исключением тех, кто имеет значительный риск быстрого прогрессирования заболевания из-за высокой вирусной нагрузки.

Таблица 85

Схемы выбора комбинации антиретровирусных препаратов

Колонка А	Колонка В
Индинавир	АЗТ+диданозин
Нельфинавир	Дидинозин+ставудин
Ритонавир	АЗТ+эпивир
Саквинавир	Эпивир+ставудин
Ритонавир+саквинавир	Эпивир+диданозин
Ифавиренц	

Если принято решение о необходимости терапии, у лиц, не получавших раньше антиретровирусные препараты, должен быть назначен режим терапии, который может помочь достичь значительного снижения содержания РНК ВИЧ в плазме крови, значительного повышения числа клеток $CD4^+$, замедление прогрессирования заболевания до стадии СПИДа и смерти.

В 1999 г. A .S. Fauchi и соавт. разработали схему приема антиретровирусных препаратов для больных ВИЧ-инфекцией. Схема (табл. 85) включает один выбор из колонки А и один из колонки В (препараты в колонках расположены не в порядке приоритетности).

В качестве альтернативной терапии рекомендуется авторами схема приема комбинации: абакавир+АЗТ+эпивир. Не рекомендуется назначать больным варианты:

— любая монотерапия

— АЗТ+ставудин
— зальцитабин+диданозин
— зальцитабин+ставудин
— зальцитабин+эпивир.

Перед началом активной антиретровирусной терапии проводится полное клинико-лабораторное обследование больного, в том числе уровень вирусной нагрузки на плазму и количество CD4+ Т-лимфоцитов.

Таким образом, согласно накопленному опыту, если нет клинических симптомов болезни, а количество CD4+-клеток > 500 в мкл, вирусная нагрузка на плазму менее 10 000 в bДНК или 20 000 в ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция), то, по мнению одних клиницистов, от проводимой терапии надо воздержаться, по мнению других — приступить к лечению немедленно, пока иммунная система не подавлена или подавлена умеренно. В случае, если клинических проявлений болезни нет, но уровень CD4+-клеток < 500 в мкл (в последнее время все больше клиницисты склоняются к мысли, что рубежом служит показатель CD4 < 350 клеток/мм^3) или вирусная нагрузка на плазму выше 10 000 в bДНК или ОТ-ПЦР, необходимо серьезно думать о начале активной антиретровирусной терапии. В случае наличия клиники ВИЧ-инфекции необходимо приступить к терапии без учета количества CD4+-клеток и уровня вирусной нагрузки на плазму.

Лечение больных в фазе острой сероконверсии. Необходимость лечения больных в фазе синдрома острой сероконверсии (СОС) продиктована теми обстоятельствами, что нужно активно влиять на прогрессирование болезни, уменьшить вирусную диссеминацию, остановить процесс на новом устойчивом состоянии. В этом периоде болезни уровень вирусной репликации очень высок, но вирусная популяция наиболее гомогенна, а иммунная система остается относительно интактной. Вместе с

тем, многие больные в этот период не попадают еще в поле зрения врача, поэтому опыт лечения больных не велик.

B. Tindall. et al. (1991) провели лечение зидовудином (1,0 в день) в течение 56 дней 14 больных в стадии СОС и сравнили с показателями динамики CD4+ лимфоцитов и временем перехода в СПИД 28 больных этой же стадии, но не получивших антиретровирусную терапию. В группе леченных зидовудином у 1 из 14 за 12 мес развился СПИД, а в группе не получивших лечение – у 7 из 28 больных. Не так выражено за период наблюдения и было падение CD4+ клеток у получавших зидовудин больных.

S. Kinloch de Loss et al.(1995,1997) двойным слепым методом изучили эффективность зидовудина при 6-месячной терапии в дозе 250 мг 39 больных в стадии клинический выраженного СОС и сравнили с динамикой болезни у 38 больных этой же стадии, но не получивших терапии. В группе получавших зидовудин были более высокие показатели CD4+, снижение вирусной нагрузки на плазму наблюдалось в обеих группах, но в группе получавших антиретровирусную терапию оно более выражено, хотя и без статистической значимости различий в группах. В последующие 15 мес в значительно меньшей степени наблюдалось наслоение таких суперинфекций как оральный кандидоз, опоясывающий герпес, оральная волосатая лейкоплакия среди лиц, получивших лечение зидовудином. Но дальнейшие наблюдения в сроки до 28 мес показали исчезновение разницы между группами, что дало авторам основание высказать мнение о необходимости проведения более массивной антиретровирусной терапии.

L. Perrin et al. (1996) изучили влияние 6-месячной терапии зидовудином и невирапином на вирусемию, уровень провирусной ДНК, содержание CD4+- и CD8+-клеток с последующим наблюдением в течение 1,5 лет. Правда, в

стадии СОС было всего 4 больных, но у 2 из них в результате лечения вирусемия исчезла (менее 200 копий/мл РНК ВИЧ) во время лечения, у 3 из 4 больных содержание CD4+ и CD8+ клеток находилось в пределах нормы в период лечения.

A. Lafeullade et al. (1997) применили в сочетании зидовудин, диданозин и ламивудин у 10 больных в фазе острой сероконверсии, лечение начали через 5–28 дней после появления первых клинических проявлений болезни. При этом выявлено снижение РНК ВИЧ в плазме до уровня ниже 200 копий/мл у всех больных в среднем через 108±32 дня. У больных, лечение у которых началось до 15 дня от момента появления клиники, РКН ВИЧ в плазме нельзя было выявить к 54±18 дню против 162±55 дней у тех, лечение у которых начиналось позже. Терапия 3 препаратами приводила также к значительному повышению средних значений соотношения CD4/CD8 через 2 мес терапии за счет повышения уровня CD4+- и снижения CD8+-клеток. В отличие от более ранних наблюдений авторов, когда терапия проводилась одним или двумя препаратами, терапия тремя антиретровирусными препаратами было значительно эффективней. К такому же выводу пришли F. Hecht et al. (1998), лечившие 13 больных нельфинавиром, зидовудином и ламивудином.

В литературе описан случай, когда больному в фазе острой сероконверсии с яркими клиническими проявлениями было начало лечение зидовудином в комбинации с ламивудином и ритонавиром, но спустя 6 мес больной прервал лечение. Через 35 дней после прекращения лечения у него вновь развилась клиника синдрома острой сероконверсии, в частности появились лихорадка, фарингит, сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, уровень РНК ВИЧ повысился до 1 800 000 копий/мл. Наблюдение демонстрирует эффективность активной антиретровирусной терапии в подавлении клинических проявлений у больного в фазе острой сероконверсии.

Активная антиретровирусная терапия и восстановление функции иммунной системы. Сегодня идет изучение пределов, до которых возможно восстановление поврежденной ВИЧ иммунной системы, хотя понятно, что полного восстановления у большинства больных, если не у всех, достичь невозможно, тем более в условиях хронической вирусной инфекции, обусловленной ВИЧ.

Первичный дефицит иммунной системы при ВИЧ-инфекции проявляется снижением уровня CD4+ клеток, на фоне которого идет угнетение ГЗТ, уменьшение пролиферативного ответа, уменьшение продукции цитокинов, таких как ИЛ-2, ИФН-α, ИЛ-12. Неконтролируемая вирусная репликация реализуется хроническим активным состоянием иммунной системы. Снижение общего числа CD4+-клеток идет в том числе и за счет падения содержания клеток памяти. Первичное увеличение CD8+-клеток, главным образом CD38+ и HLA-DR+ клеток наблюдается на очень ранних этапах болезни, но с течением времени в конечном счете происходит уменьшение клеток памяти CD8, как и пула в целом.

Со времени широкого применения активной антиретровирусной терапии значительно уменьшилось у больных ВИЧ-инфекцией развитие суперинфекции и снизилась смертность, что является объективным показателем улучшения функции иммунной системы. У больных под влиянием терапии снижение вирусной нагрузки на плазму идет параллельно увеличению числа CD4+-клеток. Первоначальная быстрая фаза повышения в первые 4–12 нед CD8+ клеток, как оказалось, связана с перераспределением существующих CD4+- и CD8+-клеток.

Быстрое увеличение фенотипа клеток памяти (CD45RO+) сопровождается более медленным, но более устойчивым увеличением общего фенотипа (CD45RA+, CD62L+).

Улучшение функции Т-клеток хотя и наблюдается в динамике лечения, но нет полного восстановления их функций. Улучшение ГЗТ на некоторые антигены наступает примерно через 12 нед после терапии и может быть связано

с увеличением клеток памяти CD4. Усиление лимфопролиферативного ответа на некоторые антигены (цитомегаловирусы, Candida, микобактерии туберкулеза) также наблюдаются в течение первых 24–48 нед лечения, но не на все антигены. Никакого значительного усиления лимфопролиферативного ответа на ВИЧ-антигены не наблюдается даже через 2 года эффективной антиретровирусной терапии. Исследования Walker et al. (1996) показали, что ВИЧ-специфический Т-хелперный ответ, как определено с помощью лимфопролиферативного ответа на некоторые антигены ВИЧ, теряется почти немедленно после острой фазы ВИЧ-инфекции (сохраняется лишь у больных с вариантами длительного непрогрессирующего течения). Лечение в острой фазе болезни восстанавливает ВИЧ-специфический Т-хелперный ответ. Эти результаты поддерживают мнение о важности ВИЧ-специфического Т-хелперного иммунного ответа в поддержании вирусной супрессии и нормализации иммунного ответа на вирус.

Исследования по изучению утраты Т-клеточных рецепторов у больных различными формами ВИЧ-инфекции дали возможность понять, почему развивается суперинфекция. Было показано, что хотя активная терапия способна резко уменьшить вирусную нагрузку на плазму и увеличить количество CD4+-клеток, уменьшить возникновение суперинфекции, но у больных, особенно с уже прогрессирующей ВИЧ-инфекцией на момент начала противовирусной терапии, сохраняется суперинфекция. Поэтому встал вопрос о качестве иммунного восстановления после терапии. Исследования показывают, что некоторые субпопуляции Т-клеток, потерянные во время ВИЧ-инфекции, могут не восстанавливаться после противовирусной терапии, оставляя таким образом дефект в Т-клеточном опосредованном иммунитете больных [Laurence J., 1998]. Критическим аспектом иммунного восстановления является скорость восстановления простых субпопуляций клеток и клеток памяти, относящихся как к CD8+-, так и

CD4+-Т-клеткам. CD45RA+ клетки являются медленно пролиферирующими, они распознают новый антиген и организуют ряд других иммунных клеток, включая киллерные CD8+-Т-клетки и В-клетки, осуществляющие защиту от инфекций. После выздоровления от обычной инфекции CD4+ Т-клетки памяти (CD45RO+) продолжают циркулировать и быстро пролиферируют при повторном контакте с тем же антигеном. Принципиальным различием между простыми (naive) клетками и клетками памяти субпопуляции CD4+-Т-клеток является высокая зависимость простых клеток от тимуса, в то время как активность клеток памяти носит периферический характер и не зависит от тимуса.

Согласно существующей к настоящему времени информации, восстановление CD4+-Т-клеток после интенсивной антиретровирусной терапии не является следствием дополнительного избытка продукции клеток после того, как падение уровня ВИЧ-опосредованным киллингом клеток он был восстановлен, а, скорее, является следствием усиленной продукции Т-клеток, увеличенной миграцией Т-клеток из тканей в кровь и изменения путей миграции Т-клеток.

J. A. Levy et al. (1996) сообщили данные о количестве CD4+ Т-клеток у врачей, которые получали зидовудин профилактически после нечаянного укола иглой. Проводился многократный подсчет CD4+-клеток и серологическое обследование на ВИЧ в течение нескольких месяцев, все они остались серонегативны, но количество CD4+ клеток у них тем не менее удвоилось или утроилось. Наиболее вероятное объяснение этому – действие зидовудина.

M. Connors et al. (1997) изучил динамику восстановления CD4+-Т-клеток у 39 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении зидовудином или зидовудином+α-интерфероном, что сейчас расценивается как стандарт минимального лечения. Установлено, что больные с более низким количеством Т-клеток имели сравнительно более

низкую пропорцию простых CD4+-Т-клеток, тогда как больные с более высоким количеством Т-клеток имели относительно более высокую пропорцию простых Т-клеток.

Даже при положительном эффекте не прекращается репликация вируса. Эффект от терапии сравнительно не продолжителен. Даже при самом оптимальном варианте больной должен настроится на лечение в течение 20–30 лет.

Минимальная антиретровирусная терапия. Рекомендуемая CDC (1997) активная антиретровирусная терапия, включающая комплекс ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы («тритерапия»), в силу высокой стоимости не может быть широко применена в странах с низким экономическим уровнем жизни. По оценкам специалистов лишь 10–15% нуждающихся в терапии больных живут в экономически развитых странах, из всех больных, кому показана высокоактивная антиретровирусная терапия, в силу экономических проблем ее могут получить только 5%. В России бесплатной антиретровирусной терапией, включающей ингибиторы протеазы, обеспечиваются в основном дети. Поэтому мы разработали принцип минимальной антиретровирусной терапии, обеспечивающий противовирусный, иммуномодулирующий и противоопухолевый эффект, а также оказывающей влияние на определенные звенья патогенеза ВИЧ-инфекции и повышающей неспецифические факторы защиты. Терапия включает:

1) азидотимидин,

2) индуктор эндогенного интерферона, низкомолекулярное производное акредона — циклоферон (фирма «Полисан», Санкт-Петербург),

3) системную энзимотерапию вобэнзимом (МУКОС, Германия),

4) заместительная терапия дефицита комплемента — введение нативной плазмы доноров).

Показана эффективность комплексного лечения больных ВИЧ-инфекцией, у больных, уровень CD4+-клеток у которых не ниже 200 в мкл, хорошая переносимость терапии, отсутствие побочных действий, ни у одного из больных не потребовалась отмена. Наряду с улучшением самочувствия больных, повышением уровня CD4+-клеток установлено повышение функциональной активности нейтрофилов, повышение показателей активности классического пути комплемента при одновременном снижении альтернативного, уменьшение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Терапия также предупреждала развитие оппортунистической инфекции в первую очередь герпесвирусной группы.

Стоимость терапии одного больного в год составила 800–950 долларов США в год против 12–35 тыс. долларов при использовании классического варианта «тритерапии».

Активная антиретровирусная терапия суперинфекций ВИЧ/СПИД. Со времени широкого применения активной антиретровирусной терапии значительно уменьшилось у больных ВИЧ-инфекцией развитие суперинфекции и снизилась смертность, что является объективным показателем улучшения функции иммунной системы. У больных под влиянием терапии снижение вирусной нагрузки на плазму идет параллельно увеличению числа CD4+-клеток. Первоначальная быстрая фаза повышения в первые 4–12 нед CD8+ клеток, как оказалось, связана с перераспределением существующих CD4+- и CD8+-клеток. Быстрое увеличение фенотипа клеток памяти сопровождается более медленным, но более устойчивым увеличением общего фенотипа. В целом характер изменения CD4+- и CD8+-клеток в динамике лечения демонстрирует табл. 86.

Таблица 86

Изменение CD4+- и CD8+-клеток в ответ на активную антиретровирусную терапию

Клетки	Характер изменения
CD4+-клетки:	— изменения незначительны в ранней стадии ВИЧ-инфекции — ухудшение показателей по мере прогрессирования болезни — тенденция к нормализации под влиянием лечения
CD8+-клетки:	— раннее увеличение, затем резкое снижение во время прогрессирования в СПИД — положительный эффект под влиянием терапии в первые 6 мес лечения

Улучшение функции Т-клеток хотя и наблюдается в динамике лечения, но нет полного восстановления их функций. Улучшение ГЗТ на некоторые антигены наступает примерно через 12 нед после терапии и может быть связано с увеличением клеток памяти. Усиление лимфопролиферативного ответа на некоторые антигены (цитомегаловирусы, Candida, микобактерии туберкулеза) также наблюдаются в течение первых 24–48 недель лечения, но не на все антигены. Никакого значительного усиления лимфопролиферативного ответа на ВИЧ-антигены не наблюдается даже через 2 года эффективной антиретровирусной терапии. Исследования Walker et al. (1996) показали, что ВИЧ-специфический Т-хелперный ответ, как определено с помощью лимфопролиферативного ответа на некоторые антигены ВИЧ, теряется почти немедленно после острой фазы ВИЧ-инфекции (сохраняется лишь у больных с вариантами длительного непрогрессирующего

течения). Лечение в острой фазе болезни восстанавливает ВИЧ-специфический Т-хелперный ответ. Эти результаты поддерживают мнение о важности ВИЧ-специфического Т-хелперного иммунного ответа в поддержании вирусной супрессии и нормализации иммунного ответа на вирус.

Исследования по изучению утраты Т-клеточных рецепторов у больных различными формами ВИЧ-инфекции дали возможность понять, почему развивается суперинфекция. Было показано, что хотя активная терапия способна резко уменьшить вирусную нагрузку на плазму и увеличить количество CD4+-клеток, уменьшить возникновение суперинфекции, но у больных, особенно с уже прогрессирующей ВИЧ-инфекцией на момент начала противовирусной терапии, сохраняется суперинфекция. Поэтому встал вопрос о качестве иммунного восстановления после терапии. Исследования показывают, что некоторые субпопуляции Т-клеток, потерянные во время ВИЧ-инфекции, могут не восстанавливаться после противовирусной терапии, оставляя таким образом дефект в Т-клеточном опосредованном иммунитете больных [Laurence J., 1998].

Накопленный клиницистами опыт показал, что активная антиретровирусная терапия является одновременно **методом профилактики суперинфекций**. В экономически развитых странах, особенно США и Канаде, с 1994 г. отмечается снижение суперинфекций и смертности среди наиболее иммуносупрессированных больных ВИЧ-инфекцией. Прежде всего это касается пневмоцистной пневмонии, комплекса микобактериозов (МАС), цитомегаловирусной инфекции, бактериальной пневмонии, токсоплазмоза, криптококкоза и других инфекций. Значительно снизилась заболеваемость саркомой Капоши, отчасти – неходжкинской лимфомой и др. Это в первую очередь связано с внедрением комбинированной терапии антиретровирусными препаратами, ингибиторов протеаз. Активная терапия приводит к снижению вирусной нагрузки на плазму у значи-

тельной части больных с повышением уровня CD4+-клеток. В клинике Д. Гопкинса показано, что в 1996–1997 гг. применение комбинированной терапии с включением ингибиторов протеазы снижает на 61% риск развития оппортунистической инфекции.

Многочисленные исследования показали, что ВИЧ четко влияет на клинические проявления суперинфекций, которые в свою очередь сказываются на репликации ВИЧ и ускоряют прогрессирование болезни. Установлено, что суперинфекция:

- активирует латентно протекающую инфекцию в CD4+-Т-клетках, повышая репликацию ВИЧ;
- активирует не инфицированные CD4+-Т-клетки, что ведет к повышению восприимчивости этих клеток к ВИЧ;
- повышает уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО, ИЛ-6, ведущих к увеличению репликации ВИЧ;
- активирует тканевые макрофаги, инфицированные ВИЧ, что усиливает репликацию ВИЧ;
- эффективное лечение суперинфекции сопровождается снижением уровня плазменной РНК ВИЧ, но не до уровня, предшествовавшего наслоению суперинфекции.

Следовательно, предупреждение суперинфекции у больных ВИЧ/СПИД может изменить естественное течение болезни. Но встает вопрос, какие тесты могут быть показателями начала профилактического лечения у больных, получающих активную комбинированную антиретровирусную терапию. Большинство авторов рекомендует базироваться на уровне CD4+-Т-лимфоцитов, при этом не обращать внимание на последующее изменение уровня CD4+-клеток, продолжать терапию, направленную на профилактику суперинфекций.

У больных, получающих активную антиретровирусную терапию, может не наблюдаться связи между вирусологи-

ческими и иммунологическими показателями, может быть повышение уровня CD4+ клеток, даже если сохраняется высокая вирусная нагрузка на плазму. Даже у больных, получивших активную антиретровирусную терапию с отсутствием эффекта на вирусную нагрузку на плазму, выявлен защитный эффект против условно-патогенных возбудителей. Возможно, что мутантный вариант ВИЧ, реплицирующегося в присутствии 3–4 мощных антиретровирусных препаратов, может быть менее патогенным и, таким образом, менее способным вызывать деструкцию CD4+-Т-клеток. Однако сомнительна прочность, продолжительность положительного эффекта CD4+-клеток в присутствии выраженной вирусной нагрузки на плазму.

Сложным остается вопрос, когда отменить первичную или вторичную профилактическую терапию суперинфекций. Отсутствуют четкие клинические показатели, по которым можно было бы ориентироваться для прекращения профилактической терапии.

Вместе с тем все больше накапливается данных, что лица, у которых повышение уровня CD4+-Т-клеток превышает показатели профилактического значения, не нуждаются в дальнейшем продолжении лечения. Прекращение первичной лекарственной профилактики может быть обоснованным для больных, у которых число CD4+-Т-клеток после терапии находится стабильно на 50% выше, чем порог для начала профилактики и держится на таком уровне по крайней мере 3 мес. Вирусная нагрузка при этом может сохраниться на выявляемых ПЦР уровнях.

Прекращение поддерживающей терапии несет с собой большой риск, если в организме больного имеется не диагностированная суперинфекция.

Сегодня можно с уверенностью сказать. что активная антиретровирусная терапия — наиболее эффективный метод профилактики суперинфекций. Среди больных, у которых под влиянием лечения повышается уровень CD4+-Т-клеток, риск развития суперинфекций мал. В ходе

лечения больных должны учитываться показатели и вирусной нагрузки на плазму, и число CD4+-клеток.

Внедрение активной антиретровирусной терапии существенно повлияло на развитие известных форм суперинфекций. Но вместе с тем эта терапия высветила новые проблемы, возникающие в первые 1–2 мес лечения. Так, у больных стали регистрироваться локализованные формы микобактериальной инфекции [Chaisson R. E., 1998].

Изменение комбинации активной антиретровирусной терапии. В ходе лечения больного ВИЧ/СПИД возникают ситуации, требующие решать вопрос об изменении схемы лечения больного, смены лекарственных препаратов. Критериями для изменения антиретровирусной терапии являются:

— снижение вирусной нагрузки на плазму менее 0,5–0,75 log к 4-й неделе или менее 1,0 log к 8-й неделе от начала терапии;

— отсутствие снижения вирусной нагрузки на плазму до неопределяемого уровня в течение 4–6 мес;

— снижающееся количество CD4+-клеток;

— клиническое ухудшение.

Минимальным значимым изменением виремии считается 3-кратное или 0,5 $\log_{10}$ увеличение или уменьшение. Значительное снижение числа клеток CD4 – это уменьшение абсолютного числа клеток более чем на 30% от исходного уровня и уменьшение процентного содержания клеток более чем на 3% от исходного уровня.

Тактика изменения состава препаратов зависит от показаний к смене режима лечения. Так, если получен положительный эффект лечения в отношении антиретровирусного эффекта, но у больного развилась непереносимость или токсические эффекты, следует заменить препарат, который вызвал побочное действие, и предпочтение следует отдавать препаратам этого же класса, но с другим уровнем токсичности или профилем переносимости. Если же достигнут

антиретровирусный эффект, но больной получает лечение по схеме, не отвечающей рекомендуемым стандартам, в частности находится на моно- или дитерапии, то есть два выбора. Первый — продолжить лечение, проводя мониторинг вирусной нагрузки и уровня CD4+-клеток, или добавить к схеме лечения препараты таким образом, чтобы новый режим соответствовал рекомендуемым стандартам. Второй — перейти на стандартную схему лечения, так как следует учитывать, что режимы терапии, не включенные в категорию «настоятельно рекомендуемых», в конце концов приводят к неэффективности лечения, а, следовательно, предпочтительным является последний подход, то есть модификация режима.

Более сложна задача смены терапии у больных, у которых оказались неэффективными режимы лечения из категории «настоятельно рекомендуемых». Тем не менее правило здесь одно – смена всего комплекса лекарственных препаратов новыми. При этом надо иметь в виду, что из-за большой скорости возникновения мутаций ВИЧ на фоне терапии часто возникают штаммы, имеющие резистентность к одному или более препаратам, особенно если не удавалось достичь максимальной супрессии вируса. Возможность развития широкой перекрестной резистентности между препаратами одного класса осложняет задачу смены лекарственных средств. Вирусные штаммы, у которых развивается резистентность к одному ингибитору протеазы или ненуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы, часто имеют пониженную чувствительность к большинству или всем другим препаратам этих групп.

В случаях возникновении лекарственных взаимодействий при использовании комбинации ингибиторов протеазы или ингибиторов протеазы в сочетании с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, может потребоваться модификации доз препаратов.

У некоторых больных варианты лечения могут быть ограничены в связи с назначением антиретровирусных

препаратов в прошлом, токсичности или непереносимости.

Важной проблемой является необходимость временной отмены антиретровирусной терапии, например, при непереносимых побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, первом триместре беременности, а нередко и в связи с тем, что больной принимает решение об отмене терапии из-за финансовой невозможности приобретения лекарственных средств.

Хотя отсутствует полное представление о том, какой промежуток дней, недель или месяцев допустим для отмены одного или более лекарств, составляющих схему лечения, в мире идет направленное изучение прерывистых циклов терапии, как запланированной схемы лечения. При этом первостепенное значение имеет риск формирования резистентности к препаратам за время отмены лечения.

У больных, которым приходится вынужденно отказаться от дальнейшего лечения антиретровирусными препаратами по полной схеме на длительное время, теоретически более целесообразно отменить все антиретровирусные препараты одновременно, нежели продолжать лечение одним или двумя препаратами, чтобы уменьшить вероятность возникновения резистентных штаммов вируса.

6.10. Профилактика ВИЧ-инфекции

В настоящее время уже ведутся интенсивные поиски безвредной и эффективной вакцины. Для изготовления вакцины используют убитый вирус, синтетические пептиды, рекомбинантные вирусы. Однако вариабельность белков ВИЧ,

его быстрая изменчивость затрудняют разработку вакцины для специфической профилактики. Поэтому пока меры профилактики направлены на прерывание путей передачи.

С целью профилактики парентерального пути заражения на ВИЧ исследуются все порции донорской крови. В медицинских учреждениях должны проводиться мероприятия, направленные на обеззараживание инструментария в соответствии с инструктивными документами, регламентирующими профилактику вирусного гепатита.

Наибольшую проблему представляет предупреждение полового пути передачи. Для этого следует пользоваться кондомом при случайном сексуальном контакте или иметь одного надежного полового партнера. Чтобы эти простые правила стали нормой поведения, половое воспитание должно начинаться с детства, поскольку поведение взрослых людей изменить трудно.

Существенное прогностическое значение в распространении ВИЧ-инфекции среди потребителей психоактивных веществ имеют показатели уровня распространенности массовых инфекционных заболеваний, имеющих аналогичные пути передачи — половой и через кровь — и являющихся своеобразными «проводниками» эпидемии СПИДа. В связи с этим особую настороженность вызывает значительный за последнее время в России рост заболеваемости вирусными гепатитами, сифилисом, гонореей, хламидиозом и другими инфекциями, в том числе — среди потребителей наркотиков.

Анализ современных форм и методов профилактики ВИЧ-инфекции, обусловленной потреблением наркотиков, требует осмысления накопленного мирового опыта с учетом достижений и ошибок в этой работе, а также выработки собственных подходов, принимая во внимание отечественное законодательство, действующую систему здравоохранения, реальные экономические факторы, конкретную социальную и эпидемическую ситуацию.

Профилактика ВИЧ-инфекции среди наркоманов в идеале имеет конечной целью отказ от наркотизации. В настоящее время во многих странах в подходах к профилактике незаконного оборота наркотиков все большее значение приобретает политика, именуемая «снижение вреда» или, другими словами — «предпочтение "меньшего зла"».

Представления о том, что ВИЧ-инфекция являет собой угрозу более смертоносную, чем употребление наркотиков, дали возможность использования различных подходов профилактики в наркологии. К ним, прежде всего, следует отнести широко распространенные и с успехом применяемые во многих странах программы распределения и обмена игл и шприцев. При этом в тех местах, где стоимость игл и шприцев была относительно велика, среди наркоманов распространялись дезинфицирующие средства и проводилось обучение приемам обработки инструментов.

Основной задачей «обменных» программ является сведение к минимуму вреда, наносимого внутривенным введением наркотиков, — риска ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, постинъекционных абсцессов, эндокардитов и др. Реализация таких программ позволяет устанавливать контакт с теми наркоманами, у которых ранее отсутствовала мотивация к обращению за помощью, а посещение пунктов обмена игл и шприцев со временем способствует приобщению данной категории наркоманов к медицинским и социальным услугам.

Широкое распространение во многих странах нашла такая форма работы, как консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции, которое осуществляется до и после анонимного тестирования на ВИЧ. Роль такого консультирования необычайно велика — пациенты очень нуждаются в подобной индивидуальной профилактике и оценивают ее чрезвычайно высоко. Наряду с этим используются различные формы информирования и просвещения, те или иные виды обучающих программ, включая обучение добровольцев и быв-

ших наркоманов, внедрение волонтеров в сообщества, так называемую «уличную работу», а также обучение медицинского персонала всех уровней.

Последние достижения в области диагностики и лечения ВИЧ-инфекции вселяют надежду на возможное сокращение масштабов пандемии, но не дают поводов для успокоения. Это связано с тем, что основные пути передачи ВИЧ — (половой и парентеральный) — порождают проблему рискованного поведения, включающего сексуальные контакты без применения средств защиты и использование нестерильных инструментов при введении наркотических веществ, которое с большим трудом поддается вмешательству и коррекции.

Еще одним существенным препятствием к обузданию эпидемии является неготовность общественного сознания к восприятию проблемы ВИЧ-инфекции, недопонимание ее угрозы для любого человека, а не только для лиц из общепризнанных групп повышенного риска — наркоманов, проституток, гомосексуалистов. В ряде случаев имеет место недооценка медицинскими работниками остроты проблемы, их недостаточная информированность, неготовность к оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным и даже склонность к дискриминационному отношению к таким пациентам.

Рассматривая профилактику ВИЧ-инфекции у больных наркоманией в едином контексте с профилактикой наркоманий в целом, основываясь на единстве конечной цели этих форм работы — достижения полного отказа от употребления наркотиков, следует признать труднодостижимость такого результата. Это обстоятельство диктует необходимость поэтапного решения ряда промежуточных задач, теснейшим образом связанных не только с медицинскими, но и социальными, психологическими, юридическими, экономическими и многими другими проблемами.

При разработке подходов к профилактике ВИЧ-инфекции у наркоманов необходимо:

— учитывать реальную наркологическую ситуацию, включающую в себя: актуальную эпидемиологию и тенденции развития нарко-ассоциируемых заболеваний; виды употребляемых и предпочитаемых наркотиков, способы их введения; возрастной состав потребителей, их социальные, психологические, медицинские и поведенческие характеристики; число лиц, обращающихся в медицинские учреждения за наркологической помощью; наличие неформальных общественных структур, участвующих в оказании помощи потребителям наркотиков и т.д.;

— отслеживать реальную эпидемическую ситуацию в стране — и особенно в группе потребителей наркотиков — по ВИЧ-инфекции, по всем заболеваниям, передающимся половым путем и через кровь, по туберкулезу и др.;

— оценивать состояние иммунного статуса при наркологических заболеваниях, в том числе, в случаях, осложненных ВИЧ-инфекцией;

— учитывать психологические факторы и индивидуальные формы поведения, связанные с потреблением наркотиков и риском ВИЧ-инфицирования;

— ориентироваться на существующее законодательство в сфере наркологии и борьбы с ВИЧ-инфекцией;

— изучать общественное сознание и массовые формы отношения к проблемам наркологии и ВИЧ-инфекции, в том числе и среди потребителей наркотиков.

Одной из важнейших проблем целевой профилактики является определение «фокусных групп», на которые прежде всего следует ориентировать предупредительные мероприятия. Учитывая, что профилактика ВИЧ-инфекции у наркоманов подразумевает одновременное осуществление двухстороннего процесса, направленного на разработку профилактических программ как для потребителей наркоти-

ков, так и для медицинского персонала, можно выделить следующие «фокусные» группы:

— медицинский персонал наркологических учреждений и центров СПИДа;

— потребители наркотиков;

— молодежь как группа повышенного риска вовлечения в наркотизацию и ВИЧ-инфицирования.

Программы обучения для персонала наркологических учреждений и центров СПИДа предусматривают на всех уровнях, начиная с администрации и заканчивая младшим медицинским персоналом, систематическое обучение, опирающееся на современные представления о ВИЧ-инфекции и последние достижения в области профилактики. Программы должны быть ориентированы на подготовку персонала для работы в условиях ВИЧ-инфекции и вооружать медицинских работников методиками оказания консультативной помощи пациентам и способами самозащиты и предотвращения возможного распространения внутрибольничной инфекции.

Профилактические программы для потребителей наркотиков предполагают дифференцированный подход в зависимости от условий, в которых они реализуются, — в рамках медицинских учреждений, общественных и неправительственных организаций, СПИД-сервисных служб, в местах лишения свободы и т. д.

Распространение СПИДа в среде наркоманов диктует необходимость включения в комплекс лечебно-реабилитационных мер специальных программ профилактики ВИЧ-инфекции, развития системы социальной помощи потребителям наркотиков, выработки новых нестандартных методов и разнообразных форм «уличной работы» с ними.

Профилактические программы базируются на индивидуальной консультативной работе с привлечением разнообразных адресных просветительских материалов и направляются на выработку мотивации к изменению

форм рискованного поведения в отношении ВИЧ-инфекции и потребления наркотиков и в конечном итоге отказу от них.

Молодежные программы строятся с преимущественным привлечением средств массовой информации и форм молодежной культуры и моды, а также ориентированы на выработку навыков безопасного поведения. Их конечная цель заключается в том, чтобы отодвинуть сроки половой близости у подростков до психологической зрелости.

Таким образом, профилактика ВИЧ-инфекции у больных наркоманией — сложная, многофакторная и поэтапно решаемая проблема. Несмотря на известную эффективность стратегий в области профилактики, клеймо, которым помечены лица, употребляющие наркотики, продолжает сводить на нет все усилия по борьбе с распространением обусловленной наркоманией ВИЧ-инфекции. Во многих странах законодатели продолжают отдавать предпочтение уголовному преследованию по сравнению с социальной поддержкой, тем самым загоняют наркоманов в подполье и делают их недосягаемыми для программ по предупреждению СПИДа. До тех пор, пока не станет явным, что употребление наркотиков — проблема, в первую очередь, социальная, чем только связанная с соблюдением закона и поддержанием порядка, и до тех пор, пока не будут всемерно использоваться проверенные и испытанные методы профилактики, ставящие во главу угла уменьшение вреда, уязвимые люди — наркоманы и их партнеры, а также партнеры их партнеров — будут по-прежнему умирать от наркотиков и СПИДа.

Медицинский контроль за здоровьем доноров осуществляет медицинская служба в тесном взаимодействии со специалистами службы крови. Он включает:

а) предварительный отбор кандидатов в доноры и их медицинское освидетельствование перед дачей крови;

б) наблюдение за состоянием здоровья доноров в процессе выполнения ими донорской функции;

в) оказание донорам в случае необходимости неотложной медицинской помощи;

г) контрольное лабораторное обследование заготовленной донорской крови специалистами службы крови;

д) углубленное обследование доноров, в крови которых выявлены антитела к ВИЧ, антигены гепатитов В,С, положительные реакции на сифилис или получены другие данные о нарушении здоровья.

На основании данных углубленного (контрольного) медицинского обследования и обращаемости за медицинской помощью, зарегистрированных в соответствующих медицинских документах статистической отчетности, из списков кандидатов в доноры исключают лиц, в анамнезе которых при первичном медицинском обследовании имеются данные о перенесении заболеваний и наличии состояний, являющихся противопоказанием к донорству — ВИЧ-инфекция и СПИД, наркомания, перенесенные независимо от давности вирусные гепатиты (В,С), наличие в анамнезе гемотрансфузий в течение последнего года.

Медикаментозная профилактика ВИЧ-инфекции. У медицинского персонала всегда существует угроза инфицирования ВИЧ при случайной травматизации кожи и слизистых оболочек с внесением на поврежденную поверхность инфицирующего субстрата. В подобной ситуации профилактику желательно проводить немедленно после предполагаемого инфицирования, лучше не позднее, чем через 1–2 ч. Хотя опыты на животных показывают неэффективность профилактики уже через 24–36 ч, однако для людей точных данных пока нет. Поэтому даже если после эпизода, связанного с высоким риском инфицирования, прошло 1–2 нед, следует предпринять инициирующую терапию, так как если предотвратить инфицирование и не удастся, по крайней мере, раннее начало

лечения острой ВИЧ-инфекции сыграет благоприятную роль.

Профилактика проводится 4 нед, при этом антиретровирусные препараты назначаются в дозах:

— ретровир (зидовудин): 150 мг х 3 раза в день;

— индинавир (криксиван): 800 мг х 3 раза в день или саквинавир: 600 мг х 3 раза в день.

Данные по рекомендациям антиретровирусной терапии в зависимости от типа повреждения представлены в табл. 87.

Таблица 87

Рекомендации по химиопрофилактике ВИЧ-инфицирования

Тип повреждения	Инфицирующий субстрат	Антиретровирусная профилактика	Рекомендуемые препараты
Чрезкожное	кровь:		
	очень высокий риск	рекомендовать	зидовудин + эпивир+ индинавир
	повышенный риск	рекомендовать	зидовудин + эпивир - индинавир
	низкий риск	предлагать	зидовудин +эпивир
	жидкость, содержащая видимую кровь, другие потенциально инфицирующие жидкости или ткани	предлагать	зидовудин + эпивир
	другие выделения (например, моча)	не предлагать	
Слизистые	кровь	предлагать	зидовудин + эпивир-индинавир
	жидкость, содержащая видимую кровь, другие потенциально инфицирующие жидкости или ткани	предлагать	зидовудин + эпивир

Окончание табл. 87

Тип повреждения	Инфицирующий субстрат	Антиретровирусная профилактика	Рекомендуемые препараты
	другие выделения (например, моча)	не предлагать	
Повреждения кожи	кровь	предлагать	зидовудин + эпивир, индинавир
	жидкость, содержащая видимую кровь, другие потенциально инфицирующие жидкости или ткани	предлагать	зидовудин +эпивир
	другие выделения (например, моча)	не предлагать	

Работник, подвергшийся посттравматичному инфицированию, после завершения химиопрофилактики должен находиться под постоянным наблюдением и подвергаться тестированию на антитела к ВИЧ через 6 нед, 12 нед и 6 мес, чтобы распознать возможную вторичную трансмиссию. Одновременно проводится обследование на наличие токсических эффектов лекарств, а в случае наличия признаков интоксикации решается вопрос об уменьшении дозы или замене препарата или назначают дальнейшие диагностические исследования.

Словарь иммунологических терминов

Авидность – прочность связи между активным центром и антигенной детерминантой.

Агаммаглобулинемия – полное отсутствие иммуноглобулинов.

Агглютинация – склеивание антителами взвешенных корпускул, несущих антигены.

Агглютинин – антитела или антителоподобные структуры, агглютинирующие корпускулярные антигены.

Агглютиноген – антиген, с помощью которого происходит реакция агглютинации.

Агранулоцитоз – резкое снижение в крови абсолютного содержания гранулоцитов.

Адаптивный иммунный ответ – выработка или активация защитных механизмов против болезнетворного возбудителя, ведущая к уничтожению возбудителя и формированию иммунной памяти.

Адгезия – прикрепление к стенке сосуда полимофноядерных лейкоцитов, моноцитов, макрофагов через измененные цитокинами поверхностные молекулы.

Адъювант – вещество, усиливающее иммуногенность антигена.

Аллерген – а) вещество антигенной природы, способное сенсибилизировать организм и вызвать аллергию; б) препарат для диагностики и лечения аллергии.

Аллергия – состояние измененной (повышенной) реактивности организма, обусловленное повторным поступлением в организм какого-либо экзогенного вещества или компонента собственной ткани; классифицируют два вида аллергии – гиперчувствительность немедленного и замедленного типа.

Аллотрансплантат – трансплантат ткани органа или клеток, полученный от донора того же биологического вида.

Анатоксин – бактериальный экзотоксин, потерявший токсичность, но сохранивший иммуногенность.

Анафилаксия – ГНТ после повторного введения растворимого комплекса антиген-антитело или аллергена; обусловлена выбросом биологически активных веществ.

Анафилактический шок – кульминационный этап ГНТ при парентеральном введении антигена в аллергизированный организм.

Антиантитело – антитело, направленное к антигенным детерминантам другого антитела.

Антиген – а) вещество, способное специфически стимулировать иммунокомпетентные клетки с формированием иммунного ответа или толерантности; б) вещество, выявляемое антителами или иммунокомпетентными клетками; в) вещество, используемое для определения силы и направленности реакций гуморального и клеточного иммунитета; г) маркер иммунокомпетентных и других клеток.

Антигенпредставляющие клетки – различные дендритные клетки лимфоидных тканей, клетки Лангерганса в коже и др., представляющие антиген на своей поверхности, что необходимо для активации Т- и В-лимфоцитов.

Антигенсвязывающие рецепторы лимфоцитов – молекулы иммуноглобулинов на мембране В-лимфоцитов и семейство гликопротеидных молекул, прочно связанных с мембраной Т-лимфоцитов (трансмембранный гетеродимер, состоящий из цепей, нековалентно связанных с молекулой CD3).

Антигены гистосовместимости системы HLA – биомолекулы во всех ядросодержащих клетках, синтез которых контролируется генами, расположенными в 6 и 15 хромосомах человека.

Антигены корпускулярные – а) антигены, попадающие в организм в виде корпускул (бактерий, вирусов, чужеродных эритроцитов, лейкоцитов, простейших), иммунная реакция против них развивается после поглощения их макрофага-

ми с последующей переработкой и представлением Т-хелперам и В-лимфоцитам.

Антигены растворимые – антигены, растворимые в воде или жидкостях организма.

Антигены стадиоспецифические – антигены, которые появляются на поверхности клетки на различных стадиях ее дифференцировки.

Антигенраспознающие структуры – биомолекулы, расположенные на мембране нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и нелимфоидных клеток организма, обладающие способностью распознавать и соединяться с антигенами.

Антигенность – способность вещества вызывать иммунную реакцию и специфически взаимодействовать с антителами и сенсибилизированными лимфоцитами.

Антитело – иммуноглобулин гликопротеидной природы, обладает способностью специфически взаимодействовать с антигеном, активировать комплемент, усиливать фагоцитарную активность макрофагов и нейтрализовать бактериальные токсины.

Антитела блокирующие – антитела, способные тормозить взаимодействие других антител или лимфоцитов с антигеном.

Антитела гемолитические – антитела, способные связываться с антигенами мембраны эритроцитов и при участии комплемента вызывать гемолиз.

Антитела естественные – антитела, имеющиеся в неиммунизированном организме.

Антитела мембранные – антитела, располагающиеся на мембране В-лимфоцитов, синтезированы самой клеткой и выполняют роль антигенсвязывающих рецепторов.

Антитела моноклональные – антитела, синтезируемые гибридомой или плазмоцитомой, характеризуются однотипностью по физико-химическим свойствам, чем обеспечивается высокая специфичность.

Антитела неполные – антитела, имеющие только один функционально активный центр, поэтому не способны вызывать классические реакции агглютинации.

Антитоксины – антитела, направленные против экзотоксинов бактерий (дифтерии, столбняка, ботулизма).

Апоптоз – запрограммированная гибель клеток без вреда для окружающих тканей; подобным образом гибнет большое количество В- и Т-лимфоцитов, если они становятся аутореактивными.

Атопия – общее название аллергических болезней, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит наследственной предрасположенности к сенсибилизации аллергенами.

Аутоантигены – биомолекулы организма, против которых развивается аутоиммунная реакция; различают первичные (к ним иммунологическая толерантность отсутствует изначально) и вторичные (формируются под влиянием химических, физических и биологических факторов) аутоантигены.

Аутоантитела – антитела, направленные против аутоантигенов, например, к соединительной ткани при коллагенозах.

Аффинитет – степень соответствия между строением активного центра антител и структурой антигенной детерминанты, чем определяется степень прочности комплекса антиген-антитело.

Базофил – незначительная часть лейкоцитов крови, клетка с крупными гранулами, в которых содержатся гепарин и вазоактивные амины, участвующие в воспалительном процессе.

В-лимфоцит – популяция лимфоцитов крови, участвуют в выработке гуморальных факторов адаптивного иммунитета – антител.

Валентность антител – количество Fab-фрагментов, т.е. антигенсвязывающих участков в молекуле антитела; антитела различного класса имеют валентность, кратную 2: IgG – 2, IgA – 4–6, IgM – 10, что обеспечивает создание крупных иммунных комплексов, элиминируемых из организма фагоцитами.

Гаптен – неполноценный антиген, состоящий лишь из антигенных детерминант природного или синтетического происхождения, в силу чего имеет малые размеры и поэтому не вызывает иммунного ответа, но может вступать в соединение с антителами, синтезированными на полноценный антиген, содержащий эти детерминанты (например, поступающий в организм антибиотик может соединиться с белком, приобретя свойства полноценного антигена, на него развивается иммунный ответ с образованием антител, при повторном введении этого антибиотика развивается аллергическая реакция вплоть до анафилактического шока).

Гемагглютинация – патологическая реакция, в основе которой лежит способность полных антител, обладающих парной валентностью, агглютинировать эритроциты с образованием видимых невооруженным глазом конгломератов.

Гемагглютинины – антитела и антителоподобные структуры, обладающие способностью агглютинировать эритроциты.

Гибридома – клон гибридных клеток, обладающих способностью размножаться и одновременно секретировать моноклональные антитела; создается гибридома путем слияния опухолевых и плазматических клеток.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) – приспособление иммунной системы, направленное на удаление патогенов путем развития воспалительной реакции в месте взаимодействия Т-лимфоцитов с антигеном; развивается на фоне предшествовавшей сенсибилизации.

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) – а) приспособительная реакция, направленная на уничтожение патогена; б) местная и общая аллергическая реакция, развившаяся в течение нескольких минут после введения антигена в сенсибилизированный организм.

Гипогаммаглобулинемия – состояние, характеризующееся снижением содержания в крови одного, нескольких или всех иммуноглобулинов; чаще всего встречается гипогаммаглобулинемия IgA.

Гипосенсибилизация – снижение степени гиперчувствительности, широко используется в лечении аллергических заболеваний.

Гистамин – биогенный амин, играющий важную роль в развитии ГНТ.

Гистосовместимость – сходство между тканевыми антигенами донора и реципиента.

Гормоны тимуса – многочисленные короткие пептиды, участвующие в дифференцировке Т-лимфоцитов.

Дендритные клетки – обладающие слабой фагоцитарной активностью клетки Лангерганса в эпидермисе и подобные, но не фагоцитирующие клетки лимфоидных фолликулов в селезенке и лимфатических узлах – основные клетки Т-клеточной стимуляции.

Десенсибилизация – утрата ГЗТ или ГНТ, возникает после перенесенного анафилактического шока или неоднократного введения аллергенов в очень малых дозах.

Дисгаммаглобулинемия – дефицит содержания одного-двух или всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Инбридинг – процесс селективного близкородственного скрещивания с целью повышения гомозиготности всех локусов. Линейные – высокоинбрединговые мыши, несущие определенные аллоантигены.

Иммунитет – состояние иммунной системы, обеспечивающее защиту организма от инфекционных и неинфекционных антигенов.

Иммунитет противоинфекционный – комплекс защитных реакций, направленных на уничтожение патогенов.

Иммунитет противоопухолевый – комплекс защитных реакций, обеспечивающих удаление опухолевых клеток из организма.

Иммуноблотинг – метод серологической диагностики, широко применяемый для выявления ВИЧ-антигенов и антител к ним.

Иммуноген – антиген, способный вызвать в организме иммунный ответ.

Иммуноглобулины – гликопротеиды, продукты иммунного ответа, направленные на взаимодействие с антигеном. Подавляющая часть иммуноглобулинов — антитела.

Иммунодефициты – болезни иммунной системы, обусловленные снижением функциональной активности ее компонентов – Т- и/или В-лимфоцитов, фагоцитов, комплемента. Под каждым иммунодефицитом подразумевается его нозологическая форма, например, «тяжелый комбинированный иммунодефицит», «болезнь ленивых фагоцитов» и т.п. Этим иммунодефициты в корне отличаются от синдромов иммунологической недостаточности. Иммунодефициты классифицируются на первичные и вторичные.

Иммунокомпетентные клетки – клетки иммунной системы, способные развивать иммунную реакцию на антиген. К ним относятся Т-, В- 0-лимфоциты, НК- и К-клетки, антигенпредставляющие клетки.

Иммуносупрессия – медикаментозное или другие способы подавления нежелательных последствий иммунного ответа – гиперчувствительности и отторжения трансплантата.

Иммунотерапия – метод лечения, направленный на воздействие на систему иммунитета. Используются иммуностимулирующие, иммунодепрессивные лекарственные средства, заместительная терапия, иммуносорбция крови и лимфы, дренаж лимфатических протоков и др.

Иммуноциты – клетки, участвующие в иммунном ответе, Т-, В-, 0-лимфоциты, макрофаги, антигенпредставляющие клетки (купферовы клетки печени, клетки Лангерганса кожи, клетки нейроглии).

Интерфероны (ИФН) – семейство белков, блокирующих репликацию вируса в инфицированной клетке, а также участвующих во взаимодействии между клетками иммунной системы; вырабатываются иммунокомпетентными клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимулы. Противовирусное действие интерферона реализуется через способность блокировать тРНК при репликации в

клетке. ИФН индуцирует синтез противовирусных белков, ИФН активирует макрофаги.

К-клетки – гетерогенная популяция нулевых клеток, обладают способностью разрушать клетки-мишени, покрытые антителами.

Катионные белки – *антимикробные вещества, которыми особенно богаты эозинофилы. чем определяется высокая цитотоксичность эозинофилов.*

Киллеры – клетки-убийцы, лимфоциты, способные разрушать антигенсодержащие клетки-мишени. К ним относятся естественные киллеры (НК-клетки) и К-клетки. Один киллер поочередно убивает 4–5 клеток-мишеней.

Клетка-предшественник – каждая субпопуляция лимфоцитов имеет своих предшественников, так предшественником Т- и В-лимфоцитов является стволовая клетка.

Клетки-мишени – антигеннесущие клетки энко- и экзогенного происхождения, против них направлено действие продуктов иммунной реакции.

Клетки иммунологической памяти – Т- и В-лимфоциты, формирующиеся в организме в процессе иммунной реакции. Так, часть В-лимфоцитов в ходе иммунного ответа не трансформируются в антителопродуцирующие бласты, а сохраняются как клетки памяти, чем определяют быстрый и интенсивный иммунный ответ при повторном проникновении антигена в организм. Иммунологической памятью объясняется длительный иммунитет после перенесенного инфекционного заболевания или вакцинации.

Клетки-супрессоры – полагают, что некоторые Т-лимфоциты узнают и подавляют аутореактивные лимфоциты; высказывается сомнение, что это отдельная линия лимфоцитов.

Клон – популяция идентичных клеток, происходящих из одного предшественника. Клетки, имеющие рецепторы одной специфичности, являются представителями одного клона лимфоцитов. Клонирование является обязательным начальным этапом в развитии иммунного ответа.

Комплекс антиген-антитело (иммунный комплекс) – комплекс, образующийся в результате взаимодействия анти-

тела с антигеном, обладает способностью фиксироваться на иммунокомпетентных клетках (Т-хелперах, Т-супрессорах, К-клетках и др.) с последующей их активацией, опсонировать фагоцитарные реакции, повреждать эндотелий сосудов, активировать комплемент.

Комплемент – система сывороточных белков, активируемых непосредственно или комплексом антиген-антитело; активированный комплемент вызывает воспалительные эффекты и лизис бактерий; является одним из факторов резистентности организма, обладает провоспалительной активностью.

Лизоцим (мурамилпептидаза) – бактерицидный фермент, выделяемый в кровь и биологические секреты макрофагами, гранулоцитами и моноцитами; лизирует многие сапрофиты и некоторые патогенные бактерии, поврежденные антителами и комплементом.

Лимфатические узлы – второй после кожи и слизистых оболочек барьер на пути инфекции. Здесь после антигенной стимуляции В-лимфоциты трансформируются в антителопродуцирующие плазматические клетки, Т-лимфоциты также превращаются в лимфобласты и активно пролиферируют.

Лимфоидная стволовая клетка – клетка, дифференцирующаяся в Т- и В-лимфоциты

Лимфома Беркитта – опухоль лимфоидной ткани человека, обусловленная вирусом Эпштейна – Барр.

Лимфоцит – клетка крови, из которой она рециркулирует в ткани и обратно через лимфу в поисках чужеродных веществ, по образному определению американцев, осуществляет «полицейский надзор»

Липополисахариды – комплексные соединения из полисахарида и липидов, входят в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий, являются эндотоксинами бактерий; полисахаридная часть обладает выраженными антигенными свойствами, липидный компонент отвечает за токсичность комплекса.

Макрофаг – большая тканевая клетка, удаляющая из организма поврежденные ткани, клетки, бактерии и другие материалы; захваченные и переработанные антигены макрофаг представляет Т- и В-лимфоцитам; из всех клеток, участвующих в иммунном ответе, макрофаги отличаются наиболее выраженной полифункциональностью.

Маркеры – характерный признак биомолекул, на основе маркеров построена идентификация клеток, например, маркерами Т-лимфоцитов являются рецепторы к эритроцитам барана и гемагглютинину, дифференцированный антиген CD4 – маркер Т-хелперов, CD8 – Т-супрессоров, CD19 и CD20 – маркеры В-лимфоцитов.

Миелоидная стволовая клетка (колониеобразующая единица гранулоцитов-эритроцитов–моноцитов-мекакариоцитов) – предшественник всех нелимфоидных линий: гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов, мегакариоцитов

Мимикрия антигенная – антигенное сходство между некоторыми возбудителями заболеваний и тканями человека. Например, пневмококк имеет антигенное сходство с тканью легких, бактерии кишечной группы – с тканями кишечника. Антигенная мимикрия позволяет патогенам определенное время размножаться в организме, так как антигенное сходство с тканями хозяина определяет слабый иммунный ответ или его отсутствие.

Моноцит – самая большая по размерам клетка крови, проникая в ткани, созревает в макрофаги.

Нейтрофил – большая часть лейкоцитов крови, его гранулы содержат большое количество бактерицидных веществ.

Неспецифические медиаторы – лимфокины, монокины, фактор некроза опухоли, фактор торможения миграции макрофагов, медиаторы ГНТ (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов), интерфероны, лизоцим, система комплемента.

Опсонизация – присоединившийся к частице фрагмент C3b облегчает ее захват фагоцитами, а присутствие антител усиливает прочность присоединения.

Ответ гуморальный – иммунная реакция на антиген, в результате которой в крови, лимфе, межтканевой жидкости, экссудатах, слюне появляются антитела.

Ответ иммунный – комплекс реакций иммунной системы, направленных на распознавание, разрушение, удаление антигенов из организма и формирование иммунологической памяти.

Ответ клеточный – иммунная реакция на антиген, ведущая к образованию эффекторных Т-лимфоцитов и эффекторов ГЗТ.

Паралич иммунный – состояние ареактивности к определенному антигену, создается иссуственно путем введения очень малых или очень больших доз антигена.

Плазматическая клетка – происходящая из В-лимфоцита антителопродуцирующая клетка, располагается в селезенке, лимфатических узлах и других лимфоидных образованиях. Для синтеза антител в В-лимфоците развиваются рибосомы и эндоплазматический ретикулум. Живет клетка только несколько дней, секретируя до 2000 молекул в сек.

Поликлональная активация – одновременная стимуляция большого количества лимфоцитов с образованием сразу многих клонов; вызывают растительные лактины, такие как конкавалин А, фитогемагглютинин, получившие название митогенов, так как первым проявлением активации является митоз

Полиморфноядерный лейкоцит – основная подвижная фагоцитарная клетка, от ее функции зависит уничтожение проникших в ткани бактерий

Полипотентная стволовая клетка – стволовая клетка костного мозга, существование которой доказано, но морфология ее недостаточно изучена

Представление – для реализации иммунного ответа макрофаг должен в особой форме представить антиген Т- и В-лимфоцитам; пример кооперации естественного и адаптивного механизмов защиты

Простагландины и лейкотриены – семейство ненасыщенных жирных кислот, ответственных за индукцию боли, лихорадки, хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, увеличение сосудистой проницаемости.

Ретикулярные клетки – основные поддерживающие или стромальные клетки лимфоидных органов, в основном связаны с ретикулиновыми волокнами.

Рецептор – биомолекулы, расположенные на поверхности клеток и способные взаимодействовать с различными веществами, взаимодействие рецепторов иммунокомпетентных клеток с антигеном обозначает начальный этап иммунного ответа.

С-реактивный белок – продуцируемый печенью глобулин, появляется вскоре после травмы или инфицирования, активирует комплемент, стимулирует фагоцитоз, выполняет сходные с антителами функции при некоторых бактериальных инфекциях. Входит в состав группы белков острой фазы воспаления.

CD4 – корецептор, взаимодействующий с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II; экспрессирован на Т-хелперах, взаимодействует с В-лимфоцитами и макрофагами

CD8 – молекула на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов; распознает молекулу главного комплекса гистосовместимости класса I, что необходимо для уничтожения цитотоксическим Т-лимфоцитом инфицированных вирусом клеток.

Специфические медиаторы – антитела, антигенсвязывающие рецепторы лимфоцитов (мембранные рецепторы), антигенспецифические медиаторы, продуцируемые Т-лимфоцитами (усиливающие и супрессорные факторы).

Тимус – цетральный орган иммунной системы, в нем идет уничтожение лимфоцитов с активностью против собственных клеток (95% всех поступающих лимфоцитов) и лишь 5% поступают обратно в кровь в виде Т-лимфоцитов; в вилочковой железе синтезируются гормон тимозин, а так-

же фактор со свойствами холинэстеразы, тимопоэтин-2, убиктивин, лимфоцитоз-стимулирующий фактор и др.

Т-лимфоциты – популяция лимфоцитов крови, делятся на несколько субпопуляций; при взаимодействии с В-лимфоцитами уничтожают зараженные вирусом клетки, активируют макрофаги и выполняют ряд других функций.

Т-супрессоры – субпопуляция Т-лимфоцитов рецептором CD8, осуществляют регуляцию ГЗТ, пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и В-клеток. Являются ли Т-супрессоры самостоятельной субпопуляцией Т-клеток — не решено, многие в этом сомневаются.

Тучная клетка – большая тканевая клетка, сходная с базофилом по морфологии и функции; ее гранулы содержат гистамин и вазоактивные амины; при повреждении тканей быстро инициирует воспалительный процесс; под влиянием антител выделяет эти медиаторы воспалительных процессов, повышающих проницаемость сосудов, чем обеспечивается проникновение комплемента и иммунокомпетентных клеток из кровотока в ткани.

Участок вариабельный (V) – антигенсвязывающий участок антител — терминальный отрезок Н- и L-цепей, последовательность и петлеобразование аминокислот в Fab-фрагменте образует полость, которая способна распознать и специфически соединиться с антигеном.

Участок комплементсвязывающий – в Fc-фрагменте антитела расположен участок, к которому присоединяется комплемент.

Фабрициева сумка (бурса) – центральный для В-системы орган иммунной системы у птиц, где идет дифференцировка В-лимфоцитов, у млекопитающих аналог не найден.

Фибробласт – тканевая клетка, мигрирующая в фибриновый сгусток и выделяющая коллаген, полимер, придающий заживающей ране эластичность и прочность.

Хемотаксис – направленное движение фагоцитов к очагу воспаления.

Центр активный – участок антитела, сформированный петлями вариабельных доменов Н- и L-цепей иммуноглобулина, выполняет антигенсвязывающую функцию.

Цепь легкая (L-цепь) – часть антитела белковой природы, включает два домена – вариабельный (V) и константный (С), вариабельный имеет три гипервариабельные зоны, обеспечивающие контакт с антигеном.

Цепь тяжелая (Н-цепь) – длинная гликопротеиновая цепь молекулы иммуноглобулина.

Цитокины – обширное семейство биологически активных пептидов, оказывающих гормоноподобное действие и обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем. В зависимости от клеток, их синтезирующих, цитокины подразделяются на интерлейкины, монокины и лимокины.

Цитолиз иммунный – разрушение эритроцитов, ядросодержащих клеток, микроорганизмов, осуществляемое комплексом антиген-антитело-комплемент или только комплементом (альтернативный путь), лимфотоксином, клетками-киллерами, макрофагами и эозинофилами.

Цитотоксические Т-лимфоциты – главные клетки противовирусного иммунитета, уничтожая инфицированную вирусом клетку-мишень, предотвращают репликацию вируса; они также обеспечивают отторжение чужеродного трансплантата; функцию осуществляют в комплексе с антигенами МНС.

Чужеродность – генетическое различие между веществами.

Экзотоксины – внеклеточные пептиды и белки, продуцируемые во внешнюю среду некоторыми живыми бактериями, для которых являются главными факторами патогенности (возбудители ботулизма, дифтерии, столбняка).

Эндотоксины – комплекс белков и липополисахаридов, входящий в состав клеточной стенки главным образом грамотрицательных бактерий; белковый комплекс эндотоксина определяет иммуногенность, полисахаридный – антигенную специфичность, липидный – токсичность.

Эозинофилы – незначительная часть лейкоцитов крови, клетки с крупными гранулами, в которых содержится значительное количество катионных белков, очевидно необходимых для уничтожения паразитов, включая гельминтов.

Список литературы

Белозеров Е. С. и соавт. Иммунодефицитные состояния //Алма-Ата. — 1991. — 118 с.

Белозеров Е. С., Машкевич В. С., Шортанбаев А. А. Клиническая иммунология и аллергология. Изд-во «Кайнар». — Алматы. — 1992. — 406 с.

Белозеров Е. С., Клебанов Я. А., Сапарбеков М. К. СПИД. — Изд-во «Анатили». Алматы. — 1995. — 191 с.

Белозеров Е. С., Шаймарданов Н. К., Змушко Е. И. Иммунодефициты и донозологические формы иммуносупрессии. Изд-во «Полиграфия». — Семипалатинск. — 1998. — 272 с.

Белозеров Е. С., Змушко Е. И., Карабеков А. Ж., Исинова Г. Н. Первичные и вторичные иммунодефициты. Изд-во «Алатау», Алматы. — 1999. — 152 с.

Бейсембаев Е. А. Иммунореабилитация больных острыми и хроническими инфекциями. Изд-во «Галым», Алматы. — 1997. — 183 с.

Бондаренко А. Л. HLA и болезни. — Киров. — 1999. — 193 с.

Власов Н. Н. и соавт. ВИЧ-инфекция. Основы комбинированной противоретровирусной терапии. СПб,1998. — 40 с.

Змушко Е. И., Белозеров Е. С. ВИЧ-инфекция. Изд-во «Питер», СПб. — 2000. — 318 с.

Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза /Под ред. Исакова В. А., Аспеля Ю. В. — Новгород — Санкт-Петербург. — 1999. — 152 с.

Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врачей. Изд-во «Гиппократ». СПб. — 1998. — 156 с.

Клиническая иммунология (под ред. Е. И. Соколова). М.: Медицина. — 1998. — 269 с.

Клиническая иммунология /Под ред. Караулова А. В. Изд-во «Медицинское информационное агентство». М. — 1999. — 603 с.

Исаков В. А. и соавт. Циклоферон: применение в терапии урогенитального хламидиоза и герпетической инфекции. СПб. — 1997. — 40 с.

Квинн Т. С. Глобальное бремя ВИЧ-пандемии //СПИД инфосвязь — М. — 1997. — 15 с.

Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Иванов К. С. К вопросу о врачебной экспертизе ВИЧ-инфицированных // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. — СПб.— 1997.—С. 95–96.

Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавдовская М. В., Подольский В. М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. М. — 1996. — 624 с.

Лысенко А. Я., Лавдовская М. В. СПИД - ассоциируемые инфекции и инвазии. М. — 1992. — 327 с.

Митин Ю. А. Иммунологические аспекты патогенеза и диагностики ВИЧ-инфекции. Дис. докт... . — СПб. — 1997.

Петров Р. В. Иммунология. М.: Медицина. — 1987. — 415 с.

Покровский В. В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. М.: Медицина. — 1996. — 246 с.

Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. М.: Изд-во «ГЭОТАР Медицина-2». — 2000. — 496 с.

Покровский В. И. и соавт. СПИД — глобальная проблема века. О перспективах научных исследований по проблеме «СПИД». //Вест. Рос. АМН,1992, № 9–10. — С. 3–8.

Потекаев Н. С. Поражение кожи при инфекции ВИЧ// Вестн. дерматологии и венерологии. — 1991. — № 7. — С. 59–66.

Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. Изд-во «ССЗ». СПб. — 2000. — 362 с.

Рахманова А. Г., Исаков В. А., Чайка Н. А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД. – Л. : НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. — 1990. — 64 с.

Рахманова А. Г., Чайка Н. А., Бейер Т. В. Пневмоцистоз и СПИД. — Л.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, — 1991. — 64 с.

Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Герпесвирусные и ВИЧ-инфекции. СПб, 1995.— 51 с.

Рахманова А. Г. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции. Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных. СПб. 1996. — 36 с.

Смольская Т. Т., Лещинская Н. П., Шилова Э. А. Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции. — СПб.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1992. — 80 с.

Смольская Т. Т., Коровина Г. И, Закревская А. В. Методы выделения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)// Экспресс-информация. СПИД. — 1993. — Вып. 1-3. — 18 с.

Учайкин В. Ф. СПИД у детей. // Педиатрия, 1989, № 8.— С. 71–79.

Хаитов Р. М. Игнатьева Г. А. СПИД: AIDS. — М.: Нар. акад. культуры и общечеловеческих ценностей, 1992. — 351 с.

Шабашова Н. В. Лекции по клинической иммунологии. СПб. — 1998. — 113 с.

Шувалова Е. П. Инфекционные болезни. —1999. — М.: Медицина. — 655 с.

Aboulafia D. M., Mitsuasu R. T. Lumphomas and Other Cancers Associated With Aquired Immunodeficiency Syndrom. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia-New York. 1997. Vol. 746. P. 319–331.

Benevedes J. M., Abrams I. D. Approach to the Individual Potentially Infrcted with the Human Immunodeficiency Virus. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelhpia–New York. 1997. Vol. 746. P. 197–203.

Burke D. S., McCutchan F. E. Global Distribution of Human Immunodeficiency Virus–1 Clades. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention) Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 119–127.

Chu S. Y., Curran J. W. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 137–147.

Decker C. F., Masur H. Pneumocysticus and Other Protozoa. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia – New York. 1997. Vol. 746. P. 215–231.

Doll L. S., DillonB. A. Counseling Persons Seropositive for Human Immunodeficiency Virus Infection and Their Families. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 533–541.

Doweiko J. P., Groopman J. E. Hematologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 429–443.

Driessche T. V.,Chuah K. L.,Morgan R. A. Gene Therapy. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 519–533.

Folks T. M., Clyde E. Hart // The Life Cycle of Human Immunodeficiency Virus Type I. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention) Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 29–45.

Greenspan J. S., Greenspan D. Oral Disease in Human Immunodificiency Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 355–365.

Haynes B. F. Immune Responses to Human Immunodeficiency Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention) Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 89–103.

Hirch M. S. et. al. Antiretroviral Therapy. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 495–509.

Holmberg S. D. Risk Factors for Sexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 569–577.

Holtgrave S. R. Effectiveness of Behavioral Interventions to Prevent Sexual Transmission of Human Immunodeficiency

Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 577–583.

Jonathan S. Allan. Human Immunodeficiency Virus–Related Infections in Animal Model Systems. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention), Philadelphia–New York. Vol. 746. P. 15–29.

Kanki P. Epidemiology and Natural History of Human Immunodeficiency Virus Type 2. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 127–137.

Kiviat N. B. Human Papillomavirus and Hepatitis Viral Infections//AIDS(Etiology, Diagnosis,Treatment and Prevention). Philadelphia–NewYork. 1997. Vol. 746. P. 281–295.

Kopp J. B., Balow J. E. Renal Complications. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 423–429.

Kotler D. P. Gastrointestinal Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York 1997. Vol. 746. P. 365–393.

Levine S. J., Shelhamer J. Noninfectious Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Preventions). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 423–429.

Luzuriaga K.,Sullivan J. L. Transmission of the Human Immunodeficiency Virus From Mother to the Fetus and Infant. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention) Philadelphia–New York, 1997. Vol. 746. P. 167–177.

Mertens T., Piot P. Global Aspects of Human Immunodeficiency Virus Epidemiology: General Considerations. //AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York . 1997. Vol. 746. P. 103–119.

Metcalf J. A. et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome: Serologic and Virologic Tests. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatments and Prevention) Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 177–197.

Mueller B. U., Pizzo P. A. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infections. //AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 443–467.

Pantaleo G. et al. Immunopatogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention) Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 75–89.

Pavlakis G. N. The Molecular Biology of Human Immunodeficiency Virus Type I (regulatory genes of HIV) // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention) Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 45–75.

Polis M. A., Kovacs J. A. Fungal Infections in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 231–245.

Price R. W., Brew J. B. Central and Peri phecal Nervous System Complications. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 331–355.

Rigsby M. O., Friedland G. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). 1997. Philadelphia–New York. Vol. 746. P. 245–259.

Saag S. M. Clinical Spectrum of Human Immunodeficiency Virus Diseases. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 203–215.

Safai B. Kaposi's Sarcoma and Acquired Immunodeficiency Syndrome. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 295–319.

Safai B. Dermatologic Complications of HIV Infection// AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 393–405.

Schacker T., Corey L. Herpesvirus Infections in Immunodeficiency Virus–Infected Persons. // AIDS (Etiology,

Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 267–281.

Schnittman S. M., Pettinelli C. B. Strategies and Progress in the Development of Antiretroviral Agents. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 467–479.

Sneller M. C., Lane C. H. Immunologic Approaches to the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. //AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 509–519.

Vincent N. DeVitta et all. // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York,1997. P. 748.

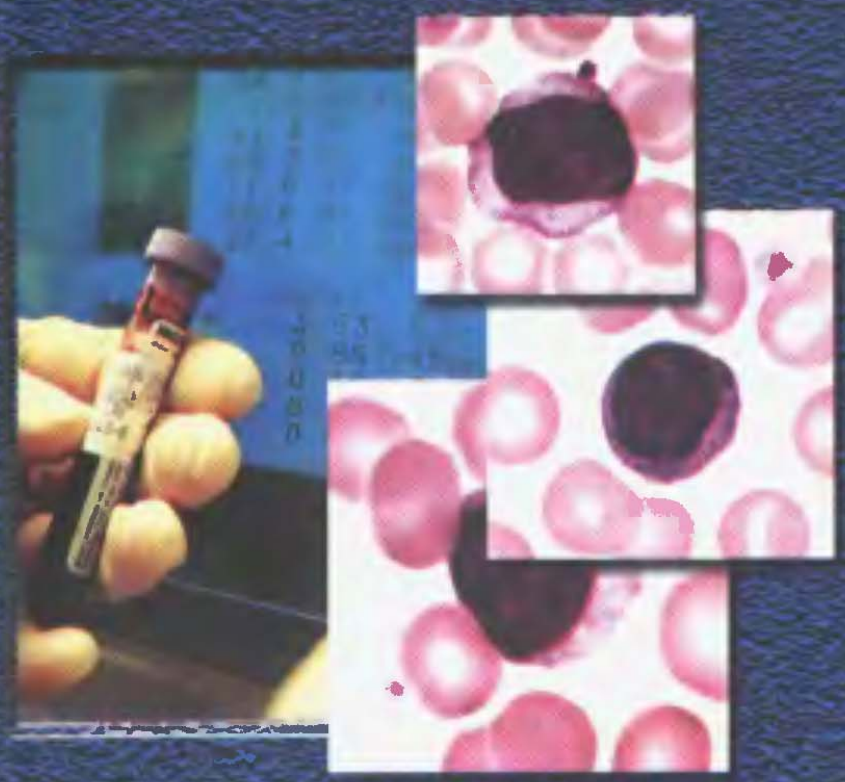
Vlahav D. Мировой обзор эпидемиологии ВИЧ-инфекции. Тез. докл. «Предупреждение ВИЧ и других инфекционных заболеваний среди наркоманов» СПб. 1997. — С.5.

Zurlo J. J., Lane H. C. Other Bacterial Infections.// AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia–New York. 1997. Vol. 746. P. 259–267.

современная медицина

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Е. И. Змушко
Е. С. Белозеров
Ю. А. Митин



ПИТЕР