

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

**Учебно-методическое пособие
Издание 2-е**

ТОМСК - 2008

УДК 616 -092: 612.017.1
ББК 52.5

Авторы:

Климов В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ)

Кологривова Е.Н., д.м.н., профессор, кафедра иммунологии и аллергологии СибГМУ

Черевко Н.А., к.м.н., доцент, кафедра иммунологии и аллергологии СибГМУ

Денисов А.А., к.м.н., доцент, кафедра иммунологии и аллергологии СибГМУ

Клиническая иммунология и аллергология: Учебно-методическое пособие / Под редакцией В.В.Климова, Томск, 2008 г., 173 с.

В пособии обобщены современные сведения об этиологии, иммунопатогенезе и клинических проявлениях основных форм иммунопатологических состояний. Освещены подходы к диагностике и терапии иммунных расстройств. Представлены перспективные направления в клинической иммунологии и аллергологии.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов врачебных и медико-биологических факультетов и врачей различных клинических специальностей.

Рецензенты:

Ковальчук Л.В. , д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии РГМУ, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН

Козлов В.А., академик РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии НГМА, директор ГУНИИ клинической иммунологии СО РАМН.

Утверждено и рекомендовано к печати УМО МЗ РФ (2005)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АД – атопический дерматит
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АТ - антитело
АСИТ – антигенспецифическая терапия
АФК – активные формы кислорода
АФП - α -фетопротеин
БА – бронхиальная астма
БЭР – эритроциты барана
ВИД – вторичный иммунодефицит
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГКС - глюкокортикостероиды
ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИДС – иммунодефицитное состояние
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН - интерферон
КонА – конканавалин А
ЛАФШ – лекарственный анафилактический шок
ЛВС – лекарственный волчаночно-подобный синдром
ЛТ - лейкотриен
МАТ – моноклональные антитела
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НСТ – нитросиний тетразолий
ОАК – общий анализ крови
ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность
ОМ – опухолевые маркеры
ОТАР – острая токсико-аллергическая реакция
ПГ - простагландин
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭГ - полиэтиленгликоль
РА – ревматоидный артрит
РАСТ – радиоаллергосорбентный тест
РБТЛ – реакция бластной трансформации лимфоцитов
РИД – радиальная иммунодиффузия
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов

РЭА – раковоэмбриональный антиген
СБО – синдром бронхообструкции
СКВ – системная красная волчанка
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ – С-реактивный белок
СХУ – синдром хронической усталости
ТТГ – тиреотропный гормон
Тх1 – Т-хелперы типа 1
Тх2 – Т-хелперы типа 2
ФВД – функции внешнего дыхания
ФГА - фитогемагглютинин
ХГ – хорионический гонадотропин
ЦОГ - циклоксигеназа
УФО – ультрафиолетовое облучение

AU – аллергенные единицы
BU – биологические единицы
BCR – В-клеточный рецептор
CD – дифференцировочный антиген
C1-C9 – компоненты системы комплемента
CMV - цитомегаловирус
IFN - интерфероны
IL - интерлейкины
HLA - лейкоцитарные антигены человека
HHV – человеческие герпесвирусы
HSV – вирус простого герпеса
HZ – герпес-зостер
MHC – главный комплекс гистосовместимости
NK – естественные киллеры
PAF – фактор активации тромбоцитов
TCR – Т-клеточный рецептор
TLR – toll-подобные рецепторы
TNF - фактор некроза опухолей
VEB – вирус Эпштейна-Барр

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (В.В.Климов)	9
1.1.	Основные понятия	9
1.2.	Клетки иммунной системы	11
1.3.	Молекулы иммунной системы	13
1.4.	Антигенспецифические иммунные ответы	16
1.4.1.	Стадии иммунного ответа	16
1.4.2.	Эффекторные реакции	21
1.4.3.	Регуляция иммунных процессов	23
2.	ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА (В.В.Климов, Е.Н.Кологривова)	24
2.1.	Уровни иммунного статуса	25
2.2.	Методы оценки параметров иммунной системы	26
2.3.	Клиническая оценка иммунограммы	29
2.4.	Требования к взятию крови для иммунологических исследований	30
2.5.	Изменения иммунного статуса при инфекционно-воспалительных процессах	31
3.	ОНТОГЕНЕЗ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (Н.А.Черевко, Е.Н.Кологривова)	33
3.1.	Основные этапы развития иммунной системы плода	33
3.2.	Критические периоды функционирования иммунной системы на постнатальном этапе развития	34
4.	ИММУНОДЕФИЦИТЫ	37
4.1.	ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ (В.В.Климов, А.А.Денисов)	38
4.1.1.	Рабочая классификация первичных иммунодефицитов	39
4.1.2.	Клиническая характеристика вариантов первичных иммунодефицитных состояний	40
4.1.3.	Подходы к терапии первичных иммунодефицитных состояний	45
4.2.	ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ (Н.А.Черевко)	47
4.2.1.	Этиология вторичных иммунодефицитов	47
4.2.2.	Классификация вторичных иммунодефицитов	47
4.2.3.	Диагностика вторичных иммунодефицитов	49
4.2.4.	Основные алгоритмы нарушений в иммунной системе при вторичных иммунодефицитах	50

4.2.5.	Принципы реабилитации вторичных иммунодефицитов	60
5.	ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ (В.В.Климов, Н.А.Черевко)	62
5.1.	Классификация иммуностропных препаратов	62
5.2.	Основные группы иммуностропных препаратов, нашедших применение в клинической практике	63
5.2.1.	Препараты преимущественного действия на Т-систему иммунитета	63
5.2.2.	Препараты, преимущественно воздействующие на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов	66
5.2.3.	Препараты из иммунокомпетентных клеток – иммуноцитомедины	68
5.2.4.	Препараты, преимущественно воздействующие на показатели врожденного иммунитета	69
5.2.5.	Препараты, оказывающие воздействие на цитотоксическую активность и интерферонопродукцию	70
5.2.6.	Препараты растительного происхождения, оказывающие влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов и продукцию интерферонов	73
5.2.7.	Препараты, преимущественно воздействующие на межклеточную кооперацию	73
5.3.	Основы заместительной иммуноотерапии	75
5.4.	Экстракорпоральные методы иммунокоррекции	76
5.5.	Иммунодепрессанты	77
5.6.	Общие рекомендации при назначении иммуностропных препаратов	79
6.	АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (В.В. Климов, Е.Н. Кологривова)	81
6.1.	Эпидемиология аллергических заболеваний	81
6.2.	Патогенез аллергических заболеваний	81
6.3.	Систематизация экзогенных аллергенов	84
6.4.	Этапы приготовления препаратов аллергенов	87
6.5.	Стандартизация аллергенов	87
6.6.	Лечебные и диагностические аллергены	89
6.7.	Подходы к диагностике аллергических заболеваний	89
7.	АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ (Н.А.Черевко)	93
7.1.	Классификация ринитов	93
7.2.	Эпидемиология и распространенность аллергического ринита	94
7.3.	Симптоматика аллергического ринита	94
7.4.	Патогенез аллергического ринита	95
7.5.	Диагностика аллергического ринита	95

7.6.	Лечение аллергического ринита	97
7.6.1.	Элиминационная терапия	97
7.6.2.	Аллергенспецифическая иммунотерапия	98
7.6.3.	Принципы медикаментозной терапии	100
7.6.4.	Ступенчатая схема лечения круглогодичного ринита	104
7.6.5.	Профилактика аллергического ринита	104
8.	ПОЛЛИНОЗЫ (Н.А.Черевко)	106
8.1.	Этиопатогенез поллинозов	107
8.2.	Клинические проявления поллинозов	108
8.3.	Критерии диагностики поллинозов	109
8.4.	Лечение поллинозов	110
9.	БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (Н.А.Черевко)	112
9.1.	Классификация бронхиальной астмы	112
9.2.	Иммунопатогенез бронхиальной астмы	113
9.3.	Диагностика бронхиальной астмы	114
9.4.	Лечение бронхиальной астмы	114
10.	СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ (Н.А.Черевко)	118
10.1.	Аллергический бронхолегочный аспергиллез	118
10.2.	Экзогенный аллергический альвеолит	119
11.	ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (В.В.Климов, А.А.Денисов)	123
11.1.	Классификация и характеристика пищевых аллергенов	124
11.2.	Продукты питания, вызывающие аллергию	124
11.3.	Клинические проявления пищевой аллергии	126
11.4.	Псевдоаллергические реакции	127
11.5.	Лечение пищевой аллергии	131
11.6.	Атопический дерматит	132
11.6.1	Классификация атопического дерматита	133
.		
11.6.2	Принципы терапии атопического дерматита	134
.		
12.	ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ (Н.А.Черевко)	138
12.1.	Современная классификация осложнений медикаментозного лечения	138
12.2.	Этиология лекарственной аллергии	140
12.3.	Механизмы развития лекарственной аллергии	140
12.4.	Классификация проявлений лекарственной аллергии	142
12.5.	Острая токсико-аллергическая реакция на медикаменты	144
12.6.	Перекрестные реакции на лекарства и медикаменты	146
12.7.	Диагностика лекарственных аллергий	148

12.8.	Лечение лекарственной аллергии	151
12.9.	Лекарственный анафилактический шок	152
12.10.	Профилактика лекарственной аллергии	154
13.	АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (В.В.Климов, Н.А.Черевко, Е.Н.Кологривова)	155
13.1.	Систематизация аутоиммунных заболеваний	155
13.2.	Имунопатогенез аутоиммунных заболеваний	156
13.3.	Иммунодиагностика аутоиммунных заболеваний	157
13.4.	Основные принципы терапии аутоиммунных заболеваний	158
13.5.	Аутоиммунный тиреоидит	159
13.6.	Ревматоидный артрит	160
13.6.1	Диагностические критерии ревматоидного артрита	162
13.6.2	Лечение ревматоидного артрита	162
13.7	Рассеянный склероз (В.М.Алифирова, А.В.Климова)	
14.	КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА (Е.Н. Кологривова)	166
14.1.	Иммунная система и опухолевый рост	166
14.2.	Механизмы онкогенеза	166
14.3.	Свойства опухолевых клеток	167
14.4.	Механизмы противоопухолевого иммунитета	169
14.5.	Механизмы ускользания опухолей из-под контроля иммунной системы	169
14.6.	Изменения в иммунной системе опухоленосителей на разных стадиях опухолевого роста	170
14.7.	Иммунодиагностика опухолей	171
14.8.	Современные подходы к иммунотерапии опухолей	173
	ЛИТЕРАТУРА	176

1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1. 1. Основные понятия

ИММУНИТЕТ (IMMUNITY) - это общебиологический феномен, суть которого заключается в долговременном самоподдержании внутри отдельного организма баланса между генетически "своим" и "несвоим" в условиях чужеродного окружения. ИММУННАЯ СИСТЕМА (IMMUNE SYSTEM) специализируется в реализации механизмов данного феномена. Чтобы понять основы науки ИММУНОЛОГИИ (IMMUNOLOGY), необходимо изучить защитные механизмы, направленные на устранение "несвоего", и регуляторные процессы, которые формируют внутренний гомеостаз "своего" в организме. Иммуниет может быть врождённым и адаптивным (приобретённым, специфическим). Отказ одного или нескольких компонентов иммунной системы может приводить к развитию иммунодефицитов и утрате способности к защите от инфекции. Расстройства регуляции в функционировании данной системы способствуют развитию аутоиммунных болезней, аллергий и росту опухолей. Важность самого существования иммунной системы иллюстрируется появлением в последние 20 лет новой болезни - СПИД (синдрома приобретённого иммунодефицита), при которой наблюдаются все возможные варианты нарушений со стороны иммунной системы.

АНТИГЕН (ANTIGEN) является макромолекулой, содержащей чужеродную или собственную информацию, которая представляет собой основу для запуска специфического иммунного ответа; с другой стороны, следует иметь в виду, что любой антиген часто служит для исследователей иммунобиологическим маркером. Общее число различных антигенов оценивается в число 10^{18} . Молекула полного антигена состоит из информационной части (низкомолекулярные антигенные детерминанты, эпитопы, гаптены) и несущей части (макромолекулярный белок). Изолированная информационная часть сама по себе не является иммуногенной, т.е. не способна индуцировать иммунный ответ.

МИКРОБНЫЕ ПАТТЕРНЫ (PATHOGEN ASSOCIATED PATTERNS) – молекулы, входящие в состав микробов, которые способны инициировать реакции естественного иммунитета и своеобразные иммунные ответы. К микробным паттернам относятся липополисахариды (эндотоксины), флагеллин, пептидогликаны, вирусная РНК, микробная ДНК с CpG-мотивами.

АНТИТЕЛО (ANTIBODY) или ИММУНОГЛОБУЛИН (IMMUNOGLOBULIN) - это один из типов молекул иммунной системы. Антитела и антигенраспознающие рецепторы могут связывать соответствующие антигены.

ЛИМФОЦИТЫ (LYMPHOCYTES) являются главными клетками иммунной системы. По-существу, иммунная система - это иерархическая совокупность лимфоидных клеток (10^{13}). Существуют **Т-, В- и НК-лимфоциты**. Т-клетки дифференцируются в тимусе и играют ключевую роль во всех направлениях специфического иммунного ответа. В-лимфоциты дифференцируются в костном мозге, являются предшественниками плазмоцитов - антителопродуцентов. НК-клетки (естественные киллеры) участвуют в неспецифической цитотоксичности по отношению к внутриклеточно расположенным патогенам. Остальные клетки (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и др.) также участвуют во многих иммунных процессах, но их участие скорее опосредованное, т.е. они привлекаются лимфоцитами для реализации функций иммунной (лимфоидной) системы..

Стратегической функцией иммунной системы является реализация генетической программы индивидуального развития организма от рождения до смерти в условиях чужеродного окружения. *Тактические функции:*

1. Защита от "несвоего" (инфекции, трансплантата).
2. Элиминация модифицированного "своего" (опухолей, повреждённых, стареющих клеток).
3. Регуляция роста и развития клеток и тканей.

Главными партнёрами иммунной системы являются *центральная нервная система, эндокринная система и печень*, которые наиболее важны для обеспечения регуляции гомеостаза.

Функциональная организация иммунной системы может быть рассмотрена на *органным, клеточном и молекулярном уровнях*. Существует два типа органов иммунной системы, центральные (или первичные) и периферические (или вторичные). **КОСТНЫЙ МОЗГ** (bone marrow) - центральный орган, в котором рождаются все клетки иммунной системы и созревают В-лимфоциты (В-лимфопоэз или В-коммитмент). **ТИМУС** (thymus) - центральный орган, в котором дифференцируются Т-лимфоциты (Т-лимфопоэз или Т-коммитмент) и который также является общекоординирующим для всей иммунной системы.

В периферических органах происходит встреча лимфоцитов с антигенами и их специфическая антигензависимая дифференцировка. Этот процесс называется **антигенспецифическим иммунным ответом** (antigen-specific immune response), сутью которого является создание целой "армии" специфически реагирующих лимфоцитов и специфических антител, которые осуществляют эффекторные реакции по уничтожению данного конкретного антигена. Существуют Т-клеточный и В-клеточный (гуморальный) пути иммунного ответа.

К периферическим органам относятся:

- Лимфатические узлы, лимфатические протоки и селезёнка;
- Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, mucosae (Mucous-Associated Lymphoid Tissue - MALT), которая расположена на

пяти уровнях. Первые два уровня - евстахиева труба (Tube-Associated Lymphoid Tissue - TALT) и носоглотка (Nasal-Associated Lymphoid Tissue - NALT) - представлены различными миндалинами; следующий уровень - бронхи (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue - BALT) и грудные железы (у женщин); четвёртый уровень - верхние отделы желудочно-кишечного тракта (Gut-Associated Lymphoid Tissue - GALT) - содержат лимфоидную ткань желудка и пейеровы бляшки тонкого кишечника, пятый уровень - это нижние отделы желудочно-кишечного тракта и мочеполовая система - аппендикс, солитарные фолликулы толстого кишечника и лимфоидная ткань мочеполовой системы;

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (Skin-Associated Lymphoid Tissue - SALT).

Большой вклад в развитие иммунологии от Edward Jenner до наших дней внесли такие учёные как L.Pasteur, И.И.Мечников, Р.Ehrlich, Н.Ф.Гамалея, F.McFarlane Burnet, N.K.Jerne, Р.В.Петров, Н.В.Васильев, S.Tonegawa и другие.

1.2. Клетки иммунной системы

Все клетки, относящиеся к иммунной системе и привлекаемые ею для обеспечения эффекторных реакций, в функциональном отношении можно разделить на четыре группы:

1. АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ (ANTIGEN-PRESENTING CELLS):

макрофаги, дендритные клетки типов 1 и 2, В-лимфоциты;

2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ (REGULATORY CELLS):

Т-хелперы типов 1 и 2, естественные регуляторные Т-клетки (Treg), индуцированные регуляторные Т-клетки (iTreg), Т-хелперы типа 3, Т-регуляторы типа 1;

3. ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ (EFFECTOR CELLS):

плазматические клетки (дифференцирующиеся из В-лимфоцитов);
цитотоксические Т-клетки с фенотипом CD8+ (или Т-киллеры);
эффекторные Т-клетки воспаления с фенотипом CD4+ (или Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа);
нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, натуральные киллерные клетки (NK-клетки), макрофаги.

4. КЛЕТКИ ПАМЯТИ (MEMORY CELLS):

Т-клетки памяти с фенотипом CD8+; Т-клетки памяти с фенотипом CD4+;

долгоживущие плазматические клетки; В-клетки памяти.

Номенклатура CD ("Cluster of Differentiation"), основана на *моноклональной технологии*, которая была разработана Нобелевскими лауреатами (1984) G.J.F. Kohler (Швейцария) и С.Milstein (Аргентина/Великобритания), позволяет идентифицировать клетки относительно их происхождения, стадии дифференцировки, функционального состояния и т.д. (см. табл. 1.1). Данная технология, без сомнения, оказалась революционной в иммунологических и смежных областях исследований.

Таблица 1.1

ГЛАВНЫЕ ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЕ CD-МАРКЁРЫ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

<i>Обозначение кластера</i>	<i>Клетки</i>
CD10, CD34	Лимфоидная стволовая клетка
CD3	Т-лимфоцит
CD4	Т-лимфоцит-хелпер/Т-индуктор
CD8	Цитотоксический Т-лимфоцит
CD19, CD72, CD79a/b и др.	В-лимфоцит
CD16/CD56	Натуральный киллер (NK-клетка)
CD14/CD64	Моноцит/макрофаг

Лимфоциты как главные клетки иммунной системы имеют отличительные особенности:

1. Постоянная "патрульная" *рециркуляция* по кровотоку, лимфотоку, межтканевым пространствам и секретам.
2. Способность *распознавать*, т.е. взаимодействовать со "своим" и "несвоим" по принципу "лиганд - рецептор".
3. *Клональная организация* (McF. Burnet) и способность формировать сетевые элементы (N.K. Jerne).
4. Способность к непрерывным *реаранжировкам в своём геноме* в любом возрасте в связи с потребностями формирования специфического ответа на патоген.
5. Умение *запоминать* о факте встречи с каким-либо антигеном и обеспечивать в будущем экспрессный высокоэффективный ответ на него.

КЛОН (a clone) - это группа лимфоцитов, *коммитированная* к определённому антигену. До встречи с этим антигеном каждый лимфоцит клона называют *наивным*. По-видимому, в человеческом организме изначально существуют десятки миллионов клонов Т- и В-лимфоцитов. После встречи с

соответствующим антигеном и в результате иммунного ответа коммитированный лимфоцит становится *праймированным*.

1.3. Молекулы иммунной системы

Для осуществления необходимых функций клетки иммунной системы имеют сложную молекулярную организацию своих рецепторов и способны к выработке целого ряда молекул.

1. АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ, АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЕ И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ. Набор этих молекул уникален для каждого организма, для каждого лимфоцитраного клона и для каждого специфического иммунного ответа. К ним относятся:

- антигенраспознающие иммуноглобулиновые рецепторы В-клеток (B cellular receptors - BCR);
- свободные иммуноглобулины: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD;
- трансфер-факторы (свободные фрагменты TCR);
- антигенраспознающие рецепторы Т-клеток (T cellular receptors - TCR);
- антигенпредставляющие молекулы: лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости (Human leukocyte antigens - HLA I и II) и молекулы CD1 (a, b, c, d, e).

2. МОЛЕКУЛЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТТЕРНЫ, связывают микробные паттерны. К ним относятся фагоцитарные рецепторы, некоторые свободные молекулы и toll-подобные рецепторы (TLR). Эта группа молекул важна для реакций естественного иммунитета.

3. АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ опосредуют взаимодействия между клетками и лигандами при непосредственном контакте:

- суперсемейство иммуноглобулинподобных молекул;
- интегрины;
- селектины;
- муцины (муциноподобные васкулярные адрессины);
- суперсемейство рецепторов к факторам некроза опухоли и фактору роста нервов - TNF/NGF (или молекулы, опосредующие апоптоз);
- линк-семейство (компоненты экстрацеллюлярного матрикса).

4. ИММУНОЦИТОКИНЫ являются гормонами иммунной системы, действующими чаще с паракринным и аутокринным, реже - с эндокринным эффектами:

- интерлейкины (Interleukins - ILs);
- колониестимулирующие факторы (Colony-stimulating factors - CSFs);

- интерфероны (Interferons - IFNs);
- факторы некроза опухоли (Tumour-necrosis factors - TNFs);
- хемокины (Chemokines) и др.

5. СБОРНАЯ ГРУППА РАЗЛИЧНЫХ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ включает белки комплемента, "острой фазы", простаноиды и лейкотриены, протеолитические ферменты и др.



Иммуноглобулины М, G, А, Е и D являются эффекторными молекулами гуморального иммунного ответа. Молекула иммуноглобулина является гликопротеином; белковые цепи включают сотни аминокислотных последовательностей; углеводный компонент составляет 2-12 %. Молекула IgG (см. Рис. 1) состоит из двух идентичных лёгких (*light* - L) и двух идентичных тяжёлых (*heavy* -

H) *цепей (chains)*. Лёгкие цепи бывают двух типов: (легкие- λ и χ , тяжёлые - α , γ , δ , ϵ , μ) Лёгкие и тяжёлые цепи содержат повторяющиеся гомологичные последовательности и образуют своеобразные клубки (домены). Существуют *константные (constant) (CL, CH1, CH2 и CH3)* и *вариабельные (variable) домены (VL и VH)*. Гипервариабельные области вариабельных доменов формируют антигенсвязывающие сайты или активные центры. Молекула иммуноглобулина может быть также разделена на *Fc-фрагмент (a fragment crystalline)*, который ответственен за неспецифическую эффекторную активность, и 2 *Fab-фрагмента (fragment antigen-binding)*, которые содержат антигенсвязывающие сайты. Химическая природа антител была подробно изучена Нобелевскими лауреатами (1972) G.M.Edelman (США) и R.R.Porter (Великобритания).

Каждый В-лимфоцит экспрессирует **В-клеточный антигенраспознающий рецептор** (an antigen-recognizing receptor - BCR), который состоит из мономерных иммуноглобулинов IgM и IgD, имеет клональную гетерогенность и ассоциирован с молекулами CD79a и CD79b, необходимыми для проведения сигнала внутрь клетки. Наряду с этими молекулами, имеется также корецепторный комплекс (CD19, CD21(CR2), CD81), предназначенный для распознавания HLA II.

Каждый Т-лимфоцит экспрессирует **Т-клеточный антигенраспознающий рецептор** (an antigen-recognizing receptor - $\alpha\beta$ TCR), который состоит из двух цепей, α и β , и имеет один из корецепторов - CD4 (у Т-хелперов) или CD8 (у цитотоксических Т-лимфоцитов). Эти инвариантные корецепторы CD4 и CD8 необходимы для распознавания соответственно

HLA II или HLA I. Каждая цепь TCR подобно молекуле иммуноглобулина имеет переменный и константный домены, что обеспечивает клональную гетерогенность антигенраспознающих рецепторов. Ещё одна молекула (CD3) тесно ассоциирована с TCR и служит для проведения сигнала внутрь клетки. CD3 состоит из 5 инвариантных белков ($\epsilon, \gamma, \delta, \xi, \eta$). Другой тип антигенраспознающего рецептора, $\gamma\delta$ TCR, экспрессируется на небольшой субпопуляции Т-клеток. Эти $\gamma\delta$ Т-клетки, роль которых пока до конца не исследована, по-видимому, функционируют подобно NK-клеткам, однако они тоже имеют определённую клональную гетерогенность.

Молекулы гистосовместимости были открыты Нобелевскими лауреатами (1980) В. Benacerraf (США), J. Dausset (Франция) и G.D. Snell (США). Эти молекулы играют решающую роль во многих иммунных процессах, включая загрузку антигенных пептидов и их презентацию. Молекулы HLA разделяются на класс I (A, B, C, E, F, G) и класс II (DR, DP, DQ) в зависимости от их структуры и функции. Экспрессия HLA I имеет место почти на всех клетках (за исключением синцитиотрофобласта), выполняя функцию взаимной информации клеток внутри организма об аутологичности; экспрессия HLA II наблюдается почти исключительно на клетках иммунной системы: В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелиоцитах, активированных Т-клетках и др.

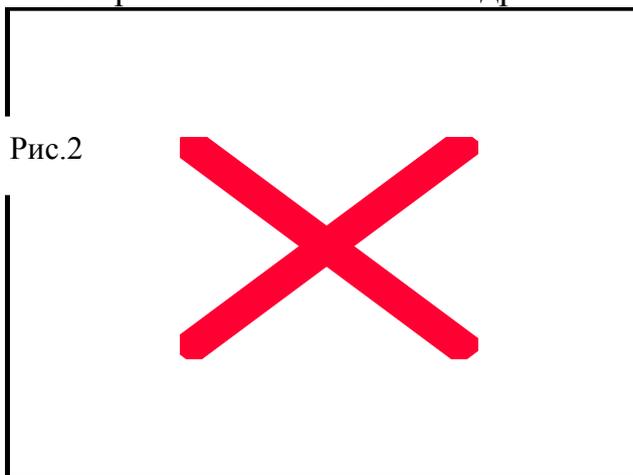


Рис.2

Молекула HLA I (см. Рис. 2) состоит из 3-х доменной α -цепи и β_2 -микроглобулина (β_2 microglobulin), связь между которыми стабилизируется калнексином. Между доменами α_1 и α_2 имеется *желобок*, предназначенный для загрузки антигена. После того, как антиген загружается, происходит высвобождение β_2 -

микроглобулина, возможно, за счёт конформационных изменений. Имеется около 180 генов с более чем 500 аллелями (на хромосоме 6), кодирующих синтез молекул HLA I, что обеспечивает их видоспецифический и индивидуальный полиморфизм. Молекула HLA II состоит из двух димеров, α и β . Переменные домены, α_1 и β_1 , формируют желобок для загрузки антигена. В целом, β -цепи HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ характеризуются меньшей гетерогенностью; известно более 300 аллельных продуктов HLA II (более 20 генов, кодирующих HLA II, также находятся на хромосоме 6). Для контроля укладки при синтезе, протекции, транспорте и загрузке антигенных пептидов на HLA служат особые молекулы *шапероны* (chaperons): калнексин, кальретикулин, инвариантная цепь Ii и др.

Не-HLA молекулы CD1 (a, b, c, d и e), которые состоят по аналогии с HLA I из α -цепи и β_2 -микроглобулина, также вовлечены в процессы загрузки антигенов, но небелковой природы (фосфолипиды, липополисахариды).

Имеется связь между наследованием некоторых генов HLA и высоким риском развития определённых болезней. Например, более 90 % пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, тяжёлой аутоиммунной патологией позвоночника, имеют ген HLA-B27.

Поскольку HLA определяет гистосовместимость, необходимо, чтобы у донора и реципиента при трансплантации органа или ткани было соответствие по HLA. Карта пациента по HLA называется "*full house*" ("*полный дом*") и включает данные относительно двух аллелей каждого вида молекул (например, HLA-A, HLA-B, HLA-DR и др.). Сенсибилизация белками HLA в прошлом (при гемотрансфузиях, трансплантациях или беременности) может приводить к острому отторжению пересаживаемого трансплантата или тромбоцитопении при переливании крови, поэтому необходимо обязательное тестирование на наличие антител против HLA. Типирование HLA может служить дополнительным критерием для диагностики таких болезней как анкилозирующий спондилоартрит, диабет, целиакия, гемохроматоз, псориаз и нарколепсия, при которых известна высокая степень связи с определёнными гаплотипами HLA.

1.4. АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ

1.4.1. Стадии иммунного ответа

Иммунные ответы - это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул, которые уничтожают данный антиген. Иммунные ответы – это всегда *специфический*, но не изолированный процесс, который протекает только в периферических органах иммунной системы. Как правило, он сопровождается такими *реакциями естественного иммунитета* как фагоцитоз, активация комплемента, NK-клеток и т.д.

В начальных стадиях иммунного ответа участвуют, по крайней мере, три вида клеток: макрофаг (а также дендритная клетка), Т- и В-лимфоцит. В целом, все клетки, вовлечённые в этот процесс, могут быть разделены, как указывалось выше, на антигенпредставляющие, регуляторные, эффекторные и клетки памяти. Имеется четыре варианта иммунных ответов:

1. Т-клеточный ответ с образованием Т-клеток воспаления;
2. Т-клеточный ответ с образованием цитотоксических Т-клеток;
3. Простой В-клеточный (гуморальный) ответ с синтезом IgM;
4. Развёрнутый В-клеточный (гуморальный) ответ

с последовательным образованием антител разных классов.

T-клеточные ответы регулируются *T-хелперами типа 1* и приводят к формированию 1) эффекторных CD4⁺ T-клеток воспаления и 2) цитотоксических CD8⁺ T-лимфоцитов, а также соответствующих им T-клеток памяти. При простом гуморальном ответе образуется только IgM без формирования иммунной памяти. Развёрнутый гуморальный ответ регулируется *T-хелперами типа 2* и заканчивается образованием плазматических клеток (продуцентов антител классов M, G, A и E) и В-лимфоцитов памяти. Переключение на синтез некоторых изотипов антител частично контролируется T-хелперами типа 1. За исключением скрытого индуктивного периода иммунные ответы в среднем продолжаются около 3 недель с максимальным напряжением на 1-й неделе.

Можно выделить несколько основных стадий иммунных ответов:

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг и загрузка на молекулы HLA I или II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация клеточного клона.
4. Клональная экспансия или пролиферация.
5. Созревание эффекторных клеток и клеток памяти.
6. Эффекторная активность.

Антигенпредставляющая клетка (макрофаг, дендритная клетка или В-лимфоцит) сталкивается с нативным антигеном и эндоцитирует его. Макрофаги фагоцитируют, главным образом, патогены, для которых характерно внутриклеточное паразитирование (вирусы, бактерии, грибы, простейшие и др.); дендритные клетки пиноцитируют вирусы; В-клетки интернализируют различные токсины. Следующее событие, **процессинг** (processing), представляет собой ферментативный катализ макромолекулы антигена внутри антигенпредставляющей клетки. В результате процессинга происходит высвобождение доминирующей антигенной детерминанты (иммуно-активного пептида), который загружается на желобки собственных молекул HLA I/II, выводится на поверхность клетки для **представления** (presentation) лимфоцитам. В зависимости от происхождения антигена выделяют два пути процессинга.

Экзогенные антигены презентуются в комплексе с молекулами HLA II наивным CD4⁺ T-клеткам (*путь, опосредуемый HLA II*). Сначала эти антигены эндоцитируются и фрагментируются с помощью протеолитических ферментов в эндосомах (лизосомах). В то же самое время, молекулы HLA II, связанные с шаперонами (калнексином и инвариантной цепью Ii), синтезируются и собираются в эндоплазматическом ретикулуме. Ii-цепь необходима для защиты желобка молекулы HLA вплоть до того момента,

пока сюда не будет загружен антигенный пептид. Затем комплекс HLA II/Ii-цепь транспортируется через аппарат Гольджи в эндосомы, где Ii-цепь теряется, а роль по защите желобка начинают выполнять дополнительные молекулы HLA-DM и, вероятно, HLA-DO. Наконец, антигенный пептид загружается на желобок молекулы HLA II, и этот комплекс экспрессируется на поверхности клетки.

Эндогенные или внутриклеточно расположенные антигены микробного происхождения загружаются на молекулы HLA I (*путь, опосредуемый HLA I*) для представления наивным CD8⁺ Т-клеткам. Сначала, в отличие от экзогенных антигенов, такие цитоплазматические антигены перемещаются в цитозоль, где они расщепляются в крупном протеолитическом комплексе - протеасоме. После этого антигенный пептид транспортируется через "туннель" молекул TAP-1/TAP-2 в эндоплазматический ретикулум. Одновременно здесь происходит сборка молекулы HLA I, желобок которой (по аналогии с Ii-цепью у HLA II) находится "под защитой" шаперонов (сначала калнексина, затем кальретикулина), а укладка всей молекулы HLA I в последующем стабилизируется дополнительными молекулами (тапазином и др.). После загрузки антигенного пептида на желобок HLA I этот комплекс транспортируется на поверхность клетки.

Небелковые антигены, вероятно, загружаются на не-HLA антигенпредставляющие молекулы CD1.

В целом, макрофаги и В-клетки вовлечены соответственно в Т-клеточный или гуморальный иммунный ответ по пути, опосредованному HLA II, а дендритные клетки двух типов способны к перекрёстной презентации. Дендритная клетка типа 1 осуществляет процессинг эндогенных антигенов по пути с HLA I для запуска Т-клеточного ответа, а дендритная клетка типа 2 процессирует экзогенные антигены по пути с HLA II и включает В-клеточный ответ.

Распознавание (recognition) протекает в течение нескольких часов. Однако при нарушениях клеточной миграции и межклеточных взаимодействиях оно может быть более длительным. Возможно, это приводит к замедлению всего иммунного ответа на патоген. Клиническими проявлениями этой стадии являются повышение температуры тела, мышечная слабость, снижение аппетита и сонливость. По большей части они обусловлены системными эффектами цитокинов, о чём будет более подробно рассказано далее.

Для того, чтобы мог стартовать специфический иммунный ответ на конкретный антиген, необходимо, чтобы Т- и В-лимфоциты соответствующего клона встретились с антигенпредставляющей клеткой. Некоторые антигены бактерий (Т-независимые антигены) распознаются с помощью BCR В-клеток и не требуют помощи со стороны Т-хелперов. Большинство нативных антигенов (так называемых Т-зависимых антигенов) распознаётся по "полной программе" наивными CD4⁺ Т-хелперами типа 1 и

CD8+ Т-клетками (для включения Т-клеточного ответа или **пути Т-хелперов 1**), а также наивными CD4+ Т-хелперами типа 2 (для включения гуморального ответа или **пути Т-хелперов 2**). Интересно, что для прайминга CD8+ Т-клеток необходимо участие CD4+ Т-хелперов 1.

Во время распознавания лимфоциты воспринимают три типа обязательных сигналов, один специфический и два неспецифических:

1. Антигенный пептид/HLA I или II.
2. Цитокины.
3. Костимулирующие молекулы.

Антигенный пептид, загружаемый на HLA I или II в результате процессинга, служит *специфическим сигналом*. Это одновременное "двойное" распознавание "своего" (белков HLA) и "несвоего" (чужого антигена) было открыто Нобелевскими лауреатами (1996) P.C.Doherty (Австралия, США) и R.M.Zinkernagel (Швейцария) и оказалось довольно универсальным явлением. Секретируемые цитокины и экспрессируемые костимулирующие молекулы являются двумя обязательными *неспецифическими сигналами*. Более того, для обеспечения надёжного физического контакта клеток необходим также взаимодействие таких адгезивных молекул как LFA-1, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3.

Цитокины играют одну из ключевых ролей в неспецифической регуляции иммунного ответа. Т- и В-лимфоциты получают цитокиновые сигналы от антигенпредставляющих клеток, НК-клеток, тучных клеток и др. Обратный сигнал от лимфоцитов, например, секретируемый IFN γ , способствует реэкспрессии HLA I/II на антигенпредставляющих клетках. Цитокины, действующие на ранних стадиях иммунного ответа, могут быть разделены на две группы в зависимости от его направления:

1. **IL12, IL2, IL18, IFN γ , TNF α/β** (для пути Т-хелперов типа 1).
2. **IL4** (для пути Т-хелперов типа 2).

Однако, на следующих стадиях иммунного ответа (клональная экспансия, созревание эффекторов, переключение синтеза изотипов антител) в процесс вовлекаются другие цитокины.

Костимулирующие молекулы также играют важную роль в неспецифической регуляции иммунного ответа (см. табл. 1.2.).

Таблица 1.2

КОСТИМУЛИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

<i>Клетка</i>	<i>Молекула</i>	<i>Функция</i>
Антигенпредставляющие клетки	B7.1, B7.2	Лиганды для CD28, CTLA-4
Тх1	CD28 CTLA-4 (CD152)	Активационный сигнал Ингибирующий сигнал
Тх2	Ox40L	Активационный сигнал

В-лимфоцит	CD40	Активационный сигнал на переключение синтеза различных классов антител Ингибирующий сигнал
	CD22	

Активация клеток (activation) является результатом сигнальной трансдукции, которая осуществляется серией сложных внутриклеточных реакций. После распознавания первоначально наблюдается активация связанных с корцепторами и молекулами CD3 (на Т-клетках) или CD79 (на В-клетках) тирозинкиназ нескольких семейств (Lck, Fyn, Blk, Btk, Lyn, Zap70, Syk и др.), затем через посредничество адаптерных белков включаются сигнальные пути. Один из них связан с активацией фосфолипазы C γ , образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерола, активацией протеинкиназы C и мобилизацией внутриклеточного Ca²⁺, с транскрипцией гена IL2. Данный цитокин является ключевым ростовым фактором для лимфоцитов при иммунном ответе. Второй сигнальный путь связан с обменом арахидоновой кислоты и приводит к транскрипции генов структурных белков, необходимых для осуществления митозов клеток.

Клональная экспансия (clonal expansion) лимфоцитов представляет собой их бурную пролиферацию, которая протекает в периферических органах иммунной системы. Пролиферирующие В-лимфоциты образуют вторичные фолликулы в лимфатических узлах (*центробластная стадия*), при этом размножение клеток регулируется рядом цитокинов: IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, IL14, IFN γ , TNF и др. В последующем центробласты начинают превращаться в centroциты, которые мигрируют на периферию фолликулов (*центроцитарная стадия*). В этот момент клетки вступают в период соматических гипермутаций, который является своеобразным способом селекции нужной специфичности BCR. Происходит позитивный отбор клеток с высокоспецифичным BCR и негативный отбор В-лимфоцитов с низкоспецифичным рецептором. В процессе **созревания** (maturation) В-клетки претерпевают морфологические изменения (иммунобласт, затем лимфоплазмодная клетка и, наконец, плазмоцит) и мигрируют в костный мозг и MALT для синтеза антител различных классов. Синтез ранних антител IgM наблюдается уже к концу первых суток клинического инфекционного эпизода, а высокоспецифических IgG - на 5-7 сутки.

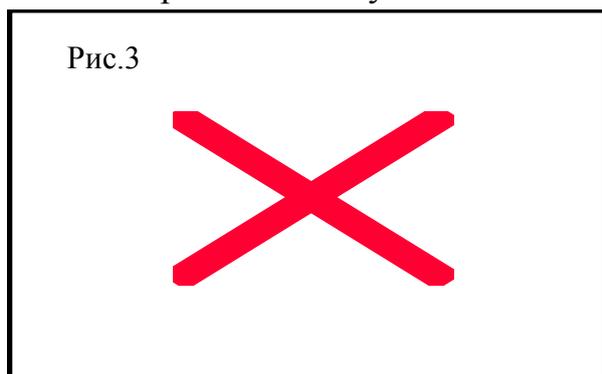
Клональная экспансия и созревание Т-клеток протекает в паракортикальных зонах лимфатических узлов и периартериолярных пространствах селезёнки. Распознавшие антиген клетки вступают в пролиферацию и превращаются в лимфобласты. Клоны CD8⁺ Т-клеток нарастают быстро, а клоны CD4⁺ Т-лимфоцитов - более медленно. В целом, клональная экспансия и дифференцировка регулируются разными цитокинами (IL2, IL7, IL9, IL12, IL15, IFN γ , TNF и др.) и адгезивными молекулами. В процессе дифференцировки значительно изменяется фенотип Т-лимфоцитов,

но, в отличие от В-лимфоцитов, они не меняются морфологически.

Характерным клиническим эквивалентом стадий клональной экспансии и дифференцировки является увеличение периферических лимфатических узлов, миндалин, видимых лимфатических фолликулов и селезёнки. Можно наблюдать эти симптомы при респираторной, урогенитальной или значительной системной инфекциях.

По окончании иммунного ответа наряду с эффекторными клетками формируются Т- и В-клетки памяти. В отличие от небольших сроков жизни, характерных для эффекторных лимфоцитов, клетки памяти остаются жизнеспособными в течение длительного времени (пожизненно). Существуют CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки памяти, В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки. В отличие от наивных Т-лимфоцитов Т-клетки памяти характеризуются фенотипом CD45RO⁺, CD44^{hi}, быстрым HLA-независимым циклом и способностью секретировать большие количества цитокинов. Долгоживущие плазматические клетки обеспечивают дополнительный механизм поддержания синтеза иммуноглобулинов без дополнительной антигенной стимуляции в течение 1,5 лет.

Вторичный иммунный ответ протекает в ускоренном режиме за счёт



клеток памяти (см. Рис. 3). Появление IgM в сыворотке крови часто указывает на свежую инфекцию или реактивацию персистирующего патогена, а синтез IgG соответствует наличию иммунной памяти к однажды перенесённой инфекции. При таком ускоренном синтезе IgG клинические проявления

инфекционной болезни обычно отсутствуют.

1.4.2. Эффекторные реакции

Физические барьеры (кожа, слизистые оболочки с их мерцательным эпителием, секреты) являются первой линией защиты, часто очень эффективной. Многие патогены могут быть уничтожены с помощью лизоцима, бактерицидных жирных кислот, β -дефензина, кислотности желудочного сока и др. Печень представляет собой метаболический барьер для патогенов за счёт монооксигеназной системы (*цитохром P450*).

У здоровых людей в сыворотке крови постоянно присутствуют натуральные антитела, представляющие собой IgM, которые направлены против антигенов условно-патогенной флоры. Существуют также каталитические антитела (*abzymes*), обладающие протеиназной и нуклеазной активностью.

Система естественной цитотоксичности (*НК-клетки и интерфероны*) обеспечивает экстренную защиту против вирусов и других внутриклеточных

патогенов без воспалительной реакции. NK-клетки подвергают *апоптозу* (apoptosis) любую клетку в организме, если она не экспрессирует на своей поверхности HLA I, поэтому мишенями для них являются собственные клетки, инфицированные вирусами, опухолевые, деградирующие и повреждённые клетки. Распознав HLA I на какой-либо встретившейся клетке, NK-клетка, напротив, получает ингибирующий сигнал и не индуцирует апоптоз этой клетки.

При попадании патогенов в ткань быстро развивается неспецифическое воспаление (*nonspecific inflammation*). Этот процесс включает *острофазную реакцию* белков сыворотки крови, *активацию комплемента* по альтернативному пути и *неспецифический фагоцитоз* нейтрофилами и макрофагами. Такое воспаление является острым, не зависит от присутствия антител и сопровождается активацией эндотелия.

Если патогену удаётся миновать врождённый эшелон защиты, на него развивается адаптивный иммунный ответ, следствием которого является включение специфических эффекторных механизмов, направленных на деструкцию данного патогена (см. табл. 1.3). Следует иметь в виду, что иммунное воспаление типа IV (по Gell и Coombs) с иммунологической точки зрения является нормальной эффекторной реакцией на внутриклеточно расположенные патогены. Однако нерегулируемое иммунное воспаление с широким распространением на собственные ткани является безусловным патологическим явлением.

Таблица 1.3

ТИПЫ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Опосредуемые В-клетками	Опосредуемые Т-клетками
<p>1. Связывание антигена в иммунные комплексы и его:</p> <p>а) простая нейтрализация;</p> <p>б) деградация в связи с активацией комплемента по классическому пути;</p> <p>в) опсонизация антителами IgM/IgG и последующий фагоцитоз</p>	<p>1. Апоптоз клеток-мишеней, индуцированный CD8+ цитотоксическими Т-клетками (без индукции воспаления)</p>
<p>2. Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), например, при отторжении трансплантата</p>	<p>2. Деградация антигена путём индуцированного CD4+ Т-эффекторами иммунного воспаления (ГЗТ) с активацией макрофагов и других клеток</p>

1.4.3. Регуляция иммунных процессов

Иммунный ответ является хорошо регулируемым процессом. Регуляция имеет большое значение для достижения нужного уровня специфичности и иммунной памяти, включения именно тех эффекторных механизмов, которые бы наибольшим образом отвечали потребностям организма, а также для исключения нежелательных последствий гиперактивации иммунной системы (например, при чрезмерном иммунном воспалении, аллергиях и аутоиммунных расстройствах).

Регуляция иммунных процессов осуществляется с помощью механизмов иммунного самоконтроля, за счёт влияния печени, эндокринной системы, ЦНС и в связи с генетическими механизмами контроля. Система иммунной саморегуляции включает принцип отрицательной обратной связи, идиотип-антиидиотипическую сеть, баланс Тх1/Тх2, цитокиновую регуляцию, контроль со стороны костимулирующих молекул и др. Одну из ключевых ролей играют регуляторные Т-лимфоциты, которые функционируют, имея разные цитокиновые профили (см. табл. 1.4).

Таблица 1.4

РЕГУЛЯТОРНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Субпопуляция	Цитокиновый профиль	Основные функции
Т-хелпер 1 (Тх1)	<i>IL2, IFNγ, TNFβ</i>	Регуляция Т-клеточного и гуморального ответа (переключение на синтез IgG2, IgG3, IgA), активация макрофагов
Т-хелпер 2 (Тх2)	<i>IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, TGFβ</i>	Регуляция гуморального ответа, включая переключение на синтез антител IgE и IgG4
Т-хелпер 3	<i>TGFβ</i>	Функции, сходные сТх2; толерантность при беременности?
Т-регулятор 1	<i>IL10, TGFβ, IFNγ</i>	?

Печень является, главным образом, источником иммуносупрессивных факторов (α -фетопротеин, "pit" НК-клетки и др.). Гормоны оказывают дозозависимые разнонаправленные эффекты в отношении иммунных процессов. В физиологических концентрациях СТГ, ТТГ, тироксин, трийодтиронин, инсулин, пролактин стимулируют иммунный ответ, а АКТГ, глюкокортикоиды и половые гормоны - супрессируют. В последние годы

интенсивно исследуется влияние на иммунную систему гормона эпифиза мелатонина, который, наряду с иммуностимулирующим действием, имеет также ритмрегулирующий, снотворный, антиоксидантный и другие эффекты. ЦНС влияет на иммунную систему через посредничество нейротрансмиттерных (допамин-, серотонин-, ГАБА- и пептидэргических) рецепторов, проявляя стереотипную координацию иммунных процессов, связывая их с разными сферами психо-эмоциональной деятельности мозга.

Генетическая регуляция иммунитета позволяет обеспечивать многообразие антигенраспознающих рецепторов за счёт генных реаранжировок в хромосомах 2, 7, 14 и 22 не только в эмбриональном периоде, но и непосредственно в ходе иммунного ответа. Дополнительное разнообразие синтезируемых антител достигается также в связи с соматическими гипермутациями. Индивидуальная сила иммунного ответа регулируется индивидуальным набором HLA-генов (6-я хромосома), белковые продукты которых способны с разной эффективностью загружать разные антигенные пептиды.

2. ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА

Иммунный статус - это совокупность показателей, отражающих функциональное состояние иммунной системы в момент обследования.

Иммунный статус всегда относителен, но является условной основой для клинической интерпретации иммунопатогенеза, построения иммунологического диагноза и прогноза, а также проведения иммунотерапии, иммунопрофилактики и иммунореабилитации.

Поскольку иммунная система многокомпонентна и чутко реагирует на изменение антигенного гомеостаза, то естественно ожидать, что в различных ситуациях у одного и того же человека могут отмечаться значительные колебания иммунологических параметров. Таких ситуаций, по меньшей мере, четыре:

1. Функциональный “покой”, фон.
2. Функциональная дозированная нагрузка.
3. Адаптация к действию известных факторов.
4. Патологический процесс (с учетом формы, фазы, тяжести).

Для каждой ситуации существуют или разрабатываются свои “нормы”, без учета которых оценка иммунного статуса становится бессмысленной. Для интерпретации фонового иммунного статуса наиболее важны следующие “нормы”:

1. Фено-генотипическая (индивидуальная).
2. Половая.
3. Возрастная.
4. Этническая.
5. Географическая.

6. Экологическая.

7. Ритмологическая (суточная или циркадная, недельная, месячная, сезонная, годовая).

Исследование параметров иммунной системы имеет важное значение для уточнения диагноза, разрешения вопросов патогенеза заболевания, выявления нарушений иммунного ответа, коррекции получаемого лечения, разработки программ реабилитации воспалительного процесса. Утвержден комплекс лабораторных иммунологических тестов для использования в клинической практике врачей разных специальностей.

Иммунологические тесты разделены на 2 уровня (Л.В.Ковальчук, А.Н.Чередеев) согласно технической сложности, времени исполнения, значения в интерпретации иммунологических нарушений.

2.1. Уровни оценки иммунного статуса

Оценка иммунного статуса предполагает двухэтапное (или двухуровневое) обследование.

I уровень - иммунологический скрининг (мониторинг) - включает в себя определение общего количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества лимфоцитов и других форменных элементов крови, общего количества (относительного и абсолютного) Т- и В-лимфоцитов, концентрации IgM, IgG, IgA и проведение теста на фагоцитоз (например, НСТ-тест с нейтрофилами или оценку поглотительной активности нейтрофилов).

II уровень - аналитический, включает определение мембранных маркеров тех или иных субпопуляций лимфоцитов и лейкоцитов, оценку функциональной активности иммунокомпетентных клеток в связи с воздействием митогенов, антигенов; исследование продукции цитокинов в культуре клеток; оценку рецепторного аппарата клеток; субклассов иммуноглобулинов; анализ общего и антигенспецифического IgE; анализ на наличие тех или иных антител; проведение кожных проб с антигенами и др.

Тесты I уровня просты, экономичны, отражают неспецифические закономерности реакций иммунной системы, позволяют выявлять достаточно грубые дефекты иммунной системы и судить о типичных иммунопатологических процессах. Тесты II уровня - это более детальное и углубленное исследование параметров иммунной системы. II уровень иммунологических исследований требует развертывания специальной лаборатории, предполагает высокую квалификацию врача-лаборанта. Аналитические тесты II уровня назначаются избирательно в зависимости от клинических симптомов конкретного пациента.

Двухуровневое исследование иммунного статуса предполагает оценку следующих параметров -

I уровень:

- абсолютное и относительное количество лейкоцитов;
- абсолютное и относительное количество лимфоцитов;

- абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов (CD3+, проточная цитометрия);
- абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD19+, проточная цитометрия);
- концентрация IgG, IgM, IgA (радиальная иммунодиффузия);
- фагоцитоз частиц латекса (фагоцитарный показатель, поглотительная активность);
- микробицидная активность кислородозависимых систем нейтрофилов (НСТ-тест);
- уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, преципитация с ПЭГ-6000);
- общая активность комплемента (по 50% гемолизу сенсibilизированных БЭР).

II уровень:

- Т-лимфоциты (CD3+, проточная цитометрия);
- Т-хелперы (CD4+, проточная цитометрия);
- Т-цитотоксические (CD8+, проточная цитометрия);
- В-лимфоциты (CD19+, CD22+-, CD72+, проточная цитометрия);
- НК- лимфоциты (CD16+, CD56+, проточная цитометрия);
- моноциты (CD14+, проточная цитометрия);
- IgE (ИФА);
- антитела к тиреоглобулину (ИФА);
- ревматоидный фактор (ИФА);
- пролиферативный ответ Т- и В- лимфоцитов на митогены;
- компоненты комплемента (С1, С3 и др., ИФА);
- цитокины (IL1, IL4, IL5 и др., ИФА).

2.2. Методы оценки параметров иммунного статуса.

Т-лимфоциты (CD3+-клетки)

Современными методами оценки содержания Т-лимфоцитов и других субпопуляций иммунокомпетентных клеток являются методы, основанные на использовании моноклональных антител к CD-маркерам (лимфоцитотоксический тест, иммуофлуоресцентный тест, проточная цитометрия). Общим Т-клеточным маркером является CD3+, популяцию хелперных клеток определяют с использованием CD4+ моноклональных антител, цитотоксические Т-клетки маркируют CD8+ моноклональными антителами.

Норма:

- относительное содержание CD3+- (65-79) %,
- абсолютное содержание (1100 – 1700) кл/мкл или $(1,1 – 1,7) \cdot 10^9/\text{л}$

Причины повышения содержания Т-лимфоцитов:

1. Лимфопролиферативные заболевания.
2. Реакции гиперчувствительности замедленного типа - ГЗТ.
3. Реконвалесценция (выздоровление).

Причины снижения содержания Т-лимфоцитов:

1. Вирусные, грибковые, паразитарные хронические инфекции
2. Опухоли
3. Стресс
4. Травма
5. Ожоги
6. Кровоизлияния
7. Некоторые формы аллергии.

Норма CD4+-клеток (Т-хелперы):

- относительное содержание 39 - 50 %,
- абсолютное содержание 600 - 1000 кл/мкл или $0,6 - 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$

Причины повышения содержания Т-хелперов:

1. Инфекция.
2. Аллергия.
3. Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулиты, гемолитическая анемия, аутоиммунные гломерулонефриты и др.).

Причины снижения содержания Т-хелперов:

1. Иммунодефицитные состояния.
2. СПИД.
3. Цитомегаловирусная инфекция.

В-лимфоциты (CD19+-клетки).

Для выделения В-лимфоцитов из общей популяции лимфоцитов используют моноклональные антитела CD19, CD21, CD22, CD23, CD72, CD79.

Норма:

- относительное содержание 3 - 15 %;
- абсолютное содержание 40 - 400 кл/мкл или $0,04 - 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$.

Причины повышения содержания В-лимфоцитов:

1. Бактериальные инфекции.
2. Аутоиммунные заболевания.
3. Аллергические заболевания.
4. Лимфолейкозы.
5. Миеломная болезнь.

Причины снижения содержания В-лимфоцитов:

1. Недостаточность гуморального иммунитета.
2. Опухоли.

Исследование функционального состояния лимфоцитов.

Для определения функционального состояния лимфоцитов исследуют способность этих клеток размножаться в ответ на введение **МИТОГЕНОВ** (веществ, стимулирующих размножение) в *реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с ФГА – митогеном для Т-клеток.* Снижение

пролиферативного ответа на ФГА свидетельствует о наличии иммунодефицита, однако причины его могут быть различными. Повышение пролиферативного ответа на ФГА может свидетельствовать о наличии инфекции или какой-либо аутоиммунной патологии.

Оценка функционального состояния фагоцитов.

Фагоцитарную активность оценивают с помощью методов, позволяющих определить долю клеток, способных формировать внутри себя "пищеварительный пузырек" - фагосому. Объектами фагоцитоза служат частицы латекса, эритроциты, тест-культуры бактерий (например, кишечной палочки). Под понятием "фагоцитарный индекс" (норма - 40-80 %) подразумевается процент нейтрофилов с поглощенным объектом фагоцитоза. Для оценки кислородозависимой микробицидной способности нейтрофилов используют *НСТ-тест* (НСТ - краситель нитросиний тетразолий). Поглощение фагоцитами микробов сопровождается повышением потребления кислорода этими клетками и образованием перекиси водорода и свободных радикалов кислорода (те и другие можно объединить под названием - активные формы кислорода - АФК). Суть реакции состоит в том, что НСТ в присутствии АФК окрашивается в синий цвет, а в отсутствие АФК остается бесцветным (норма- 5-12%).

Причины повышения фагоцитарной активности лейкоцитов:

- острые бактериальные инфекции;
- послеоперационный период.

Причины снижения фагоцитарной активности лейкоцитов:

- первичные иммунодефициты;
- хронические инфекции;
- аутоиммунные заболевания;
- аллергические заболевания;
- вирусные инфекции;
- СПИД.

Сывороточные антитела определяют методом радиальной иммунодиффузии.

Норма для IgA: 0,7 – 3,0 г/л

Причины повышения содержания IgA:

- острые инфекции на слизистых верхних дыхательных путей;
- гепатиты, холециститы, билиарный цирроз;
- саркоидоз;
- аутоиммунные заболевания с локализацией процесса в легких или в кишечнике;
- IgA нефропатия.

Причины снижения содержания IgA:

- хронические заболевания (особенно респираторного и желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы);
- иммунодефициты;
- туберкулез;

- опухоли.

Норма для IgM: 0,8 - 2,5 г/л

Причины повышения содержания **IgM:**

- активация первичного иммунного ответа на антиген в первые 5 дней;
- инфекции (острые или обострения хронических);
- аутоиммунные заболевания, особенно ревматоидный артрит.

Причины снижения содержания **IgM:**

- иммунодефициты первичные и вторичные.

Норма для IgG: 8,0 - 16,0 г/л

Причины повышения содержания **IgG:**

- специфические антитела в иммунном ответе с 5-7 до 21 дня;
- иммунопатологические реакции на основе II и III типа повреждения тканей;
- аутоиммунные заболевания.

Причины снижения содержания **IgG:**

- иммунодефициты первичные и вторичные.

Норма для IgE: 20 - 100 КЕ/л

Содержание IgE повышается при различных видах аллергии, паразитозах.

2.3. Клиническая оценка иммунограммы

Основные правила интерпретации иммунограммы:

1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя.
2. Необходимо учитывать как относительные так и абсолютные значения каждого показателя иммунограммы.
3. Анализ показателей можно проводить только с учетом клинической картины заболевания.
4. Реальную информацию в иммунограмме несут сильные сдвиги показателей, слабые сдвиги позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения.
5. Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении.
6. Отсутствие сдвигов в иммунограмме при наличии клинических симптомов свидетельствует о включении приспособительных механизмов, стрессовых реакций.
7. Выявленные сдвиги в иммунограмме без клинических симптомов целесообразно учесть и включить пациента в группу риска по развитию иммунодефицита.
8. Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы следует учитывать возрастные, половые и индивидуальные нормы данного пациента.
9. Первостепенную значимость в иммунограмме имеют соотношения субпопуляций клеток и спонтанных и стимулированных тестов, нежели абсолютные значения каждого показателя.

Некоторые особенности интерпретации иммунологических показателей.

Повышение числа лимфоцитов - **лимфоцитоз**, снижение - **лимфопения**. Эти состояния могут быть абсолютными (анализ выражается в количестве клеток в единице объема) и относительными (анализ выражается в процентах, при этом изменение числа лимфоцитов происходит за счет повышения или снижения содержания в сыворотке крови других клеток, например, нейтрофилов).

Причины абсолютного **лимфоцитоза**:

1. Хронический лимфолейкоз.
2. Хроническая лучевая болезнь.
3. Бронхиальная астма приступный период.
4. Тиреотоксикоз (повышение выработки гормонов щитовидной железы).
5. Некоторые инфекционные заболевания (коклюш, туберкулез, вирусные инфекции).
6. Состояние после спленэктомии (после удаления селезенки, например, после ее травмы).

Причины абсолютной **лимфопении**:

1. Аномалии развития лимфоидной системы.
2. Ионизирующее облучение.
3. Иногда при пролиферативных заболеваниях системы крови (лейкозах, миеломах, лимфосаркоме, саркоидозе, карциноме).
4. Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка).
5. Прием кортикостероидных препаратов.
6. Туберкулез (казеозная пневмония).
7. СПИД.

2.4. Требования к взятию крови для иммунологических исследований

Взятие крови осуществляется в процедурном кабинете, утром, натощак. Если предполагается оценка иммунного статуса в режиме функционального покоя иммунной системы, то в момент обследования пациент должен быть здоров или находиться в состоянии ремиссии (в течение не менее 1 месяца после последнего обострения хронической патологии). Необходимо исключить применение препаратов крови, сывороток, гамма-глобулина, иммуностропных препаратов, гормонов, цитостатических средств, антибиотиков и антимицетических препаратов, прививание, а также проведение некоторых диагностических процедур (рентгенологические, радиоизотопные методы исследования). Желательно исключить стрессовые ситуации. У женщин рекомендуется проведение иммунологического исследования в середине менструального цикла.

В тех случаях, когда врач ставит целью сделать клиническую оценку состояния иммунной системы на высоте патологического процесса, при

стрессовой ситуации, в период беременности, в процессе адаптации к воздействию исследуемых факторов, такая оценка осуществляется с поправкой на другие "нормы" иммунного статуса.

Для проведения иммунологических исследований I уровня кровь берут в две пробирки: в сухую собирают 2-3 мл, в гепаринизированную (с раствором гепарина в физиологическом растворе из расчета 5-10 ЕД/мл) - 4-5 мл. Все исследования проводятся в день взятия крови, сыворотка для определения концентрации иммуноглобулинов, антигенспецифических антител и цитокинов может храниться в морозильной камере бытового холодильника в течение 2-3 месяцев при условии однократного размораживания (при -70°C и в жидком азоте пробы можно хранить в течение года).

2.5. Изменения иммунного статуса при инфекционно-воспалительных процессах

Колебания иммунологических параметров в динамике инфекционно-воспалительных процессов отражают степень адекватности реакций иммунной системы на инфекцию и поэтому имеют большое диагностическое и прогностическое значение.

Острый период характеризуется лейкоцитозом с нейтрофилезом, активацией фагоцитарного звена, снижением числа Т-лимфоцитов (с увеличением количества CD4+ и уменьшением количества CD8+ клеток), нарастанием количества CD19+ лимфоцитов и IgM.

Тенденция к генерализации проявляется продолжающимся падением числа Т-лимфоцитов, повышением уровня CD8+ клеток, угнетением нейтрофильного фагоцитоза с усилением экспрессии Fc γ -рецепторов. Появление "токсических" нейтрофилов отражает выход в циркуляцию незрелых форм из костного мозга в связи с экстренной потребностью.

Период реконвалесценции характеризуется восстановлением общего числа лейкоцитов до нормы (в том числе и эозинофилов), нормализацией уровня Т-лимфоцитов с повышением количества CD8+ клеток, сохранением увеличенного содержания В-лимфоцитов, повышением IgG и крупнодисперсных ЦИК.

3. ОНТОГЕНЕЗ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

3.1. Основные этапы развития иммунной системы плода

Таблица 3.1

ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Периоды онтогенеза	Основные этапы развития иммунной системы
5 неделя	Закладка селезенки
6-7 неделя	Закладка тимуса, лимфоциты мигрируют из желточного мешка в фетальную печень и тимус
7-8 неделя	В тканях появляются основные белки системы комплемента, тимус заселяется стволовыми кроветворными клетками из печени и приобретает лимфоэпителиального органа, в крови плода обнаруживаются лимфоциты, выявляются Т-лимфоциты
8-9 неделя	На клетках выявляются HLA-антигены, появляются NK-клетки
10-12 неделя	Увеличение корковой зоны тимуса, у тимоцитов возможна РБТЛ с ФГА, В-клетки определяются в печени и селезенке, В-лимфоциты способны трансформироваться в плазматические клетки и продуцировать IgM
13-14 неделя	В тимусе четко различается корковый и мозговой слой, появляются тельца Гассалья, выявляются HLA на тимоцитах, возможен синтез IgA
16 неделя	Закладка лимфоузлов, способность к отторжению трансплантата, синтез C7, C9
20 неделя	Максимальная лейкопоэтическая активность селезенки, появляются лимфоидные скопления в слизистой ЖКТ
22 неделя	Возможен синтез и секреция IgG
33 неделя	Способность к спонтанной РБТЛ

Во внутриутробном периоде **критическим** периодом следует считать возраст 8-12 недель, когда происходит закладка основных органов иммунной системы и заселение их иммунокомпетентными клетками. Функционирование иммунной системы в пренатальный период имеет определенные особенности: за счет мощных супрессорных факторов

(хорионический гонадотропин, α -фетопротеин) резко ограничено влияние на В-лимфоциты, макрофаги и Т-лимфоциты.

Преждевременная активация иммунной системы наблюдается при внутриутробном инфицировании, что практически всегда сопровождается синтезом IgM и какими-либо иммунопатологическими расстройствами.

3.2. Критические периоды функционирования иммунной системы на постнатальном этапе развития (по Ю.Е.Вельтищеву)

1. Период новорожденности (1-30 день) - характеризуется функциональным дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с повышением активности CD8⁺ клеток, дефицитом IgM и IgA, дефицитом C1, C2, C3, C4, NK-клеток, IFN γ , дефектом хемотаксиса фагоцитов (физиологический синдром “ленивых лейкоцитов”); отмечается склонность к персистенции вирусных инфекций, внутриклеточным инвазиям, туберкулезу, имеется риск развития дисэмбриональных опухолей.

2. Период физиологической гипогаммаглобулинемии G (3-6 мес.) - характеризуется снижением IgG за счет катаболизма плацентарного (материнского) и недостаточного синтеза собственного в связи с чем гуморальный ответ ограничивается продукцией низкоаффинных антител класса M, что предполагает отсутствие иммунологической памяти; отмечается склонность к инфекциям бактериальной природы (особенно при отмене грудного вскармливания и снятия “прикрытия” материнскими IgA), а также развитие дисбиоза кишечника, пищевой аллергии.

3. Второй год жизни характеризуется повышением антигенной нагрузки в связи с ростом контактов ребенка с внешним миром (поступление в детское дошкольное учреждение, поездки в транспорте, посещение других семей и т.д.), при этом массивность антигенных нагрузок не адекватна уровню развития иммунной системы; отмечается склонность к частым респираторным инфекциям, дебюту ингаляционной аллергии, формированию локализованных очагов хронической инфекции в носоглотке и других органах.

4. Третий - шестой годы жизни. В этом возрасте отмечается серьезная перестройка гемопоэтического аппарата, характеризующаяся формированием физиологического “перекреста” нейтрофилов и лимфоцитов, под контролем колониостимулирующих факторов иммунной системы. Происходит медленное торможение лимфопоэза на фоне активации гранулоцитарного ростка. Второй причиной дисбалансов иммунной системы в этом возрасте является формирование «новых» взаимоотношений эндокринной и иммунной системы за счет повышения количества и экспрессии кортизоловых рецепторов лимфоцитов к гормонам

надпочечников. Психологи называют этот возраст «первым переходным периодом», так как ребенок формирует собственный «психотип - я», чаще через реакции стресса.

В результате этих причин имеется наибольший риск развития лейкозов и других лимфопролиферативных заболеваний. Средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню таковой у взрослых, уровень IgA еще не достигает окончательных значений, существенно повышается концентрация IgE. Система местного иммунитета у большинства детей к концу этого периода завершает свое развитие. Характерна высокая частота атопических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний. Формируются многие хронические заболевания.

5. Пубертатный возраст (у девочек с 12-13 лет, у мальчиков с 14-15 лет) характеризуется формированием новых взаимоотношений иммунной системы и системы половых гормонов, нарастанием действия на организм и его иммунную систему ряда неблагоприятных факторов: алкоголя, курения, наркотиков. Эндокринная перестройка способствует дисбалансу гуморального и клеточного иммунитета. Изменение концентрации гормонов: эстрогенов, соматотропина, гормонов щитовидной железы приводит к повышению показателей гуморального иммунитета, в то же время воздействие андрогенов, тестостерона вызывает снижение функциональной активности фагоцитов, системы комплемента и клеточного иммунитета. В этот период имеется склонность к развитию аутоиммунных и аллергических процессов, а также к персистирующим вирусным и другим внутриклеточным инфекциям (включая хронизацию туберкулеза), злокачественным новообразованиям.

6. Климактерический период и старение организма характеризуется эндокринной перестройкой и отменой влияния половых гормонов на иммунную систему, снижением влияния тимических факторов на клеточные показатели и адаптацию в целом. Постепенное формирование метаболической иммунодепрессии (повышение концентрации низкоплотных липидов, холестерина, сахара, кортизола и др. с понижением чувствительности к ним клеток-мишеней) приводит к отмене толерантности иммунной системы к собственным антигенам. В этот период отмечаются сниженная активность Т-, В-лимфоцитов, внутрисубпопуляционный дисбаланс регуляторных Т-лимфоцитов, персистенция ЦИК, дефекты фагоцитоза и гипериммуноглобулинемия как реакция на собственные антигены. Клинически имеется склонность к аутоиммунным процессам (большой процент женщин: остеопорозы, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит), злокачественным новообразованиям (большой процент мужчин), острым и хроническим инфекциям, но не аллергии.

4. ИММУНОДЕФИЦИТЫ

К болезням иммунной системы относятся иммунодефициты, аллергии, аутоиммунные расстройства и лимфопролиферативные болезни. Иммунодефициты и аллергии относятся к области профессиональной деятельности врача аллерголога-иммунолога. Для пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными болезнями врач аллерголог-иммунолог выступает как консультант.

Иммунодефициты – состояния, обусловленные недостаточностью функций иммунной системы.

Аллергии - состояния, характеризующиеся избыточной реакцией иммунной системы на экзоантигены.

Аутоиммунные расстройства - состояния, обусловленные повреждением собственных структур (эндоантигенов) организма посредством иммунологических механизмов.

Лимфопролиферативные болезни - опухоли из иммунокомпетентных клеток.

Иммунодефициты или иммунодефицитные состояния (ИДС) обусловлены нарушениями в иммунном ответе на антиген. Эти нарушения могут реализоваться на различных этапах иммунного ответа в виде изменения количества клеток, участвующих в иммунном ответе, нарушения активности их рецепторного аппарата, цитокинпродуцирующей способности. Иммунодефициты разделяют на первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – генетически детерминированные нарушения, обусловленные отсутствием или изменением экспрессии генов иммуногена. Эти изменения могут касаться синтеза важнейших ферментов, нарушения активности врожденного иммунитета, онтогенеза иммунокомпетентных клеток и процессов формирования специфического иммунного ответа. Известные первичные иммунодефициты были систематизированы и представлены в Международном классификаторе болезней.

Вторичные иммунодефициты (ВИД) – нарушения на различных этапах иммунного ответа на антиген, формирующиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых. ВИД не являются результатом генетических дефектов, формируются в течение жизни и имеют различные причины происхождения.

Вероятность наличия ИДС имеется в большинстве случаев затяжных, рецидивирующих, повторных и хронических инфекций любой этиологии, гнойно-воспалительных и паразитарных болезней, а также в связи с воздействием каких-либо иммуноотропных физических и химических факторов (включая экологические, профессиональные и др.).

4.1. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ПИД)

По клинической характеристике все ПИД можно подразделить на **манифестные** (клинически выраженные) и **малые** (минорные), при этом в клинической структуре выделяется несколько синдромов: инфекционный, энтеропатический, аутоиммунный, аллергический, лимфопролиферативный, дисморфогенетический. Инфекционный синдром является ведущим и характеризуется тяжёлыми гипертоксическими или затяжными, хроническими, рецидивирующими или повторными неэпидимическими инфекциями. По локализации дефектов иммунной системы выделяют **комбинированные иммунодефициты, Т-иммунодефициты, В-иммунодефициты** и **дефекты естественного иммунитета**.

Впервые научная информация о наследственных ИДС появилась в 1952 году, когда Bruton описал первичную агаммаглобулинемию у мальчика, страдавшего тяжелым септическим процессом.

Можно выделить ряд молекулярно-генетических аномалий, характерных для первичных ИДС:

1. Делеции (выпадение или исключение) генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов и TCR.
2. Мутации, ведущие к нарушению реаранжировки генов иммуноглобулинов и TCR.
3. Дефекты из-за альтернативного сплайсинга РНК (что ведёт к синтезу изменённых белков - молекул иммунной системы).
4. Мутации генов, кодирующих белки, которые регулируют активацию и дифференцировку лимфоцитов в ходе иммунных ответов.
5. Мутации, ведущие к нарушению синтеза белков тканевой совместимости (HLA).
6. Мутации, нарушающие созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе.
7. Мутации генов, кодирующих синтез ферментов и компонентов комплемента.

В среднем частота ПИД по данным разных авторов колеблется от 1 до 3 на 1000 случаев. Манифестные формы первичных ИДС встречаются значительно реже: болезнь Брутона - 1:1000000; синдром Вискотта-Олдрича - 5:1000000; наследственные патологии фагоцитоза 2:1000. В клинической практике чаще других наблюдаются дефекты гуморального иммунитета (недостаточность синтеза антител) и составляют 50-75% от всех форм. В 20% случаев встречаются комбинированные формы, в 10% - изолированная недостаточность Т-клеточного иммунитета, в 18% - патология фагоцитоза, в 2% случаев отмечаются дефекты системы комплемента. Чаще болеют мальчики (до 80%), так как молекулярные аномалии при многих первичных ИДС являются Х-сцепленными. При аутосомно-рецессивном наследовании

частота поражения одинакова для обоих полов.

4.1.1. Рабочая классификация первичных иммунодефицитов (ВОЗ)

I. Комбинированные:

1. Тяжёлая комбинированная иммунологическая недостаточность (ТКИН)
2. Дефицит аденозиндеаминазы
3. Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы
4. Дефицит HLA II
5. Ретикулярная дисгенезия
6. Дефицит CD3 γ и CD3 δ
7. Дефицит CD8

II. Т-иммунодефициты:

1. Дефицит CD4
2. Дефицит CD7
3. Дефицит IL2
4. Множественный цитокиновый дефект
5. Дефект сигнальной трансдукции

III. В-иммунодефициты

1. X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)
2. Иммунодефицит с увеличением IgM
3. Дефицит тяжёлых цепей иммуноглобулинов
4. Дефицит лёгких цепей иммуноглобулинов
5. Дефицит субклассов IgG
6. Дефицит антител с нормальным содержанием иммуноглобулинов
7. Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)
8. Селективный дефицит IgA
9. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей

IV. Иммунодефициты, сочетанные с другими дефектами

1. Синдром Вискотта-Олдрича
2. Атаксия-телеангиэктазия (синдром (Луи-Бар)
3. Аплазия тимуса и парацитовидных желёз (синдром ДиДжорджи)

V. Дефекты комплемента:

Дефициты C1q, C1r, C2-C9, C1 ингибитора, факторов I, H, D, пропердина

VI. Фагоцитарные дефекты

1. Хроническая грануломатозная болезнь
2. Дефекты лейкоцитарной адгезии 1-го и 2-го типов
3. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
4. Дефицит миелопероксидазы
5. Дефицит вторичных гранул
6. Синдром Швахмана

Общие принципы диагностики ПИД: сбор иммунологического анамнеза, оценка клинической картины, исследование иммунного статуса

(клетки и молекулы для анализа могут забираться до рождения путём амниоцентеза, из ворсин хориона, из крови плода), определение антител до и после вакцинации, проведение кожных проб, молекулярно-биологические исследования (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), верификация патогенов.

4.2.1. Клинико-иммунологическая характеристика вариантов ПИД

Комбинированные формы иммунодефицитов, включая **тяжёлую комбинированную иммунологическую недостаточность (ТКИН)**, и **Т-иммунодефициты** проявляется с рождения или первых месяцев жизни в форме особо тяжёлой неуправляемой септической инфекции, кандидоза, интерстициальных пневмоний, герпесвирусных инфекций, гипотрофии и др. Описано несколько молекулярных аномалий, наследуется по аутосомно-рецессивному типу или как сцепленный с полом признак (75 % - мальчики). Характеризуется лимфопенией, снижением количества CD3+ Т-клеток, в меньшей степени CD19+ В-лимфоцитов с нарушениями их функциональной активности. Отмечается гипоплазия лимфоидной ткани. У части детей выявляется тимический дефект, в некоторых случаях Т-лимфоциты не экспрессируют HLA-антигены I и II - “синдром голых лимфоцитов”. При отсутствии HLA II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) характерно сочетание с синдромом нарушенного всасывания (мальабсорбция). Прогноз чаще неблагоприятен, если не проводится трансплантация костного мозга.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

При этом состоянии уровень IgG составляет менее 2,0 г/л. Тип наследования – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой (болеют только мальчики). Генетическая аномалия обусловлена мутацией гена тирозинкиназы Брутона (btk), что приводит к нарушению раннего этапа дифференцировки В-клеток. При этом в конце первого года жизни отмечается резкое снижение резистентности к бактериальным, грибковым и некоторым паразитарным инфекциям. Антивирусная защита, как правило, не страдает, но встречаются тяжёлые случаи поствакцинального полиомиелита. Часто возникают септические состояния. Такие дети могут подвергаться активной иммунизации против кори, краснухи, однако отмечается высокая чувствительность больных к вирусу полиомиелита. У детей старше трех лет часто встречаются аутоиммунные заболевания (полиартрит, дерматомиозит). Характерны отставание в физическом развитии, гипоплазия лимфоидной ткани. Нередко отмечается комбинация основного процесса с atopической экземой, респираторным аллергозом и бронхиальной астмой. Это связано с тем, что синтез IgE сохраняется. Особенности иммунного статуса: содержание CD19+ лимфоцитов - менее 2%, вплоть до полного отсутствия, количество CD3+ клеток не изменено. Туберкулиновые пробы и реакции на БЦЖ сохраняются в норме. Особенно резко снижается уровень IgG и IgA, в

меньшей степени - IgM. При антигенной стимуляции (например, АКДС) титр антител не нарастает. Содержание факторов естественного иммунитета в биологических жидкостях не изменено, также не нарушены параметры Т-клеточного иммунитета. Лечение: заместительная терапия иммуноглобулинами, антибиотики.

Общая переменная иммунная недостаточность

Развивается за счет нарушения способности В-лимфоцитов трансформироваться в плазмочиты, но точная молекулярная аномалия не известна. Лабораторная диагностика основывается на выявлении суммарной сывороточной концентрации IgM, IgG, IgA < 3,0 г/л. Заболевание может манифестировать в разном возрасте (детском, подростковом или юношеском, средний возраст пациентов - 25 лет). В клинике чаще всего отмечаются рецидивирующие и хронические микробно-воспалительные процессы ЛОР-органов, глаз, легких, ЖКТ, костей, гнойные поражения кожи. У детей с ОВИН не формируется специфический поствакцинальный иммунитет. У 1/3 больных отмечается сопутствующая анемия. Характерны гиперплазия лимфоузлов, кольца Пирогова-Вальдейера, увеличение селезенки, предрасположенность к аутоиммунным процессам. У взрослых больных с ОВИН часто развивается восходящий холангит, желчекаменная болезнь, артриты и атопические процессы. Как правило, количество В-лимфоцитов в крови не снижено, но эти клетки не способны синтезировать иммуноглобулины какого-либо класса, прежде всего IgG. Лечение: заместительная терапия иммуноглобулинами, антибиотики.

Дефицит субклассов IgG

ИДС развивается при дефиците любого из 4 подклассов IgG, но при этом уровень общего IgG может быть в норме. Выявить это состояние можно только с использованием специфических антисывороток к каждому субклассу. В клинической картине доминируют рецидивирующие инфекции дыхательных путей. Лечение: заместительная терапия иммуноглобулинами, антибиотики.

Селективный дефицит IgA

Это одна из наиболее частых форм первичного ИДС, которая встречается в 1:100 - 1:700 случаев. Содержание IgA в сыворотке крови менее 0,05 г/л. Прочие показатели гуморального иммунитета и функциональное состояние Т-клеточного иммунитета не нарушены. Выделяют 4 варианта: 1) без клинических проявлений; 2) при атаксии - телеангиэктазии (синдроме Луи-Бар); 3) в сочетании с ИДС с повышенным синтезом IgM; 4) в сочетании с хромосомными мутациями. Описано несколько молекулярных аномалий, обуславливающих данную форму иммунодефицита

В клинике чаще всего наблюдаются патологические процессы в ЛОР-

органах и бронхолегочной системе. Как правило, снижается и сывороточный, и секреторный уровень IgA, причем оба его субкласса. Как известно, IgA активирует альтернативный каскад реакций комплемента и обладает бактерицидной активностью. При отсутствии или снижении IgA в секретах создаются условия для открытого доступа аллергенов и микробных антигенов в ткани и наблюдается их прямой контакт с клетками-эффекторами. Клинически это проявляется аллергическими и аутоиммунными реакциями, дисбактериозом и воспалительными заболеваниями ЖКТ. Примерно у 40% пациентов обнаруживаются антитела к IgA, относящиеся к классу IgG. Селективный дефицит IgA относится к некорректируемым дефектам иммунитета. Функции CD3+T-клеток не нарушены. Лечение: антибиотики, мукозальные аутовакцины.

Иммунодефицит с увеличением IgM

При этой форме ИДС содержание IgM превышает 3,0 г/л и колеблется от 3 до 10 г/л, а другие классы иммуноглобулинов, как правило, снижены (IgG<2,0 г/л, IgA<0,05 г/л). Кроме повышенной чувствительности к инфекции у таких больных отмечается образование аутоантител к гранулоцитам, тромбоцитам, склонность к аутоиммунным заболеваниям. В основе X-сцепленной рецессивной формы лежит молекулярная аномалия гена CD154 (CD40L), кодирующего белок, ответственный за переключение классов иммуноглобулинов в ходе иммунного ответа. Молекулярный дефект аутосомной формы гипер-IgM-синдрома не известен. Лечение: заместительная терапия иммуноглобулинами, антибиотики.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей

Этот транзиторный иммунодефицит относится к малым, доброкачественным, но более часто встречающимся формам первичных ИДС. По существу, он является вариантом отставания физиологического старта синтеза собственного IgG после периода естественного катаболизма материнского (плацентарного) IgG, наступающего к 3-му месяцу жизни, но синтез которого должен в норме восполняться на 1-м году. Лабораторная диагностика основывается на снижении IgG<0,5 г/л, а также IgA<0,02 г/л и IgM<0,04 г/л. Характерны частые респираторные инфекции, патология ЛОР-органов, кожи, дисбактериоз ЖКТ. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста иногда требует иммунокоррекции, самостоятельно проходит к 1,5-4 годам. Лечение: антибиотики, мукозальные аутовакцины.

Синдром Вискотта - Олдрича

Описан в 1937 г. как семейный X-сцепленный синдром, проявляется у мальчиков с раннего возраста. Характерна триада симптомов: 1) склонность к рецидивирующим и хроническим инфекциям дыхательной системы и ЛОР-органов, 2) геморрагический синдром в связи с тромбоцитопенией, 3) атопический дерматит с экземой. Отмечаются гипофункция тимуса,

снижение гемоглобина и эритроцитов, эозинофилия, снижение и дефекты тромбоцитов (нарушения адгезии, агрегации, снижение содержания АТФ). Характерны петехии, кровоизлияния из слизистых оболочек. Поражения кожи носят упорный рецидивирующий характер. Часто отмечаются злокачественные новообразования. В иммунограмме снижается IgM при нормальном уровне IgG, повышении IgA и IgE. Основой дефекта является мутация гена WASP и других генов, нарушение цитоскелетона стволовых клеток. Прогноз чаще неблагоприятный. Лечение: трансплантация костного мозга, иммуноглобулины, антибиотики, контроль кровотечения.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)

Отмечается наличие мозжечковой атаксии и других неврологических отклонений с телеангиэктазиями сосудов склер и лица в сочетании с иммунологическими дефектами. Наблюдаются поражения функции мозжечка (с последующей его атрофией), а также подкорковых ганглиев, диэнцефальной области коры больших полушарий мозга и за счет этого часто встречаются пирамидные расстройства. Характерны нарушения походки, замедленность произвольных движений, гиперкинезы, синдромы паркинсонизма и вегето-сосудистые расстройства. Часто отмечаются вяло текущие пневмонии, которые заканчиваются развитием ателектазов, пневмосклероза и бронхоэктазов. Больные отстают в физическом развитии. Выявляется гипоплазия тимуса, лимфоузлов и селезенки, лимфатического аппарата кишечника. В иммунограмме отмечается снижение В-лимфоцитов с Fc-рецепторами к иммуноглобулинам, низкий ответ в РБТЛ, отсутствие IgA. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. У больных выявляются спонтанные хромосомные разрывы, нарушения механизмов репарации ДНК, молекулярная аномалия в 11 хромосоме. Лечение: антибиотики, симптоматическое.

Аплазия тимуса и паращитовидных желез (синдром ДиДжорджи)

Описан автором в 1965 г. Характеризуется аплазией вилочковой железы, недоразвитием щитовидной и паращитовидной желез, которые связаны с дефектом эмбриональной дифференцировки эпителия в области 3-го и 4-го глоточных карманов. Чаще болеют девочки. Проявляется с первых дней жизни в виде судорог (за счёт снижения Ca^{++}), инфекций дыхательных и мочевых путей, расстройств пищеварения. Нередко сочетается с пороками развития крупных сосудов и сердца (общий артериальный кровоток, двойная дуга аорты, дэкстрокардия и др.). Иммунограмма: снижение Т-клеток, нормальное содержание В-клеток и иммуноглобулинов. В спектре инфекционных антигенов, вызывающих патологические процессы, преобладают вирусы, микобактерии туберкулёза, грибки и некоторые бактерии. Лечение: трансплантация костного мозга.

Лимфопролиферативный синдром (болезнь Дункана)

Это трудно систематизируемая форма иммунодефицита наследуется как Х-сцепленная форма и характеризуется повышенной восприимчивостью к вирусу Эпштейн-Барра. У мальчиков, перенесших инфекционный мононуклеоз, развивается длительная лихорадка, лимфаденопатия, лимфоцитоз, увеличение печени и селезенки. Характерен Т-дефицит, содержание иммуноглобулинов снижается или наблюдается дисиммуноглобулинемия. Лимфопролиферативный процесс чаще всего имеет фатальный исход в связи с формированием лимфом с преимущественной локализацией в терминальных отделах тонкого кишечника, а также из-за некроза печени. Лечение: интерферонотерапия.

Дефекты комплемента

Система комплемента обеспечивает усиление специфической и неспецифической защиты при реализации иммунных реакций организма. Её активация приводит к прямому лизису клетки и к стимуляции фагоцитарной активности. Процесс активации обусловлен ферментными системами ограниченного протеолиза.

Комплементарные дефекты характеризуются СКВ-подобным синдромом (С1, С2, С4-С8, повышенной чувствительностью к менингококковой (С5-С9, фактор D, пропердин) или пиогенной инфекциям (С3, факторы I, H). Дефицит С1-ингибитора проявляется наследственным ангионевротическим отёком. Описаны соответствующие молекулярные аномалии, лежащие в основе дефектов. Лечение: антибиотики, заместительная терапия.

Хроническая грануломатозная болезнь

Суть дефекта в том, что нейтрофилы способны поглощать, но не убивают микроорганизмы с каталазопозитивными свойствами (золотистый стафилококк, кандиды, аспергилус) и большинство грамотрицательной микрофлоры. Характеризуется рецидивирующими гнойными процессами и образованием множественных гранулём в различных органах. У большинства больных определяется лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия. Основная причина дефектной функции фагоцитов заключается в нарушении окислительного метаболизма - в недостатке супероксиданиона и перекиси водорода вследствие генетического дефекта НАДФ•Н₂-оксидазы. НСТ-тест при грануломатозной болезни всегда равен 0. Лечение: сульфаниламидные препараты, IFN γ .

Синдром с гипер-IgE-емией

Описан в 1966 г. Дэвисом и соавт. как синдром Джоба (по фамилии больного). Проявляется в первые месяцы жизни пиодермией с генерализованным экзематозным дерматитом. 60-70 % больных - мальчики. Поражается кожа лица, шеи, волосистой части головы. Типичны риниты, конъюнктивиты. На коже образуются рубцы, спайки, "холодные" абсцессы. Отмечается сильный зуд. В крови эозинофилия, часто - нейтрофиллез со

сдвигом влево. В структуре IgE находятся антистафилококковые антитела в высоких титрах (отсюда ещё одно название - синдром “золотистого стафилококка” с повышением IgE). Отмечается снижение IgG, снижение хемотаксиса гранулоцитов, вероятно, за счет больших концентраций гистамина, который высвобождается при активации тучных клеток. Фагоциты больных способны генерировать большое количество токсических радикалов кислорода, с чем связано образование холодных абсцессов в подкожной клетчатке. Синдром Джоба наследуется по аутосомно-рецессивному типу, рассматривается как вариант грануломатозной болезни.

Дефекты лейкоцитарной адгезии

Описаны два типа дефектов лейкоцитарной адгезии. 1-й тип связан с дефектом CD18, что приводит к нарушению 2-й стадии (твёрдая адгезия) взаимодействия лейкоцитов и эндотелия при миграции в ткани, 2-й тип заключается в нарушении синтеза сиалила Lewis, который необходим для взаимодействия селектинов и муцинов в 1-ю стадию миграции клеток. Клинически оба дефекта проявляются задержкой отпадения пуповины, кожными инфекциями, образованием перианальных свищей. Инфекции упорно рецидивирующие, вплоть до септического процесса, т.к. серьёзно нарушена миграция лейкоцитов в очаг внедрения патогенов. Лечение: трансплантация костного мозга.

4.1.3. Подходы к терапии первичных иммунодефицитов

Больные с ПИД нуждаются в специфических подходах к лечению, а также в психологической и социальной поддержке.

1. ***Диета.*** При отсутствии синдрома нарушенного всасывания диеты не требуется. При наличии желудочно-кишечных нарушений необходима консультация диетолога. Диета должна удовлетворять потребность в белках, витаминах и микроэлементах и быть достаточно калорийной для обеспечения нормального роста и развития.

2. ***Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов*** - при недостаточности гуморального иммунитета.

3. ***Пересадка костного мозга*** – при наиболее тяжёлых формах ПИД.

4. Разрабатывается также ***генотерапия.***

5. ***Режим антигенного щажения и профилактика инфекций*** показаны всем больным с иммунодефицитами, особенно при тяжёлых комбинированных вариантах.

6. Всем больным с иммунодефицитами проводят ***лечение хронических очагов инфекции*** с использованием антимикробных, дезинтоксикационных, иммунозаместительных и симптоматических средств.

При иммунодефицитных состояниях необходимо соблюдать ***определённые меры предосторожности:***

а) по возможности избегают переливания цельной крови; если оно

необходимо, кровь облучают в дозе 30 Гр и все компоненты крови проверяют на наличие цитомегаловируса и вирусов гепатита В, С и D;

б) не проводятся вакцинации живыми вирусными вакцинами, а используются только инактивированные вакцины;

в) тонзилэктомию, аденотомию и спленэктомию проводят по строгим показаниям;

г) кортикостероиды и другие иммунодепрессанты применяются крайне редко.

Лечение отдельных форм ПИД

1. Комбинированная недостаточность и дефицит Т-клеточного иммунитета

В комплексе лечения иммунодефицитов с недостаточностью клеточного иммунитета используют трансплантацию костного мозга в условиях специализированных центров. Для успешного результата необходимо тщательное типирование и подбор донора по антигенам HLA. Чаще всего донора подбирают среди братьев или сестер больного. Цель заместительной терапии при недостаточности клеточного иммунитета - восполнить дефицит биологически активных веществ, необходимых для нормального функционирования Т-лимфоцитов, не вводя больному источник этих веществ - жизнеспособные донорские клетки. Используют заместительную терапию ферментами, такими как аденазиндезаминаза, которая содержится в облученной эритроцитарной массе. Кроме того, используют гормоны тимуса, такие как тимозин, тимопэтин, а также, некоторые цитокины, например, рекомбинантный IL2, IFN γ . К экспериментальным методам лечения относятся такие как трансплантация эпителиальных клеток тимуса, трансплантация тимуса плода, трансплантация печени плода, трансплантация стволовых клеток.

2. Недостаточность гуморального иммунитета

В этом случае заместительная терапия нормальными иммуноглобулинами - основной способ лечения, который обеспечивает поддержание нормального уровня IgG. Используют препараты нормальных иммуноглобулинов, такие как *пентаглобин, сандоглобулин, интраглобин, октагам, гамимун Н* и др. Больные получают препарат каждые 3-4 недели. Благодаря картированию генов, дефекты которых приводят к появлению иммунологических сдвигов, становится возможной генотерапия. Также в комплексе лечения применяют специфические иммуноглобулины, полученные из крови здоровых лиц, имеющих иммунитет к какой-либо инфекции. При наличии тяжелых системных реакций на нормальные иммуноглобулины в анамнезе больным вводят свежзамороженную плазму. Основной недостаток свежзамороженной плазмы - высокий риск передачи инфекций и трансфузионные реакции.

3 . Недостаточность комплемента

В качестве источника компонентов комплемента при изолированном дефиците применяется свежемороженая плазма. Ее переливание больным с дефицитом С5, С1-ингибитора, С3b-белка приводит к улучшению состояния и нормализации лабораторных показателей.

4 . Недостаточность фагоцитов

Надежных методов заместительной терапии при недостаточности фагоцитов, к сожалению, нет. В настоящее время в комплексе лечения применяют антимикробные средства, препараты IFN γ , аскорбиновую кислоту и переливание лейкоцитарной массы. IFN γ повышает активность цитохрома P450 в нейтрофилах, что сопровождается активизацией внутриклеточного разрушения бактерий и снижает риск инфекций.

4.2. ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ВИД)

4.2.1. Этиология вторичных иммунодефицитов.

Факторы, способствующие формированию ВИД:

- Поражение иммунокомпетентных клеток вирусами (Эпштейн-Барра, ВИЧ и т.п.)
- Персистирующие вирусы (гепатита, герпетические)
- Супрессивные воздействия продуктов жизнедеятельности микробов, эндогенных метаболитов, лекарств (эндотоксины бактерий, гельминты, цитостатики, гормоны, антибиотики, лучевая терапия и т.п.)
- Экопатогенные факторы (УФО, радиация, химические ксенобиотики)
- Экзогенный дефицит белков, витаминов, микроэлементов
- Потеря иммунокомпетентных клеток и молекул при кровопотерях, операциях, ожоговой болезни
- Потеря иммунокомпетентных органов (аппендэктомия, тонзилэктомия, спленэктомия и т.п.)
- Острые и хронические стрессы различной природы, старение
- Опухолевое перерождение иммунокомпетентных клеток (лимфолейкозы и т.п.)
- Психические заболевания (депрессивные состояния)

4.2.2. Систематизация вторичных иммунодефицитов

1. По происхождению.

ВИД разделяют на индуцированные, приобретенные и спонтанные.

Индукцированные – нарушения иммунных ответов возникают в результате конкретных причин: проведения полостных операций,

рентгеновского облучения, цитостатической терапии, травм, ожогов, или развиваются вторично по отношению к основному заболеванию, на фоне диабета, заболеваний печени, почек, опухолей.

Приобретенные – собственно клетки иммунной системы становятся мишенью для инфекционных агентов. Пример: синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), при котором вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поражает CD4+T-лимфоциты, что приводит к нарушениям клеточного иммунного ответа на экзоантигены.

Спонтанные - характеризуются отсутствием причины, способной вызвать нарушения иммунного ответа. Возможно, спонтанные ВИД инициируются оппортунистическими (условно-патогенными) микроорганизмами. Клинические формы спонтанных ВИД проявляются в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, урогенитальной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, кожи, мягких тканей. В количественном отношении, спонтанные ВИД являются доминирующими среди прочих иммунодефицитов.

2. По клинической характеристике.

По выраженности клинических проявлений выделяют **манифестные** (клинически выраженные) и **малые** (минорные) формы ВИД. В клинической структуре также могут быть выделены следующие синдромы:

- инфекционный;
- энтеропатический;
- аллергический;
- аутоиммунный;
- лимфопролиферативный.

Инфекционный синдром является ведущим и характеризуется тяжёлыми гипертоксическими или затяжными, хроническими, рецидивирующими или повторными неэпидемическими инфекциями. При лабораторном исследовании каждый клинический синдром характеризуется собственным алгоритмом иммунологических нарушений.

К нозологическим формам, за которыми скрываются ВИД, относятся:

- Частые респираторные инфекции и хронические очаги в носоглотке
- Рецидивирующий фурункулёз
- Хронический лимфаденит
- Гнойно-септические осложнения при оперативных вмешательствах, акушерский сепсис
- Дисбиозы любой локализации, реактивация условно-патогенных микробов
- Герпесвирусные инфекции
- Невынашивание беременности
- Синдром хронической усталости
- Токсоплазмоз

- Хронические нейроинфекции

3. По локализации иммунологического дефекта, установленного в лабораторном исследовании.

ВИД могут быть дифференцированы по результатам лабораторных исследований с выделением ведущего дефекта в иммунных ответах и естественном иммунитете:

- 1) нарушения **комбинированного типа** (клеточно-гуморальные);
- 2) преобладание **Т-клеточных изменений** со стороны субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+ и т.д. В результате нарушений количества Т-лимфоцитов и их функций повышается риск активации оппортунистических инфекций, вызываемых условно-патогенными микробами с внутриклеточным паразитизмом. К ним относятся: а) бактерии: гноеродные кокки, листерии, микобактерии, хламидии; б) грибы: кандиды, мукор, аспергиллус; в) герпесвирусы (простого герпеса, герпес-зостер, вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус и др.), г) простейшие: пневмоцисты, токсоплазмы; д) прочие: микоплазмы, уреаплазмы и т.п.;
- 3) преобладание **гуморальных нарушений** в форме нарушения пролиферации CD22+ В-лимфоцитов, синтеза специфических антител (IgM, IgG, IgA, sIgA). В таких случаях повышается риск развития инфекций, вызванных внеклеточно паразитирующими бактериями (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки и т.п.);
- 4) преобладание **изменений факторов врожденного иммунитета**: фагоцитоз, комплемент, NK-клетки и т.п. а также **нарушение продукции цитокинов или экспрессии цитокиновых рецепторов**.

В последние годы данная классификация подвергается критике по причинам мобильности показателей определяемых в динамике иммунного ответа. Однако она не лишена целесообразности, чтобы первоначально обозначить повреждения в иммунной системе и обосновать применение иммунопротективных лекарственных средств. При использовании этой классификации у врача появляется возможность динамического контроля за лабораторно-клиническим течением заболевания, проведением иммунореабилитации и иммунопрофилактики у конкретного пациента.

4.2.3. Диагностика вторичных иммунодефицитов

Диагностика ВИД складывается на основе иммунологического анамнеза, клинического осмотра, иммунологических и других исследований.

- Сбор иммунологического анамнеза ориентирован:

1. На выявление у пациента: 1) упорно рецидивирующих вирусных, бактериальных, грибковых инфекций и протозойных инвазий респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта, кожи, подкожной клетчатки; 2) перенесенных генерализованных или тяжелых форм вирусных или бактериальных

- инфекций; 3) нарушений микробиоциноза кожи, открытых или закрытых слизистых, в том числе дисбактериоза кишечника; 4) бессимптомного носительства пациентом на коже, слизистых, во внутренних органах патогенной флоры, опасной для окружающих (вирус краснухи, золотистый стафилококк, зеленящий стрептококк, гемолизирующая кишечная палочка и т.п.); 5) бактериальных осложнений после перенесенных травм, ожогов, полостных операций.
2. На оценку особенностей вакцинального иммунитета пациента: 1) сформирован ли специфический иммунитет к инфекциям, против которых прививался пациент; 2) отмечалась ли заболеваемость теми инфекциями, против которых был привит пациент; 3) имели ли место постпрививочные реакции в виде IgE-опосредованных реакций (анафилактического шока, приступов бронхиальной астмы, обострения кожных проявлений), заболеваний в виде инфекций, от которых был привит пациент, развивавшихся в ближайшие сроки – 1-3 дня, или аутоиммунных осложнений.
 3. На оценку особенностей перенесенных детских инфекций, т.е. были ли случаи повторных заболеваний детскими инфекциями.
 4. На проявление аллергических реакций или заболеваний в течение жизни.
 5. На выявление особенностей анамнеза, указывающих на аутоиммунные расстройства.
 6. На особенности наследственного анамнеза.

При сборе анамнеза у детей дополнительно выясняют: 1) материнский анамнез до беременности и родов, 2) во время беременности и родов; 3) послеродовой; 4) анамнез новорожденного ребенка, 1-го года жизни, периода раннего детского возраста.

- *Проведение лабораторных иммунологических тестов с последующей оценкой иммунограммы.* Иммунологические тесты проводят в два этапа, используя тесты I и II уровня, и оцениваются по правилам клинической интерпретации иммунного статуса (см. Главу 2). В случае выявления сдвигов в иммунограмме пациента, не предъявляющего клинических жалоб, целесообразно включить его в *группу риска по развитию иммунодефицита.*

Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии при ВИД проводятся:

- Обязательные лабораторные анализы, включая микробиологические.
- Инструментальные.
- Консультации специалистов.

При установлении клинико-иммунологического диагноза ВИД, решается вопрос о целесообразности назначения комбинированной терапии с включением иммуностропных лекарственных средств.

4.2.4. Основные алгоритмы нарушений в иммунной системе при ВИД

- **Спонтанные ВИД**

Первичные причины рецидивирования инфекционных антигенов могут быть связаны с негативным сочетанием внешних и внутренних факторов, влияющих на пациента, с нарушением естественного иммунитета и микробиоцинозом слизистых оболочек. Как правило, спонтанный ВИД сопровождается затяжное течение заболевания, которое поддерживается патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, и является причиной отсутствия эффекта от проводимой традиционной антимикробной и противовоспалительной терапии.

Рассмотрим наиболее вероятные алгоритмы нарушений иммунной системы при инфекциях, которые вызываются вирусами, бактериями, грибами. Алгоритм этих нарушений устанавливается при исследовании иммунного статуса.

Роль вирусов. В последнее годы имеет место увеличение числа латентных вирусных инфекций из семейства герпес-вирусов (HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7, HHV-8, CMV, HZ, VEB). Важнейшим свойством герпес-вирусов является способность вызывать у инфицированных ими хозяев пожизненную персистирующую инфекцию с периодической реактивацией. Клиническим критерием ВИД является рецидивы вирусных проявлений более 4-5 раз в год.

HSV-1 и HSV-2 первоначально инфицируют эпителиальные клетки и вызывают латентную инфекцию в нейронах. HSV-1 чаще поражает полость рта, слизистую носа, кожу, HSV-2 – слизистую оболочку гениталий. HSV-2 известен как проонкогенный фактор рака шейки матки, рака молочной железы. Герпес-вирусы также причастны к дебюту atopических и аутоиммунных заболеваний.

В целом, иммунологические нарушения при рецидивах герпес-инфекций связаны с дисбалансом в системе продукции $INF\alpha/\gamma$, изменением цитотоксической активности CD8+ Т-клеток и NK-клеток. Прогрессивное снижение (истощение) показателей противовирусной защиты хозяина приводит к усилению персистирования вирусов, прогрессированию клинических проявлений. В этих условиях происходит гиперстимуляция вирусными антигенами иммунокомпетентных лимфоцитов, приводящая к их массовой гибели за счёт апоптоза. Поэтому с увеличением стажа заболевания у пациентов в иммунном статусе прогрессируют комбинированные нарушения: снижение лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, дисбаланс сывороточных иммуноглобулинов, повышение титров специфических антител IgG к антигенам вируса в межрецидивный период и гиперпродукция IgM в период клинических проявлений.

CMV (цитомегаловирусная инфекция) развивается у взрослых на фоне лучевой или иммунодепрессивной терапии, ожоговой болезни, трансплантации. Протекает очень тяжело, с поражением глаз

(ретинопатии), легких, печени, и является одним из источников атеросклероза. Антитела класса IgM к CMV появляются сразу и наблюдаются несколько месяцев на фоне активного воспаления, антитела класса IgG появляются в динамике иммунного ответа, но достигают максимума ко 2-3-му месяцу, обнаруживаются в течение долгих лет. Реинфицирование сопровождается нарастанием титров IgM, повышением лимфоцитов с фенотипом CD8⁺, снижением клеток с фенотипом CD4⁺.

HHV-6, HHV-7 инфицируют многие клетки, в том числе лейкоциты и лимфоциты. С этими вирусами связывают формирование **синдрома хронической усталости (СХУ)** у взрослых. СХУ клинически характеризуется нарастающей утомляемостью, слабостью, потерей работоспособности, нарушением сна, ухудшением памяти, снижением способности концентрировать внимание, субфебрилитетом, лимфаденопатией. Явления вирусной инфекции с совокупностью проявляющихся симптомов доказывает участие в патогенезе СХУ нервной и иммунной систем. Алгоритм нарушений в иммунограмме соответствуют картине вторичного иммунодефицита на фоне хронической вирусной инфекции (изменения в клеточном звене, интерферонпродукции). Тактика лечения СХУ, принятая в мире, заключается в ограничении физических нагрузок, оптимальной диете, приеме антидепрессантов (амитриптилин), мягких снотворных (имован, донормил), витаминотерапии. Из иммунотропной терапии рекомендованы препараты синтетических тимопоэтинов (имунофан), препараты эпифиза (мелатонин, мелаксен), индукторы интерферонов.

Общие принципы терапии ВИД, связанных с вирусными инфекциями: комбинации противовирусных лекарственных препаратов с индукторами интерферонов или заместительными интерферонами, тимопоэтинами. Рекомендуемые курсы назначаются до 1 года.

Роль внеклеточно паразитирующих бактерий. Внеклеточно паразитирующие стафилококки, стрептококки, пневмококки, нейссерии, гемофильная палочка и др. вызывают повреждения слизистых верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта. Ведущий иммунологический дефект связан с гуморальным иммунным ответом. Дефект может касаться пролиферации и активации специфических клонов В-лимфоцитов, продукции и секреции иммуноглобулинов различных классов (sIgA, IgA, IgM, IgG), дисбаланса цитокинов, цитокиновых рецепторов и костимулирующих молекул (CD25⁺, CD40⁺, CD28⁺, IL2, IL4 и т.п.).

Классический пример проявления такого ВИД – хронические неспецифические заболевания легких, в частности – хронический бронхит (ХБ). Хронический бронхит является широко распространенным заболеванием среди взрослых, протекает с осложнениями, во многих случаях трудно поддается традиционному лечению. Клинические проявления хронического бронхита характеризуются рецидивирующим кашлем и

выделением мокроты, с обострением до трех месяцев в году на протяжении ряда лет. Иммунологические нарушения у пациентов с ХБ связаны с особенностями течения бронхита (катарального или гнойно-катарального). Основным алгоритм дефектов объединяет нарушенный микробиоциноз слизистой верхних дыхательных путей, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, угнетение функций макрофагов, нарушение синтеза sIgA и специфического IgG.

Принципы терапии: комбинации антибактериальных лекарственных средств с иммуностимулирующими препаратами микробного происхождения (мукозальные вакцины, анатоксины), стимуляторами нейтрофильного и макрофагального фагоцитоза, в тяжелых случаях - заместительная иммуноглобулинотерапия.

Роль внутриклеточно паразитирующих бактерий. Облигатные внутриклеточные паразиты (хламидии) и бактерии с факультативным внутриклеточным паразитированием (микобактерии, клебсиеллы и др) поражают половые органы, ЦНС, респираторный и желудочно-кишечный тракт, суставы. Основные иммунологические дефекты, сопровождающие рецидивирование данной группы бактерий, связаны с системой интерферонов и Т-клеточным иммунитетом. Нарушаются пролиферация и дифференцировка лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD16+, CD8+, соотношение CD4+/CD8+, высвобождение провоспалительных цитокинов (IL1, IL2, IL6, IL8, TNF α , IFN γ).

Принципы терапии: комбинации антибактериальной терапии с тимопоэтинами, провоспалительными цитокинами, интерферонами, индукторами интерферонов.

Роль грибов. Существует около 500 видов грибов, способных вызывать заболевания человека с поражением кожи, волос, ногтей и внутренних органов. До введения антибиотикотерапии грибковые инфекции встречались значительно реже.

По патогенному действию грибы классифицированы на следующие виды:

- 1) патогенные диморфные грибы (несовершенный вид) – *Mycosis fungoides*. Приводят к быстрому развитию ВИД и опухолевых микозов с поражением кожи, легких и др. органов;
- 2) патогенные дрожжевые и дрожжеподобные грибы – род *Candida*. Эти грибы вызывают диссеминированный кандидоз, сопровождают хронические вирусные, бактериальные инфекции. *Cryptococcus* вызывает криптококкозы – диссеминированный микоз у лиц с иммунодефицитами;
- 3) патогенные плесневые грибы – род *Aspergillus* и зигомицеты (представители рода *Mucor*). Аспергиллы являются одними из основных возбудителей заболеваний носовой полости, придаточных пазух носа, легких. Клиническими характеристиками начальных форм аспергиллеза легких являются приступообразный кашель, лихорадка, потоотделение, потеря массы тела. Иммунологические нарушения отмечаются со стороны клеточных и гуморальных показателей иммунитета и

характеризуются: снижением CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов и IL2, дисиммуноглобулинемией (снижением sIgA в мокроте и IgA в сыворотке крови, повышением сывороточных IgG и IgE), нарушением микробицидной активности нейтрофилов.

В целом, у пациентов, предрасположенных к хронизации клинического течения грибковых инфекций, первоначально имеются нарушения неспецифической резистентности: макрофагально-нейтрофильного фагоцитоза, лизоцима, лактоферрина, миелопероксидазы. Позднее, на фоне рецидивов, у них формируются нарушения специфического иммунитета: снижение CD3+ и CD8+ лимфоцитов, дисбаланс в системе цитокинов (IL2, IFN α), иммуноглобулинов. Типичны случаи, когда в сочетании с грибковыми инфекциями имеются дисбиоз слизистых, эндокринопатии, патология желудочно-кишечного тракта.

Принципы терапии: комбинации противогрибковых препаратов с тимопоэтинами, цитокинами, стимуляторами нейтрофильно-макрофагального фагоцитоза, пребиотиками, пробиотиками.

• Приобретенные ВИД

1. ВИЧ-инфекция и СПИД.

Возбудителем СПИД является ретровирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Причинами распространения являются антропогенные факторы. ВИЧ инфицирует CD4+ Т-лимфоциты, нейроны, моноциты/макрофаги, фибробласты, В-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, стволовые кроветворные клетки. В клетки ВИЧ проникает, связываясь с рецептором CD4, а также рецепторами для хемокинов CCR5 и CXCR4. Вирус присутствует во всех тканях, включая экзосекреты: слюну, пот, ушную серу, мочу, экскременты. Пути трансмиссии вируса: парентеральное введение крови, слизистые контакты, трансплацентарно, грудное вскармливание.

ВИЧ цитопатогенен. У зараженного человека формируются дефекты на всех этапах иммунного ответа. Проявление иммунодепрессии начинается задолго до клинической манифестации.

Изменения в иммунном статусе.

На уровне CD4+ Т-лимфоцитов: цитопатогенное действие в отношении CD4, конкурентная блокада CD4-рецепторов. Суперантигены ВИЧ инициируют поликлональную активацию и апоптоз Т-лимфоцитов.

На уровне CD8+ Т-лимфоцитов: снижение цитотоксической активности.

На уровне макрофагов: угнетение хемотаксиса, снижение антиген-представляющей функции, снижение фагоцитоза, бактерицидных механизмов.

На уровне НК: снижение функциональной активности.

На уровне В-лимфоцитов: поликлональная активация и гипериммуноглобулинемия, повышение ЦИК.

Клиническая картина.

Классифицируется на 3 категории по степени манифестации индикаторных болезней и числу CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови.

Самым ранним проявлением является гриппоподобный синдром, лихорадка, недомогание, лимфаденопатия, артралгии, миалгия, анорексия. *Со стороны ЦНС:* головные боли, симптомы менингоэнцефалита, периферической нейропатии, радикулопатии, невриты. *Со стороны кожи:* эритематозная макулопапулярная сыпь, розеолоподобная сыпь, диффузная крапивница, алопеция, кожно-слизистые ulcerации. *Со стороны органов ЖКТ:* оральная, фарингеальная кандидоз, тошнота, рвота, диарея. *Со стороны респираторной системы:* кашель. Гриппоподобный синдром саморазрешается и наступает многолетний бессимптомный период.

Таблица 4.1

СОДЕРЖАНИЕ CD4 В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ СПИД

<i>Количество CD4+</i>	<i>Стадия А (бессимптомная с генерализованной лимфаденопатией)</i>	<i>Стадия В (симптоматическая)</i>	<i>Стадия С (выраженная симптоматика тяжелой степени)</i>
<i>более 500 в 1 мкл</i>	A1	B1	C1
<i>200-500 в 1 мкл</i>	A2	B2	C2
<i>менее 200 в 1 мкл</i>	A3	B3	C3

Категория А - бессимптомная, или персистирующая более 3-х месяцев, генерализованная лимфаденопатия без других инфекций

Категория В

Кандидоз слизистых.

Цервикальная карцинома. Лихорадка и диарея более 1 мес.

Герпетические инфекции

Тромбоцитопения

Листериоз

Категория С

Кандидозы дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта

Цервикальный рак

Кокцидиомикоз

Криптококкоз

Криптоспоридоз

ЦМВ-инфекции

ВИЧ-энцефалопатия

Простой герпес с локализацией в легких, бронхах, пищеводе

Саркома Капоши

Лимфома Беркитта

Пневмония пневмоцистная и др.

Токсоплазмоз мозга

Принципы терапии:

1. Антиретровирусная химиотерапия – антинуклеозидные ингибиторы (зидовудин, диданозин, ставудин).
2. Ингибиторы вирусной протеазы (ритонавир, индинавир, саквухавит).
3. Симптоматическая терапия в зависимости от клинических форм.
4. Заместительная иммунотерапия – препараты ИЛ2 (ронколейкин), генетически модифицированные молекулы CD4+.

2. VEB- инфекция.

VEB (*вирус Эпштейн-Барра*) инфицирует В-лимфоциты. Проникновение вируса происходит через рецептор CD21. Кроме В-лимфоцитов, CD21-молекула представлена на дендритных клетках, клетках эпителия глотки, цервикальном эпителии. Присоединение вируса к CD21 вызывает экспрессию на мембране В-лимфоцитов специального антигена (лимфоцит-детерминированного мембранного антигена), который распознается CD8+ Т-лимфоцитами как чужеродный. В результате В-лимфоциты становятся мишенью для собственных цитотоксических лимфоцитов. В В-лимфоцитах запускаются процессы апоптоза, при этом последовательно снижается синтез антител всех классов. VEB подавляет продукцию цитокинов активированными лимфоцитами, полноценный иммунный ответ не развивается, в том числе, и на экзогенные антигены. Вирус живет и размножается в В-лимфоцитах под слизистой оболочкой пищевода, в лимфоидных фолликулах, выделяется со слюной.

Самым распространенным примером клинической манифестации носительства VEB является инфекционный мононуклеоз (ИМ). ИМ характеризуется клиническими проявлениями в виде лихорадки, ангины, генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии, у 10% больных - макулоподобной сыпи. Дополнительно могут развиваться осложнения в виде анемии, энцефалита, миокардита, печеночной недостаточности. При проведении лабораторной диагностики в периферической крови выявляются лимфоцитоз, моноцитоз, атипичные лимфоциты. В иммунном статусе определяются нарушение клеточных показателей (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), дисбаланс интерферонов, снижение иммуноглобулинов (IgG, IgA), повышение специфических антител к VEB класса IgM. В период клинического «выздоровления» у пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз, отмечаются следующие изменения: лимфоцитоз в периферической крови, дисбаланс защитных антител (чаще снижение IgA, sIgA, реже снижение IgG) и снижение показателей нейтрофильного фагоцитоза. Эти пациенты попадают в группу риска по развитию частых инфекционных заболеваний различной природы.

Кроме инфекционного мононуклеоза в качестве этиологического фактора VEB ассоциируется с назофарингеальной карциномой, лимфомой

Беркитта, лимфопролиферативным синдромом Дункана, лимфоцитарной интерстициальной пневмонией.

• Индуцированные ВИД

ВИД в результате перенесенных стрессов.

Основными событиями, возникающими в иммунной системе в результате перенесенного стресса, являются:

- повышение уровня стероидных гормонов в периферической крови;
- усиленная миграция лимфоцитов из тимуса и селезенки;
- активация процессов гранулоцито- и В-лимфопоэза в костном мозге;
- лимфопения в периферической крови в начальной фазе и увеличение количества клеток через несколько часов.

Стрессовая реакция сопровождается фазными изменениями иммунного статуса, выраженность которых имеет индивидуальные особенности у каждого человека.

При острой стрессовой реакции начальная фаза характеризуется значительным снижением противомикробного и противоопухолевого иммунитета. Затем наступает фаза кратковременной гиперреактивности иммунного ответа, опасная в аспекте развития аутоиммунных и аллергических болезней.

Хронический стресс неизбежно приводит к формированию ВИД. Формируются инволюция лимфоидных органов, лимфопения, снижение дифференцировки субпопуляций лимфоцитов, снижение активности клеточного Тх1- пути, цитокинов воспаления, цитотоксической активности CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток. Развивается риск формирования онкологических, инфекционных заболеваний или обострения хронической патологии.

ВИД в результате удаления иммунокомпетентных органов, потери иммунокомпетентных клеток.

1) *Утрата тимуса.* После создания пула периферических Т-лимфоцитов тимэктомия не приводит к катастрофическому снижению Т-клеточного иммунитета (лимфоцитов с фенотипом CD3+). Однако отсутствие тимической гормональной активности снижает способность к перенесению стрессов, нарушает адаптацию, способствует риску формирования аутоиммунных расстройств, активизирует процессы старения.

2) *Спленэктомия.* Удаление селезенки проводят при её травматических разрывах и как один из методов лечения аутоиммунной анемии, болезни Верльгофа. При удалении селезенки ее функцию могут брать на себя другие периферические органы иммунной системы. Однако люди, перенесшие спленэктомию, отличаются повышенной чувствительностью к инфекциям, вызванным капсульными бактериями (пневмококки). Коррекция такого иммунодефицита достигается с помощью иммунизации вакцинами, содержащими бактериальные капсульные полисахариды. У пациентов,

перенесших спленэктомию, существует постоянный риск накопления циркулирующих иммунных комплексов и формирования аутоиммунных заболеваний.

ВИД, формирующийся в результате полостных операций.

В результате проведения полостных операций формируются острые комбинированные вторичные иммунодефициты. Они обусловлены следующими основными причинами:

1. *Влияние наркоза.* Глубина и длительность воздействия наркоза прямо пропорциональны эффекту токсического цитолиза иммуноцитов.
2. *Влияние предоперационного стресса.* Стресс приводит к повышению в крови гормонов надпочечников, которые способствуют миграции клеток и иммуноглобулинов в ткани, формируют алгоритм иммунного ответа с преобладанием супрессорной активности в послеоперационный период.
3. *Кровопотеря.* От ее объема зависит выраженность клеточных и гуморальных дефектов после операции (потеря лимфоцитов, антител, цитокинов).
4. На формирование послеоперационного ВИД оказывают влияния *иммунологические нарушения*, связанные с сопутствующими заболеваниями пациента.

После операции в течение 3-х дней иммунологическая защита пациента поддерживается факторами естественного иммунитета: нейтрофильным фагоцитозом, лизоцимом, миелопероксидазой, интерфероном, НК-клетками и др. В иммунограмме в этот период имеют место снижение клеточных и гуморальных показателей ниже границ физиологических норм (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, IgA, IgG, IgM). Восстановление и включение специфических иммунологических механизмов после операции совпадает с 3-5 днем. Нарушение восстановления специфических механизмов благоприятствует появлению вторичных послеоперационных бактериальных осложнений.

При присоединении бактериальных осложнений с первых часов в иммунограмме пациента резко повышаются значения НСТ-теста и ЦИК. Эти показатели могут являться «индикаторами» послеоперационных осложнений.

Таким образом, тактика ведения пациентов, готовящихся к плановым операциям, должна быть направлена на своевременное проведение иммунопрофилактики с учетом индивидуальных клинико-иммунологических особенностей патологического процесса и анамнеза заболеваний пациента.

ВИД, развивающийся в результате ожоговой болезни связан:

- 1) с активными процессами катаболизма белков, цитолизом иммуноцитов;
- 2) с токсемией и септикотоксемией, которые поддерживаются постоянным избытком антигенов, поступающих в кровяное русло из некротизированных и инфицированных тканей (интенсивность антигенемии зависит от площади повреждения);

3) с реакциями стресса (в результате обширности ожога острый стресс переходит в хроническую форму с формированием угрожающей лимфопении, прогрессирующим дефицитом гуморальных и неспецифических факторов иммунитета);

4) с иммунологическими нарушениями, обусловленными сопутствующими заболеваниями пациента (персистенция вирусов, бактерий, аутоиммунная патология).

В результате воздействия всех этих факторов развивается выраженный комбинированный вторичный иммунодефицит.

ВИД в результате воздействия радиационного фактора.

Проблема формирования иммунодефицита под действием радиационного облучения и реабилитация иммунной системы в условиях радиационной нагрузки остается актуальной для всех областей медицины. В результате крупнейшей катастрофы, произошедшей в Чернобыле, огромные территории Белоруссии, России, Украины были подвержены радиационному загрязнению. Влиянию радиации подверглись как лица, участвующие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, так и проживающие на загрязненных радионуклидами территориях. Динамика и особенности иммунологических повреждений у этого контингента лиц изучаются в рамках многочисленных специальных программ до настоящего времени.

У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в 1986-1987 гг., проживающих в г.Томске, спустя 5-6 лет стали наблюдаться однотипные характерные изменения: прогрессирующие атрофические и субатрофические системные поражения слизистых, патология сосудов, истончение костной ткани, отмена толерантности лимфоцитов по отношению к собственным белкам. В целом к 2000 г., ВИД у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС характеризовались комбинированными поражениями всех звеньев иммунной системы, формированием аллергической, аутоиммунной, онкологической патологии, психических заболеваний.

ВИД в результате недостаточности питания и /или голодания.

Недостаточность полноценного питания (белки, витамины и микроэлементы) повышает восприимчивость организма к значительному числу инфекций, постепенно приводя к формированию комбинированных форм ВИД.

1. *Дефицит белка* в диете приводит к угнетению первичного иммунного ответа – снижению синтеза IgM, пролиферации лимфоцитов, угнетению фагоцитоза.
2. *Недостаточность микроэлементов* способствует различным формам нарушения иммунологической реактивности человека.
 - а) *дефицит железа* снижает железосодержащие ферменты, изменяет функции CD3+ лимфоцитов, снижает уровень миелопероксидазы и активных форм кислорода;

- б) недостаток *цинка* приводит к гипофункции тимуса со снижением активности CD4+ лимфоцитов в ответе на антигены, изменению активности CD16+ лимфоцитов, фагоцитов, образования активных форм кислорода;
- в) недостаточность *меди* снижает фагоцитоз, синтез активных форм кислорода;
- г) дефицит *селена* нарушает синтез антител, продукцию гормонов тимуса;
- д) недостаток *кальция* изменяет фагоцитоз, активирует метаболизм арахидоновой кислоты;
- е) дефицит *магния* нарушает синтез антител, активирует систему комплемента;
- ж) недостаток *лития* снижает функциональную активность лимфоцитов с фенотипом CD3+ и CD8+.

3. Недостаток *витаминов* (А, В, С, Е, D и т.п.) вызывает комбинированные нарушения гуморального и клеточного иммунитета.

4.2.5. Принципы реабилитации ВИД

Реабилитация ВИД представляет сложную задачу, требует длительного промежутка времени и совместного проведения мероприятий, направленных на:

- 1) иммунокоррекцию выявленных иммунологических нарушений;
- 2) элиминацию антигена или ограничение его воздействия;
- 3) терапию инфекционного синдрома;
- 4) реабилитацию микробиоциноза слизистых;
- 5) восстановление нормальной деятельности печени, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы;
- 6) исключение стрессов;
- 7) проведение диспансерных мероприятий по иммунореабилитации и иммунопрофилактике пациента не менее 1 года.

5. ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

Стремительное развитие клинической иммунологии с конца 80-х г.г. XX века привело к появлению новых лекарственных препаратов, обладающих направленным иммуностропным действием.

Иммуностропные лекарственные препараты - это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему. Различают три основных группы иммуностропных лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты.

Иммуномодуляторы - лекарственные вещества, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы, т.е. снижают повышенные и повышают пониженные показатели иммунитета.

Иммуностимуляторы - лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя сниженные показатели до нормальных их значений.

Иммунодепрессанты - лекарственные препараты, подавляющие иммунные реакции.

Перечень иммуностропных препаратов в настоящее время достаточно велик и с каждым годом продолжает расширяться. Большинство иммуностропных препаратов включено в основные фармацевтические справочники. Однако классификация препаратов и механизмы их действия до сих пор вызывают дискуссии, особенно в России, как среди клинических иммунологов и терапевтов, так и фармакологов. Современная классификация предполагает выделение трёх основных групп: 1) Моноклональные антитела (мед-иммун, гензим и др.), 2) Агонисты/антагонисты рецепторов естественного иммунитета (бронхомунал, рибомунил и др.), 3) Ингибиторы ферментов сигнальных путей и факторов транскрипции (иманитиб и др. препараты в лечении опухолей, биофлавоноиды). Однако её внедрение в практику является делом будущего. То же самое можно сказать и о потенциальных источниках для иммуностропных препаратов – в будущем это будут почти исключительно биотехнологические продукты и растения.

5.1. Классификации иммуностропных препаратов

По происхождению:

1. Микробные продукты и вакцины (пирогенал, продигиозан, бронхомунал, рибомунил, солкоуровак, солкотриховак и др.)
2. Продукты и экстракты иммунных органов:
 - Иммуноцитомедины (тактивин, миелопид, спленин и др.)
 - Иммуноцитокнины (лейкинферон и др.)
 - Иммуноглобулины (пентаглобин, интраглобин, октагам и др.).
3. Растительные продукты (элеуторококк, эхинацин и др.)
4. Продукты низших животных (деринат)

5. Синтетические (диуцифон, тимоген, имунофан и др.)
6. Рекомбинантные (реаферон, ронколейкин, неупоген и др.)

По направленности действия:

1. Иммуностимуляторы
2. Иммунодепрессивные (стероидные гормоны, цитостатики, циклоспорин, тимопентин, инфликсимаб)

По преимущественному воздействию на иммунную систему:

1. Препараты, преимущественно воздействующие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность Т-лимфоцитов.
2. Препараты, преимущественно влияющие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность В-лимфоцитов.
3. Препараты, оказывающие преимущественное действие на нейтрофильно-макрофагальную фагоцитарную активность, показатели врожденного иммунитета.
4. Препараты, имеющие преимущественное влияние на межклеточную кооперацию. В последние годы, это наиболее перспективное направление терапии через цитокиновую сеть, так как причины развития многих иммунодефицитов связывают с дисбалансом провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF α , IFN γ).

5.2. Основные группы иммуотропных препаратов, нашедших применение в клинической практике

5.2.1. Препараты с преимущественным действием на Т-систему.

Основные препараты, относящиеся к этой группе, имеют тимическое происхождение. Уровень клеточного иммунного ответа тесным образом связан с сывороточной активностью тимуса (тимулин Zn, тимопозтин, тимозин). Препараты тимического происхождения дополнительно обладают нейропептидной активностью и поддерживают гомеостаз нервной, иммунной, эндокринной систем.

В настоящее время тимические препараты разделены на 2 поколения. К *1 поколению* отнесены тимические препараты животного происхождения (тималин, тактивин, тимоптин, вилозен, тимактид и т.д.). Клиническая эффективность тимических препаратов 1-го поколения не вызывает сомнения. Накоплен большой опыт по их применению и особенностям фармакинетики. Существенный их недостаток заключается в том, что они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов тимуса животных, в результате чего возникает проблема стандартизации при производстве и отсутствие гарантии очистки от неизвестных вирусов и прионов (согласно современным требованиям, предъявляемым к препаратам животного происхождения). *2-е поколение* представлено синтетическими

аналогами известных тимусных белков, лишенных перечисленных недостатков.

Первое поколение тимопоэтинов:

ТАКТИВИН – полипептид из тимуса телят, высокоактивный иммуномодулятор Т-клеточного звена. Значительно активизирует пролиферацию и дифференцировку CD3+ Т-лимфоцитов, мягко усиливает продукцию лимфокинов (IL2), в том числе интерферонов (IFN α , IFN γ), усиливает цитотоксическую активность НК-клеток, увеличивает адаптационные резервы, оказывает гепатопротективное действие.

Показания. Тактивин назначают при затяжных и хронических вирусных, внутриклеточных бактериальных инфекциях, паразитарных, грибковых инфекциях, при осложненных травмах, для профилактики послеоперационных осложнений, при радиационных повреждениях, в комплексе с химио- и лучевой терапией. Тактивин рекомендован в комплексной терапии ревматоидного артрита, рассеяного склероза, сахарного диабета.

Форма выпуска. Используется в виде готового 0,01% раствора во флаконах по 1 мл. Вводится п/к ежедневно 1 раз в день курсом от 5 до 10 раз. Поддерживающая терапия тактивином проводится по схеме 1 раз в неделю до 1 месяца.

Тактивин *противопоказан* при индивидуальной непереносимости, бронхиальной астме, беременности. Недостатком является быстрая тахифилаксия.

ТИМАЛИН – представляет комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота. Влияет на пролиферацию и дифференцировку CD3+Т-лимфоцитов, стимулирует реакции клеточного иммунитета, процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения.

Выпускается в виде лиофилизированного, аморфного, стерильного порошка белого цвета. *Форма выпуска:* ампулы с 10 мг сухого вещества. Вводится в/м по 5-10 мг курсом до 5 дней (содержимое ампулы разводится в 1-2 мл изотонического раствора натрия хлорида). *Противопоказания:* индивидуальная непереносимость, белковые аллергии, беременность.

Другие препараты, относящиеся к 1-му поколению тимопоэтинов, зарегистрированы в России в 1998-1999 гг.: тимоптин (ампулы, Россия), вилозен (ампулы, Россия), тимактид и тимусамин (таблетки, Россия), тим-увокал (ампулы, Германия), тимомодулин (ампулы, Италия).

Второе поколение тимопоэтинов представлено синтетическими препаратами.

ТИМОГЕН – синтетическая дипептид, из остатков глутамина и триптофана. Имитирует эффект тимопоэтинов: оказывает иммуностимулирующее действие на клеточный иммунитет, усиливает пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в

зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализует соотношение CD4/CD8 лимфоцитов, усиливает реакции естественного иммунитета, способствует активации фагоцитарной активности, стимулирует интерфероногенез, функцию NK-клеток, обладает антимедиаторными свойствами.

Показания: тяжелые рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции кожи, мочеполовой системы, респираторного тракта. Тимоген рекомендован для применения в комплексной терапии при рентгеновском облучении, СПИДе, аутоиммунных заболеваниях, при хронических диффузных поражениях печени, хронических паразитозах, псориазе, для профилактики послеоперационных осложнений.

Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность, беременность. *Побочные эффекты:* дисфункция яичников, отек Квинке, обострение экземы и дерматита.

Форма выпуска: флакон по 100 мкг, в упаковке 5-10 ампул. Вводят в/м по 50-100 мг в течение 3 –10 дней. Возможен поддерживающий курс инъекций 1 раз в 3-5 дней. Повторные курсы можно проводить спустя 3-5 месяцев.

Тимоген также вводится интраназально по схеме от 10 мкг (детям до 1 года) до 100 мкг (для взрослых) в сутки.

Перед назначением тимогена целесообразно введение стимуляторов лейкопоза для усиления выброса из костного мозга предшественников Т-лимфоцитов.

ИМУНОФАН – синтетический гексапептид. Оказывает иммунокорригирующее (Т-лимфоциты, фагоциты), детоксикационное, гепатопротективное действие, вызывает быструю инактивацию свободных радикалов и перекисных соединений. Это действие развивается в течение 2-3 часов и продолжается до 4 месяцев. Препарат нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина в крови. Через 2-3 суток после введения имунофана происходит усиление реакции фагоцитоза и гибель внутриклеточных паразитов и вирусов. Через 7–10 дней проявляется иммунокорригирующий эффект – восстановление нарушенных показателей гуморального и клеточного иммунитета, активация пролиферации и дифференцировки CD3+Т-лимфоцитов, увеличение синтеза IL2, опосредованное усиление синтеза антител.

Показания: рецидивирующие вирусные инфекции на фоне иммунодефицитов, оппортунистические инфекции, в схеме иммунопрофилактики, длительно незаживающие раны, в период послеоперационных осложнений, ожоговая и радиационная травмы, в комплексе химиотерапии и лучевой терапии в онкопатологии.

Форма выпуска: ампулы по 1 мл (50 мкг). Назначается по 50 мкг в/м или п/к через день, на курс 10-15 инъекций.

Противопоказания: беременность, осложненная резус-конфликтом, возраст до 2-х лет.

ТИМОПЕНТИН ТР-5 (Италия) – синтетический пентапептид, близок по механизмам действия к перечисленным препаратам.

Синтетические иммунопронные препараты нетимического происхождения, оказывающие влияние на Т-клеточное звено.

ЛЕВАМИЗОЛ (декарис) – синтетический препарат, производное имидазола. Зарегистрирован как «иммуномодулятор» и получил признание с 1972 г. Механизм действия близок к тимопоэтинам.

Максимальное влияние препарата проявляется при нарушении пролиферации и дифференцировки CD3+ Т-лимфоцитов. Левамизол повышает миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, усиливает кислородзависимую микробицидную активность этих клеток, усиливает экспрессию рецепторов иммунокомпетентных клеток на антигенный сигнал. За счет нормализации функциональной активности субпопуляций CD4+/CD8+Т-лимфоцитов, способствует переключению синтеза с IgM на IgG, также инактивирует систему комплемента, снижает образование агрессивных иммунных комплексов.

Левамизол *показан* при обострении хронических вирусных, бактериальных, грибковых, паразитарных инфекций, сопровождающихся изменением количества Т-лимфоцитов. Рекомендован в комплексной терапии atopического дерматита, аутоиммунного тиреоидита, ревматоидного артрита, болезни Крона. *Форма выпуска:* табл. 50 и 150 мг.

Противопоказания для назначения левамизола: лейкопении крови ниже 3,5 Г/л; нейтропения; гиперчувствительность, беременность, лактация.

5.2.2. Препараты, оказывающие преимущественное воздействие на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

Таблица 5.1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОПРЕПАРАТОВ - МИКРОБНЫХ ПРОДУКТОВ

Группа	Источник	Содержание
Пробиотики (например, лактобактерин)	Сапрофиты	Антигены (толерогены), микробные паттерны
Мукозальные «аутовакцины» 1-2 поколения (например, бронхомунал)	Условно-патогенные микробы	Микробные паттерны

Мукозальные «аутовакцины» 3 поколения (например, рибомунил)	Условно-патогенные микробы	Антигены (иммуногены), микробные паттерны
Вакцины (например, пневмококковая)	Условно-патогенные и патогенные микробы или рекомбинантные	Антигены (иммуногены)

Мукозальные вакцины микробного происхождения

Мукозальные вакцины 1-го поколения (продигиозан, пирогенал) являются поликлональными стимуляторами В-лимфоцитов и отличаются наличием побочных эффектов (пирогенность и др.). Мукозальные вакцины 2-го поколения (бронхо-мунал, бронхо-ваксом, ИРС'19, имудон) характеризуются меньшими побочными эффектами, но содержат только микробные паттерны, поэтому не имеют длительного эффекта. Мукозальные вакцины 3-го поколения (рибомунил, солкотриховак) содержат как паттерны, так и антигены, поэтому отличаются длительностью и специфичностью действия.

ПРОДИГИОЗАН - высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из *Bacillus prodigiosum*. Относится к группе бактериальных липополисахаридов. Активирует неспецифические факторы защиты, пролиферацию В-лимфоцитов, активирует синтез антител, функцию коры надпочечников. Действие продигиозана связано со стимуляцией образования медиаторов иммунной системы, в частности $IFN\alpha$, $IL1$.

Противопоказан при поражениях ЦНС, острой коронарной недостаточности, инфаркте миокарда, аутоиммунных и аллергических заболеваниях в период обострений.

ПИРОГЕНАЛ - липополисахарид из микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*. Близок по механизму фармакологического действия к продигиозану. Дополнительно препарат оказывает более выраженное пирогенное действие. На фоне пирогенала увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера, происходит подавление развития рубцовой ткани, восстанавливаются процессы проводимости в нервной ткани.

ИРС' 19 – мукозальная вакцина 2-го поколения, представляющая лизат бактерий и содержащая паттерны: *Pneumococcus pneumoniae* (6 типов), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria subflava*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и др. Стимулирует продукцию секреторного IgA и фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима, $IFN\alpha$.

Показания: профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания, подготовка к плановому

оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период, не исключая период беременности и лактации.

Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность, первичный иммунодефицит. Рекомендовано осторожное применение у детей, начиная с 3-х месячного возраста. Не рекомендовано назначение препарата более одного курса в год.

Форма выпуска: флакон-спрей для эндоназального введения.

РИБОМУНИЛ содержит антигены – экстракты из рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и протеогликаны мембранной части *Klebsiella pneumoniae* (паттерны). Эффективность препарата определяется сочетанием свойств вакцины и неспецифического иммуностимулятора (3-е поколение).

Стимулирует специфический и неспецифический гуморальный и клеточный иммунитет слизистых. Основной механизм действия рибомунила – стимуляция продукции сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, IL1, IFN α и активация нейтрофильно-макрофагального фагоцитоза. В результате проведенного курса терапии рибомунилом вырабатывается длительная (1,5-2 года) иммунологическая память к 4-м возбудителям. Рибомунил облегчает течение болезни, ускоряет выздоровление.

Показания: профилактика и лечение инфекций дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, трахеиты) и ЛОР-органов (отиты, синуситы, риниты, фарингиты, ларингиты), бронхиальная астма.

Противопоказания: аутоиммунные расстройства, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные действия: гиперсаливация, гиперсекреция слизи, временное повышение температуры.

Форма выпуска: таблетки. Назначается по 3 табл. утром натощак циклами по 4 дня в неделю по схеме: в 1-й месяц – 3 цикла, со 2-го по 5-й месяцы – по 1 циклу.

5.2.3. Препараты из иммунокомпетентных клеток - иммуноцитомедины.

МИЕЛОПИД

Р.В. Петровым были обнаружены и внедрены в практику в России пептиды костного мозга происхождения с иммунорегуляторными свойствами, позднее названные миелопептидами. Первый зарегистрированный для применения в терапевтической практике препарат из этой группы, миелопид, представляет собой экстракт костного мозга свиней и крупного рогатого скота, который содержит комплекс пептидов. Действует преимущественно на функции В-лимфоцитов и восстанавливает уровень антителообразования. Дополнительно миелопид способен восстанавливать баланс клеток CD4/CD8, стимулировать макрофагально-нейтрофильный фагоцитоз и интерферонпродукцию. Обладает также анальгезирующим действием.

Показания: инфекционно-воспалительная патология ЛОР-органов, хронические неспецифические заболевания легких, пиодермия кожи, хронический фурункулез, профилактика послеоперационных гнойных осложнений, остеомиелит. *Форма выпуска:* флаконы по 3 мг для в/м введений в физиологическом растворе. Введение миелопида более эффективно на пике иммунного ответа (с 5-7 дня воспаления и в случае угрозы хронизации процесса). Вводится 1 раз в 2 дня, на курс 3-5 инъекций.

Противопоказания: беременность, осложнённая резус-конфликтом, с осторожностью при аутоиммунных расстройствах.

5.2.4. Препараты, преимущественно воздействующие на показатели врожденного иммунитета (макрофагально-нейтрофильный фагоцитоз, естественная цитотоксичность, интерферонопродукция).

ПОЛИОКСИДОНИЙ

В конце 90-х годов в работах Р.В. Петрова – Р.М. Хаитова был обоснован новый подход к поиску иммунокорректоров с избирательным воздействием на конкретное звено иммунитета. В основе этого подхода был предложен принцип создания препаратов путем структурного объединения антигенов и полимеров-иммуностимуляторов. В качестве полимеров предложили использовать водорастворимые полиэлектролиты. Полиоксидоний – первый синтетический макромолекулярный полимер-иммуностимулятор, созданный по этому принципу.

Полиоксидоний активирует: 1) моноцитарно-макрофагальную систему, включая секрецию иммуностимулирующих цитокинов (что усиливает последующие иммунные ответы), 2) состояние НК-клеток, 3) антителообразование, а также имеет 4) антиоксидантное, мембраностабилизирующее и детоксическое действие.

Показания: Острые и хронические инфекции на фоне вторичного иммунодефицита: бактериальные (гнойно-септические инфекции, фурункулез, хронический бронхит); внутриклеточные (герпетические, хламидиоз), осложнённый атопический дерматит, лучевая и химиотерапия у онкологических пациентов.

Противопоказания: Беременность, лактация, повышенная чувствительность.

Побочные эффекты: Болезненность в месте введения.

Режим дозирования: При хронических инфекциях по 6 мг в/м в физиологическом растворе (воде для инъекций) или в виде свечей по 9 мг через день и реже; на курс 5-10 введений. При острых инфекциях по 6 мг в/м или в/в ежедневно (3 дня), затем продолжить как при хронических.

Полиоксидоний входит в состав созданной современной отечественной вакцины против гриппа - *Гриппол* (НПО «Микроген»). Разрабатываются комбинации полиоксидония с неинфекционными аллергенами (полынь,

береза и т.п.) для проведения АСИТ у больных с атопическими заболеваниями.

ЛИКОПИД – синтезирован в институте Биоорганической химии им. Шемякина (Москва). Содержит природный глюкозаминилмурамил (компонент бактериальной цитолеммы) и синтетический дипептид аланин-изоглютамин, т.е. является структурным аналогом клеточной стенки бактерий. Обладает высокой иммуностимулирующей активностью и слабой пирогенностью. Ликопид влияет на морфологические, биохимические и функциональные характеристики моноцитарно-макрофагального звена. Повышает способность клеток к адгезии, поглощению микробов, к образованию активных форм кислорода, усилению синтеза медиаторов иммунного ответа: IL1, TNF- α , GM-CSF, которые, в свою очередь, оказывают стимулирующее действие на продукцию антител и пролиферацию Т и В- лимфоцитов. Ликопид усиливает цитотоксические функции макрофагов по отношению к бактериальным и вирусным клеткам. Препарат показал полную безопасность и высокую эффективность.

Форма выпуска: в таблетках по 10 и 1 мг.

Показания: Различные инфекции на фоне вторичного иммунодефицита, включая новорождённых (табл. 1 мг), тяжёлые гнойно-септические состояния, туберкулёз, псориаз, папилломатоз шейки матки (табл. 10 мг).

Противопоказания: Беременность, индивидуальная непереносимость.

Побочные эффекты: Кратковременное повышение температуры до 38°C.

Режим дозирования: По 1-2 мг (1-2 табл.) сублингвально 1-3 раза в день (в зависимости от тяжести инфекции) в течение 10 дней. Табл. 10 мг назначаются, как правило, 1 раз в день в течение 10 дней.

НАТРИЯ НУКЛЕИНАТ - соль дрожжевой РНК. Характеризуется широким спектром действия. Ускоряет процессы регенерации, стимулирует деятельность костного мозга, лейкопоз, лимфопоз, активность факторов естественного иммунитета, в том числе интерферонообразование, цитотоксическую активность лимфоцитов, нормализует пристеночное пищеварение кишечника, потенцирует действие антибиотиков. Наиболее выражено иммунокорригирующее действие в отношении процесса фагоцитоза.

Показания: для профилактики и лечения инфекций у детей и взрослых.

Форма выпуска: флаконы с белым порошком.

Противопоказания для применения препарата: грибковая или дрожжевая сенсibilизация, встречающаяся при дисбиозах слизистых, аллергиях.

5.2.5. Препараты, оказывающие воздействие на цитотоксическую активность и интерферонопродукцию

ИНТЕРФЕРОНЫ.

Интерферонами (IFN) называют группу эндогенных низкомолекулярных белков (от 15000 до 25000 D), обладающих противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой

активностью. В настоящее время известны разные виды интерферонов. Основными из них являются $IFN\alpha$ (лейкоцитарный; несколько разновидностей, включая $\alpha 1$ и $\alpha 2$), $IFN\beta$ (фибробластный), $IFN\gamma$ (лимфоцитарный, иммунный). $IFN\alpha$ является протеином, $IFN\beta$ и $IFN\gamma$ - гликопротеинами. Первоначально для профилактики вирусных инфекций использовался природный (лейкоцитарный человеческий) интерферон. В последние годы методом генной инженерии получен ряд рекомбинантных интерферонов. Они начали успешно применяться в медицинской практике в терапии вирусных инфекций и в онкологии.

Применение интерферонов основано на следующих их свойствах:

- 1) противовирусной активности;
- 2) противоопухолевой активности;
- 3) иммунорегуляторном воздействии.

Однако широкое использование интерферонов сдерживает ряд факторов:

- потенциальная пирогенность и аллергенность;
- опасность возникновения аутоиммунных процессов;
- многократность введения суточной дозы;
- развитие привыкания и постепенное снижение клинической эффективности;
- высокая стоимость.

Интерфероны могут быть разделены на природные и рекомбинантные формы.

1. Природные:

- $IFN\alpha$ - человеческий лейкоцитарный интерферон, лейкоинтерферон (с другими цитокинами), веллферон, кипферон (с антителами)
- $IFN\beta$ - человеческий фибробластный интерферон,
- $IFN\gamma$ - человеческий иммунный интерферон, интерферон-гамма.

Рекомбинантные:

- $IFN\alpha$ - реаферон-ЕС, реаферон-ЕС липинт, виферон, роферон-А, интрон А, реальдирон, пегинтрон, гриппферон, интераль
- $IFN\beta$ - бетаферон, ребиф 22
- $IFN\gamma$ - имукин

РОФЕРОН-А (Швейцария) – рекомбинантный $IFN\alpha$ -2а. Оказывает противовирусное действие, угнетает рост опухолевых клеток.

Показания: хронический активный гепатит В и С, остроконечные кондиломы, новообразования лимфоидной системы (волосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь, кожная Т-клеточная лимфома, хронический миелолейкоз, тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях), солидные опухоли (меланома, карцинома, саркома Капоши на фоне СПИД и т.п.). Схемы введения различны в зависимости от патологии.

Противопоказания: аллергия к препаратам интерферонового ряда; выраженные болезни сердца; почек, печени в стадии декомпенсации; эпилепсия и другие нарушения ЦНС; миелосупрессия.

ВИФЕРОН - рекомбинантный IFN- α 2 человека с витаминами E и C, имеющий противовирусное, противоопухолевое, противовоспалительное действие.

Показания: Острые и хронические вирусные и другие внутриклеточные инфекции, урогенитальные инфекции у беременных женщин, хронические гепатиты, инфекционно-воспалительные болезни новорождённых

Противопоказания: Повышенная чувствительность к маслу какао

Режим дозирования: По 150.000 МЕ – 500.000 МЕ – 1.000.000 МЕ – 3.000.000 МЕ в форме свечей 1-2 раза в день циклами по 10 дней; продолжительность курса от 1 мес. до 12 мес.

РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТ – рекомбинантный IFN- α 2 в комплексе с антиоксидантами - витаминами E и C, заключенный в липосомы. Первый рекомбинантный интерферон для перорального применения в количестве 0,5 млн МЕ, 10 мг витамина E, 1,5 мг витамина C. Оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие.

Показания: вирусные инфекции: грипп, острый и хронический гепатит B, профилактика и лечение ОРЗ. Реаферон ЕС-липидинт рекомендован для применения в комплексной терапии больных с аллергическими заболеваниями при проведении алерговакцинации на фоне АСИТ.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость интерферонов, тяжелые формы аллергических заболеваний, беременность.

БЕТАФЕРОН – IFN β . Оказывает иммуномодулирующее действие, ингибирует репликацию вирусов, снижает уровень IFN γ , активизирует функцию супрессорного звена иммунного ответа, тем самым, ослабляя образование и действие антител против миелина при рассеянном склерозе.

Показания: рассеянный склероз, ремитирующее течение.

Противопоказания: тяжелые депрессии, гиперчувствительность, заболевания печени в стадии декомпенсации, беременность.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ – противовирусные средства природного и синтетического происхождения, способные стимулировать образование эндогенных интерферонов. Среди них особую известность получили: *изопринозин, циклоферон, ларифан, ридостин, амиксин, кагоцел, камедон, неовир, полудан, полигуацил, амплиген, мегасин, йодантипирин* и другие. Основными продуцентами “собственного” эндогенного интерферона являются иммунокомпетентные клетки - лейкоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, а также эпителиальные клетки.

Преимущества индукторов интерферонов заключаются в следующем:

- стимуляция синтеза собственного интерферона;
- длительная циркуляция интерферонов после однократного введения препарата;

- как правило, отсутствует привыкание;
- меньшая стоимость.

Основной недостаток:

- невозможно дифференцировать, индукцию какого типа интерферона вызывает каждый препарат. В связи с этим, не представляется возможным говорить о восстановлении *физиологического баланса* интерферонопродукции.

ЦИКЛОФЕРОН - обладает способностью стимулировать образование $IFN\alpha$, $IFN\beta$ и $IFN\gamma$ в организме. Суммарная индукция интерферонов под влиянием циклоферона достигает 60-80 ЕД/мл. Циклоферон также повышает функциональную активность CD3+ Т-лимфоцитов и макрофагов.

Показания: Вирусные и внутриклеточные инфекции, бактериальные и грибковые инфекции на фоне иммунодефицитов, нейроинфекции, коллагенозы, дегенеративно-дистрофические болезни суставов.

Противопоказания: Гиперчувствительность к препарату, декомпенсированный цирроз печени, беременность, лактация, возраст до 4-х лет.

Побочные эффекты: Аллергические реакции.

Режим дозирования: По 2 мл (1 амп.) в/м по схеме (всего 7-12 инъекций); по 2-4 табл. 1 раз в 5 дней в течение 2,5 мес.

5.2.6. Препараты, растительного происхождения, оказывающие влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, продукцию интерферона.

К этой группе относятся препараты растительного происхождения, оказывающие установленный иммуностропный эффект и имеющие общие свойства: влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, продукцию интерферона, улучшение показателей адаптации после физического и психоэмоционального стресса.

Общие рекомендации к *применению* препаратов:

- 1) профилактика инфекций в период вирусных эпидемий (грипп, корь, коклюш и т.п.);
- 2) профилактика вторичных иммунодефицитов в периоды адаптации к новым условиям, при стрессовых воздействиях, при физических или эмоциональных нагрузках у спортсменов;
- 3) в комбинации с противовирусными и антибактериальными препаратами в лечении вирусных и бактериальных заболеваний.

Препараты растительного происхождения с иммуностропными свойствами представлены в основном спиртовыми настойками, экстрактами (*эхинацин, иммунал, элеутерококк, пантокрин, жень-шень и др.*).

5.2.7. Препараты, преимущественно воздействующие на межклеточную кооперацию.

К этой группе относятся иммуноцитокнины рекомбинантного и природного происхождения (интерлейкины, а также интерфероны и индукторы интерферонов). Применение рекомбинантных цитокинов - одно из перспективных направлений влияний на межклеточные кооперации.

БЕТАЛЕЙКИН – рекомбинантный IL1 β человека, полученный генно-инженерным методом. Зарегистрирован в России в 1997 г. Беталейкин – средство восстановления лейкопоза и профилактики токсической лейкопении, вызванной химиопрепаратами. Препарат индуцирует выработку стимулирующих факторов для лимфо-, грануло-, тромбоцитопоза и фактора роста стволовых клеток. Способен усиливать функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность.

РОНКОЛЕЙКИН – рекомбинантный IL2. Восстанавливает дефицит CD3+ Т-лимфоцитов, способствует активному высвобождению цитокинов: TNF α , IL1 β , IL6, IL8, M-CSF, GM-CSF, IFN γ , стимулирует активность NK-клеток и цитотоксических Т-клеток, усиливает синтез антител, активизирует моноциты, усиливая их микробицидный потенциал.

Показания Септические состояния, тяжёлые вирусные инфекции, ожоговая болезнь, злокачественные новообразования.

Противопоказания: Гиперчувствительность к препарату, аллергия к дрожжам, беременность, аутоиммунные болезни, тяжёлые сердечно-сосудистые болезни.

Побочные эффекты: Гриппоподобный синдром.

Режим дозирования: В/в капельно 0,5-1,0 г (500.000-1.000.000 МЕ) в 400 мл физиологического раствора со скоростью 1-2 мл/мин (в течение 4-6 ч) 3 раза в неделю. Может вводиться п/к, внутривенно, местно.

ЛЕЙКИНФЕРОН. Утвержден для массового применения с 1992 г. в качестве средства иммунокоррекции и иммунореабилитации инфекционных и онкологических больных. Лейкинферон представляет собой комплекс цитокинов ранней фазы иммунного ответа и включает IFN α , IL1, IL6, TNF α , MIP в их естественном соотношении. Лейкинферон активизирует цитотоксичность NK-клеток и CD8+Т-лимфоцитов, стимулирует экспрессию антигенов HLA II.

Показания: сепсис, послеоперационные гнойные осложнения, гнойные процессы в гинекологии, урогенитальные инфекции, болезнь Рейтера. Широко используется для профилактики в группах инфекционного риска при проведении хирургических операций. Препарат безвреден, не ведет к сенсibilизации и может применяться без возрастных ограничений длительное время.

5.3. Основы заместительной иммунотерапии

Заместительная (или пассивная) терапия представлена иммуноглобулинами и гаммаглобулинами, полученными из иммунных сывороток доноров. Известно четыре поколения иммуноглобулинов;

критериями отнесения препаратов к конкретному поколению является вирусная безопасность и целостность молекулы антитела:

1-е поколение

Иммуноглобулин человека

Иммуновенин

2-е поколение

Сандоглобулин

Хумаглобин

Интраглобин

3-е поколение

Пентаглобин

Габриглобин

4-е поколение

Гамимун Н

Октагам

Необходимо помнить, что иммуноглобулины выполняют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа, определяя эффективность конечных реакций гуморального иммунитета по инактивации и элиминации антигенов (бактериальных, вирусных и грибковых). Таким образом, применение иммуноглобулинов обеспечивает:

- 1) агрегацию инфекционных агентов;
- 2) повреждение поверхностных молекул бактерий и вирусов, необходимых для прикрепления к клеткам хозяина;
- 3) увеличение клиренса возбудителей и их токсинов посредством активации комплемента и усиление его опсонизации для реакций фагоцитоза;
- 4) связывание провоспалительных цитокинов;
- 5) усиление эффектов β -лактамных антибиотиков.

До 1982 г. иммуноглобулины в основном применялись в лечении первичных иммунодефицитов. С появлением современных стандартизированных иммуноглобулинов сфера их применения расширилась, они стали применяться при невынашивании беременности и аутоиммунных заболеваниях.

Показания: рекомендованы для лечения первичных иммунодефицитов с проявлениями нарушения синтеза собственных иммуноглобулинов, при лечении вторичных иммунодефицитов с гипоглобулинемией, в терапии хронического лимфолейкоза, сепсиса, тромбоцитопенической пурпуры, для профилактики отторжения трансплантата и др.

Основными проблемами в применении иммуноглобулинов остаются вирусная безопасность, выработка аутоантител против IgA, высокая стоимость лечения.

ОКТАГАМ - иммуноглобулин для в/в введений 4-го поколения (содержание IgG - 50-90 мг/мл, IgA - 0,03 мг/мл).

Показания: Синдромы первичных иммунодефицитов с недостаточностью антител, вторичная гипогаммаглобулинемия при лимфолейкозе и миеломной

болезни, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Kawasaki, трансплантация костного мозга.

Противопоказания: Повышенная чувствительность, особенно при наличии аутоантител к IgA.

Побочные эффекты: Гриппоподобный синдром, различные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем, кожная сыпь.

Режим дозирования: С заместительной целью в/в капельно 200-400 мг/кг каждые 3-4 недели.

5.4. Экстракорпоральные методы иммунокоррекции

ПЛАЗМАФЕРЕЗ – разделение крови на фракции с удалением плазмы. Хотя метод известен с 1914 г., клиническое применение плазмафереза началось с 1940 г. В настоящее время в проведении плазмафереза используются 2 принципа – гравитационный (разделение крови путем центрифугирования) и мембранный (перфузия через высокопористые фильтры-ферезаты, размер которых меньше диаметра тромбоцитов, но больше размера плазменных белков). Таким образом, плазмаферез позволяет дифференцированно удалять конкретные компоненты крови – от глобулинов и липидов до популяций клеток. Плазмаферез признан основным методом экстракорпоральной детоксикации.

Показания к применению плазмафереза: аутоиммунные, иммунокомплексные заболевания, отравления, ожоговая болезнь.

Противопоказан при атопических заболеваниях.

ГЕМОСОРБЦИЯ. Суть метода заключается в перфузии крови через колонку с сорбентом, имеющим свойство поглощать за счет своей пористой структуры токсические и балластные вещества из крови, с последующим возвратом в кровяное русло. Выбор сорбента обусловлен характером патологического процесса, молекулярной массой вещества, подлежащего удалению, специфического сорбента к определенному веществу – антигену.

Показания к назначению гемосорбции: аутоиммунные, аллергические, иммунокомплексные процессы, гнойно-септические процессы.

Противопоказания: активные кровотечения, нарушение кровообращения IIБ-III ст., тромбозы.

Квантовая ультрафиолетовая аутогемотерапия (УФО крови) - впервые метод зарегистрирован в 1928 г. Кноттом, но получил признание только в 80-х гг. XX века. Принцип метода заключается в том, что кровь проходит через капилляр, облучается УФ-излучателем с определенной длиной волны (254 нм). Общее время фотомодификации до 30-60 минут.

Показания: гнойно-септические процессы.

Противопоказания: онкологические заболевания, фотосенсибилизация, активное кровотечение и гипокоагуляция, выраженная недостаточность кровообращения IIБ-III ст.

5.5. Иммунодепрессанты - препараты, тормозящие иммуногенез, подавляющие активность иммунокомпетентных клеток, синтез антител.

Систематизация иммунодепрессантов:

- 1) подавляющие иммунные ответы в целом: *цитостатики (метотрексат)*;
- 2) оказывающие селективное иммуносупрессивное действие с разными механизмами: *азатиоприн, циклоспорин, тимодепрессин*; очищенный лошадиный антилимфоцитарный иммуноглобулин (*атгам*), моноклональные антитела к цитокинам или рецепторам к ним на иммунокомпетентных клетках – *IL2 (зенапакс)*, рецептора к *IL2 (базиликсимаб)*, *TNFα (ремикеид, инфликсимаб)*; растворимый рецептор к *TNFα (этанерсепт)*; химический аналог основного белка миелина (*копаксон-тева*);
- 3) устраняющие реакции, которые сопровождают иммунные процессы, но обладающие лишь частично иммунодепрессивным действием (*глюкокортикоиды*).

Основные показания применения иммунодепрессантов: аутоиммунные заболевания, отторжение пересаженных тканей и органов.

ЦИКЛОСПОРИН (САНДИММУН, КОНСУПРЕН) - специфически и обратимо ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно CD4+ Т-хелперов. Подавляет образование и выход из клеток острофазных цитокинов, особенно IL2 и его связывание со специфическими рецепторами, нарушает дифференцировку CD4+ Т-эффекторов воспаления, участвующих в отторжении трансплантата. Циклоспорин распределяется в основном вне кровяного русла, однако обнаруживается в эритроцитах, гранулоцитах, лимфоцитах. Все метаболиты (их около 15) обладают дополнительным слабым иммуносупрессивным действием. В основном выводится с желчью.

Показания: пересадка органов и костного мозга (профилактика отторжения), тяжелые формы аутоиммунных заболеваний (увейт Бехчета, гломерулонефрит, ревматоидный артрит и т.п.) и псориаза.

Побочные действия: нарушение функции почек, печени, поджелудочной железы, артериальная гипертензия, обратимая дисменорея и аменорея, задержка жидкости, гиперкалиемия, тромбоцитопения, анемия, иммунодефициты.

Форма выпуска: флаконы с раствором для в/в и перорального применения, капсулы.

ТИМОДЕПРЕССИН – новый оригинальный препарат (Россия) для лечения патологий, протекающих с гипериммунными реакциями. Это синтетический пептидный препарат, состоящий из остатков глутаминовой кислоты и триптофана, который угнетает реакции клеточного и гуморального иммунитета и снижает пролиферацию лимфоцитов. При этом сохраняются стволовые клетки периферической крови. Тимодепрессин сокращает сроки восстановления популяций коммитированных и

полипотентных предшественников гемопоэза после воздействия цитостатиков (вводится за 2 суток до начала терапии).

Показания: аутоиммунные цитопении, гипопластическая анемия, ревматоидный артрит, псориаз, защита и сохранение стволовых клеток, а также предотвращение гранулоцитопении при цитостатической терапии.

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, неконтролируемая артериальная гипертензия, инфекционные заболевания в острой фазе.

Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,1% раствора, флаконы по 5 мл 0,1% раствора для интраназальных инъекций

БАЗИЛИКСИМАБ (СИМУЛЕКТ) – селективный иммунодепрессант, представляющий собой химерные моноклональные антитела, действие которых направлено против α -цепи рецептора IL2 (CD25), экспрессируемого на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами. Препарат селективно соединяется с CD25R, что предотвращает связывание IL2. Полная и непрерывная блокада рецептора IL2 поддерживается до тех пор, пока концентрация базиликсимаба в сыворотке превышает 0,2 мкг/мл. По мере снижения ее CD25R возвращается к исходным величинам в течение 1-2 недель. Конечный период полувыведения составляет $7,2 \pm 3,2$ сут.

Показания: профилактика отторжения трансплантата (почки, печень) в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами.

ПРЕДНИЗОЛОН как и другие глюкокортикоиды блокирует образование продуктов метаболизма арахидоновой кислоты на уровне ингибиторов фосфолипазы A2. В связи с этим, уменьшается уровень простагландинов и лейкотриенов. Преднизолон снижает хемотаксический потенциал миграции макрофагов, лимфоцитов, гранулоцитов в очаг воспаления, стабилизирует мембраны лизосом, ингибирует синтез гиалуронидазы, снижает продукцию лимфокинов, препятствует синтезу и секреции медиаторов немедленного типа из тучных клеток и базофилов, подавляет бласттрансформацию В-лимфоцитов, снижает количество циркулирующих иммунных комплексов и активность системы комплемента, вызывает лимфопению и инволюцию лимфоидной ткани, чем в целом и обуславливает иммуносупрессию.

Обладает противошоковыми свойствами, усиливает действие катехоламинов и восстанавливает чувствительность рецепторов к катехоламинам.

Среди побочных действий: уменьшение количества белка в плазме, усиление катаболизма белка в мышечной ткани, повышение его синтеза в печени, усиление резорбции углеводов из ЖКТ и глюконеогенеза, задержка ионов натрия и воды, усиление выведения ионов калия за счет минералокортикоидного действия. Преднизолон также снижает всасывание кальция в кишечнике, повышает его вымывание из костной ткани (остеопороз), снижает активность остеобластов.

Показания: шоковые состояния, тяжелые формы аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит и т.п.), системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит и т.п.), аутоиммунные заболевания крови и т.п.

Форма выпуска: ампулы с раствором для в/в и в/м введения, таблетки, мазь.

5.6. Общие рекомендации при назначении иммуотропных препаратов

Препараты иммуотропного класса назначаются пациентам с *подтвержденным иммунодефицитом* в комбинации с препаратами традиционной противовоспалительной терапии. Введение иммуотропных препаратов преследует цели заместительной терапии некоторых ИДС, уменьшения числа случаев инфекционных осложнений при ИДС, стимуляции лейкопоэза, снижение токсических эффектов при химиотерапии и лучевой терапии при онкопатологиях. При назначении пациентам препаратов, оказывающих действие на иммунную систему, необходимы специальные иммунологические знания, а также выполнение некоторых *общих правил*:

1. Решение о назначении препарата должно основываться как на наличии клинических симптомов иммунодефицита, так и на результатах лабораторных исследований. Обязательно уточнение характера иммунологических нарушений.

2. Проведение иммуотропной терапии требует обязательного динамического наблюдения за состоянием иммунного статуса больного.

3. Целесообразно контрольное исследование иммунного статуса пациента в отдаленные сроки – на этапах иммунореабилитации.

4. Необходимо строгое соблюдение схем. Отступление должно быть строго аргументировано.

Монотерапия иммуотропными препаратами проводится только *с целью иммунопрофилактики* у пациентов с подтвержденным вторичным иммунодефицитом.

Рекомендуется назначать иммунокорректоры с осторожностью или не назначать совсем:

- Больным без клинико-иммунологического подтверждения наличия иммунодефицита.
- Больным с аутоиммунной патологией.
- При беременности и лактации.

6. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6.1. Эпидемиология аллергических заболеваний

Результаты эпидемиологических исследований заболеваемости аллергиями в разных странах свидетельствует о том, что в настоящее время эти болезни поражают до 25 - 40% населения. Наиболее принципиальные выводы могут быть сформулированы следующим образом:

- высокий уровень распространенности и заболеваемости относится ко всем типичным аллергическим болезням, которые подлежат учету: аллергические риниты, конъюнктивиты, бронхиальная астма, атопический дерматит;
- заболеваемость этими болезнями не только достигла постоянного уровня, но и характеризуется постоянным увеличением в последнее 10-летие;
- распространенность имеет более высокие значения в районах с неблагоприятными экологическими условиями, зависит от характера аллергенного окружения, климато-географических условий, что определяет необходимость постоянного регионального мониторинга и контроля аллергической заболеваемости;
- официальные данные по обращению пациентов с аллергиями не соответствуют истинным величинам заболеваемости (по официальным данным частота обращений пациентов с БА – до 1%, а по данным популяционного обследования – БА имеют от 7 до 11% населения).
- проблема аллергических болезней является важнейшей медико-социальной проблемой, которая требует решения вопросов обучения пациентов с аллергиями и формирования у них достойного качества жизни;
- актуален вопрос по организации работы городских, областных, краевых аллергологических кабинетов, снабженных всеми видами аллергологической диагностики и организации работы аллергодиспансеров, специализированных аллергологических и иммунологических отделений на базе многопрофильных стационаров.

6.2. Патогенез аллергических заболеваний

Аллергены - антигены, контакт с которыми приводит к развитию аллергических реакций. *Аллергические реакции* - иммунные реакции, при которых контакт с аллергеном приводит к избыточной продукции АТ или пролиферации Т-лимфоцитов, сопровождающихся нарушением функций и деструкцией собственных тканей. Предложенная Gell и Coombs в 1968 г. и просуществовавшая до наших дней классификация аллергических (иммунопатологических) реакций, не потеряла своей актуальности. Согласно этой классификации выделяется 4 типа реакций: I тип (атопические, реактивные, анафилактические), II тип (цитотоксические), III

тип (иммунокомплексные), IV тип (клеточно-опосредованные или ГЗТ). Для врача аллерголога-иммунолога наиболее важным является умение осмысливать аллергические реакции I типа, лежащие в основе атопических болезней:

- аллергический ринит (риноконъюнктивит)
- поллиноз
- бронхиальная астма
- атопический дерматит
- атопический отёк Квинке и крапивница
- синдромы инсектной аллергии
- анафилактический шок

Большинство атопий являются полигенно-наследуемыми патологиями, поэтому большое значение имеет понятие *атопической конституции*. Для атопической конституции характерны следующие черты: наследственная отягощённость атопическими болезнями в анамнезе, склонность к гиперпродукции IgE в ответ на экзоаллергены, селективный дефицит sIgA, повышение сроков жизни эозинофилов и тучных клеток, ускоренная регрануляция тучных клеток, повышение экспрессии Fc ϵ RI, повышение экспрессии H1-рецепторов (см. табл. 6.1).

В патогенезе аллергических реакций I типа можно выделить следующие стадии (по А.Д.Адо):

1. Иммунологическая стадия

В норме человеческий организм толерантен к аллергенам окружающей среды. У лиц с наличием определённых молекулярных аномалий иммунной системы (в частности при наличии очень высокой экспрессии Fc ϵ RI на тучных клетках и базофилах, что определяется геном на 11-й хромосоме), при избыточном поступлении данных веществ и при некоторых других условиях происходит активный иммунный ответ (сенсibilизация) к аллергенам. Этот вариант ответа является Th2-зависимым, регулируется IL4, IL13 и другими цитокинами и заканчивается образованием плазматических клеток, синтезирующих IgE и IgG4. В ходе сенсibilизации происходит взаимодействие следующих клеток: дендритные клетки (обеспечивают эндоцитоз аллергена, его процессинг и презентацию в комплексе с HLA II), Th2 (вырабатывают цитокины соответствующего профиля, которые нужны для регуляции) и В-лимфоциты (они сами могут выступать в качестве антигенпредставляющих клеток, но главное - они дифференцируются в плазматические клетки-антителопродуценты и В-клетки памяти). В-клетки памяти при повторном поступлении в организм причинно-значимого аллергена обеспечивают экспрессный (в течение 10-20 минут) ответ на него, что и будет соответствовать следующим стадиям патологического процесса. Течение сенсibilизации регулируется не только цитокинами профиля Th2, но и соответствующими костимулирующими молекулами (CTLA-4, CD30L, CD40L, OX40 и др.). Второй тип рецепторов для IgE - низкоспецифический

FcR_εII (CD23) - экспрессируется на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах и тромбоцитах, обеспечивает проявления IgE-опосредованной цитотоксичности по отношению к паразитам, регуляцию синтеза IgE и ряд других функций.

2. Патохимическая стадия

IgE и IgG4 имеют высокую цитофильность, т.е. склонность фиксироваться на тучных клетках и базофилах посредством соединения своих Fc-фрагментов с Fc_εRI - высокоспецифическим рецептором к ним на этих клетках. Плотность экспрессии рецепторов на одной клетке-эффекторе может достигать 300000. Последствием присоединения атопических антител к мембране клеток является повышение проницаемости их мембран и высвобождение в экстрацеллюлярное пространство медиаторов 1-го порядка (гистамин, хемотактические факторы эозинофилов, нейтрофилов и др.), которые проявляют свою активность в первые 20 минут (**ранняя фаза I типа**). Происходит повышение проницаемости капилляров с отёком тканей, спазм гладких мышц, гиперсекреция экзокринных желёз (например, бронхорея, ринорея) и др. В связи с решающей ролью медиаторов *тучных клеток (базофилов)* в развитии патохимических эффектов они являются ключевыми клетками аллергических реакций I типа в ранней фазе, а *гистамин* – их главным медиатором. Гистамин действует на клетки тканей через соответствующие рецепторы (см. табл.6.1.). Тучные клетки остаются жизнеспособными и в течение нескольких часов восстанавливают содержимое своих гранул. Однако постепенно в процесс вовлекаются другие клетки (эозинофилы, нейтрофилы, моноциты) с соответствующим набором воспалительных медиаторов, включая метаболиты асимметричного обмена арахидоновой кислоты (медиаторы 2-го порядка), что в течение последующих 4-6 часов приводит к формированию **поздней фазы I типа**, для которой характерны воспаление и клеточная инфильтрация. Исключительно важную роль в патогенезе воспалительного процесса при этом играют *эозинофилы* - ключевые клетки поздней фазы атопических реакций, при этом *факторы эозинофилов* и *арахидонаты* являются главными медиаторами этой фазы. Особенности этой фазы является более стойкий характер воспаления, возможность развития альтерации тканей, пролонгированный спазм гладких мышц.

Таблица 6.1

РЕЦЕПТОРЫ К ГИСТАМИНУ

Тип рецептора	Экспрессия	Эффекты гистамина
---------------	------------	-------------------

Н1	Миоциты, эндотелий, железистый эпителий, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги	Спазм гладких мышц Повышение проницаемости капилляров Повышение слизееобразования Усиление хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов Повышение продукции простаноидов Повышение цГМФ
Н2	Железистый эпителий, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, базофилы	Повышение секреции HCl Бронхорея Ингибирование высвобождения гистамина Торможение хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов Повышение цАМФ
Н3	Нейроны, тучные клетки, базофилы	Торможение передачи нервного импульса Ингибирование высвобождения гистамина

3. Патофизиологическая стадия

Эта стадия соответствует клиническим проявлениям atopических болезней.

6.3. Систематизация экзогенных аллергенов

1) аллергены неинфекционного происхождения:

- бытовые;
- эпидермальные;
- пищевые;
- пыльцевые;
- инсектные;
- лекарственные;
- промышленные;

2) аллергены инфекционного происхождения:

- бактериальные;
- грибковые;
- вирусные.

Бытовые аллергены. Ведущую роль в формировании респираторной аллергии играют клещи домашней пыли, основными видами которых являются клещи-пироглифы: *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus mainei*,

составляющие основную часть аллергенов домашней пыли. Аллергены клещей содержатся в их теле, секретах и экскретах. Много клещей содержится в коврах, драпировочных тканях, постельных принадлежностях, мягких игрушках и мягкой мебели, домашней обуви, под плинтусами. Наилучшими условиями для роста клеща являются температура 22-26°C и относительная влажность более 55%. Микрочлещи питаются частичками эпидермиса человека и животных и скапливаются в мягкой мебели, подушках и коврах. Аллергенны живые, мертвые клещи, их линные шкурки и экскременты. Основные группы аллергенов содержатся в фекалиях клещей: цистеиновые протеазы, сериновые протеазы и амилаза. Аллергены, находящиеся в теле клеща, имеют сравнительно низкую аллергенность. Наиболее важные аллергены клеща обладают протеолитической активностью, что позволяет им преодолевать слизистые барьеры. Активность микрочлещей возрастает в сентябре и октябре. Оптимальные условия их размножения - теплый климат (выше 20°C) и относительная влажность выше 80%. Попаданию в воздух большого количества микрочлещей способствует чистка ковров, мягкой мебели, постельных принадлежностей. Бытовые аллергены чаще всего вызывают аллергические заболевания органов дыхания и кожи.

Эпидермальные аллергены. Основными источниками эпидермальных аллергенов могут быть шерсть, пух, перо, перхоть, экскременты, слюна животных (кошек, собак, кроликов, овец, морских свинок, хомячков, попугаев и др. грызунов и птиц), а также насекомых (тараканы), волос человека. Чаще всего аллергию вызывают эпидермис собак, кошек, шерсть (овечья, козья), набивка мебели и подушек, перо птиц (утиное, куриное). Наиболее активный эпидермальный аллерген - антиген эпидермиса и слюны кошек. Мелкие частицы аллергена (2,5 мкм) могут длительно находиться в воздухе и пыли помещений. Профессиональная сенсibilизация эпидермальными аллергенами в форме ринита, бронхиальной астмы, крапивницы и др. часто встречается у работников вивариев, овцеводов, коневодов, работников птицеферм, парикмахеров. Вызывают контактные аллергические реакции, клинически реализующиеся только в присутствии аллергена.

Пищевые аллергены. Чаще всего аллергенами являются рыба, яйца, молоко, томаты, бобы, они представляют белоксодержащие полноценные аллергены. Аллергенные свойства могут иметь пищевые добавки (антиокислители, красители, ароматизаторы, консерванты) - гаптены (не полные белки), а также продукты - либераторы гистамина: цитрусовые, какао, шоколад, малина, виктория, мед, яйцо, рыба и т.п. Пищевые аллергены участвуют в патогенезе атопического дерматита и бронхиальной астмы, они наиболее актуальны для детей раннего возраста.

Пыльцевые аллергены. Аллергические заболевания вызывает достаточно мелкая, летучая пыльца ветроопыляемых растений. Пыльцевая частица любого аллергенного растения состоит из экзины и интины.

Морфология экины позволяет идентифицировать принадлежность пыльцы конкретному растению. Интина содержит непосредственно аллерген. Внутри частицы располагаются 2-3 мужские половые клетки. Размер всей частицы не должен превышать 10-100 μm - только в этом случае она может проникать через слизистую дыхательного тракта и индуцировать иммунный ответ. Антигенный состав пыльцы сложен и состоит из нескольких компонентов, представленных обычно белковыми и небелковыми азотсодержащими соединениями. Пыльца может содержать специфические для данного вида растений аллергены и общие с другими родственными видами. Антигены пыльцы присутствуют и в других частях растений: стеблях, листьях, плодах.

К наиболее сильным аллергенам относится пыльца деревьев (береза, ольха, лещина, ива, дуб, каштан, тополь, ясень и т.д.), сорных и злаковых трав (одуванчик, костер, лисохвост, ежа, пырей, тимофеевка, мятлик, рожь, конопля, полынь, лебеда и т.д.). Пыльцевые аллергены вызывают сезонные аллергические заболевания, получившие собственное название – **поллинозы** (от латинского слова *pollinis* - пыльца). Большое значение в патогенезе аллергических заболеваний играют роль перекрестные аллергические реакции в группе пыльцевых и пищевых аллергенов.

Инсектные аллергены - аллергены яда жалящих, слюны кусающих и пыль из частичек насекомых. Инсектные аллергены вызывают общие и местные реакции. У людей, сенсibilизированных к 1 аллергену насекомых, часто возникает аллергия на аллергены других насекомых в пределах одного отряда и семейства.

Наиболее часто встречаются аллергические реакции на токсины слюны кровососущих насекомых. Инсектные аллергены вызывают самые опасные формы аллергических заболеваний: отёк Квинке, бронхиальная астма и чаще других являются причиной анафилактических шоков.

Лекарственные аллергены. Практически любой лекарственный препарат может привести к развитию лекарственной аллергии. Лекарства или их метаболиты в большинстве своем - гаптены. Аллергизирующие свойства у лекарств обычно появляются после их биотрансформации в организме человека. Антигенные детерминанты могут быть одинаковыми у разных лекарственных препаратов, следовательно, при возникновении аллергии на один лекарственный препарат необходимо исключить применение всех средств с общей антигенной детерминантой. Выраженные свойства имеются у сывороток, ферментов, гормонов. Наиболее часто регистрируются аллергические реакции на антибиотики, сыворотки и вакцины, анальгетики, сульфаниламиды, салицилаты, витамины, гормоны, седативные препараты, местные анестетики.

Промышленные аллергены - в подавляющем большинстве - гаптены. Достаточно часто развивается сенсibilизация к галогеносодержащим веществам (пестициды, пенопласты, полиуретаны), эпоксидным смолам, диизоцианатам (клеящие материалы, пластики, краски), красителям, металлам и их солям, продуктам древесины (канифоль), латексу и другим

производственным вредностям. В быту в качестве химических аллергенов могут выступать мыло, моющие и чистящие средства, антистатики, синтетические ткани.

Аллергены инфекционного происхождения. Причиной развития инфекционной аллергии могут быть процессы, связанные с активацией условно-патогенной и сапрофитной флоры из очагов хронического воспаления в области придаточных пазух носа, среднего уха, зубов, миндалин, желчного пузыря и др. Достаточно часто выявляется аллергия к микроскопическим грибам (патогенным и непатогенным, содержащимся в атмосферном воздухе, домашней пыли, пищевых продуктах). Наиболее аллергенными являются дрожжевые грибы.

6.4. Этапы приготовления препаратов аллергенов:

- 1) гомогенизация (механическая, детергентами или ультразвуком);
- 2) экстракция (обычно забуференным физ.раствором, рН 7,0-7,2, с добавлением 0,4% фенола);
- 3) очистка (фильтрованием или центрифугированием);
- 4) стерилизация фильтрованием;
- 5) проверка на стерильность, безвредность и специфичность;
- 6) стандартизация аллергенов.

6.5. Стандартизация аллергенов

В настоящее время формируется общая всемирная стратегия стандартизации препаратов аллергенов, предусматривающая обязательную стандартизацию по следующим признакам:

- суммарной аллергенной активности;
- биологической активности;
- содержанию в препарате главных аллергенов в единице массы.

Суммарная аллергенная активность стандартизуется по степени вызываемой им кожной аллергической реакции (проба уколом - prick-тест) на чувствительных к данному аллергену пациентах, соотнесенной с кожной реакцией на гистамин.

Состав аллергенного препарата характеризуют с использованием иммунохимических методов (изоэлектрофокусирование, иммуноэлектрофорез, иммуноблоттинг, РАСТ, перекрестный радио-иммуно-электрофорез).

В мире широко распространены 2 системы стандартизации аллергенов:

- AU (Allergy Units - аллергенные единицы), разработанная в США и основанная на кожной реакции пациента *in vivo*, выраженная суммарным диаметром эритемы в мм на внутрикожное титрование аллергеном;
- BU (Biological Units - биологические единицы), разработанная и применяемая в Европе, позволяющая измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции

при prick -тестировании. 1000BU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл.

Выпускаемые в настоящее время отечественные препараты аллергенов стандартизуют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU), а их аллергенную активность устанавливают по результатам кожного тестирования на чувствительных к этому аллергену пациентах.

Новые технологии клонирования молекул уже сейчас позволяют получать многие важные аллергены (аллергены пыльцы растений, постельного клеща, эпидермиса некоторых животных, насекомых и др.) в виде рекомбинантных белков, имеющих аллергенную активность, сравнимую с соответствующими природными белковыми аллергенами. Такая технология позволяет строго количественно определять главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм.

6.6. Лечебные и диагностические аллергены

Препараты аллергенов широко используют для диагностики и лечения аллергических заболеваний. Общий принцип приготовления аллергенов заключается в приготовлении из сложных по составу продуктов водно-солевых экстрактов. К коммерческим препаратам, выпускаемым в России, относятся аллергены домашней пыли (различных серий выпуска), библиотечной пыли, пера подушки, домашнего клеща, шерсти кошки, шерсти собаки, куриного желтка, молока, рыбы, берёзы, тимофеевки, полыни и др. Препараты коммерческих аллергенов комплектуют в диагностические планшеты и разделяют на группы: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные и т.п. Аллергены выпускают в концентрированном виде, хранят при температуре 2-8°C до 2-3х лет. В России производство аллергенов осуществляется в НИИ им. Мечникова (Москва), НИИ вакцин и сывороток (Ставрополь), НИИ эпидемиологии и микробиологии (Казань).

Для лечения аллергических заболеваний с помощью аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) используют не только водно-солевые экстракты аллергенов, но также депонированные и модифицированные формы лечебных аллергенов. Депонированные и модифицированные лечебные аллергены обладают меньшей аллергенностью и большей иммуногенностью, что проявляется высокой эффективностью при меньшем количестве побочных эффектов. В клинической практике широко применяют *аллергоиды* (полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом), *депонированные аллергены* (аллергены в форме суспензии, адсорбированные на гидроксид алюминия и химически модифицированные с помощью глутарового альдегида). В ГНЦ - Институте иммунологии МЗ РФ проведены работы по направленной модификации белков путем создания конъюгированных форм аллергенов с иммуномодулятором *полиоксидонием*, которые показали высокую клиническую эффективность и безопасность для АСИТ.

6.7. Подходы к диагностике аллергических заболеваний

Для решения вопроса о том, является ли заболевание аллергическим, необходимо проведение медицинского обследования. Если клинические симптомы соответствуют аллергическим проявлениям, необходимо провести исследования для выявления конкретных аллергенов и специфических лабораторных изменений с целью постановки окончательного диагноза.

Аллергологический анамнез.

Аллергологический анамнез является наиболее универсальным методом диагностики аллергии, правильного выбора тестирования, дифференциации с неаллергическими заболеваниями и назначения эффективной терапии.

Основные разделы аллергоанамнеза:

1. Основные жалобы по органам и системам.
2. Время и причины появления симптомов заболевания, характеристика выраженности (приступообразно, медленно и т.п.), частоте и продолжительности симптомов.
3. Динамика симптомов по дням, месяцам, годам, сезонам, в разных помещениях, в командировках, на даче и т.п.
4. Наследственная предрасположенность (у родственников 1 и 2 степени, по каким заболеваниям и конкретно по наследованию аллергических заболеваний).
5. Реакции на распространенные аллергены (пищевые продукты, лекарственные средства, домашнюю пыль, плесневые грибы, скошенную траву, домашних животных, насекомых), загрязняющие и раздражающие вещества (дым, смог, пахучие вещества), холод, резкое изменение погоды.
6. Изучение бытовых особенностей проживания (дом деревянный, панельный, система отопления, контакт с домашними животными, одеяла, подушки, ковры).
7. Выявление факторов, предрасполагающих к аллергии (частые ОРВИ, паразитозы, заболевания желудочно-кишечного тракта, реакции на профилактические прививки, повреждения ЦНС, укусы насекомых, изменения места жительства, сезона года, метеоусловия).
8. Профессия, увлечения, контакт с органической пылью, пластмассами, резиной, строительными материалами, инсектицидами, химикатами.
9. Предшествующие ранее аллергические проявления. Прием антигистаминных средств, эффективность лечения эпизодов аллергии.
10. Перенесенные заболевания.
11. Применение лекарственных средств (антибиотики, анестетики и т.п.).
12. Реакции на физические, эмоциональные нагрузки.
13. Курение.
14. Проводившееся ранее лабораторное обследование, его результаты.

Физикальные исследования:

- исследование кожных покровов, выявление различных форменных элементов;

- осмотр глаз (оценивают гиперемии конъюнктив, склер, слезотечение, отделяемое из глаз);
- осмотр носа, наличие поперечной складки у детей (аллергический ринит), риноскопия (синюшное состояние слизистой носовых раковин и носовой перегородки, отделяемое, полипы, инородные тела, проходимость носовых ходов);
- осмотр ротоглотки (при аллергических процессах заднебоковые поверхности глотки и язычок гиперемированы и отечны);
- исследование грудной клетки (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация)

Лабораторные исследования in vitro

1. Общий анализ крови (при атопиях количество лейкоцитов, нейтрофилов в норме, показатели СОЭ в норме; как правило, повышено количество эозинофилов).
2. Цитологический анализ мокроты, отделяемого из носа (при обострении атопического процесса преобладают эозинофилы).
3. Общий уровень IgE в сыворотке крови (при атопиях характерно значительное повышение, при гельминтозах – незначительное).
4. Измерение уровня аллергенспецифических IgE (при атопии позволяет выявить спектр сенсибилизации).

Диагностические исследования in vivo

Кожные пробы.

Выделяют накожные (скарификационные), тесты уколом (прик-тесты), внутрикожные и аппликационные варианты введения аллергенов (см. табл. 6.1).

а) Скарификационные и прик-аллергопробы. Аллерген наносится на место скарификационной царапины или неглубокого укола, сделанных на коже предплечья. Оценивается через 20 минут по волдырю в месте введения аллергена. Контроль осуществляется с помощью нанесения 0,1% гистамина (положительный контроль), тест-контрольной жидкости (отрицательный контроль).

б) Внутрикожные пробы проводятся для более точной диагностики спектра сенсибилизации. Для развития реакции требуется меньшая доза аллергена – 0,1 мл аллергена разведенного 1:100. Внутрикожные пробы с пищевыми аллергенами не проводятся. Внутрикожные пробы позволяют судить о наличии ранней, поздней стадий атопической реакции, а также о наличии ГЗТ.

в) Проба Праустница-Кюстнера - внутрикожное введение сыворотки больного с аллергией здоровому с последующим внутрикожным введением аллергена. В настоящее время проба не проводится в связи с опасностью внесения с сывороткой вирусов.

г) Аппликационные пробы проводятся с целью выявления гиперчувствительности IV типа при контактных формах аллергии, профессиональной патологии, контактном дерматите.

КОЖНЫЕ АЛЛЕРГОПРОБЫ

Тип гиперчувствительности и проба	Время чтения	Кожные элементы	Размеры	Степень
Тип I, ранняя фаза (скарификационная, прик, внутрикожная проба)	Через 20 минут	Зудящийся волдырь, эритема, псевдоподии	2-3 мм 4-5 мм 6-10 мм >10 мм	+ ++ +++ ++++
Тип I, поздняя фаза (внутрикожная проба)	Через 4-6 ч	Папула, эритема, псевдоподии	5-7 мм 8-14 мм 15-20 мм >20 мм	+ ++ +++ ++++
Тип IV (внутрикожная проба)	Через 48-72 ч	Папула (инфильтрат)	5-7 мм 8-14 мм 15-20 мм >20 мм	+ ++ +++ ++++

Результаты диагностических проб обязательно сопоставляют с данными анамнеза. Кожные пробы позволяют достаточно точно определить основные причинно-значимые аллергены. При лекарственной аллергии кожные пробы не проводятся, т.к. лекарственная аллергия развивается чаще не на сами лекарства, а на их метаболиты.

Противопоказания для проведения диагностических проб *in vivo*:

- обострение основного заболевания и сопутствующих заболеваний;
- возраст до 3-х лет;
- анафилактический шок в анамнезе;
- беременность;
- психические заболевания;
- системное введение антигистаминных, стероидных препаратов (не имеет смысла, т.к. при этом тормозятся аллергические реакции).

Исследование функции внешнего дыхания применяется для количественной и качественной оценки типа нарушений дыхания, анализа гиперреактивности бронхов, тяжести этих заболеваний и эффективности лечения. Для персональной диагностики самим пациентом пиковой скорости выдоха (ПСВ) используется *пикфлоуметрия*, для врачебной диагностики - *спирометрия* и *пневмотахометрия*.

Рентгенологические исследования грудной клетки проводят всем больным с аллергической патологией дыхательных путей. Рентгенография позволяет выявить осложнения (пневмофиброз, эмфизему), исключить врождённую аномалию, пневмонию, туберкулёз, опухоль, ателектаз, пневмоторакс и др. Для более глубокого исследования используют компьютерную томографическую диагностику.

Другие исследования

- 1) Бактериологический, микологический анализы, ПЦР-диагностика.
- 2) Иммунологический анализ крови.
- 3) Анализ кала (для исключения гельминтозов).
- 4) Содержание α 1-антитрипсина (для исключения наследственного дефицита).
- 5) Исследование уровня хлора в поте (для исключения муковисцидоза).

7. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Ринит – это воспаление слизистой оболочки полости носа, сопровождающееся чиханием, зудом, ринореей и заложенностью носа.

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний во всех возрастных группах. Многофакторная этиология и различные варианты ответа организма на воздействие болезнетворных факторов определяют многообразие клинических форм ринита, лечение которых требует дифференциального подхода.

7.1. Классификация ринитов

1. Аллергический ринит:

- сезонный (интермиттирующий, общее название «поллиноз»)
- круглогодичный (персистирующий)

2. Инфекционный ринит:

- острый
- хронический

3. Другие виды ринита, включающие:

- идиопатический
- профессиональный
- гормональный
- медикаментозный
- вызванный веществами раздражающего действия
- пищевой
- психогенный
- атрофический

Аллергический ринит объединяет сезонные и круглогодичные формы, вызываемые причинно-значимыми аллергенами небактериальной природы. Диагноз инфекционного ринита (вирусного или бактериального) в международной клинической практике основывается не на определении специфического микроорганизма, а учитывает характер отделяемого из полости носа (гнойное, негнойное), что обычно подтверждается микроскопией (нейтрофилия в носовом секрете).

Диагноза «вазомоторный ринит» в международной классификации нет. Название «вазомоторный ринит» часто применяется для характеристики неаллергического, неинфекционного ринита. Это больше запутывает, чем объясняет проблему. Авторы международной классификации предлагают опустить термин «вазомоторный» ещё и потому, что сосудистая реакция имеет место при каждой форме ринита. Поэтому наиболее удачным с их точки зрения является термин «идиопатический ринит». У больных с этим видом ринита выявляется повышенная чувствительность к различным неспецифическим раздражителям: резким запахам (одеколон, отбеливатель, растворители), табачному дыму, пыли, выхлопным газам, изменениям

температуры окружающей среды и влажности.

7.2. Эпидемиология и этиология ринитов

В последнее десятилетие повсеместно отмечается тенденция роста распространённости сезонного аллергического ринита (интермитирующая форма или поллиноз), обусловленного сенсibilизацией к пыльце растений. По данным различных авторов поллиноз в настоящее время в структуре аллергических заболеваний занимает от 10 до 80%. В России в последние 10-15 лет заболеваемость в разных климато-географических зонах составляет 1-15%. Среди взрослого населения Англии в возрасте от 16 до 65 лет ринит диагностирован у 16% (8% - круглогодичные формы, 6% круглогодичные и сезонные, 2% - сезонные). В США аллергический ринит наблюдается у 75% городского и 25% сельского населения. Следует отметить, что подлинная распространённость данного заболевания значительно больше, чем это определяется при анализе структуры обращаемости. Гиподиагностика аллергического ринита обусловлена как низкой обращаемостью больных к врачу по поводу данного заболевания, так и недостаточной подготовкой врачей по аллергологии.

Симптомы аллергического ринита значительно снижают качество жизни больных: нарушается профессиональная деятельность, социальная активность, расстраивается сон, ухудшается эмоциональный статус.

Причинные факторы.

Круглогодичный ринит вызывают в основном бытовые и эпидермальные аллергены. Сезонный аллергический ринит связан с сенсibilизацией к пыльце различных деревьев, кустарников и трав в весенне-летний период года.

Факторы, способствующие возникновению аллергического ринита:

- вирусные респираторные инфекции
- сопутствующие atopические болезни
- табакокурение

К *триггерным* факторам также относятся холодный воздух, пыль, дым, краски, загрязнённый воздух, чернила, стиральные порошки, горячая острая пища, алкогольные напитки.

7.3. Симптоматика аллергического ринита

1. Зуд в носу, отличающийся от раздражения ноздрей (преддверия носа). Чихание.
2. Насморк, обильные выделения через ноздри или отделяемое по задней стенке глотки. Важно дифференцировать характер отделяемого: непрозрачное, «молочного» характера (гнойное), водянистое (слизистое).
3. Затруднение носового дыхания, которое может быть двусторонним, односторонним или перемежающимся (т.е. закладывание носа).
4. Дыхание ртом (особенно ночью) и его последствия: боли в горле,

- храпение, нарушения сна, дневная слабость.
5. Носовой оттенок голоса.
 6. Снижение обоняния.
 7. Глазные симптомы – зуд и жжение (при сезонных ринитах).
 8. Симптомы синусита.

7.4. Патогенез аллергического ринита

Общий механизм формирования аллергических ринитов соответствует патогенезу атопии (см. Главу 6). Каждый симптом болезни имеет преобладающий механизм и определяется действием разных медиаторов аллергического воспаления (см. табл. 7.1.). В патофизиологическую стадию при длительном течении процесса постепенно происходит нарушение целостности слизистых барьеров. При хроническом аллергическом воспалении изменения могут стать необратимыми.

Таблица 7.1

СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ОСНОВНЫЕ МЕДИАТОРЫ

<i>Клинические проявления</i>	<i>Патофизиологический механизм</i>	<i>Предполагаемые медиаторы</i>
Зуд	Стимуляция чувствительных нервных окончаний	Гистамин (через H1-рецепторы), Простагландины
Заложенность носа	Отек слизистой	Гистамин, кинины, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Чихание	Стимуляция чувствительных нервных окончаний	Гистамин, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Ринорея	Стимуляция секреции слизи	Гистамин, прямое и опосредованное действие (через мускариновый эффект), LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Неспецифическая гиперреактивность и поддержание заложенности носа	Поздняя фаза ответа Вазодилатация	Эйкозаноиды Хемотаксические факторы (нейтрофилов и эозинофилов)

7.5. Диагностика аллергического ринита

Аллергический ринит относится к компетенции аллерголога-иммунолога и риноотоларинголога. Основные диагностические мероприятия включают:

- Сбор аллергологического анамнеза (см. Главу 6).

- Кожные аллергопробы (см. Главу 6).
- Провокационные назальные пробы. При нанесении аллергена на слизистую носа или его вдыхании провоцируются легкие клинические симптомы заболевания. Основное требование для проведения провокационных проб – состояние клинической ремиссии. При проведении проб в аллергокабинете должны находиться необходимые препараты для снятия ожидаемого «провокационного» обострения. Результаты проб интерпретируются врачом-аллергологом.
- Определение общего и специфического IgE в сыворотке крови пациента.
- Цитологические исследования мазков и смывов из носа.
- Бактериологические исследования микрофлоры из смывов.
- Передняя и задняя риноскопия.
- Риноманометрия.
- Рентгенологические исследования пазух носа.

7.5.1. Оценка степени тяжести заболевания и дифференциальная диагностика.

Симптомы могут проявлять сезонность, быть круглогодичными, хроническими или перемежающимися. Большинство пациентов имеют симптомы слабой или умеренной степени выраженности, но в тяжёлых случаях заболевание может неблагоприятно отражаться на дневной активности пациента.

Количественные критерии необходимы, чтобы отличить минимальные расстройства от значительных, требующих дальнейшего осмотра и терапии. Среднее количество чиханий, количество высмаркиваний и дневная продолжительность симптомов - необходимые показатели тяжести заболевания. Наиболее достоверным является детальная запись симптомов в дневнике пациента на протяжении двухнедельного периода.

Дифференциальный диагноз.

1. ОРВИ (аденовирусная инфекция).
2. Искривление перегородки носа - другая хорошо известная причина затруднения носового дыхания; оно часто двустороннее. «Закупорка носа», развивающаяся у взрослых, не может быть объяснена исключительно искривлением вследствие травмы. Однако отёк слизистой оболочки при рините может сделать проявления искривлённой носовой перегородки клинически выраженными. Искривление носовой перегородки с шипами, приводящими к контакту между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа («целующиеся слизистые оболочки»), вызывает раздражение и индуцирует симптомы ринита.
3. Другие анатомические аномалии, такие как *concha bullosa*, могут также вызывать патологические симптомы, особенно затруднение носового дыхания.

4. Злокачественные опухоли носа, придаточных пазух и носоглотки и гранулёматоз Вегенера обычно начинаются с нехарактерных симптомов.
5. Вазомоторный ринит – вегетативная, неаллергическая реакция на неспецифические раздражители: горячую пищу, дым, холод, тепло и т.п. Может присутствовать при всех формах ринитов.
6. Полипоз слизистой носа - при муковисцидозе.
7. Идиопатический ринит - первичный диагноз не является редкостью в случаях отсутствия аллерготестирования.

7.6. Лечение аллергического ринита

1. Элиминация причинно-значимого аллергена.
2. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – единственный способ этиопатогенетической терапии.
3. Медикаментозное лечение - ступенчатый подход в зависимости от степени тяжести нозологических форм:
 - препараты для оказания экстренной помощи (симптоматические)
 - базисная терапия.
4. Обучение пациентов (аллергошкола)

Основные группы лекарственных препаратов: антигистаминные препараты, симпатомиметики, противовоспалительные (мембранстабилизаторы и кортикостероиды), неспецифическая десенсибилизация (аллергоглобулин, гистаглобулин), новое поколение иммунокорректоров (рузам).

7.6.1 Элиминация причинно-значимого аллергена.

Устранение *сезонного аллергена* и контроль за состоянием окружающей среды включает в себя следующие мероприятия:

- мониторингирование и прогнозирование сезонов цветения растений;
- избегать посещение местности, где в воздухе содержится большое количество пыльцы;
- оставаться дома во время периода цветения растений;
- плотно закрывать окна и двери;
- носить очки на улице.

Меры, направленные на уменьшение числа *домашних клещей* в жилище:

- использовать покрытия для матрасов, одеял и подушек, не проницаемые для аллергенов; по возможности убрать ковры;
- тщательно пылесосить матрасы, подушки, пространство вокруг изголовья кровати и пол в спальне каждую неделю;
- заменить пуховые подушки, одеяла и шерстяные пледы синтетическими; стирать их каждую неделю при температуре 60°C;
- каждую неделю протирать влажной тряпкой все поверхности, в том числе подоконники и верхнюю часть шкафов;

- использовать пылесосы с одноразовыми бумажными пакетами и фильтрами или пылесосы с резервуаром для воды;
- надевать маску во время уборки;
- желательно, чтобы уборку проводил другой человек;
- применять химические средства (акарициды), уничтожающие клещей.

По возможности удалить *домашних животных*, не заводить новых животных. Домашние животные никогда не должны находиться в спальне; при появлении аллергических заболеваний в семье нежелательно заводить меховых и пушных животных, так как со временем может развиваться гиперчувствительность, признаки которой отсутствовали при первом контакте, регулярно мыть животное.

7.6.2. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).

Результаты плацебо-контролируемых исследований с использованием двойного слепого метода убедительно доказали эффективность проведения АСИТ (специфическая гипосенсибилизация или алерговакцинация) у больных с атопическими болезнями, вызванными аллергенами трав, деревьев и кустарников, аллергенами клещей домашней, книжной пыли, грибов и т.д. АСИТ - единственный этиопатогенетический метод лечения атопий с целью снижения чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена.

Метод лечения состоит во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который является ответственным за клинические проявления заболевания. АСИТ изменяет характер реагирования организма на аллерген и влияет на все патогенетические звенья аллергического процесса.

Механизмы АСИТ:

1) формирование анергии периферических CD3+ Т-клеток за счет усиления продукции IL10 и смещения цитокинового профиля с Th2 в сторону Th1 (снижение уровня IL4 и нормализация уровня ИНФγ, IL2);

2) продукция блокирующих IgG, конкурирующих за АГ с IgE;

3) образование анти-IgE-антител;

4) снижение экспрессии CD23+ на В-лимфоцитах;

5) увеличение содержания аллерген-специфических CD8+- лимфоцитов.

На молекулярном уровне регистрируется снижение уровня IgE, IgG4, растворимого IL2R, IL4, ICAM-1, ECP.

Клиническая эффективность АСИТ выражается в торможении внешних проявлений заболевания и уменьшении потребности в лекарственных препаратах, что обусловлено следующими особенностями:

- формируется снижение тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции;
- возникает снижение неспецифической тканевой гиперреактивности;
- происходит угнетение признаков аллергического воспаления.

Можно выделить 4 основных положения, свидетельствующих о преимуществах АСИТ перед другими методами лечения atopических заболеваний:

- сохранение длительной клинической ремиссии после завершения курсов АСИТ;
- предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формировалась повышенная чувствительность;
- предупреждение утяжеления течения заболеваний и перехода более легких клинических проявлений аллергии в более тяжелые (ринит – астма);
- уменьшение потребности в противоаллергических препаратах.

Показания к проведению АСИТ:

- при невозможности избежать контакта с аллергеном;
- пациентам с доказанной ролью IgE;
- при персистенции симптомов аллергии в течение более чем 6 месяцев и недостаточной эффективности или выраженных побочных эффектах фармакотерапии.

Противопоказания:

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- лечение β -блокаторами;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- осложнение основного заболевания инфекционным процессом с гнойным воспалением;
- тяжелые психические расстройства;
- дети до 3-5 лет.

Беременность не является абсолютным противопоказанием для проведения АСИТ, но лечение не следует начинать в этот период.

Методы аллергенспецифической иммунотерапии

1. Основным методом - *классический парентеральный*, заключающийся в подкожном введении возрастающих доз аллергена по специально разработанным схемам в зависимости от вида вводимого аллергена и индивидуальной чувствительности пациента. АСИТ классическим способом начинают сразу после обращения пациента к аллергологу, при поллинозах - не позднее, чем за 1,5 месяца до начала цветения растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность. Первые инъекции делают ежедневно или через день, последующие - с интервалами 7-10 дней. Перед каждой инъекцией врач должен контролировать общее состояние пациента, проводить физикальное обследование, контроль артериального давления, а после инъекции аллергена наблюдать пациента в течение 40-60 минут (в этот период высока вероятность развития системных реакций).

Существуют схемы *краткосрочной АСИТ*:

- ускоренная, с подкожным введением аллергена 2-3 раза в день;
- “молниеносная”, когда вся терапевтическая доза вводится в течение 3 суток подкожно, в равных дозах через 3 час с адреналином;
- “шок”-метод, когда курсовая доза аллергена вводится в течение 1 суток подкожно через 2 часа, в равных дозах с адреналином. Применение всех краткосрочных вариантов АСИТ рекомендовано только в условиях специализированного стационара.

2. Неинъекционные методы АСИТ:

- *пероральный*, предусматривающий одномоментное проглатывание специально приготовленного аллергена в каплях, капсулах или таблетках;
- *сублингвальный*, при котором аллерген удерживается сублингвально в течение 1-2 минут, а затем проглатывается или выплевывается;
- *интраназальный*, при котором водная или порошковая форма аллергена вводится в нос с помощью специального устройства или пипетки;
- *эндобронхиальный*, заключающийся в доставке жидкого или порошкообразного аллергена в бронхи с помощью специального ингалятора.

Доказана высокая эффективность АСИТ при лечении ингаляционной аллергии (аллергический ринит, легкая и среднетяжелая степень атопической бронхиальной астмы), атопического дерматита, при лечении и профилактике анафилактических реакций на яд перепончатокрылых насекомых.

Проведение АСИТ - задача специализированных иммуно-аллергологических учреждений. Больные получают высокие разведения причинных аллергенов по разработанным схемам с учетом индивидуальных показателей иммунной системы, стажа основного заболевания, сопутствующих патологий, возраста. Эффективность АСИТ объясняется формированием механизмов толерантности (участие блокирующих антител, клеточно-опосредованных супрессорных механизмов, снижение медиаторов воспаления, идиотип-антиидиотипических антител). Клинический эффект от АСИТ оценивается по снижению выраженности проявлений и частоты обострений, уменьшению количества применяемых медикаментозных средств. Чтобы свести риск иммунотерапии до минимума и увеличить эффективность лечения, вопрос о целесообразности назначения и проведения АСИТ всегда должен решать специалист - аллерголог-иммунолог.

7.6.3. Принципы медикаментозного лечения аллергического ринита.

В соответствии с международным соглашением по диагностике и лечению ринита выделяют 3 основные группы фармакологических препаратов, имеющих значение в лечении аллергического ринита:

- блокаторы H1-гистаминовых рецепторов
- стабилизаторы мембран тучных клеток
- местные глюкокортикостероиды.

Антигистаминные препараты системного применения.

Первые антигистаминные препараты, появившиеся в 40-х годах, в настоящее время относятся к группе фармакологических препаратов I поколения: ДИФЕНГИДРАМИН (димедрол), ХЛОРОПИРАМИН (супрастин), МЕБГИДРОЛИН (диазолин), КЛЕМАСТИН (тавегил), ПРОМЕТАЗИН (пипольфен), КВИФЕНАДИН (фенкарол). Они значительно облегчают проявление клинических симптомов аллергического ринита, значительно уменьшают чихание и зуд, умеренно влияют на выделения из носа, слабо действуют на отечность слизистой оболочки. Наиболее частый побочный эффект этих препаратов – седативный, связанный с поступлением их активных метаболитов через гематоэнцефалический барьер и блокадой H₁-рецепторов в ЦНС. Другим их проявлением действия на ЦНС могут быть нарушение координации, головокружение, чувство вялости, снижение способности концентрировать внимание. Среди нежелательных эффектов антигистаминных препаратов I поколения - повышение аппетита, возникновение расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, понос, неприятные ощущения в эпигастральной области).

В 1977 г., после сообщения о ТЕРФЕНАДИНЕ, появились возможности синтеза новых качествах антигистаминных препаратов, лишенных большинства нежелательных побочных эффектов препаратов I поколения. Началась активная работа по внедрению в клиническую практику других антигистаминных препаратов, отнесенных ко II поколению.

В настоящее время в нашей стране II поколение представлено 5 антигистаминными препаратами: ТЕРФЕНАДИН (трексил), АСТЕМИЗОЛ (гисманал, гистолонг), ЛОРАТАДИН (klarитин, кларисенс, эролин), ЦЕТИРИЗИН (зиртек, цетрин), ДИМЕТИНДЕН (фенистил), ЭБАСТИН (кестин). Большинство этих препаратов имеют следующие основные преимущества перед классическими H₁-антагонистами:

- Очень высокая специфичность и сродство к H₁-рецепторам
- Быстрое начало действия
- Достаточная продолжительность эффекта (до 24 часов)
- Отсутствие блокады других рецепторов
- Непроходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах
- Отсутствие связи абсорбции с приемом пищи
- Отсутствие тахифилаксии

В 1997 г. было показано, что антигистаминные препараты II поколения терфенадин и астемизол вызывают удлинение QT-интервала на ЭКГ у некоторых больных. Учитывая это, в настоящее время их не рекомендуют к широкому применению.

III поколение антигистаминных препаратов представлено активными метаболитами: ФЕКСОФЕНАДИН (телфаст), ДЕЗЛОРАТАДИН (эриус), ЛЕВОЦЕТИРИЗИН (ксизал). Отсутствие метаболизма в печени для этих

препаратов является существенным преимуществом для их широкого назначения, включая тяжелые формы аллергических заболеваний (пищевые аллергии, бронхиальная астма и т.п.)

Местные антигистаминные препараты.

Новым шагом в достижении безопасности применения, нетоксичности и влияния на функции всех систем организма больного было создание и внедрение в практику местных антигистаминных препаратов II поколения. В настоящее время в России зарегистрировано два аэрозольных антигистаминных препарата эндоназального и эндоконъюнктивального применения: ЛЕВОКАБАСТИН (гистимет) и АЗЕЛАСТИН (аллергодил), а также ДИМЕТИНДЕН (фенистил) в форме геля для наружного применения.

Препарат аллергодил является избирательным блокатором H₁-рецептора гистамина. Наряду с выраженными антигистаминными свойствами аллергодил дополнительно оказывает умеренное противовоспалительное действие:

- подавляет выделение свободных радикалов,
- уменьшает выделение лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов,
- снижает поступление кальция в цитоплазму, подавляет высвобождение внутриклеточного кальция,
- снижает экспрессию молекул межклеточной адгезии.

Ко второй группе лекарственных препаратов для медикаментозного лечения аллергических ринитов относятся ***стабилизаторы мембран тучных клеток.***

В России зарегистрированы препараты - мембраностабилизаторы 2-х групп: кетотифены и кромогликаты. Препарат КЕТОТИФЕН (задитен) применяется внутрь по 1 таблетке (1 мг) 2 раза в день.

Вторая группа - препараты местного назначения, назальные спреи (ломузол, кромоген, кромогексал, кромоглин и др.) применяются интраназально по 1-2 дозы в каждый носовой ход от 2 до 6 раз в день в зависимости от клинических проявлений ринита.

Перечисленные препараты оказывают стабилизирующее действие на тучные клетки (базофилы), поэтому способны тормозить их активацию, выброс аллергических медиаторов при очередном контакте с аллергенами. Если назначать эти препараты до экспозиции аллергена, то они предотвращают ответ как ранней, так и поздней фазы аллергического воспаления. Однако их эффект начинает проявляться к концу 1-й недели от начала применения.

Кетотифены и кромогликаты хорошо переносятся, могут использоваться в комбинации с антигистаминными препаратами и сосудосуживающими каплями, не имеют существенных побочных эффектов.

Местные кортикостероидные препараты

В лечении аллергического ринита произошёл прорыв с появлением

интраназальных кортикостероидов. В настоящее время на рынке лекарственных препаратов представлен широкий выбор различных топических кортикостероидных препаратов. В России зарегистрированы и активно применяются в клинической практике препараты: БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ (беконазе), ФЛУТИКАЗОН ПРОПИОНАТ (фликсоназе), ФЛУНИСОЛИД (синтарис), МОМЕТАЗОН (назонекс).

Применение интраназальных кортикостероидов приводит к значительному снижению ответа поздней фазы. Препараты этой группы позволяют уменьшить выраженную заложенность носа, зуд, чихание и ринорею у больных аллергическим и неаллергическим ринитом. Способность препаратов этой группы улучшать проходимость носовых ходов и эффективность при неаллергическом рините является преимуществом перед системными антигистаминными средствами. Местные глюкокортикоиды дают более выраженный симптоматический эффект при аллергическом рините, чем кромогликаты, антигистаминные и сосудосуживающие средства.

Побочные эффекты интраназальных кортикостероидов.

При применении интраназальных кортикостероидов возможно развитие чувства жжения в носу, чихания, сухости. К счастью, такие серьезные осложнения местной стероидной терапии, как язвы слизистой оболочки глотки и носа, носовые кровотечения, угнетение коры надпочечников, контактный дерматит, перфорация перегородки носа встречаются чрезвычайно редко. Однако остается актуальным вопрос о состоятельности локального противогрибкового и противовирусного иммунитета при длительном приеме топических кортикостероидов.

Местные сосудосуживающие средства (деконгестанты)

Учитывая, что почти все перечисленные препараты (за исключением местных кортикостероидов, длительного использования аллергодила) практически не снимают симптом заложенности носа при аллергических ринитах, в общей схеме лечения необходимо использовать сосудосуживающие средства. α -адреномиметики оказывают сосудосуживающее действие и уменьшают заложенность носа, но не влияют на зуд, чихание и ринорею. Наиболее часто применяют местные препараты оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин. Курс лечения не рекомендуется продолжать более недели из-за развития медикаментозного ринита, формирования атрофических процессов слизистых, развития побочных эффектов. Препараты этой группы не следует назначать при ИБС, тиреотоксикозе, глаукоме, сахарном диабете.

Антихолинергические средства (ИПРАТРОПИУМ БРОМИД) уменьшают ринорею, развивающуюся при различных формах ринита, в то время как заложенность носа сохраняется. Интраназальное применение ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА ингибирует гиперсекрецию, вызванную

метахолином и холодным воздухом. Препараты этой группы не влияют на чувствительные окончания и, следовательно, на зуд и чихание

7.6.4. Ступенчатая схема лечения круглогодичного ринита

(согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике и лечению ринита, 2001 г.)

Ступенчатый подход в лечении аллергических заболеваний предполагает использование *оптимальной* для конкретной стадии болезни схемы терапевтических мероприятий, позволяющей достичь стойкой клинической ремиссии, по крайней мере, в течение 3-х месяцев. При стабильном состоянии пациента предпринимается попытка перейти к комплексу лечения, рекомендуемому для более легкого течения заболевания (*ступень вниз*). При отсутствии выраженного клинического эффекта переходят к схеме, рекомендуемой для более тяжелого течения патологического процесса (*ступень вверх*).

1. Устранение аллергенов.

2. Легкая форма с непостоянными клиническими проявлениями:

- Местные H1-блокаторы, мембраностабилизирующие препараты, АСИТ.

3. Волнообразное течение:

- Местные или системные H1-блокаторы, при необходимости дополнительно прием деконгестантов местно или системно.

4. При средней степени тяжести и постоянном контакте с аллергеном:

- Интраназальные кортикостероиды в сочетании с местными или системными H1-блокаторами.
- При выявлении причинно-значимого аллергена - проведение АСИТ.

7.6.5. Профилактика аллергического ринита.

Выделяют следующие этапы профилактических мероприятий:

1. *Профилактика обострения.* Если существует возможность прогнозирования появления симптомов (например, при сезонном рините в результате обследования выявлен причинный аллерген, известен его период цветения и опыления), необходимо назначить профилактическое лечение (см. выше - *лечение легкой формы*) за 7-10 дней до начала известного цветения.

2. *Обеспечение регулярного наблюдения* (включает диспансерное наблюдение пациентов специалистами: аллергологами-иммунологами, оториноларингологами, обучение больных в аллергошколе).

8. ПОЛЛИНОЗЫ

Поллинозы – аллергические заболевания, вызываемые пылью растений (сенная лихорадка). В структуре аллергических заболеваний поллинозы занимают первое место. Поллиноз чаще всего классифицируется как сезонный (интермиттирующий) аллергический ринит (риноконъюнктивит), но существуют и персистирующая форма. Это обусловлено не только с отягощенной наследственностью населения, но и с экологическими проблемами и связанными с ними мутациями растений. Так, по нашим собственным данным среди городского населения 20-34% пациентов имеют сезонные аллергии (Томск, 2000-2004 г.г.).

Начальными симптомами поллиноза традиционно являются конъюнктивит и ринит (различной степени тяжести), т.е. аллергические реакции формируются на открытых слизистых. Однако с увеличением стажа заболевания в аллергическое воспаление вовлекаются слизистые верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, выделительных систем, а также кожа, нервная система. К риноконъюнктивиту присоединяются сезонная бронхиальная астма, крапивница, дерматит, язвы желудка, гепатит, неврит и даже очаговая эпилепсия (висцеральные формы поллиноза).

Таблица 8.1

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Органы и системы	Нозологические формы
Поражения глаз	Блефарит, конъюнктивит, увеит, ретинит, неврит зрительного нерва
Поражения ЛОР-органов	Ринит, синусит, назофарингит, аденоидит, евстахиит, ларингит
Поражения дыхательных путей	Трахеит, бронхит, астматический бронхит, бронхиальная астма
Поражение кожи	Крапивница, отек Квинке, клонтактный дерматит, экзема, зуд кожи без высыпаний, диффузный или ограниченный дерматит
Поражение нервной системы	Пыльцевая интоксикация: головная боль, головокружение, раздражительность, беспокойство, снижение умственной и физической активности, утомляемость, ознобы

Редкие поражения	Эозинофильный легочный инфильтрат, гепатит, холецистит, язвенная болезнь, нефротический синдром, вульвовагинит, цистит, системный васкулит, носовые кровотечения, очаговая эпилепсия и др.
------------------	--

8.1. Этиопатогенез поллинозов

Поллинозы – классический вариант аллергических реакций 1 типа. (см. Главу 6). Причинно-значимым аллергеном является пыльца растений. Обострение четко связано с сезоном вегетации и опыления аллергенных растений в данной местности.

У больных поллинозами чаще, чем в общей популяции, обнаруживаются черты атопической конституции (см. Главу 6).

Таблица 8.2

СЕЗОНЫ ЦВЕТЕНИЯ АЛЛЕРГЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ И ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Сезон цветения	Месяцы цветения	Виды растений
<i>Весна</i>	Апрель – май	<i>Деревья: берёза, ольха, орешник, ива, вяз, осина, тополь, клен, бузина, сосна</i>
<i>Лето</i>	Июнь – июль	<i>Злаковые, сорные травы, реже разноцветье, деревья: тимофеевка, одуванчик, костер, лисохвост, липа, каштан, дуб, овсяница, ежа, пырей, мятлик и др.</i>
<i>Конец лета – осень</i>	Август – сентябрь	<i>Сорная трава: полынь, лебеда. Повторно березовый лист</i>

8.2. Клинические проявления поллинозов

Основными клиническими признаками являются риноконъюнктивальные симптомы. Начало заболевания внезапное, совпадает с началом сезона цветения растений. Первыми признаками являются: зуд

(жжение) глаз или носа, их почесывание (аллергический салют), слезотечение, светобоязнь, гиперемия склер и век, отек век и слизистой носа, до полного блокирования носового дыхания. Пациент дышит ртом (особенно ночью), в результате этого появляются: боли в горле, храпение, нарушения сна, дневная слабость, носовой оттенок голоса, снижается обоняние. Постоянным симптомом сезонного аллергического ринита является пароксизмальное чихание.

На основании выраженности клинических симптомов и количества лекарственных препаратов, необходимых для снятия обострения, выделяют *3 степени тяжести процесса*:

- *легкую* (эпизодические симптомы);
- *среднюю* (ежедневные симптомы, с эффектом от симптоматической и противовоспалительной терапии);
- *тяжелую* (ежедневные симптомы с высокой интенсивностью без эффекта от проводимой симптоматической и противовоспалительной терапии).

Риноконъюнктивит сохраняется в течение всего времени цветения. Тяжесть процесса, особенности клиники и даже прогноз заболевания определяются характеристиками аллергена (длительность вегетации, плотность распространения и «перекрестные» свойства).

В другое время года больные жалоб не предъявляют. Однако иммунологические изменения (активный ответ по Тх2 типу с синтезом IgE) сохраняются круглый год.

Прогрессирование заболевания, присоединение новых симптомов и систем объясняется едиными механизмами иммунного ответа слизистых. Кроме этого, пыльца растений имеет перекрестные антигены с пищевыми аллергенами. *Перекрестными аллергенами* называются аллергены из разных групп, имеющие однотипные антигенные детерминанты, в результате чего они способны взаимодействовать с антителами одной специфичности.

Перекрестной пищевой аллергией объясняется развитие висцеральных форм поллиноза: поражение желудочно-кишечного тракта и др. систем, поддержание синтеза IgE в зимнее время, ежегодное прогрессирование процесса (из сезона в сезон).

Таблица 8.3

ПЕРЕКРЁСТНО-РЕАГИРУЮЩИЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Потенциальные аллергены	Продукты, растения, химические вещества
-------------------------	---

Молоко коровье	Говядина, ферментные препараты (фестал, мезимфорте и т.д.), творог, масло, сметана, шоколад, кондитерские изделия и т.д.
Бобовые	Бобы, фасоль обыкновенная и стручковая, соя, горох, арахис, фенхель, манго
Рожь	Овес, пшеница, щавель, ячмень, рис, пиво
Овес, пшеница, ячмень, ежа, овсяница, тимopheевка	Крупы, мучные и хлебобулочные изделия, щавель
Подсолнечник, амброзия, лебеда, одуванчик	Бананы, дыня, свекла, семечки подсолнуха, подсолнечное масло, халва, шпинат
Георгин, одуванчик, полынь, ромашка	Девясил, календула, мать-и-мачеха, ромашка, череда (настои и отвары)
Лебеда	Виноград, мед, свекла
Полынь	Картофель, томаты, баклажаны, болгарский перец, мед, дыня, сельдерей, специи, вермуты
Береза, лещина, ольха	Картофель, морковь, орехи лесные (фундук), сельдерей, персики, сливы, черешня, вишня, яблоки, киви, груша; березовые листья и почки, ольховые шишки (настои и отвары)
Химические вещества: Аспирин, амидопирин	Абрикосы, вишня, малина, персики, сливы

8.3. Критерии диагностики поллинозов

Клинические диагностические критерии поллиноза:

- Связь с сезоном цветения аллергенных растений.
- Внезапное начало, на фоне полного здоровья.
- Ухудшение состояния на улице, в сухую солнечную погоду, облегчение в дождливую и в закрытом помещении.
- Приступообразное развитие клинических симптомов.
- Отделяемое из носа, глаз – слизистое, водянистое.
- Отсутствие интоксикации, температуры.
- Отягощенность аллергоаманеза.
- Эффективность при приеме антигистаминных препаратов.

Лабораторные и специальные диагностические критерии поллинозов:

- Повышение общего и специфического IgE.
- Положительные диагностические кожные пробы с аллергенами пыльцы растений.
- Положительные провокационные назальные пробы с причинно-значимыми аллергенами.
- Эозинофилия в общем анализе крови, в мазках-отпечатках со слизистых.

8.4. Ступенчатая схема лечения поллинозов

(согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике и лечению ринитов, 2001 г.).

Первым этапом в лечении поллинозов является комплекс мероприятий, направленный на устранение причинно-значимых аллергенов.

1 ступень. Легкое течение или периодически появляющиеся симптомы

- при обострении – местные антигистаминные или пероральные неседативные H₁-блокаторы II поколения или III поколения: Противовоспалительную профилактическую терапию проводят препаратами, относящимися к группе стабилизаторов мембран тучных клеток, которые вводятся интраназально.
- АСИТ проводится в поздний осенний и зимний сезоны года.

2 ступень. Среднетяжёлое течение с выраженными клиническими проявлениями со стороны полости носа в летний или весенний сезоны.

- начинают лечение в начале сезона опыления аллергена. ЕЖЕДНЕВНО антигистаминные средства вводят интраназально или через рот в сочетании с местными глюкокортикоидами.

Среднетяжёлое течение с выраженными глазными симптомами

- лечение в сочетании с глазными каплями, содержащими антигистаминные препараты, кромогликаты, деконгестанты.

3 ступень. При тяжёлом течении и неэффективности проводимой терапии (симптомы настолько выражены, что пациент полностью социально дезадаптирован с потерей работоспособности):

- комбинированная терапия системными и интраназальными глюкокортикоидами, антигистаминными средствами, местными и системными деконгестантами, добавляется симптоматическая терапия холиноблокаторами (ипратропиум бромид). Решается вопрос о других методах доставки препаратов и повышении дозы.
- АСИТ через 2 месяца после окончания сезона цветения аллергена, полного снятия симптомов обострения.
- Проводится дополнительное обследование: эндоскопия полости носа
- Аллергологические пробы в сезон цветения проводятся в условиях *in vitro*.

9. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) - хроническое воспаление слизистых дыхательных путей, обязательным механизмом которого является гиперчувствительность бронхов и обратимая обструкция, обусловленная острым бронхоспазмом, отеком слизистой бронхов, формированием слизистых пробок с постепенным изменением стенок бронхов.

Определяющие клинические симптомы: кашель, свистящее дыхание, затрудненный выдох, поверхностное дыхание, эпизоды диспноэ, потери голоса, цианоз, синкопальные состояния от физических нагрузок (как следствия гипоксии).

9.1. Классификация бронхиальной астмы:

1. *Экзогенная или аллергическая БА, extrinsic asthma* (причина воспаления - неинфекционные аллергены)
2. *Эндогенная БА или intrinsic asthma* (причина воспаления - инфекционные аллергены, физические, эмоциональные перенапряжения, изменение температуры, влажности воздуха)
3. *Смешанная БА*

Однако в первую очередь БА следует классифицировать **по степени тяжести**, так как именно этот показатель определяет тактику ведения больного.

Степень тяжести БА определяется по следующим показателям:

1. Количество ночных приступов в неделю.
2. Количество дневных симптомов в день, в неделю.
3. Кратность применения β_2 -агонистов короткого действия.
4. Выраженность нарушений физической активности и сна.
5. Значение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением.
6. Суточные колебания ПСВ.
7. Объем проводимой терапии.

Выделяют 5 степеней тяжести БА:

1. **Легкая интермиттирующая** (симптомы реже 1 раза в неделю, короткие обострения от нескольких часов до нескольких дней; ночные симптомы реже 2 раз в месяц; ПСВ более 80% от должного и колебания ПСВ менее 20%).
2. **Легкая персистирующая** (симптомы 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раза в день, нарушен сон при обострении процесса, ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, ПСВ более 80% от должного, колебания ПСВ 20-30% от должного).
3. **Средняя тяжесть персистирующая** (ежедневные симптомы, нарушены активность и сон, ночные симптомы более 1 раза в неделю,

ежедневный прием β 2-агонистов короткого действия, ПСВ 60-80% от должного, колебания ПСВ более 30%).

4. **Тяжелая персистирующая** (постоянные симптомы, нарушение сна и физической активности, ПСВ менее 60% от должного, колебания более 30%.)
5. **Тяжелая персистирующая стероидозависимая** (недостаточно управляемая). Независимо от клинической картины пациент получает длительное лечение системными ГКС.

В настоящее время выделены особые формы тяжелой БА: фатальная астма, brittle I, brittle II, хроническая астма с постоянной обструкцией, астма в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

9.2. Иммунопатогенез экзогенной (атопической) бронхиальной астмы

Основные особенности иммунопатогенеза БА:

1. Формирование аллергических реакций I типа при вдыхании причинного аллергена.
2. Воспаление с участием клеток (Тх2, тучные, эозинофилы), аллергических медиаторов I типа (гистамин, лейкотриены, простагландины, PAF и т.п.), антител IgE, цитокинов (IL4, IL5, IL6, IL8, ИЛ13) и др.
3. Влияние аллергических медиаторов на тонус бронхов и сосудов.
4. Повышение реактивности бронхов, в том числе с участием вегетативной нервной системы; изменение чувствительности α -, β -адренорецепторов).
5. Гиперсекреция слизи и образование слизистых пробок.
6. Нарушение кальциевого обмена. АТФ-зависимый кальциевый насос выводит Ca^{2+} из клетки, участвует в поддержании мембранного потенциала покоя гладкомышечных клеток бронхов.
7. Нарушение соотношения циклических нуклеотидов цАМФ/цГМФ (участвуют в сокращении гладкомышечных клеток бронхов). Стимуляция α -адренорецепторов приводит к снижению цАМФ, что вызывает дегрануляцию тучных клеток.
8. Хроническое эозинофильное воспаление приводит к необратимым изменениям стенки бронхов.

Обострение аллергии на примере приступа бронхиальной астмы протекает в следующей последовательности:

1. Контакт с аллергеном.
2. Образование IgE антител.
3. Повторное поступление аллергена.
4. Дегрануляция тучных клеток и выделение медиаторов воспаления: первичных медиаторов (гистамина и т.д.), вторичных медиаторов (лейкотриенов, супероксида, аденозина и т.д.), грануло-

ассоциированных медиаторов (гепарина, пероксидазы, супероксиддисмутаза и т.д.).

5. Воспаление бронхов, выражающееся в 4-х степенях обструкции: *острая* (бронхоспазм), *подострая* (отек), *хроническая* (секреция) и *склеротическая* (фиброз подслизистой стенки бронхов).

9.3. Диагностика бронхиальной астмы

1. Диагностические кожные пробы с аллергенами.
2. Провокационные пробы с аллергеном и метахолином.
3. Уровень общего и специфического IgE.
4. Цитологическое и бактериологическое исследование мокроты.
5. Исследование функции внешнего дыхания.
6. Рентгенограмма грудной клетки.
7. Общий анализ крови.
8. Исследование газов крови.

9.4. Лечение бронхиальной астмы

Лечение больных с БА является комплексным, оно включает медикаментозное и немедикаментозное лечение с соблюдением противоаллергического режима и принципа ступенчатого подхода.

Принципы лечения

1. **Элиминация или уменьшение контакта с аллергеном.** Устранение аллергена, применение гигиенических постельных принадлежностей (синтипоновых подушек, специальных на матрасниках), изменение диеты с устранением пищевых аллергенов, удаление растений и животных, смена мебели и других предметов, учёт состава лекарственной терапии и т.п.

2. **Фармакотерапия на основе ступенчатого подхода.** Все препараты подразделены на 2 типа: препараты для использования по потребностям, для снятия приступов (симптоматические) и препараты базисной (постоянной, противовоспалительной) терапии. Фармакотерапия определяется тяжестью БА и проводится на фоне **обязательного ежедневного контроля с пиковой скорости выдоха (ПСВ) помощью пикфлоуметрии.**

Цель терапии: достижение контроля БА с применением наименьшего количества препаратов. Количество и частота приема лекарств увеличивается (*ступень вверх*), если течение БА ухудшается, и уменьшается (*ступень вниз*), если течение астмы хорошо контролируется.

- *Препараты для использования по потребности и купирования обострения:*

1. Селективные β_2 -агонисты короткого действия: САЛЬБУТАМОЛ (*вентолин*), ФЕНОТЕРОЛ (*беротек*). Форма применения: дозированные аэрозоли, сухие пудры (*вентодиски*) и растворы.
2. Антихолинергические препараты: ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (*атровент*). Форма применения: дозированный аэрозоль, раствор для небулайзера.

3. ТЕОФИЛЛИНЫ короткого действия: *эуфиллин*. Механизм действия связан с ингибцией фосфодиэстеразы. Форма применения: растворы, таблетки. Требуют определения концентрации теофиллинов в плазме крови, если больной получает препараты с медленным выведением. Обладают значительными побочными действиями, которые можно избежать при правильном дозировании препаратов и мониторинге состояния.
- *Препараты базисной терапии (противовоспалительные):*
1. КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА (*интал, кропоз*) и НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ (*тайлед*) – мембраностабилизирующие противовоспалительные препараты для длительного контроля БА. Форма применения: дозированный аэрозоль. Эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой и холодным воздухом при легком варианте течения БА.
 2. Ингаляционные глюкокортикостероиды: БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ (*бекломет, бекотид, альдецин*); БУДЕСОНИД (*пультмикорт*); ФЛУНИЗОЛИД (*ингакорт*); ФЛУТИКАЗОН ПРОПИОНАТ (*фликсотид*). Форма применения: дозированный аэрозоль. Применяют длительно для контроля течения БА. Дозы определяют степень тяжести БА.
 3. Системные ГКС (ПРЕДНИЗОЛОН, МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН) назначают при тяжелом течении астмы в наименьшей эффективной дозе.
 4. β_2 -агонисты длительного действия: САЛМЕТЕРОЛА (*серевент*), ФОРМОТЕРОЛ (*форадил*). Предпочтителен ингаляционный путь введения. Эффективны для профилактики ночной астмы. Препараты улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в β_2 -агонистах короткого действия, эффективно предотвращают бронхоспазм, спровоцированный аллергенами или физической нагрузкой, улучшают эффект приема ГКС. Не используются для купирования бронхоспазма!
 5. ТЕОФИЛЛИНЫ пролонгированного действия (*теопек, теотард*). Способ применения - пероральный. Уменьшают частоту ночных приступов. Требуется мониторинг содержания в плазме крови.
 6. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: ЗАФИРЛУКАСТ (*аколат*). Форма применения: таблетки. Улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в β_2 -агонистах короткого действия, эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами или физической нагрузкой.
 7. Антихолинергические препараты: ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (*атровент*). Может быть эффективным у пациентов с рефрактерностью к β_2 -агонистам.

8. Комбинированные препараты – сочетание β_2 -агонистов пролонгированного действия и ГКС. Используются 2 лекарственных формы: *серетид* (сочетание САЛМЕТЕРОЛА и ФЛУТИКАЗОН ПРОПИОНАТ) и *симбикорт* (сочетание ФОРМОТЕРОЛА и БУДЕСНИДА). Оказывают выраженное противовоспалительное действие и названы «золотым стандартом» лечения БА (2004 г.).

Основной особенностью современного подхода к лечению приступа аллергической бронхиальной астмы является упор на применение противовоспалительных препаратов и бронходилататоров посредством аэрозольного введения *небулайзером* (компрессорный аэрозольный ингалятор) как альтернатива внутривенным инъекциям эуфиллина, глюкокортикостероидов.

В стадии ремиссии или хорошо управляемого состояния БА проводят АСИТ.

АСИТ является единственным этиопатогенетическим методом лечения больных БА. АСИТ проводят в специализированных аллергологических стационарах.

Противопоказания:

- Обострение БА.
- Наличие выраженных осложнений (эмфизема, пневмосклероз).
- Легочное сердце с явлениями дыхательной недостаточности функции внешнего дыхания и кровообращения.
- Беременность.
- Опухоли.
- Хронические инфекции в стадии обострения.
- Аутоиммунные заболевания.
- Тяжелые заболевания внутренних органов, нервной и эндокринной системы.
- Психические заболевания в стадии обострения.
- Острые инфекционные заболевания.
- Заболевания крови.

Новыми перспективными стратегиями лечения БА является разработка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител против IgE (омализумаб), IL5, растворимого рецептора к IL4 и т.д.

Дополнительные методы лечения: физиотерапевтические и психологические. К таким методам относятся:

- закаливание;
- лечебная физкультура;
- лечебный массаж;
- волевое ограничение легочной вентиляции и задержка дыхания на выдохе;

- тренировка дыхания с использованием технических систем обратной связи и устройств, создающих положительное давление на выдохе, и РИД (регулятора дыхания искусственного);
- интервальная гипоксическая тренировка с использованием гипоксикаторов;
- ингаляции смесей с повышенным содержанием углекислого газа;
- аэроионотерапия с использованием ионизаторов воздуха, причем, воздух должен быть предварительно очищен и недопустимо выделение в окружающую среду озона;
- акупунктура;
- психотренинг.

10. СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

10.1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБА) – возбудитель *Aspergillus fumigatus*. В патогенезе заболевания играют роль аллергические реакции, вызванные этим возбудителем. Риск развития бронхолегочного аспергиллеза выше у больных с бронхиальной астмой и поэтому часто встречается сочетание этих нозологических форм.

Патогенез АБА обусловлен развитием иммунопатологических реакций I (атопия) и III типа (иммунокомплексный). АБА проявляется клиникой бронхиальной астмы и бронхоэктазами, формирующимися в области крупных бронхов.

Клиническая картина.

Заболевание протекает с обострениями в зимний период. Обострения проявляются лихорадкой, свистящими хрипами, одышкой, лейкоцитозом, эозинофилией в крови, повышением эозинофилов в мокроте. Мокрота содержит коричневые плотные или рыхлые сгустки, у некоторых пациентов в мокроте обнаруживаются слепки бронхов.

Диагностические критерии:

- приступы обструкции по типу БА;
- повышенное число эозинофилов в крови, мокроте;
- уровень IgE выше, чем 1000 КЕ/мл;
- обнаруживаются преципитирующие антитела IgG к аспергиллусу;
- при микроскопии мазков обнаруживается возбудитель;
- рентгенография: бронхоэктазы в области крупных бронхов, ограниченные затемнения в области бронхоэктазов, при длительном течении развивается склероз верхних долей легких;
- исследование ФВД: обратимые обструктивные изменения, по мере развития бронхоэктазов - изменения по смешанному типу;
- иммунологические исследования: в бронхоальвеолярном лаваже: повышенные значения IgG, IgE, IgA, направленных против возбудителя;
- внутрикожные аллергопробы с аллергеном возбудителем – наличие двуфазной реакции (ранняя и поздняя фазы);
- гистология: массивная инфильтрация стенки бронхов эозинофилами, лимфоцитами, моноцитами с образованием гранулем.

Дифференциальная диагностика производится: с 1) бронхиальной астмой; 2) хронической обструктивной болезнью лёгких; 3) туберкулезом легких.

Лечение:

- бронходилататоры;
- антимикробные препараты, противогрибковые препараты (интраконазол);
- кортикостероиды топические и внутрь;

- иммунокоррекция (лечебная вакцинация против возбудителя).

Прогноз: в отсутствии лечения возникают необратимые изменения легких.

10.2. Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) – группа заболеваний, вызванных воздействием органической пыли на слизистые дыхательных путей. Болезни протекают с диффузным гранулематозным поражением интерстициальной ткани легких. В отличие от саркоидоза и кокцидиомикоза, при ЭАА отсутствуют системные проявления.

Антигены: в состав органической пыли входят различные антигены животного и растительного происхождения, антигены грибов и бактерий. *Диаметр частиц антигена для проникновения в альвеолы должен быть меньше 5 мкм.* Риск развития заболевания не зависит от стажа контакта с профессиональными вредностями при вдыхании органической пыли, а также от пола, возраста, курения и атопии.

Таблица 10.1

ЭТИОЛОГИЯ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА

Антигены	Источники антигенов
Термофильные бактерии, другие бактерии	Сено, солома, зерно, компост для выращивания грибов, системы увлажнения воздуха, кондиционеры, производство моющих средств
Грибы	Древесина, виноград, кленовая кора, сладкий перец, сыр, циновки
Животные (попугаи, голуби, канарейки, утки, куры, лисы, мучной долгоносик)	Сыворотка, помет птиц, перья, мех, зерно
Растения (пробковое дерево, хлопок, туя)	Пыль древесная, хлопок-сырец
Химические вещества (сульфат меди, метилендиизоцианат, толуендиизоцитонат, тримеллитинный ангидрид)	Инсектициды для опрыскивания виноградников, риса. Производство полиуретана, резины. Производство пластмасс

Патогенез ЭАА. Развитие заболевания происходит с участием иммунокомплексных реакций (III тип) и реакций ГЗТ (IV тип иммунопатологического повреждения). При сопутствующих атопиях могут дополнительно иметь место аллергические реакции I типа (атопия).

Хроническое воспаление при ЭАА опосредуется контактом проникающего антигена со специфическими антителами (IgG) в области альвеол, что приводит к постоянному формированию иммунных комплексов,

активации системы комплемента и миграции в очаг нейтрофилов и лимфоцитов.

При хроническом течении ЭАА в бронхоальвеолярном лаваже преобладают лимфоцитарно-нейтрофильные клеточные ассоциации с элементами пораженного эпителия. Число клеток в смывах более чем в 5 раз превышает показатели здоровых людей. Более 70% лимфоцитов представлено популяцией CD8+. Соотношение CD4/CD8 при ЭАА не превышает 1:2 (при саркоидозе 2:1, в норме 1,2:1 – 1,6:1). CD8+Т-лимфоциты, вымываемые из бронхоальвеолярного лаважа, характеризуются высоким цитотоксическим потенциалом, а в условиях *in vitro* в реакции бластной трансформации они активно продуцируют цитокины.

Классификация ЭАА:

1. Острый.
2. Острый, сочетанный с аллергической бронхиальной астмой.
3. Хронический.

Клиническая картина

Острый ЭАА развивается при кратковременном действии органической пыли (антигенов) в высоких концентрациях. Через 4-6 часов после контакта появляются лихорадка, озноб, сухой кашель. После устранения контакта все симптомы исчезают. При аускультации определяются сухие скудные хрипы.

В лабораторных исследованиях устанавливаются:

- общий анализ крови: нейтрофилез, при этом эозинофилы не определяются;
- иммунный статус: повышение IgG в сыворотке, IgE в норме, повышены ЦИК, CD8+-клетки, активность комплемента, соотношение CD4/CD8 не менее 1:2;
- рентгенография: на начальной стадии наблюдаются обширные поля затемнений, в дальнейшем - множественные мелкие очаговые тени или сетчато-узелковое поражение;
- исследование ФВД: выявляются рестриктивные нарушения со снижением ЖЕЛ, ОЕЛ; при отсутствии атопии обструктивные нарушения отсутствуют.

Острый ЭАА, сочетанный с бронхиальной астмой. Около 10% пациентов имеют такое сочетание. У пациентов при вдыхании органической пыли развиваются первоначально немедленные реакции (бронхоспазм), затем через 4-6 часов - иммунокомплексные, с перечисленными выше симптомами воспаления.

Хронический ЭАА возникает при длительном контакте с антигенами в небольших дозах. Клинически характерно медленное развитие одышки, снижение переносимости физической нагрузки, продуктивный кашель, похудание. Лихорадка и озноб проявляются редко. По мере развития заболевания появляются свистящее дыхание, цианоз, развивается легочное сердце. Пальцы приобретают форму барабанных палочек.

Диагностические критерии:

- рентгенография: множественные мелкие очаговые тени или сетчато-узелковое поражение, на поздних стадиях развиваются пневмосклероз и эмфизема легких, в результате чего на рентгенограмме легкие приобретают вид пчелиных сот; изменения необратимы;
- исследование функции внешнего дыхания: тяжелые рестриктивно-обструктивные нарушения;
- иммунологические исследования: в сыворотке появляются преципитирующие антитела IgG, их легко выявлять с помощью двойной РИД, выявляются у 90% больных (уже в остром периоде), повышены ЦИК, активность комплемента;
- кожные пробы с антигенами не специфичны, т.к. некоторые АГ (плесневые грибы, термофильные актиномицеты) вызывают раздражающее действие на коже, а не аллергическую реакцию;
- бронхиальный секрет: лимфоциты с преобладанием CD8+, соотношение CD4/CD8 не превышает 1:2;
- гистологические исследования: выпадение фибрина, инфильтрация стенок сосудов легких нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами, моноцитами, у 25%-100% больных - картина острого бронхиолита; на поздних стадиях формируются гранулемы без казеозного некроза (как при саркоидозе), развивается картина интерстициальной пневмонии с инфильтрацией легких лимфоцитами и моноцитами.

Дифференциальный диагноз проводят с: 1) острой и рецидивирующей пневмонией; 2) лекарственным заболеванием легких; 3) аспергиллезом; 4) пневмомикотоксикозом; 5) саркоидозом; 6) коллагенозами.

Лечение.

1. Устранение контакта с органической пылью (антигенами).
2. Бронходилататоры, стабилизаторы мембран (кромогликат).
3. Кортикостероиды показаны при тяжелых и длительных обострениях, когда избежать контакта с аллергенами невозможно.

Десенсибилизация (АСИТ) не эффективна и нежелательна, т.к. подкожное введение аллергенов может вызвать увеличение количества преципитирующих АГ и способствовать развитию тяжелых реакций.

Профилактика аллергических заболеваний легких.

На современном этапе аллергические заболевания легких являются важной медико-социальной проблемой. Огромное значение придается обучению пациентов в аллергошколах. Обучение позволяет решить важнейшие проблемы - самоконтроля за дыхательной деятельностью (пикфлоуметрия), домашней профилактики, адаптации на рабочем месте, принести радость общения и понимания в семье для пациентов с аллергией. Для врача-специалиста посредством работы школы и общения с пациентом

возможно решение основной проблемы – уменьшить вероятность перехода аллергического процесса в более тяжелую форму, взять аллергическое воспаление под контроль при проведении АСИТ.

11. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Пищевая аллергия – это патологические симптомы и синдромы, вызываемые приемом пищевых продуктов и/или напитков, при которых доказана связь с приемом пищи провокационными тестами, улучшением состояния на фоне исключения некоторых продуктов с последующим ухудшением при их повторном введении в рацион.

Виды непереносимости пищевых продуктов:

1. Истинная пищевая аллергия.
2. Псевдоаллергическая непереносимость пищи.
3. Непереносимость на фоне ферментопатий.
4. Психогенная непереносимость пищи.

Этиопатогенез пищевой аллергии неоднороден, однако во всех случаях процесс сопровождается повышением проницаемости стенки кишечника, что приводит к чрезмерному проникновению пищевых антигенов в системный кровоток. В механизме развития пищевой аллергии всегда участвуют медиаторы, высвобождающиеся из тучных клеток желудочно-кишечного тракта. Указанные процессы приводят к развитию патологических симптомов либо со стороны желудочно-кишечного тракта, либо со стороны вторичных органов-мишеней (кожа, слизистые респираторного тракта и др.).

Истинная пищевая аллергия развивается по атопическому механизму (тип I), где в качестве причинно-значимого аллергена выступает пищевой антиген. Но нередко клинические проявления пищевой аллергии связаны с иными, псевдоаллергическими механизмами.

Псевдоаллергия – это патологический процесс, клинически схожий с аллергией, но не имеющий в своём развитии иммунологической стадии. Синонимы: неспецифическая аллергическая реакция, анафилактоидная реакция. Следующие за иммунологической стадией патохимическая (в которой происходит образование и высвобождение медиаторов) и патофизиологическая (в которой реализуется клиническая симптоматика) при истинной аллергии и псевдоаллергии совпадают.

Следует отличать псевдоаллергию от сходных клинических проявлений, развивающихся по другим механизмам. Совпадение клинических симптомов бывает обусловлено одними и теми же медиаторами в патохимической стадии, которые высвобождаются при истинной аллергии и псевдоаллергии. Существуют также реакции, при которых отсутствует патохимическая стадия. Так, например, при дефиците лактазы в кишечном соке люди не переносят молока. При этом наблюдаемая диарея может быть проявлением как истинной, так и псевдоаллергии. Но механизм указанной патологии связан с нарушением расщепления лактозы, которая сбрасывается с образованием молочной, уксусной и других кислот, что сдвигает pH кишечного содержимого в кислую сторону, приводит к скоплению воды, раздражению слизистой кишечника, усилению перистальтики и диарее. Эта

патология не относится ни к истинной, ни псевдоаллергии, а обусловлена энзимопатией.

Псевдоаллергии наиболее часто встречаются при пищевой и лекарственной непереносимости. Очень многие лекарственные препараты (рентгенконтрастные вещества, анальгетики, плазмозаменители и др.) чаще вызывают развитие псевдоаллергии, чем истинной аллергии. Частота псевдоаллергии на лекарства зависит от вида препарата, пути его введения в организм и варьирует по данным разных авторов от 0,01% до 30%. При пищевой непереносимости на один случай истинной аллергии приходится 7-8 случаев псевдоаллергии. Причиной могут быть не только сами пищевые продукты, но и многочисленные химические вещества, добавляемые к продуктам (красители, консерванты, антиокислители и др.).

11.1. Классификация и характеристика пищевых аллергенов

Выделяют две группы пищевых аллергенов:

- I. Обязательные аллергены** - пищевые антигены (АГ), обладающие способностью вызывать как истинную, так и псевдоаллергию. Продукты, содержащие обязательные аллергены, делятся на две группы:
- 1) Продукты, содержащие факторы либерации гистамина или других биологически активных аминов. Например: рыба, томаты, клубника, яичный белок, шоколад и др.
 - 2) Продукты, которые сами содержат биоамины в больших концентрациях. Например, в ферментированных сырах концентрация гистамина достигает 1300 мкг/1 г, в колбасе "Салями" - до 250 мкг/1 г, в консервах – от 10 до 130 мкг/1 г продукта. Тирамин в значительном количестве содержится в шоколаде, рыбе, сыре "Рокфор" и др. продуктах.
- II. Истинные пищевые аллергены** - пищевые АГ, формирующие истинно аллергические реакции по иммунологическому механизму. Некоторые пищевые белки содержат в своей структуре молекулы аллергенов (allergen-transfer proteins), не подвергаются протеолизу в желудочно-кишечном тракте и могут запускать иммунные ответы с образованием IgE. Например, белки коровьего молока, куриного яйца и др.

11.2. Продукты питания, вызывающие аллергию

Таблица 11.1

ПРОДУКТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Очень часто	Часто	Редко
-------------	-------	-------

Молоко и молочные продукты, шоколад, цитрусовые (апельсины, лимоны, мандарины), куриное мясо, яйцо, мед, клубника, малина, рыба, икра, виноград, дыни, томаты, грибы, орехи.	Свекла, морковь, спаржа, лук порей, зеленый горошек, арахис, персик, абрикосы, смородина (красная, черная), вишня, тыква, черника, брусника, клюква, пшеница.	Картофель, капуста, свинина, индейка, кролик, салат, огурцы, рис, кукуруза, рожь, овес, греча, арбуз, бананы.
--	---	---

Наиболее сильными истинными АГ, контакт с которыми происходит с раннего детства, являются АГ коровьего молока. Молоко содержит около 20 белков. В очищенном виде получены казеин, β -лактоглобулин, альбумин бычьей сыворотки и др. При кипячении некоторые аллергенные белки разрушаются, поэтому чувствительные к этой фракции больные могут пить молоко после 15–20 минутного кипячения. Самый сильный сенсibilизирующий АГ молока - β -лактоглобулин (ММ 17000 – 34000). Антигенная активность казеина относительно низка. Сенсibilизация может происходить внутриутробно и через молоко матери. Заменой коровьего молока может служить козье молоко.

АГ яйца – это протеины белка и желтка. Они не являются видоспецифичными, поэтому замена куриного яйца на утиное или гусиное нецелесообразна. При термической обработке антигенность яйца снижается. Часто непереносимость к яйцу сочетается с непереносимостью мяса птицы. Следует помнить, что яйцо входит во многие другие продукты питания (сдобные пирожные, торты, мороженое, конфеты и др.).

Реже к группе облигатных антигенов относят АГ злаковых и их производных, АГ рыбы и ракообразных (раки, крабы, креветки, омары), АГ овощей, фруктов, ягод, орехов. Например, “сильными” АГ являются клубника, земляника, цитрусовые. Плоды растений из одного ботанического семейства обычно имеют общие антигенные свойства. Больные поллинозом с аллергией к пыльце берёзы не переносят яблоки, морковь (которая никакого отношения к этому семейству не имеет). Следует помнить, что орехи, имеющие высокие аллергенные свойства, широко используются в пищевой кондитерской и медицинской промышленности.

Пищевые злаки (пшеница, рожь, кукуруза, рис, ячмень, овес) часто вызывают сенсibilизацию, но редко дают тяжелые реакции. Они участвуют в этиопатогенезе круглогодичного ринита, так как входят в состав муки, круп и других продуктов.

Часто встречаются перекрестные реакции между пищевыми и непищевыми аллергенами.

ВНУТРИВИДОВЫЕ И МЕЖВИДОВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Внутривидовые	Межвидовые
Молоко – Творог Сливки Сливочное масло Сметана Сыр Говядина	Кефир – Плесневые грибы "Старые" овощи Дрожжевое тесто Квас Шампанское Антибиотики пенициллинового ряда
Курица – Бульон Яйцо Утка Гусь	Орех – Пыльца орешника Виноград – Пыльца лебеды
Клубника – Малина Ежевика Смородина Брусника Земляника	Персик – Аспирин Абрикосы Клубника – Амидопирин
Яблоки – Груша Айва	Яблоки Персики Груши – Пыльца березы, ольхи, полыни

11.3. Клинические проявления пищевой аллергии

Частыми клиническими проявлениями пищевой аллергии являются поражения пищеварительного тракта (70%) реже - поражения кожи (15%), ещё более редко – поражения респираторного тракта (2%), нервной (эпилепсия, синдром Миньера, мигрень) и сердечно-сосудистой систем (пароксизмальная тахикардия, аллергический миокардит).

Поражения желудочно-кишечного тракта клинически проявляются аллергическими нозологиями: стоматитом, хейлитом, гастритом, колитом, острой и хронической крапивницей, отеком Кинке, атопическим дерматитом.

Крапивница - морфологическим элементом являются полиморфные уртикарии (волдыри) с зудом, которые имеют небольшой срок жизни.

Отек Квинке – отек мягких тканей, сопровождающийся болевым синдромом от растягивания кожи и зудом.

Атопический дерматит - заболевание кожи, характеризующееся гиперчувствительностью кожи (как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям), зудом, сухостью, шелушением, нарушением морфологии и т.д.

11.4. Псевдоаллергические реакции

В патогенезе псевдоаллергии принимают участие 3 группы механизмов:

I. Гистаминовый.

II. Активация системы комплемента.

III. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

Суть гистаминового механизма заключается в том, что в биологических жидкостях увеличивается концентрация свободного гистамина, который действует через H₁-рецепторы на клетки-мишени.

I. Увеличение концентрации гистамина может происходить несколькими путями:

1. Действующие факторы оказывают *прямое влияние* на тучные клетки или базофилы, вызывая гистаминолиберацию и высвобождение других медиаторов. При разрушении тучной клетки действующие факторы называются неселективными или цитотоксическими. При секреции гистамина с сохранением тучных клеток и базофилов, действуют так называемые селективные факторы. Нередко это различие связано с дозой действующего фактора. Например, при больших концентрациях фактор может быть неселективным, а при малых – селективным. Среди физических факторов цитотоксическое действие оказывают замораживание, оттаивание, высокая температура, ионизирующая радиация, ультрафиолетовые лучи; среди химических факторов – детергенты, сильные щелочи и кислоты, органические растворители. Селективный эффект оказывают полимерные амины, некоторые антибиотики, кровезаменители, пчелиный яд, рентгенконтрастные препараты, продукты жизнедеятельности глистов, из эндогеннообразующихся веществ – катионные белки лейкоцитов, протеазы (трипсин, химотрипсин), некоторые фрагменты комплемента (C_{4a}, C_{3a}, C_{5a}). Выраженным гистаминообразующим эффектом обладают многие пищевые продукты: рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника и др.

2. Второй путь увеличения содержания гистамина - *нарушение механизмов его инактивации*. В организме имеется несколько путей инактивации:

– окисление диаминооксидазой;

– метилирование азота в кольце;

– окисление моноаминооксидазой;

– метилирование и ацетилирование аминогруппы боковой цепи;

– связывание белками плазмы крови и гликопротеинами (гистаминопексия).

У людей с нарушенной функцией инактивации гистамина даже его небольшие концентрации дают резко выраженную клинику в виде головной боли, крапивницы, диареи и др.

3. Третий путь увеличения концентрации гистамина - *избыточное поступление* его и других аминов с пищей, например, в виде ферментированных сыров, консервированных продуктов, колбас и др.

4. Четвёртый путь - это дисбактериозы (дисбиозы), сопровождающиеся *увеличением кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью*.

Это ведет к увеличенному образованию из гистидина гистамина, из фенилаланина - фенилэтиламина, из тирозина - тирамина.

II. Вторая группа псевдоаллергических механизмов включает **неадекватное усиление активации комплемента по классическому или альтернативному путям**. При этом образуются многочисленные пептиды с анафилатоксической активностью, такие как C4a, C2a, C3a, C5a. Они вызывают высвобождение медиаторов из тучных клеток, базофилов, тромбоцитов, нейтрофилов, что приводит к агрегации лейкоцитов и повышению их адгезивных свойств, спазму гладких мышц и ряд других эффектов, которые способствуют развитию анафилактоидной реакции, вплоть до анафилактоидного шока.

Пути активации комплемента:

- 1) Активацию комплемента вызывают полианионы, и особенно сильно - комплексы полианионов с поликатионами. Так, комплекс гепарин + протамин активирует C1 через связывание C1q.
- 2) Полисахариды и полианионы определенной молекулярной массы активируют альтернативный путь активации за счет связывания ингибитора C3.
- 3) Выраженную активацию комплемента вызывают протеазы. Так, плазмин и трипсин активируют C1s, C3, фактор В, а калликреин расщепляет C3 с образованием C3b и C3a.
- 4) Некоторые компоненты комплемента (C1q) могут фиксироваться на агрегированных молекулах γ -глобулина, что приводит к активации всей системы комплемента. Агрегация белка *in vivo* происходит при криопатиях, *in vitro* - при длительном хранении пастеризованной плазмы, растворов сывороточного альбумина человека, γ -глобулина. Внутривенное введение таких препаратов может вызвать генерализованную псевдоаллергическую реакцию, вплоть до анафилактоидного шока.
- 5) Рентгенконтрастные вещества, кроме действия на тучные клетки и базофилы, могут активировать и комплемент. Это происходит за счет повреждения эндотелиальных клеток сосудов, что ведет к активации фактора Хагемана с последующим образованием плазмина, который активирует C1. Одновременно активируется кинин - калликреиновая система.
- 6) Наиболее яркая картина псевдоаллергии развивается при дефиците ингибитора C1 (C1-INH). Он представляет собой α 2-нейроаминогликопротеин (в норме его концентрация в крови - $0,18 \pm 0,05$ г/л, при дефиците снижается на 50% и более). Дефицит C1-ингибитора связан с мутацией гена (частота 1:10 000-1:50 000) и передаётся по наследству как аутосомно-доминантный признак. В некоторых случаях дефицит его связан с нарушением синтеза в печени, иногда уровень C1-INH может быть нормальным, но если он структурно

изменен или связан с альбумином, то имеет резко сниженную активность, что способствует включению механизмов псевдоаллергии.

III. Третья группа механизмов развития псевдоаллергии, связана с *нарушением метаболизма арахидоновой кислоты*. Она освобождается из фосфолипидов клеточных мембран (нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток и др.) под действием внешних стимулов (например: эндотоксины, лекарства и пр.). Молекулярный процесс освобождения включает два пути: циклоксигеназный и липоксигеназный. Оба они начинаются с активации метилтрансферазы и приводят к накоплению ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток, что активирует фосфолипазу A2. Последняя отщепляет арахидоновую кислоту от фосфолипидов.

Циклоксигеназный путь характеризуется образованием циклических эндопероксидов, которые затем переходят в простагландины E2, D2 и F2 α , а также простациклин и тромбоксаны. Эти продукты метаболизма арахидоновой кислоты оказывают выраженное биологическое действие на функцию клеток, тканей, органов и систем организма. Так, большинство простаноидов вызывает сокращение гладкой мускулатуры, а группы простагландин E2 – расслабление. Тромбоксан A2 – вызывает агрегацию тромбоцитов и спазм гладких мышц, а простациклин – угнетает эту агрегацию и расслабляет гладкие мышцы. Простагландин D2 увеличивает сосудистую проницаемость ~ в 30 раз больше, в сравнении с гистамином. Различают две изоформы циклоксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2).

ЦОГ-1 в норме имеется во всех клетках, кроме эритроцитов, обеспечивая цитопротекцию, расширение капилляров, агрегацию тромбоцитов, клубочковую фильтрацию. Селективными ингибиторами ЦОГ-1 являются малые дозы аспирина, неселективными – кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

ЦОГ-2 в норме содержится в следовых количествах. Индукторами ЦОГ-2 являются липополисахариды, IL1, TNF α , фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ). ЦОГ-2 участвует в формировании воспаления, нарушении пролиферации клеток, повреждении нейтрофилов, нарушении костной резорбции, свертываемости крови. Неселективными ингибиторами ЦОГ-2 являются кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты.

При *липоксигеназном пути*, под влиянием липоксигеназ, образуются лейкотриены C4, D4, B4. Лейкотриены C4, D4 и E4 вызывают спазм гладких мышц, резко усиливают выделение слизи, уменьшают коронарный кровоток, силу сердечных сокращений, увеличивают сосудистую проницаемость. Лейкотриен B4 стимулирует хемотаксис лейкоцитов и эозинофилов в очаг воспаления.

Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты наиболее ярко проявляется при непереносимости ненаркотических анальгетиков (аспирин), других нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические

проявления могут колебаться от незначительных кожных высыпаний, крапивницы до формирования "аспириновой" бронхиальной астмы и синдрома Рея.

Кроме того, в формировании воспалительного процесса при пищевой аллергии принимают участие цитокины, которые вырабатываются активированными клетками (тучные клетки, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты и др.). К ним относятся: IL1, IL3, IL4, IL5, IL8, IL10, GM-CSF, TNF α .

IL1 является одним из главных факторов воспаления, так как влияет на различные фазы воспалительного процесса, усиливая специфические и неспецифические механизмы защиты. Вырабатывается активированными моноцитами и макрофагами. IL3 – фактор роста и дифференцировки для ранних предшественников всех ростков кроветворения: эритроидного, лимфоидного, гранулоцитарного, моноцитарного, мегакариоцитарного. IL4 усиливает продукцию IgE, а IL5 – активирует конечные стадии дифференцировки эозинофилов. IL8 активирует хемотаксис нейтрофилов, способствует секреции гистамина и лейкотриенов. IL10 усиливает продукцию IgA, а также дифференцировку тучных клеток, обладает прямым цитотоксическим эффектом, ингибирует продукцию IFN γ . IL6 – активный цитокин воспаления, стимулирует острофазную реакцию, обладает пирогенным действием за счёт увеличения синтеза простагландина E2 в гипоталамической зоне.

Дифференциальная диагностика истинной и псевдоаллергии базируется на анализе данных анамнеза, клинической картины, параклинических и специальных методов обследования. При этом в *anamnesis vitae* и *morbi* при истинной и псевдоаллергии уже будут проявляться отличия.

Наследственная отягощенность по аллергическим болезням характерна для больных с атопической конституцией. Количество аллергена или вещества, вызывающего клиническую реакцию для истинной аллергии минимально, для псевдоаллергии – относительно больше. Главные дифференциально–диагностические отличия проявляются при проведении специфической диагностики. Так, при истинной пищевой аллергии будут отмечаться положительные тесты со специфическими АГ (скарификационные, прик, внутрикожные пробы), а при псевдоаллергических реакциях – отрицательные. В иммунном статусе при атопической природе процесса будут типичные изменения: снижение или тенденция к снижению CD3-лимфоцитов, гиперпродукция IgE (общего и специфического) на фоне снижения IgA (особенно секреторной формы), эозинофилия. При псевдоаллергии таких изменений не отмечается, но, довольно часто констатируется напряженность фагоцитоза, так как псевдоаллергические механизмы часто сопровождаются дисбактериозами кишечника, являющегося входными воротами для большого количества антигенов.

11.5. Лечение пищевой аллергии

Исходя из различий истинной пищевой аллергии и псевдоаллергии, терапевтические мероприятия также отличаются, хотя имеют много общего. При обоих вариантах патологии необходимо:

- *Обеспечить элиминацию аллергена и сформировать принципы гипоаллергической диеты.* Больным рекомендуются:

1. Кисломолочные продукты (кефир, простокваша, ацидофилин, мацони, “Нарине”, неострые сыры).
2. Козье, кобылье молоко.
3. Тощее отварное мясо (говядина, свинина, кролик, конина, индейка).
4. Растительное масло (кукурузное, оливковое, подсолнечное), топленое сливочное масло.
5. Овощи (кабачки, светлоокрашенная тыква, салат, зеленый лук, брюква, зеленый горошек, картошка).
6. Картофель употреблять только в отварном виде или приготовленном на пару после предварительного вымачивания не менее 10-12 часов в холодной воде. Капусту, патиссоны, кабачки, репу, тыкву и брюкву использовать в отварном или тушеном виде. Остальные овощи можно принимать свежими.
7. Фрукты (яблоки: антоновка, симиренко, белый налив; зеленые груши; ягоды: белая смородина, желтые сорта черешни, сливы, крыжовник). Индивидуально могут быть рекомендованы черника, клюква, брусника.
8. Крупы (гречневая, овсяная, рисовая, перловая, кукурузная). Каши из них готовят на воде, фруктовых, овощных отваров с добавлением небольшого количества масла (растительного, сливочного), сливок.
9. Хлеб преимущественно пшеничный второго сорта.
10. Сухое не сдобное печенье, галеты.
11. Чай.

Медикаментозные методы.

В остром периоде в обоих случаях назначают антигистаминные препараты: 2-го поколения (*кларитин, зиртек, кестин* и др.) или 3 го поколения (*телфаст, эриус*).

В случае псевдоаллергии по гистаминовому типу в комплекс лечения вводят препараты, обладающие обволакивающим свойством (например: коллоидные растворы фосфата алюминия) и исключают все продукты, раздражающие слизистые желудочно-кишечного тракта. В случае снижения активности механизмов инактивации гистамина, в ремиссию используется гистаминотерапия и гистаглобулинотерапия.

При комплементарном пути развития псевдоаллергии патогенетически обоснованным является назначение ингибиторов протеолиза. При дефиците С1-ИНН (наследственном отёке) наилучший эффект дают в остром состоянии введение С1- ингибитора или содержащей его свежезамороженной плазмы.. Хорошо действует ингибитор плазмина – *ε-аминокапроновая кислота*. В стадии ремиссии назначают препараты тестостерона, которые стимулируют синтез эндогенного С1-ингибитора.

При лечении больных с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты важным является предупреждение попадания в организм ацетилсалициловой кислоты и других ненаркотических анальгетиков. Одновременно надо исключить поступления в организм облаток желтого цвета и продуктов, содержащих тартразин. Необходима диета, исключая салицилаты, которые содержатся в консервантах, цитрусовых, яблоках, персиках, абрикосах, черной смородине, вишне, томатах, картофеле, огурцах и других продуктах. Повышенная чувствительность к салицилатам сопровождается усилением гистаминолиберации, поэтому в остром периоде также используются антигистаминные средства.

В периоде ремиссии в двух вариантах пищевой аллергии используются мембраностабилизаторы кромогликаты (*налкром*) и кетотифен (*задитен, позитен*). В тяжелых случаях назначаются кортикостероиды, которые тормозят активность фосфолипазы А₂ и тем самым блокируют высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты. При истинной аллергии самым патогенетически обоснованным вариантом лечения является АСИТ, при псевдоаллергии не проводится, так как нет причинно-значимого АГ. Кроме того, используется местная и симптоматическая терапия, в зависимости от региона преимущественного поражения (кожа, слизистые желудочно-кишечного тракта, респираторного тракта). Так, при дерматитах обоснованным является использование местных сорбентов, коротких курсов топических стероидов, обладающих противовоспалительным, улучшающим трофику, регенеративным действием (например: *дипросалик, целестодерм, элоком, локоид, тридерм, апулеин, дермовеит* и др.), уменьшающим зуд действием обладает *фенистил-гель*. Все указанные терапевтические мероприятия целесообразно проводить на фоне оптимизации функции желудочно-кишечного тракта (гепатопротекторы, коррекция дисбактериозов кишечника, ферментотерапия).

11.6. Атопический дерматит

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание кожи с зудом, характеризующееся гиперчувствительностью кожи как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. Согласно «European and American Consensus concerning Atopic Dermatitis» (2006) в основе хронического воспаления при атопическом дерматите лежат аллергические реакции типа I и другие механизмы. Особенности

атопического дерматита являются рецидивирующий характер, проявление с раннего детского возраста, наследственная отягощенность.

Диагностические критерии АД:

- зуд кожи;
- сухость кожи;
- белый дермографизм;
- склонность к кожным инфекциям;
- хейлит;
- дополнительная складка нижнего века;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов, включая эмоциональные стрессы;
- наследственная отягощенность;
- начало в раннем возрасте;
- сезонность обострения (улучшение летом);
- повышение содержания IgE;
- эозинофилия периферической крови.

Возрастные периоды

I период – младенческий, до 2-х лет. Имеет место экссудативная форма АД. Клинические признаки: гиперимия кожи, отечность, экскориации, мокнутие, образование корок. Локализация: лицо, голени, сгибательные и разгибательные поверхности конечностей, шея, запястья.

II период - детский, от 2 до 13 лет. Хроническое воспаление кожи. Клинические признаки: шелушение, папулы, утолщение кожи (инфильтрация), усиление кожного рисунка (лихенизация), множественные экскориации (расчесы), трещины. На местах разрешения высыпаний - очаги гипер- или гипопигментации. У некоторых пациентов формируется дополнительная складка нижнего века. Высыпания локализуются в локтевых, коленных складках, задней поверхности шеи, голеностопных и запястных суставах, в заушных областях.

III период - от 13 лет и старше. Преобладают явления инфильтрации с лихенизацией, эритема имеет синюшный оттенок (инфильтративная форма АД). Папулы сливаются в очаги папулезной инфильтрации, характерно вовлечение в процесс верхней половины туловища, лица, шеи, верхних конечностей.

11.6.1. Классификация атопического дерматита (2001):

По форме:

I. Неатопическая форма (30-50%) – нет доказательств атопической сенсibilизации по данным кожных проб и IgE:

- транзиторный вариант (15-45%) - спонтанно разрешается с возрастом (псевдоаллергические реакции);

- рецидивирующий вариант (5-15%) – прогрессирует с возрастом, чаще переходит в атопическую форму.

II. Атопическая форма (50-70%) – есть доказанная атопическая сенсбилизация, характерно рецидивирующее, часто прогрессирующее течение.

По степени тяжести: только сухая кожа, лёгкая, умеренная, тяжёлая, очень тяжёлая (упорная)

Ремоделирование кожи: есть, нет

Осложнения: нет, пиодермия, экзема (мокнутие), Т-лимфома и др.

Ремоделирование кожи – это обратимые морфологические изменения кожи вследствие хронического иммунного воспаления. **Старение кожи** – необратимые возрастные морфологические изменения кожи в соответствии с генетической программой функционирования органа в онтогенезе.

Для определения степени тяжести атопического дерматита в баллах используют разные индексы. Критерий **SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis)**, учитывает площадь поражения кожи, характеристику морфологических изменений (папулы, лихенификация, эрозии), интенсивность зуда, психо-эмоциональные расстройства (раздражительность, нарушения сна, нарушения концентрации внимания).

11.6.2. Принципы терапии атопического дерматита

Терапия складывается из основных направлений:

- *Элиминация причинных аллергенов* включает элиминацию причинных аллергенов, индивидуальные гипоаллергенные диеты и охранительные режимы.
- *Наружная терапия.* Топические ГКС различной степени активности назначают в зависимости от степени тяжести АД: МОМЕТАЗОН (*элоком*), БЕТАМЕТАЗОН (*целестодерм*) и др. При назначении топических ГКС необходимо помнить о возможных побочных действиях этих препаратов (атрофия кожи, подкожно-жировой клетчатки, развитие телеангиэктазий, эритроза, гипертрихоза, вторичной бактериальной, микотической и вирусной инфекции, системные осложнения). Поэтому топические ГКС желателно назначать в соответствии с определенными правилами, позволяющими уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов. Новой группой препаратов являются топические ингибиторы кальциневрина – препараты с иммуномодулирующим эффектом: ПИМЕКРОЛИМУС (*элидел*), ТАКРОЛИМУС (*протопик*).

- *Системная фармакотерапия (купирование обострений и базисная терапия)*
- *Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)*
- *Реабилитация и профилактика*
- *Образование больных и их родственников*

В настоящее время рекомендуется этапная терапия атопического дерматита:

Шаг 1 (только сухая кожа): увлажнение, смягчение кожи, эдминатция раздражителей, выявление специфических пусковых факторов, АСИТ.

Шаг 2 (лёгкая, умеренная степень): топические ГКС лёгкого, среднего класса и/или топические ингибиторы кальциневрина, АСИТ.

Шаг 3 (умеренная, тяжёлая степень): топические ГКС сильного класса и/или топические ингибиторы кальциневрина, АСИТ.

Шаг 4 (тяжёлая, очень тяжёлая степень): системная фармакотерапия, УФО-облучение кожи.

Купирование обострений (в случае выраженного обострения кожного процесса с явлениями эритродермии, экзематизации, лимфаденопатии, гипертермии) проводится в течение 3-7 дней, в отдельных случаях – в течение 10 дней. Назначается в/в капельное введение: *гемодез* 200 мл в сутки; *ХЛОРОПИРАМИН (супрастин)* 1 мл или *КЛЕМАСТИН (тавегил)* 2 мл на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1-2 раза в сутки. Антигистаминные препараты назначаются курсами по 7-10 дней, а также с профилактической целью: препараты 2-го поколения – *ЦЕТИРИЗИН (зиртек)*, *ЛОРАТАДИН (кларитин)* по 1 табл. в сутки; *ЭБАСТИН (кестин)* по 1 табл. 1 раз в сутки; 3-го поколения – *ФЕКСОФЕНАДИН (телфаст)* по 1 табл. (120 мг) в сутки.

Обязательным является назначение коротких курсов топических стероидов, обладающих выраженным противовоспалительным действием (*целестодерм, элоком, локоид, тридерм, дермовейт* и др.).

Возможно назначение лечебного плазмафереза на фракционаторе крови или прерывистым методом: 3-4 сеанса с удалением за сеанс 1000 мл плазмы. Замещение производится белковыми растворами эквивалентно в пересчете на белок и физиологическим раствором. Плазмаферез противопоказан при обострении пиодермии и других очагов хронической инфекции. Кратность сеансов 2 раза в неделю.

Антибактериальная терапия

При обострении пиодермии целесообразно провести курс антибактериальной терапии (на фоне антигистаминных препаратов). Категорически противопоказаны препараты пенициллинового ряда! При вялотекущих, торпидных к терапии гнойных процессах антибактериальную терапию следует проводить с иммунокорригирующими препаратами (полиоксидоний и др.).

Невротические расстройства

Психотропные препараты с седативным действием (назначаются при необходимости): алимемазин (*терален*) – 2,5-5 мг 2 раза в сутки или на ночь курсами в течение 1 мес; тиоридазин (*сонапакс*) – 10 мг 2-3 раза в сутки курсами в течение 1 мес; оксазепам (*тазепам*) – 10 мг на ночь; феназепам (*феназепам*) – 0,0005г на ночь.

Дисбактериоз кишечника

Пиобактериофаг (комбинированный или поливалентный), пребиотики и пробиотики в зависимости от выраженности нарушений микрофлоры кишечника (*лактобактерин, бифидумбактерин, ацилакт, линекс* и др.) в сочетании с ферментными препаратами: панкреатин (*фестал, энзистал, мезим-форте, креон, панзинорм*).

Базисная терапия:

Стабилизаторы мембран тучных клеток: КЕТОТИФЕН (*задитен*) по 1 табл. 2 раза в сутки курсами продолжительностью не менее 3 мес до 6-12-24 мес; КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА (*налкром*) по 1 капсуле 2 раза в сутки за 10-15 мин до еды курсами продолжительностью 1-2 мес.

Продолжительность стационарного лечения:

1-й этап – купирование обострения, обследование и коррекция сопутствующих заболеваний; продолжительность этапа от 20 до 35 дней.

2-й этап – проведение АСИТ аллергенами; продолжительность этапа 14-20 дней.

АСИТ причинно-значимыми аллергенами осуществляется по достижении клинической ремиссии чаще ускоренным методом, при необходимости – на фоне антигистаминных препаратов или мембраностабилизаторов. АСИТ следует проводить ежегодно в течение 3 лет.

Требования к результатам лечения:

- Исчезновение зуда, уменьшение площади и интенсивности поражения кожи вплоть до клинической ремиссии, нормализация сна, улучшение психоэмоционального и общего состояния больных, стабилизация респираторных проявлений атопии и сопутствующих заболеваний.

- Больные АД подлежат диспансерному наблюдению у аллерголога для проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сокращение временной утраты трудоспособности.

- Пациенты с ограниченной формой АД подлежат амбулаторному лечению; пациентам с генерализованной формой АД показано стационарное лечение продолжительностью 20-35 дней.

Реабилитация и профилактика

Правила ухода за кожей:

1. Ежедневный душ с гелями, не содержащими мыла.

2. Смягчающие, питательные кремы, крем Унны на оливковом масле, топические ГКС. На периоральную область, заеды – комбинированные препараты: *тридерм, травокорт* и др.
3. При обострении пиодермии: обработка кожи 3% раствором перекиси водорода с целью удаления гнойного содержимого и корочек, после чего – 0,2% раствором хлоргексидина или раствором фурацилина, затем – фукорцином или бриллиантовым зеленым и (как завершающий этап) – местными антибактериальными препаратами (*бактробан, оксиклозол, левацинол* и др.). Обработку кожи проводить 1-2 раза в сутки.
4. Рекомендуется физиотерапевтическое лечение грязями, УФО, селективная фототерапия, климатическое лечение на морских курортах.

Необходимо проводить **обучение больных** и их родственников правилам ухода, соблюдения гигиенических мероприятий, в особенности при наличии бытовой и эпидермальной сенсibilизации, мерам профилактики обострений.

12. ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Одной из проблем современного человека является рост осложнений от приема лекарственных средств. Практически все лекарственные средства могут индуцировать аллергические реакции. Некоторые лекарства, будучи белками, гликопротеинами или представляя собой вакцины, сыворотки, иммуноглобулины чужеродного происхождения, легко индуцируют иммунный ответ и аллергические реакции. Псевдоаллергические реакции на лекарства клинически идентичны аллергическим, но обусловлены воспалительными медиаторами без участия собственно иммунных механизмов. Обязательными аллергенами являются антисыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, против газовой гангрены, сибирской язвы, яда змей). Аналогично могут действовать гормоны и ферменты, белки и полипептиды животного (инсулин, кортикотропин, цитохром С и др.) и микробного (стрептодеказа) происхождения.

Другие простые химические молекулы небольшой молекулярной массы — гаптены — не способны самостоятельно запускать иммунный ответ. Однако, соединяясь с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекулами-носителями в организме, они модифицируют их, что приводит к образованию высокоиммуногенных комплексов.

Существует две категории больных. У одних лекарственная аллергия возникает как осложнение при лечении какого-то заболевания. У других — это профессиональное заболевание, являющееся основной, а нередко и единственной причиной временной или непостоянной нетрудоспособности. Как профессиональное заболевание лекарственная аллергия возникает у практически здоровых лиц вследствие длительного контакта с лекарствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, фармацевты, работники заводов медицинских препаратов). Среди городского населения лекарственная аллергия встречается чаще у женщин — 30 женщин и 14 мужчин на 1000 человек (в сельской местности соответственно 20 и 11). Чаще лекарственная аллергия наблюдается у лиц в возрасте 31-40 лет. В последнее время все чаще описывается аллергия на латекс что связано с расширением употребления изделий из этого материала, в среднем частота аллергии на латекс составляет 6% — в стационаре, 25% — в стоматологических кабинетах. Реакции на противостолбнячную сыворотку встречаются в 25% случаев, сульфаниламиды, антибиотики - в 40%, нестероидные противовоспалительные препараты - в 25%.

В целом, риск развития истинной аллергической реакции на лекарство при длительном его употреблении или контакте с ним составляет 1-3%.

12.1. Современная классификация осложнений медикаментозного лечения

I. Токсические реакции

- Передозировка
- Неправильное введение лекарственных средств
- Токсические реакции от терапевтических доз, связанные с замедлением метаболизма или кумуляцией лекарственных средств
- Токсические реакции в связи с функциональной недостаточностью печени, почек.
- Отдаленные токсические эффекты (тератогенность, канцерогенность).
- Токсические реакции, связанные с эффектами взаимодействия лекарств

Токсическое действие лекарственных препаратов может быть общим или местным с преимущественным поражением отдельных органов. Например, мономицин, стрептомицин могут вызвать токсическое повреждение слуховых нервов.

II. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарств

Реакция Яриша-Герксгеймера или «терапевтический шок» - бактериолиз под действием препарата с высвобождением микробных эндотоксинов. Наблюдается в начале антибиотикотерапии при назначении больших доз. Возникает лихорадка, тахикардия, проливной пот, возможна диарея вплоть до гипотермии, коллапса, потери сознания, олигоурия и т.п. Такая реакция характерна для инфекций, возбудители которых способны к образованию эндотоксинов (сальмонеллы, шигеллы, бруцеллы, кишечные палочки, бордетеллы, спирохеты, микобактерии и др.).

III. Суперинфекции и дисбактериозы

Лекарственные средства воздействуют на микроокружение микробов, тем самым нарушая сложившийся симбиоз. В результате возможны снижение резистентности организма, появление инфекций, обусловленных условно-патогенной микрофлорой, развитие кандидозов, дисбактериозов.

IV. Реакции, обусловленные особой чувствительностью к лекарственным средствам

- Непереносимость – появление побочных эффектов при назначении низких доз.
- Идиосинкразия – качественно измененная реакция на препарат.

Обе реакции связаны с энзимопатиями и псевдоаллергическими механизмами.

V. Истинные аллергические лекарственные реакции

Эта группа может быть систематизирована по четырём типам гиперчувствительности по Gell, Coombs: атопический (I), цитотоксический (II), иммунокомплексный (III), замедленный клеточно-опосредованный или ГЗТ (IV),

VI. Психогенные и нейрогенные реакции

Проявляются тревожностью, сонливостью, вазовагальными обмороками и т.п.

12.2. Этиология лекарственной аллергии

Основные причины развития аллергии к лекарствам:

- наследственная, генетически обусловленная предрасположенность;
- наличие других видов аллергии (бактериальной, пыльцевой, пищевой и др.);
- повторное или длительное применение больными лекарственных препаратов (следует помнить, что больные могут не знать о том, что они уже получали данный препарат, например, при употреблении в пищу мяса, содержащего пенициллина);
- применение депо-препаратов (например, бициллин);
- одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрагмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенное действие друг друга;
- физико-химическая структура, обеспечивающая высокую сенсibiliзирующую активность препарата.

Факторами, предрасполагающими к лекарственной аллергии, являются также переходный возраст, беременность, менструации, климакс, воздействие солнечной радиации, а также различного рода эмоциональные стрессы.

Пути введения, дозы лекарства влияют на степень его аллергенности. Так, уровень сенсibilизации в значительной степени зависит от способа введения медикамента: местная аппликация и ингаляция наиболее часто вызывают сенсibilизацию, при внутривенном введении она меньше, чем при внутримышечном и подкожном. Для антибиотиков, в частности пенициллина, наиболее сенсibilизирующими считаются аппликационный (частота 5-12%), наочный и ингаляционный (15%) способы применения, а наименее — пероральный. Инъекционный метод (1-2%) занимает промежуточное положение.

12.3. Механизмы развития лекарственной аллергии

В развитии аллергических реакций на лекарства могут участвовать четыре типа иммунологических механизмов повреждения тканей (Gell, Coombs).

Немедленные аллергические реакции

Клинические проявления этих реакций: крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок и другие анафилактические реакции. Эти реакции развиваются в течение 20-30 минут после введения препарата и обусловлены аллергическими реакциями I типа с участием специфических антител IgE и клеточно-опосредованных медиаторов ранней и поздней фазы (гистамин, серотонин, субстанция анафилаксии, хемотаксические факторы,

простагландины, лейкотриены). Немедленные реакции развиваются на многие препараты, но чаще – на пенициллины.

Анафилактоидные реакции сходны с анафилактическими, но развиваются без участия иммунных механизмов. Выброс медиаторов происходит в результате прямого воздействия лекарства на тучные клетки или базофилы. Их чаще вызывают рентгенконтрастные вещества, местные анестетики, аспирин и др.

Цитотоксические иммунопатологические реакции

Обычно это реакции на пенициллин, сульфаниламиды с развитием гемолитической *анемии, лейкопении, тромбоцитопении*. Условием формирования патологической реакции является способность лекарства сорбироваться на клетках крови. У больных образуются антитела IgG к этому лекарству, которые взаимодействуют с АГ на поверхности клеток. В связи с активацией комплемента, сопровождающей это взаимодействие, происходит цитолиз.

Еще одним вариантом цитотоксического механизма является лекарственное поражение почек – *интерстициальный нефрит*. При интерстициальном нефрите, вызванном метициллином или фенотоином, образуются антитела IgG, направленные к базальной мембране почечных канальцев.

Имунокомплексные иммунопатологические реакции

Развиваются через 1-3 недели от начала приема препарата (ксеногенные сыворотки, антибиотики из группы β -лактамов, сульфаниламиды, стрептомицин, тиоурацил, аминосалициловая кислота). Начальные симптомы: лихорадка, общая слабость, крапивница, артралгии.

- Типичным примером генерализованной иммунокомплексной реакции является *сывороточная болезнь*. Симптомы, перечисленные выше, появляются при введении гетерологических сывороток, пенициллина. Дополнительно появляются увеличение лимфоузлов, гломерулонефрит, периферическая полинейропатия, системный васкулит.

- *Лекарственный волчаночный синдром (ЛВС)* – сходен с системной красной волчанкой (СКВ). Возникает часто при введении гидралазина, прокаинамида.

- С участием иммунокомплексного механизма развиваются и *лекарственные васкулиты*. Первоначальные проявления: лихорадка, артралгии. Затем на коже ног появляется геморрагическая сыпь. В результате отложения иммунных комплексов могут развиваться поражения почек, легких. При гистологическом исследовании выявляют некротический васкулит с поражением мелких сосудов.

- *Узелковый периартериит* может формироваться при приеме сульфаниламидов, антибиотиков, патоморфологически характеризуется поражением мелких артериол. Основные изменения в эндотелии сосудов

происходят на фоне отложения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Клиника заболевания полиморфна. Часто наблюдаются уртикарные и эритематозные сыпи. Характерным считается розовая с цианотическим оттенком сыпь с «мраморным рисунком», типичны появляющиеся подкожно по ходу сосудов болезненные узелки. Отмечаются высокий лейкоцитоз, гиперглобулинемия. Диагностика затруднена в связи с большим полиморфизмом симптомов, но возможна при морфологическом исследовании биоптата. Прогноз сомнительный, выздоровление только в условиях отмены сенсibiliзирующих факторов и лечения кортикостероидами.

- *Аллергический артрит* протекает как системный суставной процесс. Он может быть в структуре симптомокомплекса сывороточной болезни, сопровождать шок и лекарственную бронхиальную астму. Артрит часто возникает на фоне приема антибиотиков, сульфаниламидов, при вакцинации. Латентный период 4-14 дней. Чаще поражаются коленные, лучезапястные суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп.

Замедленные иммунопатологические реакции обусловлены клеточным типом гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Развиваются через 48-72 часа после введения лекарства. Опосредованы взаимодействием лекарства-аллергена с сенсibiliзированными CD4+ Т-лимфоцитами. Реакции замедленного типа лежат в основе инфильтратов, индуцированных лекарствами, аллергического контактного дерматита и др.

- *Аллергический контактный дерматит* - развивается после местного применения лекарственных средств. Реакция может быть вызвана как основным действующим веществом препарата, так и консервантами. Фотосенсibiliзирующие препараты могут стать причиной аллергического дерматита под действием солнечного света (фенотиазины: аминазин и др.; тетрациклины, сульфаниламиды, ПАСК и др.).

- *Острый пневмонит* обусловлен аллергическими реакциями замедленного типа. Частая причина - нитрофураны, соли золота. Характерна лихорадка, одышка, кашель, эозинофилия, ограниченные затемнения в легких, плевральный выпот. Развивается пневмосклероз.

- Аллергическими реакциями замедленного типа обусловлены *энцефаломиелит*, развивающийся после вакцинации живыми вирусными вакцинами, *лекарственный гепатит* (при приеме эстрогенов, фенитоина, галотана, сульфаниламидов), многие случаи *лекарственной лихорадки*.

12.4. Классификация проявлений лекарственной аллергии

Таблица 12.1

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Локализация проявлений	Клинические симптомы и заболевания
------------------------	------------------------------------

Наружные	Поражения кожи, слизистых оболочек
Локально-висцеральные	Приступы удушья, ларингоспазм, миокардит, аллергический гастроэнтерит, аллергический гломерулонефрит
Гематологические	Агранулоцитарные и лейкопенические реакции, гемолитические анемии
Системные	Анафилактический шок, сывороточная болезнь, синдромы Лайелла, стивенса-Джонсона

В каждой группе проявлений указывают тяжесть (легкая, средняя, тяжелая) и тип аллергической реакции (I-IV).

Большинство клинических проявлений лекарственной аллергии сопровождается наличием **смешанных реакций различных типов** аллергии. Так, шок, крапивница, бронхоспазм могут сопровождаться реакциями как I, так и III типа, а в патогенезе гематологических нарушений могут участвовать цитотоксические и иммунокомплексные механизмы. Сложными по иммунопатогенезу, часто с неблагоприятным прогнозом, являются *синдром Лайелла* и *синдром Стивенса-Джонсона*.

Таблица 12.2

ТЯЖЁЛЫЕ ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ С ВЕЗИКО-БУЛЛЁЗНЫМ СИНДРОМОМ

Критерии	Синдром Лайелла	Синдром Стивенса-Джонсона
Наиболее частые причины	Пенициллин, стрептомицин, аминазин, барбитураты, соли золота, прививки, хронические очаги инфекции	Сульфаниламиды, салицилаты, пиразолоновые антибиотики, вирусы герпеса, стрептококковая ангина
Продромальный период	Через 24-48 часов после приема лекарства появляется рвота, понос, лихорадка, общее тяжелое состояние, крапивница	По типу ОРВИ

Основные признаки	Эритема, большие волдыри, отслойка эпидермиса (симптом Никольского), особенно вокруг естественных отверстий. Кореподобный тип высыпаний, сначала на лице. Характерно слияние волдырей на большой площади (симптом «обваренной кожи»)	На 4-6 день от начала лихорадки на тыльной поверхности кистей и стоп появляются изолированные и сливные элементы – пузыри разного цвета, которые часто становятся геморрагическими. Характерны поражения глаз, эрозии и язвы полости рта, герпетические высыпания на губах, вокруг носовых ходов, на половых органах
Различия	Преобладает поражение кожи	Более поражены слизистые оболочки
Другие изменения	Высокая степень сенсибилизации, симметричное поражение суставов, отек Квинке, обострение предшествующих аллергических заболеваний	
Исходы	Часто и рано наслаивается септический процесс	Смерть от менингоэнцефалита, миокардита

12.5. Острая токсико-аллергическая реакция на медикаменты (ОТАР)

Для клинического упрощения формирования диагноза «лекарственная аллергия» согласно медицинским стандартам введен единый термин - **острая токсико-аллергическая реакция на медикаменты (ОТАР)**. ОТАР на медикаменты - это системная реакция организма, возникающая в ответ на введение терапевтической дозы медикамента, имеющая в своей основе как иммунологические, так и не иммунные механизмы развития, и протекающая с клиникой:

- 1) аллергической крапивницы;
- 2) буллезной, небуллезной или другой многоформной эритемы;
- 3) токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона);
- 4) анафилактического шока.

Таблица 12.3

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ТОКСИКО-
АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА МЕДИКАМЕНТЫ**

Клинические признаки	Легкая (I)	Средняя (II)	Тяжелая (III)	Тяжелая (IV)
Лихорадка	37,5-38°C	38-39°C	39°C	39°C злокачественная гипертермия
Поражения кожи	Папулезно-эритематозные высыпания	Генерализованная эритема, везикулярные высыпания, единичные буллы	Генерализованная эритема, с преобладанием везикулезно-буллезного поражения серозного характера. Эпидермальный некролиз до 10%	Множественные сливные буллы с серозно-геморрагическим и гнойным содержимым, эпидермальный некролиз более 10%
Поражение слизистых	Не отмечено	Поверхностные эрозии слизистых менее 30%	Эрозивные поражения всех слизистых менее 30%	Язвенно-некротические поражения слизистых более 30%
Поражения печени и поджелудочной железы	Не отмечено	Возможно повышение трансаминаз	Изменение уровня белка, трансаминаз, СРБ, билирубина и др.	Изменение уровня белка, трансаминаз, СРБ, билирубина и др.
Поражение мочевыводящей системы	Не отмечено	Протеинурия, гематурия	Протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и др.	Протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, развитие хронической почечной недостаточности

Поражение ЦНС	Не отмечено	Не отмечено	Клиника интоксикационных поражений ЦНС	Клиника интоксикационных поражений ЦНС
Поражение сердечно-сосудистой системы	Не отмечено	Не отмечено	Нарушения гемодинамики не выражены	Выраженные нарушения гемодинамики
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз до 10000, палочкоядерный сдвиг влево.	Лейкоцитоз до 15000, нейтрофильный сдвиг влево, токсическая зернистость	Лейкоцитоз, лейкопения, нейтрофильный сдвиг влево, токсическая зернистость, лимфопения, анемия, тромбоцитопения	Лейкоцитоз, лейкопения, нейтрофильный сдвиг влево, токсическая зернистость, лимфопения, анемия, тромбоцитопения

12.6. Перекрестные реакции на лекарства и медикаменты

Большой проблемой являются перекрестные реакции на лекарства и медикаменты, имеющие общее строение.

Таблица 12.4

ГРУППЫ ЛЕКАРСТВ, ИМЕЮЩИХ ОБЩИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ

Общая детерминанта	Лекарственные препараты с общей детерминантой
Кольцо β-лактама	1. Пенициллины природные и полусинтетические 2. Цефалоспорины
Анилин (фениламин)	1. Новокаин, анестезин и родственные вещества 2. Парааминосалициловая кислота 3. Сульфаниламиды

Бензол-сульфонамидная группа	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сульфонамиды (уросульфам, сульфопиридазин и др.) 2. Производные сульфонилмочевины (пероральные гипогликемические препараты) 3. Тиазиды диуретического действия (гипотиазид и др.) 4. Фуросемид 5. Ингибиторы карбоангидразы (диакарб)
Фенотиазиновая группа	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нейролептики (аминазин, пропазин и др.) 2. Метиленовый синий 3. Антидепрессанты (фторацизин) 4. Антигистаминные (пипольфен, дипразин) 5. Коронарорасширяющие (хлорацизин) 6. Антиаритмические (этмозин, этацизин)
Йод	<ol style="list-style-type: none"> 1. Йодсодержащие рентгенконтрастные средства (урографин, верографин, кариодтраст, омнипак, сергозин и др.) 2. Йод и неорганические йодиды (спиртовой раствор йода, раствор Люголя и др.) 3. Гормональные препараты (тироксин, трийодтиронин, тиреокмб)

Таблица 12.5

**ПЕРЕКРЁСТНЫЕ АЛЛЕРГЕННЫЕ СВОЙСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Препарат	Перекрёстная аллергия
----------	-----------------------

<p>Ацетилсалициловая кислота (аскофен, асфен, новоцефальгин, цитрамон, седалгин и др.)</p>	<p>Нестероидные противовоспалительные препараты</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Производные пиразолона (анальгин, бутадиион, реопирин, бенетазон, и препараты их содержащие: теофедрин, пенталгин, баралгин, максиган, спазмалгон, триган, спазган и др.) 2. Производные органических кислот (ибупрофен, вольтарен, напросен, индометацин, пироксикам, сулиндак, мефенамовая кислота и др.)
<p>Новокаин</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Местные анестетики (анестезин, лидокаин, тримакаин, дикаин) и содержащие их лекарства (меновазин, сульфокамфокаин и др.) 2. Сульфаниламиды (бисептол, уросульфан, сульфадемитоксин и др.) 3. Производные сульфомочевины: глибенкламид (манинил, бетаназ), гликвидон (глюренорм), глипизид (минидиаб), гликазид (предиан, диабетон), хлорпропамид и др. 4. Диуретики (дихлотиазид, циклометиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, индапамид, диакарб и др.)

12.7. Диагностика лекарственных аллергий

Диагностические критерии:

1. Установление связи клинических проявлений с приемом лекарства.
2. Смягчение или исчезновение симптомов после отмены.
3. Отягощенный по аллергии личный и семейный анамнез.
4. Хорошая переносимость препарата в прошлом.
5. Исключение других видов побочного действия (токсического, фармакологического и пр.).
6. Наличие латентного периода сенсибилизации — не менее 7 дней.
7. Сходство клинических симптомов с проявлениями аллергии, но не с другим эффектом.
8. Положительные аллергологические и иммунологические тесты.

Аллергологическое обследование включает в себя два вида методов:

- лабораторные методы *in vitro*;
- диагностические или провокационные тесты *in vivo*.

Если в анамнезе имеются четкие указания на аллергию к препарату, то его и лекарства, имеющие перекрестно реагирующие общие детерминанты, больному вводить нельзя и ставить провокационные тесты (кожные и др.) с этим препаратом не рекомендуется.

Оптимальным является проведение лабораторных обследований *in vitro*. Поскольку в острый период аллергического заболевания специфические тесты нередко бывают отрицательными и тестирование аллергенов *in vivo* может усилить обострение, такое обследование обычно проводят в период ремиссии. В случае отрицательных тестов (особенно если ставится один) возможность клинической реакции не исключается.

Лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии являются основными для диагностики многих видов аллергии, в том числе и лекарственной.

Общие показания для применения лабораторных методов выявления лекарственной аллергии:

- больные с непереносимостью лекарств;
- больные с отягощенным аллергоанамнезом;
- больные с профессиональной аллергией (для постановки диагноза и трудоустройства);
- неясные случаи, подозрение на висцеральные формы лекарственной аллергии;
- необходимость исключения псевдоаллергических реакций при введении лекарств и медикаментов больным с предрасположенностью к ним;
- желание больного и/или врача (перед введением лекарства, операцией и др.).

Абсолютные показания для предварительного лабораторного обследования больных на переносимость лекарств:

- шок, тяжелые токсикодермии в анамнезе на неизвестный препарат и необходимость лекарственной терапии;
- непереносимость лекарств у детей раннего возраста и взрослых, когда кожные пробы не демонстративны или отрицательны на гистамин;
- при обширных поражениях кожи (тяжелые токсикодермии) и необходимости подбора переносимых препаратов (антибиотики и др.);
- на фоне приема противовоспалительных средств, при необходимости введения потенциально опасных и медикаментов.

Для подтверждения диагноза лекарственной аллергии необходимо продемонстрировать сенсibilизацию к препарату или его метаболитам.

Специфические методы аллергодиагностики *in vitro* :

1) Определение уровня специфического IgE с помощью РАСТ или ИФА.

- 2) Выявление специфических IgG и IgM, обуславливающих цитотоксические реакции.
- 3) Определение индекса агглютинации тромбоцитов, реакции лейкоцитолита, реакции аггломерации лейкоцитов.
- 4) Определение ЦИК с установлением специфичности антител в составе иммунного комплекса, метод розеткообразования с препаратом.
- 5) Выявление сенсibilизированных CD4+ Т-лимфоцитов в реакциях РБТЛ, РТМЛ.

Диагностические пробы in vivo:

Кожные пробы не всегда дают достоверную информацию о наличии лекарственной аллергии и их нельзя использовать при выраженных поражениях кожи, а также при анафилактическом шоке в анамнезе или возможности его развития в связи с неясным анамнезом. У детей раннего возраста, иногда у пожилых людей при лекарственной аллергии кожные пробы отрицательны. Положительные кожные пробы указывают на наличие сенсibilизации к аллергену. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсibilизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии лекарственной аллергии. Только при совпадении результатов кожных проб с анамнезом, клиникой и лабораторными данными этиологический диагноз становится несомненным.

Относительные противопоказания к кожным пробам:

- в острый период любого другого аллергического заболевания средней или тяжелой степени; при легком течении вопрос решается индивидуально, с учетом возможных осложнений;
- во время беременности, кормления ребенка и первых 2-3 дней менструального цикла;
- при отсутствии убедительного анамнеза и предварительного обследования, свидетельствующих об аллергическом характере заболевания;
- анафилактический шок в анамнезе.

Кожные пробы при немедленной реакции (ГНТ). Оценка - через 20-30 минут. Положительная реакция опосредуется высвобождением медиаторов из тучных клеток кожи. Часто реакции могут быть ложноположительными. Например, реакция на кодеин или при введении концентрированных растворов, раздражающих растворов.

Кожные пробы при замедленной реакции (ГЗТ). Реакция опосредуется выделением лимфокинов из сенсibilизированных CD4+ Т-лимфоцитов, специфичных к данному лекарственному препарату. Вводится внутрикожно, оценка реакции через 24-48 часов. Возможно проведение аппликационных проб с лекарственными средствами, применяющимися местно.

Другие *провокационные тесты* проводят с целью профилактики осложнений, чтобы выявить сенсibilизацию к лекарству, которое необходимо ввести больному. Используют подъязычные, пероральные, интраназальные, ингаляционные варианты контакта с препаратом. Однако

следует учитывать возможность осложнений и шоковых реакций даже на микродозы препарата. Поэтому лабораторные методы выявления аллергии по безопасности и возможности использования в любой период заболевания остаются предпочтительными. Необходимо применение комплекса лабораторных методов для достоверной диагностики лекарственной аллергии.

12.8. Лечение лекарственной аллергии

По характеру проявлений и возможным последствиям даже легкие случаи лекарственных аллергических реакций представляют потенциальную угрозу жизни больного. Это связано с возможностью быстрой генерализации процесса в условиях относительной недостаточности проводимой терапии, ее запаздыванием по отношению к прогрессирующей аллергической реакции. Склонность к прогрессированию, утяжелению процесса, возникновению осложнений — характерная черта аллергии вообще, но особенно лекарственной. С этих позиций терапия лекарственной аллергии — это комплекс неотложных мероприятий, включающих различные средства в зависимости от тяжести процесса и наличия специфических и неспецифических осложнений и синдромов.

Как правило, при всех проявлениях лекарственной аллергии необходимо:

- 1) Отменить все ранее применявшиеся препараты**, так как и в случаях кажущейся очевидности причины (реакция на непосредственно введенный препарат) возможно, что реакция явилась следствием ранее принятого или введенного даже несколько дней назад препарата. Оставляют только препараты, необходимые по жизненным показаниям (инсулин — больному диабетом, антибиотик — при сепсисе и т. д.);
- 2) Исключить возможные перекрестные реакции** на другие препараты или другие аллергены. У больных лекарственной аллергией нередко бывает пищевая аллергия. Поэтому им показана гипоаллергенная диета, в которой ограничиваются углеводы и исключаются все продукты крайних вкусовых ощущений (соленое, кислое, горькое, сладкое), а также копчености, специи и др. При наличии пищевой аллергии назначается элиминационная диета. Показано обильное питье воды и чая, но не сложных окрашенных напитков (так как существует аллергия к красителям);
- 3) Фармакотерапия:** *кортикостероиды* (при всех видах проявлений), *H1-блокаторы* (при кожных и респираторных проявлениях), *нестероидные противовоспалительные препараты* (при сывороточной болезни), *иммунодепрессанты* (при васкулитах); экстракорпоральные методы.
- 4) Симптоматическая терапия** определяется тяжестью проявлений. Не отличается от терапии при других аллергических болезнях.

В ряде случаев требуется срочно решать вопрос о возможности использования тех или иных препаратов. Такую оценку целесообразно проводить, начиная с лабораторных тестов, результат которых можно получить в течение 1 часа.

Лечение *подострых и хронических форм* лекарственной аллергии имеет свои особенности. Обычно они являются проявлениями профессионального заболевания у медработников, фармацевтов, рабочих медицинской промышленности. В этих случаях необходима элиминационная терапия, то есть исключение контакта с причинно-значимыми аллергенами. Это предупреждает у них прогрессирование процесса, развитие поливалентной аллергии к другим группам аллергенов, позволяет сохранить трудоспособность, хотя и с частичной утратой профессиональной пригодности (особенно у медсестер). В период обострения данной формы аллергии в лечении используют антигистаминные, другие антимадиаторные препараты, в том числе их пролонгированные формы. Данному контингенту больных показана противорецидивная терапия.

12.9. Лекарственный анафилактический шок (ЛАФШ)

Лекарственный анафилактический шок (ЛАФШ) - угрожающее жизни, остро развивающееся состояние, сопровождающееся нарушением гемодинамики, приводящей к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно-важных органах. ЛАФШ – вариант реакции немедленного типа, с массивным вовлечением комплементарной и кининовой систем, возникающий при повторном введении медикамента. Выделяют 4 степени тяжести, определяемые по нарушению гемодинамики. Отличительной чертой ЛАФШ является развитие кожных проявлений в виде уртикарий, эритемы, отека, а также развитие бронхоспазма перед или одновременно с проявлением гемодинамических нарушений. Остальные проявления сходны с другими видами шока. Смерть в 1-ый час чаще обусловлена коллапсом, в течение 4-12 часов - вторичной остановкой кровообращения, на 2-е сутки - прогрессированием васкулита, пневмонией, печеночной или почечной недостаточностью, отеком мозга или профузных кровотечений из органов желудочно-кишечного тракта.

Лечебные мероприятия

1. Прекратить введение предполагаемого в качестве аллергена медикамента.
2. Наложить жгут выше места введения или обколоть место введения 0,1% раствором адреналина или норадrenalина в дозе 0,3-0,5 мл. Если артериальное давление не повышается, то через 10 минут дополнительно ввести 0,5 мл адреналина.
3. Начать внутривенное введение:
 - а) дофамин от 300 до 700 мкг/мл (макс.1500 мкг/мл) с постепенным снижением, длительность введения определяется нормализацией

гемодинамики. Вместо дофамина возможно введение норадреналина, кроме больных с сердечной недостаточностью. При сердечной недостаточности – вводят сердечные гликозиды (коргликон, дигоксин, строфантин), диуретики (лазикс, фуросемид);

б) введение ГКС (гидрокортизон 250 мг в/в капельно, преднизолон 90-120 мг в/в струйно, дексаметазон 8-32 мг и др.);

в) при систолическом давлении выше 90 мм рт.ст. вводятся антигистаминные препараты (тавегил, супрастин, но не пипольфен). Для профилактики артериальной гипотонии назначают H₂ блокаторы: циметидин 300 мг (детям 5-10 мг) в/в медленно или внутрь каждые 6-8 часов; ранитидин – 50 мг в/в или каждые 6-8 часов, или 150 мг каждые 12 часов (детям 2-4 мг/кг/сут);

г) при возникновении бронхоспазма – эуфиллин 2,4% р-р 10 мл в/в на физ. растворе (или 1-2 мл 24% раствора) или 0,5-1,0 мл 0,5% раствора сальбутомола;

д) плазмозамещающие жидкости: 5% раствор глюкозы в 0,45% растворе хлорида натрия, объем 2000 мл. Возможно применение альбумина или других плазмозамещающих растворов.

4. Введение прессорных аминов: 0,1% р-р адреналина подкожно с интервалом 5-10 мин. Максимальная доза адреналина в сумме не должна превышать 1,5 мл.

10. Оксигенация.

11. Коррекция кислотно-щелочного равновесия.

12. Терапия острой дыхательной недостаточности, перевод на искусственную вентиляцию лёгких.

13. Симптоматическая терапия.

14. При ЛАФШ на пенициллин вводят пенициллиназу 1 млн ЕД в 2 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Клинические варианты ЛАФШ и методы их лечения.

Гемодинамический вариант – терапия направлена на повышение артериального давления (вазопрессорные средства, плазмозамещающие жидкости, кортикостероиды).

Асфиктический вариант – бронхолитики, кортикостероиды, диуретики, отсасывание слизи, устранение западения языка, оксигенация, трахеостомия.

Церебральный вариант – мидокалм, диуретики, глюкоза, противосудорожные средства, антигистаминные.

Абдоминальный вариант – введение симпатомиметиков, кортикостероидов, антигистаминных, диуретиков, анальгетиков.

Затяжное и рецидивирующее течение требует планомерного противошокового лечения. В течение недели назначают ГКС, антигистаминные препараты с постепенным снижением доз.

11.10. Профилактика лекарственной аллергии

Одна из причин высокой частоты аллергических реакций на лекарства — игнорирование мер профилактики. Сбор аллергоанамнеза является первым этапом профилактики лекарственной аллергии. Если больной без в прошлом не имел каких-либо аллергических заболеваний и хорошо переносил все лекарственные средства, пищевые продукты, контакты с бытовыми химическими веществами или никогда ранее не принимал лекарств, то нет необходимости предварительно обследовать его на предмет лекарственной аллергии.

Больные с отягощенным анамнезом, наоборот, требуют обследования с целью диагностики скрытой предрасположенности или явной лекарственной аллергии. Первоначально проводят исследования *in vitro*, затем — *in vivo*.

12. АУТОИМУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоиммунные заболевания - заболевания, обусловленные аутоантителами и цитотоксическими лимфоцитами, специфичными к собственным антигенам и сопровождающиеся деструкцией тканей в результате иммунного воспаления.

Аутоиммунные заболевания являются частным случаем иммунного ответа к собственным тканевым антигенам. Следует четко разграничивать аутоиммунные заболевания и аутоиммунные процессы в широком смысле. *Аутоиммунные процессы* – это состояния, при которых иммунная система распознает детерминанты собственных тканей организма и вырабатывает аутоантитела и аутореагирующие Т-эффекторы. Выработка аутоантител генетически детерминирована, и аутоантитела являются компонентом нормального В-клеточного репертуара антител. В небольших количествах аутоантитела и аутореактивные Т-лимфоциты могут быть обнаружены у клинически здоровых людей, особенно в пожилом и старческом возрасте, у здоровых родственников больных аутоиммунными заболеваниями, на фоне различных инфекционных процессов, лекарственной терапии, травматических повреждений тканей. Однако если аутоантитела и аутореагирующие Т-эффекторы приводят к развитию хронического воспаления, то формируется аутоиммунная патология.

12.1. Систематизация аутоиммунных заболеваний

КЛАСС А. Первичные аутоиммунные болезни (с наследственной предрасположенностью):

1) органоспецифические (аутоиммунный тиреоидит Хасимото, первичная микседема, диффузный тиреотоксический зоб Грейва, миастения гравис, сахарный диабет типа I, аутоиммунная тромбоцитопения и др.);

2) промежуточные (вульгарная пузырчатка, идиопатическая крапивница, первичный билиарный цирроз печени, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, синдром Гудпасчера, хронический атрофический гастрит типа А в сочетании с пернициозной анемией и др.);

3) неорганоспецифические или системные (коллагенозы: СКВ, ревматоидный артрит, дерматомиозит, склеродермия, узелковый периартериит).

КЛАСС В. Вторичные аутоиммунные болезни: ревматизм, алкогольный цирроз печени, лекарственные аутоиммунные реакции, эндогенный увеит, дилатационная кардиомиопатия.

КЛАСС С. Аутоиммунные болезни на основе генетических дефектов комплемента: СКВ-подобные синдромы, гемолитическая анемия и др.

КЛАСС D. Аутоиммунные болезни на основе медленных вирусных инфекций: рассеянный склероз, виллюйский энцефалит, поствакцинальные реакции.

КЛАСС E. Комбинированные формы аутоиммунных болезней.

В настоящее время предлагается разделять все аутоиммунные болезни на **Tx1-опосредованные** (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит,

сахарный диабет типа I и др.) и **Tx2-опосредованные** (например, аутоиммунный тиреоидит, СКВ, миастения гравис и др.).

13.2. Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний

Манифестация аутоиммунного деструктивного процесса инициируется патогенными внешними факторами на фоне внутренних предрасполагающих факторов. В условиях срыва естественной толерантности аутоантигены собственных клеток и межклеточного вещества могут стать объектом для распознавания аутореактивными лимфоцитами. В последующем развивается классический иммунный ответ с образованием аутореагирующих T-эффекторов (Tx1-путь, тип IV по Gell, Coombs) и аутоантител (Tx2-путь, типы II и III по Gell, Coombs). Чаще это происходит в результате какого-либо предшествующего патологического процесса, приводящего к альтерации тканей и воспалению (инфекции, травмы).

Основные причины срыва естественной толерантности:

- перекрестные реакции с микробными антигенами (структурное сходство антигенов микроорганизмов и какой-либо ткани, вследствие чего иммунный ответ развивается не только против инфекта, но и против соответствующего органа);

- модификация антигенов собственных тканей (образование “неоантигенов” вследствие внедрения вирусов или комплексирование с антигенными детерминантами лекарственных веществ);

- поликлональная активация лимфоцитов с вовлечением аутореактивных клонов (микробные суперантигены являются поликлональными активаторами T-лимфоцитов, а бактериальные липополисахариды и вирус Эпштейн-Барра - В-клеток);

- аномальная экспрессия HLA II на клетках тканей (индуцированное патогеном локальное воспаление может сопровождаться выработкой провоспалительных цитокинов, например IFN γ , которые способны вызывать экспрессию молекул HLA II на соматических клетках, что создает условия для инициации иммунного ответа на аутоантигены);

- двойная специфичность TCR (около 30% периферических T-клеток несут по крайней мере 2 разных по специфичности TCR, один из которых может быть специфичен к патогену, другой - к аутоантигену);

- активация CD3⁺ T-лимфоцитов за счет высвобождения секвестрированных антигенов (т.е. антигенов “забарьерных” органов, которые в нормальных условиях недоступны для распознавания лимфоцитами).

Предрасполагающие факторы для аутоиммунной патологии:

- наследственная предрасположенность (ассоциация с определёнными гаплотипами HLA, аллельными вариантами и изоформами цитокинов и др.; пример: HLA-B27 в 97% ассоциируется с анкилозирующим спондилоартритом в европейской популяции);

- нарушения механизмов апоптоза лимфоцитов (например, аномальное увеличение синтеза антиапоптозных белков Bcl-2, Bcl-x).

Механизмы повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях аналогичны механизмам иммунопатологических повреждений II, III, IV типов по Gell, Coombs.

Для всех аутоиммунных заболеваний характерно длительное, хроническое, прогрессирующее течение с периодами ремиссий и обострений. Системность воспалительного процесса свойственна даже органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям и характеризуется разнообразными клиническими синдромами: васкулитом, кардитом, пневмонитом и гематологическими нарушениями в разных сочетаниях.

13.3. Иммунодиагностика аутоиммунных заболеваний

Специфическая диагностика аутоиммунных заболеваний основана на выявлении аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов, специфичных к различным тканевым, клеточным и внутриклеточным аутоантигенам (См. табл. 13.1).

Таблица 13.1

СПЕКТР АУТОАНТИГЕНОВ ПРИ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ

Аутоиммунная патология	Аутоантигены	Диагностические тесты
Аутоиммунный тиреоидит Хасимото	Тиреоглобулин, микросомальная фракция (тиреопероксидаза)	ИФА, радиоиммунный
Тиреотоксический зоб Грейва	Рецептор к ТТГ	Иммунофлюоресценция
Хронический атрофический гастрит типа А в сочетании с пернициозной анемией	Внутренний фактор Касла Аутоантигены париетальных клеток	Иммунофлюоресценция
Миастения гравис	Ацетилхолиновый рецептор Аутоантигены скелетных мышц	Иммунофлюоресценция
Сахарный диабет типа I	Аутоантигены β -клеток	Иммунофлюоресценция
Синдром Гудпасчера	Аутоантигены базальных мембран лёгких и почек	Иммунофлюоресценция
Вульгарная пузырчатка	Эпидермальный кадхерин	Иммунофлюоресценция
Идиопатическая нейтропения	Аутоантигены нейтрофилов	Иммунофлюоресценция
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	ИФА, радиоиммунный

СКВ	ДНК, РНК, нуклеопротеины	ИФА, радиоиммунный, иммунофлюоресценция
Ревматоидный артрит	Fc-фрагмент IgG Синовиальный антиген	Ревматоидный фактор Иммунофлюоресценция

Особенности иммунного статуса при аутоиммунных заболеваниях:

- лимфоцитоз;
- гиперреактивность В-лимфоцитов;
- переменная дис- и гипергаммаглобулинемия;
- повышение концентрации ЦИК (особенно мелко- и среднедисперсной фракции);
- дефекты фагоцитоза (снижение функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте, снижение поглотительной и переваривающей активности фагоцитов);
- снижение активности комплемента;
- усиление продукции цитокинов либо Тх1-профиля (IFN γ , IL2 и др.), либо Тх2-профиля (IL4 и др.).

13.4. Основные принципы терапии аутоиммунных заболеваний

- 1) Этиотропная терапия (антибактериальные и противовирусные препараты) - возможна в лечении заболеваний класса В, так как при некоторых из них известен возбудитель болезни.
- 2) Противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксидантные, антиферментные, антикомплементарные средства).
- 3) Симптоматическая терапия (дезинтоксикация, энтеросорбция, желчегонная, фитотерапия).
- 4) Метаболическая коррекция (гепатопротекторы, цитопротекторы, микроэлементы, витамины).
- 6) Иммунокоррекция (стимуляторы фагоцитоза, препараты α - и β -интерферонов, плазмаферез, гемосорбция).
- 7) Восстановление зубиоза слизистых оболочек.
- 8) Ангиотропная терапия с восстановлением микроциркуляции и нормализацией свертываемости крови.
- 9) Физиотерапия, массаж, ЛФК.
- 10) Санаторно-курортное лечение.

Новые подходы к лечению аутоиммунных заболеваний:

- высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2;
- препараты ПГЕ1;
- противовоспалительные цитокины;
- растворимые цитокиновые рецепторы;
- антагонисты цитокиновых рецепторов;
- моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам и мембранным антигенам лимфоцитов;
- ингибиторы высвобождения цитокинов;
- ингибиторы транскрипции генов цитокинов;

- индукторы апоптоза;
- ингибиторы ангиогенеза;
- ингибиторы синтазы оксида азота.

13.5. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит Хасимото (АИТ) – органоспецифическое преимущественно Тх2-зависимое аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое сопровождается лимфоидной инфильтрацией и, как правило, заканчивается нарушением её функции (гипотиреоз). В детском и подростковом возрасте АИТ отличается минимальными морфо-функциональными изменениями ЩЖ, у взрослых эти изменения часто бывают значительными. Встречается чаще у женщин старше 50 лет, характеризуется отсутствием симптомов или скудной клинической симптоматикой: давление в области шеи, болезненность. Выделяют *субклиническую* и *манифестную* формы АИТ, по характеру изменений ЩЖ: *диффузный*, *диффузно-узловой* и *узловой* АИТ, а по функциональному состоянию ЩЖ принято регистрировать при АИТ *гипертиреоз*, *эутиреоз* и *гипотиреоз*.

Диагностические критерии АИТ.

- наличие характерных ультразвуковых изменений структуры ЩЖ (диффузная гетерогенность, сниженная эхогенность, наличие узлов);
- лимфоидная инфильтрация ЩЖ при пункционной биопсии;
- наличие повышенного титра тиреоидных антител к 1) тиреоглобулину (более 1:1000), 2) тиреоидной пероксидазе (ТПО, микросомальной фракции);
- неравномерное накопление нуклида (^{131}I , ^{99}Tc) на сцинтиграмме;
- повышенный базальный уровень ТТГ или сниженный ответ ЩЖ на стимулирование экзогенным ТТГ (менее 15%).

Частота носительства антитиреоидных антител к ЩЖ не совпадает с распространенностью гипотиреоза, как манифестного, так и субклинического. В целом в популяции распространенность гипотиреоза колеблется от 0,2% (у мужчин) до 3 – 6% (у женщин). Около 20% женщин имеют циркулирующие антитела к ЩЖ, но не более, чем у 3 – 6% развивается гипотиреоз. Только у женщин старше 60 лет распространенность гипотиреоза (включая субклинического) по данным отдельных исследований может достигать 15-20%. Таким образом, далеко не всякое носительство антител завершается гипотиреозом.

Снижение функции ЩЖ не является облигатным симптомом заболевания и не может служить его основным диагностическим критерием. Однако исследование гормонов ЩЖ является очень полезным. Исследуют уровни ТТГ, Т3, общего и свободного Т4, тиреокальцитонина (для дифференциальной диагностики с медуллярным раком ЩЖ).

Лечение АИТ.

В настоящее время отсутствуют доказательные методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ при АИТ (иммунодерпессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т.д.).

При *манифестном гипотиреозе* (при повышении уровня ТТГ и снижении уровня Т4) показана заместительная терапия L-T4 (L-тироксин) в средней дозе 1,6 – 1,8 мкг/кг веса больного. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

При *субклиническом гипотиреозе* (при повышении уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови), рекомендуется:

- повторное гормональное исследование через 3-6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера изменения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия L-T4 (L-тироксин) в полной заместительной дозе назначается немедленно;
- заместительная терапия L-T4 (L-тироксин) при стойком субклиническом гипотиреозе (при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5 – 10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия L-T4 проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;
- критерием эффективности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

Назначение препаратов тироксина при АИТ при наличии диагностического уровня антител к ткани ЩЖ и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно.

Физиологические дозы йода не способны индуцировать развитие АИТ и не влияют отрицательно на функцию ЩЖ при уже существующем гипотиреозе. Что касается фармакологических доз йода, то риск всегда следует соотносить с пользой. При назначении препаратов, содержащих большое количество йода, следует помнить о возможном риске развития гипотиреоза и контролировать функцию ЩЖ.

Наличие узловой формы АИТ при размере узлов более 2 см является показанием для оперативного вмешательства.

13.6. Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое аутоиммунное преимущественно Тх1-зависимое заболевание суставов неизвестной этиологии, с которым связано значительное нарушение трудоспособности и необходимость значительных затрат в области лечения. Характерен ***хронический воспалительный синовит, обычно с симметричным вовлечением периферических суставов, который может прогрессировать с развитием деструкции хряща, костных эрозий и деформаций.*** Наиболее часто встречающиеся симптомы: боль, припухание и болезненность пораженных суставов, утренняя или постоянная скованность, общие симптомы, такие как слабость, быстрая утомляемость, похудание. Внесуставные проявления включают

ревматоидные узлы, васкулит, патологию глаз. Начало РА может быть постепенным или, менее часто, острым.

В популяции РА развивается приблизительно у 0,8% людей. Уровень общей заболеваемости увеличивается с возрастом, наиболее характерен дебют заболевания в возрасте 40-50 лет. Женщины страдают приблизительно в 3 раза чаще мужчин, однако различия в частоте уменьшаются с возрастом. Вероятно, в этиологии РА играют роль как наследственность, так и факторы внешней среды. Генетическая предрасположенность может быть связана с HLA-DR генами.

Функциональная недостаточность часто имеет место на ранних стадиях РА и у большинства пациентов прогрессирует. В течение 2 лет от начала РА более 70% пациентов имеют рентгенологические признаки поражения суставов. Темпы прогрессирования максимальны на ранних стадиях заболевания.

Патогенез ревматоидного артрита.

В норме сустав выстлан синовиальной мембраной, которая состоит из 2-х слоев клеток, покрывающих соединительную ткань и кровеносные сосуды. Синовиальная мембрана состоит из клеток типа А, имеющих костномозговое происхождение и принадлежащих к макрофагальной линии, и клеток типа В - тканевых клеток, имеющих мезенхимальное происхождение. При РА синовиальная оболочка является местом встречи аутоантигенов и иммунных эффекторов, вследствие которой развивается хроническое воспаление.

У больных РА в пораженных суставах формируется массивная инфильтрация клетками крови, имеющими костномозговое происхождение (моноцитами и лимфоцитами), которые, в основном, инфильтрируют саму синовиальную мембрану, и полинуклеарными лейкоцитами, которые мигрируют в синовиальную жидкость. Эти клетки продуцируют цитокины, которые связываются с рецепторами на поверхности иммунных и других типов клеток и регулируют каскад реакций, в результате которого развивается хроническое воспаление. Воспаленную синовиальную мембрану называют *паннусом*, она богато васкуляризирована. Помимо воспаления синовиальной мембраны, паннус инициирует местные деструктивные процессы, ведущие к повреждению хрящевой ткани.

Цитокины могут потенцировать или подавлять воспаление. В пораженных суставах при РА провоспалительные цитокины преобладают над противовоспалительными. Ключевым провоспалительным цитокином, способствующим развитию как хронического воспаления, так и деструкции хряща и потере костной ткани, является фактор некроза опухоли (TNF α). TNF α продуцируется, главным образом, макрофагами и Т-лимфоцитами.

TNF α проявляет целый ряд *провоспалительных эффектов*:

- способствует воспалительному ответу и индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов, включая IL1, IL6, IL8 и GM-CSF, индуцирует экспрессию адгезивных молекул, таких как ICAM-1 и E-селектин, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны иммунными клетками;
- может усиливать продукцию таких ферментов, как металлопротеиназы, которые усугубляют разрушение хрящевой и других тканей.

Действие TNF α и других цитокинов, вероятно, лежит в основе многих проявлений ревматоидного синовита, таких как воспаление тканей, повреждение хряща и костной ткани, а также системных проявлений ревматоидного артрита.

13.6.1. Диагностические критерии ревматоидного артрита.

Для установления диагноза используются критерии классификации РА Американской Ревматологической Ассоциации, пересмотренные в 1987 году. Дифференциальный диагноз следует проводить с СКВ, гонококковым артритом, болезнью Лайма, анкилозирующим спондилоартритом и деформирующим остеоартритом.

Таблица 13.2

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

<p>1. <i>Общие указания.</i></p> <p>А. Для установления диагноза РА необходимо наличие 4 из 7 критериев.</p> <p>Б. Не исключается наличие у пациента 2 и более клинических диагнозов.</p> <p>2. <i>Критерии*</i></p> <p>А. Утренняя скованность.</p> <p>Б. Артриты не менее 3 суставных зон.</p> <p>В. Артриты суставов кистей.</p> <p>Г. Симметричные артриты.</p> <p>Д. Ревматоидные узелки.</p> <p>Е. Ревматоидный фактор в сыворотке.</p> <p>Ж. Рентгенологические изменения.</p>

* Критерии А-Г должны присутствовать не менее 6 недель. Критерии Б-Д должны быть зафиксированы врачом.

При установлении диагноза могут быть полезными *лабораторные данные*. *Ревматоидный фактор*, который представляет собой аутоантитела к Fc-фрагменту IgG1, не является специфичным для РА, но присутствует более чем у 67% больных РА. У пациентов, имеющих высокие титры ревматоидного фактора, более вероятно тяжелое течение заболевания и внесуставные проявления. СОЭ повышена практически у всех пациентов с активным РА. Другие острофазовые показатели, в том числе *C-реактивный белок (СРБ)*, также повышены, и их уровень коррелирует с активностью заболевания.

13.6.2. Лечение ревматоидного артрита.

Целью лечения является уменьшение боли, улучшение или поддержание функции суставов, снижение выраженности синовита, предотвращение повреждения структур суставов, поддержание функций и контроль над системными проявлениями. Лечение включает нелекарственные методы, такие как отдых, физиотерапия и гимнастика, фармакотерапию и хирургические методы.

Фармакотерапия РА включает как препараты, уменьшающие выраженность симптомов, так и препараты, модифицирующие течение заболевания.

Классификация антиревматической терапии (по материалам 5 заседания Международной Лиги по Борьбе с Ревматизмом ВОЗ (МЛБР/ВОЗ), 1993). В эту классификацию включены следующие категории, разработанные европейскими экспертами:

- тип А (симптом-модифицирующие),
- тип В (болезнь-модифицирующие)
- тип С (болезнь-контролирующие).

Таблица 13.3

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

<p><i>I. Симптом-модифицирующие антиревматические препараты</i></p> <p>А. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</p> <p>Б. Кортикостероиды</p> <p><i>II. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты</i></p> <p>А. Нецитотоксические (включают следующие):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Антималарийные препараты2. Соли золота3. Сульфасалазин4. D-пеницилламин <p>Б. Цитотоксические (включают следующие):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Метотрексат2. Циклофосфамид3. Хлорамбуцил <p><i>III. Болезнь-контролирующие антиревматические препараты</i></p> <p>Препараты анти-TNFα-терапии</p>
--

Класс симптом-модифицирующих антиревматических препаратов включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и кортиокостероиды. Последние надежно и быстро купируют симптомы воспаления, однако вызывает опасения их способность вызвать серьезные токсические эффекты. Представляется наиболее вероятным, что частота развития побочных эффектов кортикостероидов зависит от дозы. Есть данные, позволяющие предположить, что низкие дозы кортикостероидов могут замедлить рентгенологическое прогрессирование эрозивного артрита.

Модифицирующие болезнь антиревматические препараты называется также медленно действующими антиревматическими препаратами. Этот класс включает целый ряд препаратов, в том числе метотрексат, циклофосфамид, антималарийные препараты, соли золота. Механизм действия большинства этих препаратов при РА неизвестен. Предполагается, что многие из них обладают минимальным неспецифическим противовоспалительным или анальгетическим действием. Метотрексат, антагонист фолиевой кислоты, стал стандартом терапии больных РА. Хотя известно, что метотрексат ингибирует определенные

ферменты, его механизм действия при РА, обеспечивающий противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, может быть несколько шире.

В связи с тяжестью клинических проявлений и прогрессирующим характером РА все большее признание получает агрессивный подход к лечению. Такой подход подразумевает раннее назначение препаратов и их комбинирование для оптимального контроля над воспалением и уменьшения деструкции суставов на протяжении заболевания. Когда монотерапия не эффективна, широко используются комбинации различных препаратов.

По мере улучшения нашего понимания иммунологических процессов, лежащих в основе РА, развиваются новые биологические методы лечения, направленные на специфические компоненты иммунной системы. В противоположность относительно неспецифическим эффектам многих препаратов, точный механизм действия которых неизвестен, биологические методы лечения направлены на специфические молекулы, принимающие участие в определенных воспалительных и иммунных процессах. Анти-TNF-терапия - новый метод, при котором связывается и ингибируется ключевой провоспалительный цитокин - TNF α .

Анти-TNF α -терапия представляет собой чрезвычайно важный новый подход к лечению в тех случаях, когда оно неэффективно и РА прогрессирует, несмотря на рано начатую агрессивную терапию. Применяются препарат антител к TNF α (*ремикейд, инфликсимаб*) и препарат - растворимый рецептор к TNF α (*этанерсепт*). Современные руководства рекомендуют рассматривать возможность назначения анти-TNF α -терапии пациентам с активным РА после неэффективного лечения одним или более препаратами, из группы модифицирующих болезнь. Активный РА может быть определен по нескольким показателям, включая не менее 15 припухших или болезненных суставов, повышение сывороточной концентрации СРБ или СОЭ.

13.7. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное T \times 1-зависимое заболевание центральной нервной системы неизвестной этиологии, характеризующееся множественными диссеминированными очагами демиелинизации и склерозирования в головном и спинном мозге. Социальная значимость проблемы РС обусловлена высоким показателем инвалидизации большого числа людей, существенными расходами на диагностику, лечение и реабилитацию.

Первыми симптомами заболевания наиболее часто становятся расстройства чувствительности (40%), зрительные и глазодвигательные нарушения (35%), а также изменения походки, парезы, головокружение, психозы и эпилептические припадки. *В развёрнутой стадии заболевания* преобладают пирамидная недостаточность (в 99% случаев), зрительные и глазодвигательные нарушения (85%), чувствительные расстройства (83%), нарушения функции тазовых органов (82%), а также стволовые, мозжечковые симптомы, снижение вибрационной чувствительности, атаксия, нистагм, дизартрия, парестезии, когнитивные

расстройства.

В настоящее время в мире по разным данным насчитывается около 3 млн. больных РС. Распространённость существенно зависит от *климато-географического фактора* и варьирует от наиболее низкой в зоне экватора до наиболее высокой на территориях с холодным и влажным климатом. В Азии в кавказской популяции РС встречается редко, но проявляется в виде особой формы с преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга (оптикоспинальная форма РС, синдром Девика). РС даже иногда характеризуется как «заболевание белой расы». Среди чернокожих африканцев встречаются единичные случаи РС, хотя афроамериканцы и чернокожие проживающие в Европе болеют чаще проживающих в Африке.

Заболеваемость также зависит *от возраста и пола*. Женщины болеют чаще (соотношение больных женщин и мужчин варьирует, 2:1 – 7:1). Возраст начала заболевания – это период от 10 до 60 лет, возраст наивысшего риска – это 25 – 30 лет.

Влияние *наследственного фактора* на возможность развития заболевания косвенно подтверждается *исследованиями близнецов* (вероятность возникновения РС у второго монозиготного близнеца 30%, у гетерозиготного - 4%) и исследованиями распространённости заболевания *в семьях* больных РС (риск развития для трёх поколений составляет 20%, а в общей популяции этот риск - 0,2%). Обсуждается связь риска заболевания и его клинических проявлений с наличием определённого набора аллелей генов главного комплекса гистосовместимости, а именно DR и DQ.

На разных этапах высказывались предположения о роли вирусов бешенства, кори, простого герпеса, Эпштейн-Барра, собачьей чумки, но эти предположения остались не подтверждёнными. Однако исследования показали, что у переболевших *инфекционным мононуклеозом* риск РС повышается в 5 раз. Недавнее предположение: РС вызывается ретровирусом, передающимся половым путём (проаргументы: распределение РС по полу и возрасту совпадает с распределением при транссексуальных инфекциях (гонорея), часто начало связано с пубертатным периодом, рост заболеваемости в 20-м веке - с сексуальной революцией, многие вспышки в закрытых популяциях совпадают с увеличением мужского населения (Фарерские острова, где ранее не было зарегистрировано ни одного случая РС: после того, как были расквартированы солдаты Британской Армии заболеваемость резко возрасла, в 1950 г. – 41 случай, в 1961 г. – 64 случая).

Таким образом, РС считают *мультифакториальным* заболеванием. По мнению исследователя Poser: генетические факторы влияют в большей степени на заболеваемость, а средовые на клинические проявления.

Широко обсуждается роль пусковых факторов, а именно интоксикаций, стрессов, переохлаждений, перегреваний, ОРВИ.

Патогенез

В настоящее время принято считать, что мишенью аутоиммунной агрессии при РС становятся *забарьерные аутоантигены ЦНС*, а именно *основной белок миелин, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, белок протеолипид*. В основе запуска аутоиммунного механизма лежит срыв *иммунологической*

толерантности.

Модель патогенеза рассеянного склероза.

1. Нарушение ГЭБ (причина: нейроинфекции вызванные ВПГ, ЦМВ, вирусом Эпштейн-Барра, токсоплазмами, вирусом кори, травмы).
2. Проникновение Т-лимфоцитов, не подвергшихся *негативной селекции и клональной делеции* и способных к контакту с *аутоантигенами ЦНС*.
3. Неадекватная экспрессия HLA II на нейронах (причина: соответствующая наследственность (HLA DR2), влияние вирусов, термальный фактор, интоксикации).
4. Преобладание T_H1 и их цитокинов (IFN γ , IL2).
5. Начало аутоиммунного ответа с преобладанием T_H1-пути.
6. Образование *T-эффекторов воспаления* (зрелые CD4+), которые будут атаковать *антигенпредставляющие клетки*, в данном случае нейроны, на которых экспрессированы HLA II. Механизм действия T_H1 обусловлен индукцией иммунного воспаления типа IV по Gell-Coombs путём активации глиальных клеток, которые начинают секретировать провоспалительные цитокины (IL12, TNF α , IFN γ , IL1, IL6).

Баланс T_H1/T_H2 регулируется:

- Нейроэндокринными факторами.
- Факторами внутри иммунной системы (костимулирующие молекулы: CD28 для T_H1, CTLA-4 для T_H2; некоторые хемокины; дефицит естественных регуляторных клеток CD4+/CD25+).
- Влияние ЦНС.

Механизмы ремиссии до конца не изучены: ремиелинизация, уменьшение местного отёка, восстановление ГЭБ.

Современная классификация РС основана на его течении, выделяют:

1. Ремиттирующее течение РС (РРС).
2. Первично-прогрессирующее течение РС (ППРС).
3. Вторично-прогрессирующее течение РС (ВППРС).
4. Прогрессирующий РС с обострениями (ПРСО).

Помимо этих основных типов, выделяют:

1. Доброкачественное течение РС.
2. Злокачественное течение РС.

Диагностика РС основана на комплексном подходе, который включает анализ анамнестических и клинических данных, методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография), вызванные потенциалы, обнаружение олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе, повышение в ликворе иммуноглобулина класса G по сравнению с его содержанием в крови. В среднем точный диагноз ставится через 2-3 года от начала заболевания, около 50% больных к моменту подтверждения диагноза больны 5 лет. Существуют различные критерии диагностики РС: Poser и соавт., Mc Donald.

Клинические варианты злокачественного течения РС: монофазный РС Марбурга, оптикомиелит (синдром Девика), концентрический склероз Бало.

Лечение РС

Превентивная терапия проводится пациентам с «клинически

достоверным» или «лабораторно-подтверждённым» РРС, ПРСО и ВПРС.

1. Интерфероны бета (ребиф, бетаферон, авонекс) – основное значение придаётся влиянию на продукцию цитокинов, а именно подавлению провоспалительных цитокинов гамма-интерферон, $TNF\alpha$, и увеличению продукции противовоспалительных цитокинов IL10, участие в инициации апоптоза миелинреактивных Т-клеток.
2. Антиген-специфическая терапия (копаксон). Механизм действия: конкурентное замещение миелина в местах связывания с HLA II на поверхности клеток, несущих антигены.
3. Интерфероны альфа (роферон), менее широкое применение, необходимы дальнейшие исследования.

Купирование обострений.

1. Метилпреднизолон (пульс-терапия)
2. АКТГ
3. Цитостатики
4. Иммуноглобулин
5. Плазмаферез
6. Сосудисто-метаболическая терапия

Лечение в стадии тяжёлого прогрессирования РС.

1. Плазмаферез
2. Цитостатики
 - Азатиоприн
 - Циклофосфан
 - Митоксантрон
 - Метотрексат
 - Циклоспорин А (сандиммун)
3. Тотальное облучение лимфоцитов
4. Трансплантация гемопоэтических клеток костного мозга

Симптоматическая терапия.

1. При спастичности:
 - мидокалм, баклофен, сирдалуд
 - бензодиазепины
 - botulinum toxin
 - магнитная стимуляция
2. При треморе:
 - β -блокаторы
 - клоназепам, карбамазепин
 - изониазид
 - физическое сдерживание
3. При нарушениях чувствительности:
 - тиоктовая кислота (тиоктацид)
4. При головокружении и нистагме:
 - циннаризин
 - бетасерк
5. При общей слабости и утомляемости:

- амантадин
 - пемолин
 - флуоксетин
 - энерион
 - анаболические стероиды
6. При боли:
- антиконвульсанты
 - антидепрессанты
 - стимуляция кожных нервов
7. При пароксизмах:
- карбамазепин и другие антиконвульсанты
8. При остеопорозе:
- эстрогены, кальцитонины
 - соли фтора, кальция
 - витамин D
9. При нарушении наполнения мочевого пузыря:
- оксибутинин (дитропан, дриптан), пробантин (пропантелин бромид), метантелин бромид, толтеродин (детрузитол), хлорид троспиума
 - флавоксат, нифедипин
 - имипрамин (мелипрамин)
 - десмопрессин (адиуретин, десмопрей)
10. при нарушении опорожнения мочевого пузыря:
- карбахолина хлорид; дистигмина бромид; неостигмин; бетандион
 - празолин, феноксibenзамин, резерпин, гуанетидина сульфат, фентоламин и другие α -адреноблокаторы
 - баклофен, сирдалуд, мидокалм, диазепам

14. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

14.1. Иммунная система и опухолевый рост

Давняя уверенность в существовании иммунной защиты против злокачественного опухолевого роста первоначально основывалась на представлениях об опухолях как о чужеродном для организма новообразовании и источнике биологической агрессии изнутри. Постулаты противоопухолевого иммунитета (концепция “иммунного надзора” Burnet, 70-е годы) были разработаны с учетом достижений инфекционной и трансплантационной иммунологии, в соответствии с которыми отторжение опухоли рассматривалось как адекватная реакция иммунной системы, а прогрессирование - как проявление иммунодефицита.

В настоящее время не вызывает сомнения факт, что иммунной системе принадлежит решающая роль в борьбе со злокачественными новообразованиями. В пользу существования иммунных механизмов защиты свидетельствуют данные о повышении частоты развития опухолей при наследственных иммунодефицитах и иммуносупрессии, индуцированной облучением или введением химиопрепаратов.

На современном этапе трактовка опухолевой прогрессии как следствия иммунодефицита представляется упрощенной. Если при генерализации онкозаболевания дисфункция иммунитета действительно имеет место, то на более ранних стадиях опухоли иммунная система организма-хозяина сохраняет свою компетентность. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что иммунная система часто не только не отторгает растущую опухоль, но и активно помогает опухолевой прогрессии. С другой стороны, раковые клетки в процессе своего развития приобретают ряд признаков, характерных в норме для клеток иммунной системы: способность к избирательной миграции в ткани, адгезивность и инвазивность. На трансформированных клетках экспрессируются рецепторы, свойственные клеткам иммунной системы. Все вышеназванное служит основанием для коррекции наших представлений о взаимодействии между опухолью и иммунной системой. Это взаимодействие не всегда является абсолютным антагонизмом. Злокачественная опухоль не является для организма полностью генетически чужеродным образованием. Более того, своеобразное родство между злокачественными клетками и клетками иммунной системы обнаруживается и на генетическом уровне. Развитие органов и клеток иммунной системы контролируется в значительной степени теми же генами, которые при определенных условиях вызывают опухолевый рост.

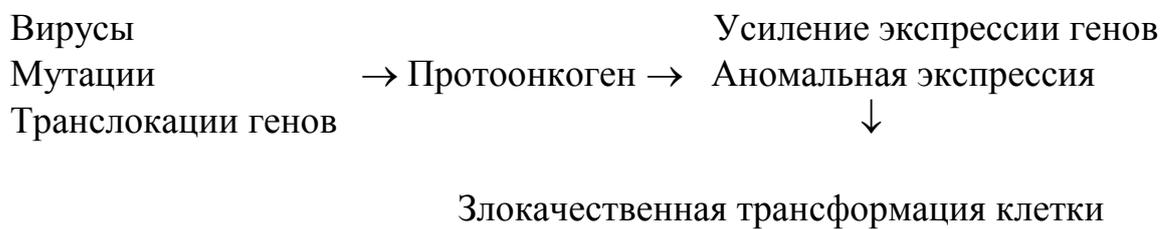
13.2. Механизмы онкогенеза

Согласно современным представлениям, *злокачественные новообразования являются формой патологии, которая сопровождается принципиальными искажениями механизмов контроля пролиферации и дифференцировки клеток.*

Современная концепция онкогенеза построена на понятиях “*протоонкогены*” и “*онкогены*”. *Протоонкогены* - гены пролиферации и

дифференцировки клеток. В нормальных клетках белки, кодируемые онкогенами (гены синтеза ростовых факторов, рецепторов к ним, гены сигнальных и транскрибирующих факторов), необходимы для регуляции роста клеток. *Онкогены* - избыточно или аномально экспрессированные протоонкогены.

* **Нарушения контроля над пролиферативной активностью клеток** могут быть вызваны превращением протоонкогенов в активные *онкогены* под действием *мутагенов* (излучение, химические агенты и т.д.) или *вирусов*. Так, ретровирусы могут трансформировать инфицированные клетки в опухолевые, амплифицируя копию клеточного протоонкогена клетки хозяина, превращая его в онкоген или внося в клетку вирусные онкогены, которые контролируют синтез белков - регуляторов пролиферации клеток. Для клеток некоторых опухолей характерна транслокация протоонкогена с одной хромосомы на другую, что приводит к активной экспрессии протоонкогена.



* **Нарушение механизмов апоптоза.** Злокачественный рост опухолей может быть обусловлен не только слишком высоким уровнем пролиферативной активности, но и **недостаточной активностью апоптоза** или сочетанием обоих факторов. *Блокирующей апоптоз активностью* обладают онкобелки **Bcl-2**, гены которых впервые были обнаружены в клетках В-клеточной лимфомы. Этот онкоген в норме обеспечивает пролиферацию и длительную жизнеспособность лимфоцитов памяти, а опухолевым клеткам позволяет избегать апоптотической гибели. *Усиление апоптоза* осуществляется белками **Bax** и **Bad**. Относительное внутриклеточное содержание белков этих двух функционально антагонистичных групп определяет готовность клеток к апоптотической гибели. В тканях имеются также *белки, запускающие апоптотическую гибель генетически измененных клеток* на определенной фазе клеточного цикла (**p53**). *Мутации в гене p53* широко распространены и встречаются в 55-75% случаев рака. В целом, мутации в генах, которые прямо или косвенно приводят к снижению апоптоза, связаны с плохим прогнозом в отношении целого спектра опухолей.

Результат активации онкогенов - возникновение клона опухолевых клеток с новыми свойствами.

14.3. Свойства опухолевых клеток

* **Функциональные особенности опухолевых клеток**

- 1) Активация онкогенов, мутации в опухолесупрессорных генах.
- 2) Способность к безудержному росту.
- 3) Опухолевая трансформация - изменение антигенных свойств опухолей.
- 4) Резистентность к апоптозу (экспрессия антиапоптотических белков).

- 5) Индукция ангиогенеза.
- 6) Склонность к метастазированию.
- 7) Ускользание из-под иммунобиологического надзора.

* **Антигенные свойства опухолевых клеток**

1) **Опухолеспецифичные антигены (TSTA - tumor-specific trasplantation antigen)** - опухолеспецифичные антигены, распознаваемые цитотоксическими Т-лимфоцитами - новые или измененные антигены. Идентифицировано 4 класса таких антигенов:

- I класс - широкораспространенные антигены, которые экспрессируются клетками различных опухолей разных гистологических типов, но отсутствуют в клетках нормальных тканей, за исключением семенников - MAGE, BAGE, GAGE, RAGE;

- II класс - дифференцировочные антигены, специфичные для меланомы и меланоцитов - тирозиназа, MelanA/Mart-1, gp 100, gp 75;

- III класс - мутантные опухолеспецифичные антигены, возникающие в результате уникальных точечных мутаций в генах - MUM-1, CDK4, β-катенин;

- IV класс - немеланомные антигены - HER-2/neu (карцинома молочной железы и яичников), E6, E7 (шейки матки), MUC-1 (карцинома молочной железы, яичников и поджелудочной железы).

Список опухолеспецифичных антигенов постоянно пополняется. Некоторые исследователи предлагают в качестве универсального опухолеспецифического антигена рассматривать каталитическую субъединицу теломеразы - обратную транскриптазу (TERT), которая не активна в нормальных тканях, но реактивируется более чем в 85% типов опухолей.

2) **Эмбриоспецифичные или онкофетальные антигены** - выявляются лишь на определенных этапах эмбрионального развития.

-α-Фетопротеин (АФП) - гликопротеин, сходный по размерам, структуре и аминокислотной последовательности с сывороточным альбумином. В период внутриутробного развития - первый выявляемый сывороточный белок. Вырабатывается преимущественно гепатоцитами печени. У плода человека с уменьшением содержания АФП повышается концентрация альбумина в крови. Уровень АФП повышается после воздействия гепатотоксических факторов Или канцерогенов печени. Значительное содержание АФП, соответствующее уровню этого белка у плода, наблюдают, прежде всего, у пациентов с первичным раком печени. Метастазирование в печень также приводит к повышению уровня АФР. Резкое увеличение содержания АФП во время беременности может служить сигналом нарушения развития плода.

- Раково-эмбриональный антиген (СЕА). Представляет собой гликопротеид, встречается в разных органах, тканях и секретах организма. У взрослых обнаруживается в крайне незначительных концентрациях (следы). Наивысший уровень в плазме отмечают при воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта. Концентрация СЕА увеличена при острой форме болезни Крона и при язвенном колите. Информативность определения СЕА для диагностики неопластических заболеваний ограничена.

- Хорионический гонадотропин человека (НСГ). Этот гипофизарный гормон вырабатывается в плаценте на ранних сроках беременности. Определение НСГ

используют для диагностики трофобластических опухолей, особенно хориокарциномы.

К антигенам, секретируемым опухолевыми клетками, относятся также гамма-фетопротеин, гамма-фетальный антиген, фетальный сульфогликопротеиновый антиген и др.

3) *Опухлеассоциированные антигены* – белки, для которых характерно присутствие у нормальных клеток, но высокое содержание или гиперпродукция при опухолях. Их также называют *опухолевыми маркерами (ОМ)*: СА15-3 при раке молочной железы, СА125 при опухолях яичников, SCC при раке легкого и т.д.

4) *Вирусные антигены* - HPV-16 (вирус папилломы человека) - при раке шейки матки.

5) Типично *отсутствие антигенов, характерных для зрелых соматических клеток* - низкая экспрессия МНС при сохранной экспрессии неполиморфных молекул CD1 (не защищают от НК).

Изменения антигенных свойств и набора поверхностных или секретируемых метаболитов индуцируют *противоопухолевые реакции иммунной системы*.

14.4. Механизмы противоопухолевого иммунитета.

1) *Антигеннеспецифические компоненты иммунной системы:*

- фагоциты (кислородные радикалы, гидролитические ферменты, TNF α);
- НК-клетки и интерфероны;

2) *Антигенспецифические компоненты иммунной системы:*

- цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+);
- антитела - антиидиотипы против BCR трансформированного клона В-лимфоцитов.

Моноклональные антитела против опухолеассоциированных антигенов могут быть использованы в терапии опухолей, однако имеются данные о стимулирующем влиянии антител на рост опухолей.

Регуляцию антигенспецифических реакций осуществляют главным образом Тх1 (IL2, IFN γ , TNF α , TNF β , IL3), опосредуя вовлечение макрофагов, НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов. Цитокины могут также контролировать аномальный клеточный рост, индуцируя дифференцировку и подавляя опухолевую трансформацию.

14.5. Механизмы ускользания опухолей из-под контроля иммунной системы:

- 1) низкая экспрессия опухолевых антигенов (шеддинг);
- 2) низкая степень экспрессии HLA;
- 3) модуляция мембранных антигенов опухолевых клеток – связывание антител с мембранным антигеном и погружение его внутрь клетки без ресинтеза;
- 4) опухолевые клетки выделяют растворимые формы мембранных антигенов, которые могут “перехватывать” антитела в циркуляции и блокировать антителозависимую клеточную цитотоксичность;

- 5) отсутствие экспрессии костимулирующих молекул CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2), что приводит к анергии цитотоксических Т-лимфоцитов;
- 6) экспрессия ингибиторных молекул (TNF, TGF β , IL10, PGE2) и снижение экспрессии рецепторов к ингибирующим факторам роста;
- 7) нарушение экспрессии рецепторов к цитокинам на малигнизированных клетках;
- 8) усиление экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) и рецепторов к хемокинам на опухолевых клетках приводит к усилению риска метастазирования;
- 9) способность опухолевых клеток экспрессировать Fas-L (при этом опухолевые клетки запускают апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов, вступающих с ними в контакт).
- 10) нарушение ответа иммунокомпетентных клеток на цитокины.

14.6. Изменения в иммунной системе опухоленосителей на разных стадиях опухолевого роста

Наиболее существенные причины неадекватного иммунного ответа на опухоль:

- отсутствие протективных опухолевых антигенов;
- индуцирование опухолью периферической селекции Т-лимфоцитов и нарушение функций иммунокомпетентных клеток в опухолевом очаге;
- дисбаланс цитокинов, продуцируемых опухольинфильтрирующими лимфоцитами;
- количественные и качественные сдвиги в метаболизме клеток и организма в целом.

Этапы формирования иммунодепрессии при злокачественном росте.

I стадия - первоначальное нарушение иммунологической реактивности (характерна для иммунодефицитных состояний, при облучении, трансплантации, длительном приеме иммунодепрессивных лекарственных препаратов, у пожилых людей). Возможно развитие опухолевого зачатка из единичной опухолевой клетки. Наибольшее значение имеет нарушение экспрессии антигенов HLA I и II классов, а также костимулирующих молекул на дендритных клетках и несостоятельность антигенраспознающего рецептора Т-хелперов. Иммунодепрессивное воздействие опухоли обусловлено ее способностью угнетать иммунокомпетентные клетки на тканевом уровне.

II стадия - иммунореактивность при сформировавшейся локализованной опухоли (системная иммунодепрессия). Рост опухоли вызывает снижение иммунологической реактивности в районе опухоли, которое постепенно распространяется на ближайшие лимфоузлы. Иммунодепрессия формируется посредством секреции супрессорных факторов. II стадия может закончиться образованием регионарных метастазов.

III стадия - иммунореактивность при развитом раке (тотальная иммунодепрессия). Характеризуется расстройством иммунорегуляции вследствие гиперпродукции иммуносупрессорных цитокинов и нарушения процессов регуляции и обмена веществ - *метаболическая иммунодепрессия*. На этой стадии проявляются отдаленные метастазы и наблюдается генерализация опухолевого

процесса. На иммунодепрессивные воздействия накладываются и негативные влияния на иммунную систему таких компонентов комплексного лечения, как циторедуктивные вмешательства, лучевая и химиотерапия.

Метаболическая иммунодепрессия - комплекс негативных изменений в иммунной системе пациентов с онкологической патологией, вызванных расстройством обмена веществ. Ключевые патогенетические факторы: 1) провоспалительные цитокины (IL1, TNF α); 2) глюкокортикоиды; 3) метаболиты углеводного и липидного обмена - глюкоза и неэстерифицированные жирные кислоты. Системная иммунодепрессия проявляется при трансформации первичного опухолевого зачатка в опухолевый клон. Секреция супрессорных белков начинается на стадии трансформации и усиливается при последующей малигнизации (AFP, HCG, CEA, SP1 осуществляют прямое ингибирующее действие на клетки-эффекторы или стимулируют клетки, функционально ориентированные на супрессию). Дополнительное супрессорное воздействие оказывают продуцируемые опухолями цитокины (IL10, TGF β и PGE2).

Таким образом, общая иммунодепрессия при опухолях имеет многофакторное происхождение и обычно сочетается со способностью клеток опухолевого клона противостоять воздействию эффекторов иммунной системы.

14.7. Иммунодиагностика опухолей направлена на:

- выявление изменений в иммунном статусе с целью назначения адекватной иммунокоррекции;
- выявление маркеров опухолевых клеток.

Изменения в иммунном статусе онкобольных:

- снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) и их функциональной активности;
- нарушение соотношения иммунорегуляторных клеток (уменьшение количества Th1 и снижение их функциональной активности);
- снижение количества и функциональной активности НК-клеток (CD16+);
- повышение концентрации ЦИК.

При углубленном иммунологическом обследовании выявляются следующие дисфункции:

- нарушение антигенпредставляющей функции дендритных клеток;
- снижение функциональной активности макрофагов;
- нарушение эффекторной функции CD8+ Т-лимфоцитов;
- снижение чувствительности иммунокомпетентных клеток к цитокинам и уменьшение экспрессии субъединиц IL2R;
- уменьшение экспрессии мРНК гранзима В;
- нарушение баланса “проопухолевых”, “противоопухолевых” и “регуляторных” цитокинов.

Серологические опухолевые маркеры (ОМ) в онкологической клинике.

ОМ - белки, которые синтезируются и секретируются в значительно больших количествах опухолевыми клетками по сравнению с нормальными. Описано большое число ОМ, повышение содержания которых ассоциировано с развитием опухолевого процесса. ОМ не обладают органной или опухолевой

специфичностью, т.к. могут наблюдаться у 10-30% больных с доброкачественными процессами разных органов. Практически широко применяются приблизительно 15-20 ОМ.

ОМ нашли широкое применение при динамическом наблюдении для раннего выявления субклинических рецидивов и для контроля за эффективностью противоопухолевой терапии. Для солидных опухолей большинства локализаций и гистологических типов подобраны 2-5 ОМ. Наиболее информативные ОМ приведены в табл.14.1.

Таблица 14.1

**НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОСНОВНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**

Карциномы	Опухолевые маркеры
1. Рак молочной железы	СА 15-3, СЕА, СА19-9, ТПА, МРА, НСЕ, TPS, гормоны (пролактин, эстрадиол)
2. Опухоли яичников	СА125, СА72-4, СА19-9, СА5А, ТПА, TPS, β-ХЧГ, АФР, эстрадиол
3. Рак шейки матки	SCC, СЕА, ТПА, TPS
4. Рак желудка	СА 72-4, СЕА, СА19-9
5. Рак почки	СА 125, СА 15-3, ТАТ1, М2-РК
6. Рак предстательной железы	ПСА общ., ПСАсвоб/ПСАобщ
7. Рак легкого - мелкоклеточный - плоскоклеточный - аденокарцинома - крупноклеточный	НСЕ, СЕА SCC, СЕА СЕА, СА 72-4, СА19-9, СА 125 SCC, СЕА
8. Рак печени	АФП, ферритин, СЕА, СА 19-9

Схема использования ОМ

1. У больного с установленным диагнозом злокачественного новообразования на старте лечения оценивают уровень всех ОМ, информативных для опухоли данной локализации и определяют те, уровень которых повышен.

2. Через 2-3 недели после радикального лечения оценивают уровень маркеров, повышенных на старте лечения. Сохранение повышения ОМ - свидетельство нерадикальности лечения.

3. Если в дальнейшем пациент не получает дополнительного лечения, каждые 4-6 месяцев исследуют ОМ, повышенные на старте. Увеличение уровня ОМ наблюдается уже за 3-6 месяцев до клинических проявлений рецидива. Следовательно, химиотерапию назначают до клинически выявленного рецидива при монотонном возрастании концентрации ОМ.

4. При длительной консервативной противоопухолевой терапии уровень ОМ определяют до начала лечения и спустя 2 недели после окончания каждого курса. Устойчивое снижение концентрации ОМ - свидетельство эффективности

лечения. Отсутствие изменений указывает на резистентность опухоли к проводимой терапии и является свидетельством для пересмотра ее тактики.

13.8. Современные подходы к иммунотерапии опухолей

Иммунотерапия в клинической онкологии используется в качестве дополнительной терапии.

Согласно общепринятому мнению, для успешной иммунотерапии необходимо уменьшить размеры опухоли с помощью радикальных методов (хирургические методы, облучение, химиотерапия).

В современной иммунотерапии ведущими методами являются:

1) Цитокинотерапия (препараты интерферонов, IL2); Наибольший интерес представляют препараты интерферонов (эффективны при метастатическом раке почки, злокачественной миеломе, гемобластозах). Интерфероны усиливают функциональную активность NK-клеток, повышают экспрессию CD95, CD25. Механизм действия интерферонов может включать активацию процессов апоптоза. Наибольшая эффективность достигается при лечении больных с исходно ненарушенными показателями иммунного статуса. Возлагаются надежды на использование интерлейкинов. Имеется клинический опыт использования IL1 (беталейкин) и IL2 (пролейкин, альдеслейкин, ронколейкин). Механизм влияния связан со стимуляцией иммунного ответа за счет активации T-клеток, усиления синтеза других цитокинов, стимуляции роста NK-клеток и усиления их цитотоксичности, стимуляции роста и синтеза антител B-клетками.

2) Препараты на основе использования моноклональных антител к опухолевым антигенам:

- трастузумаб (герцептин) - связывает экстраклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста (HER2) и ингибирует пролиферацию (опухоли молочной железы);

- ритуксимаб (лимфоспецифичные анти-CD20-моноклональные антитела) - для лечения больных с B-клеточными лимфомами;

- цетуксимаб (IMC-C225)- рекомбинантные моноклональные антитела против экстраклеточного домена эпидермального ростового фактора - в сочетании со стандартным режимом лечения опухолей толстой кишки, головы и шеи, раке легкого;

- ING-1(heMab) - высокоаффинные моноклональные антитела против ЕСАМ ингибируют развитие опухоли и формирование метастазов.

Перспективные направления иммунотерапии опухолей:

Создание противораковых вакцин:

1) На основе дендритных клеток (ДК), презентующих опухолеассоциированные антигены. Для введения антигенов в ДК используют следующие способы: инкубацию с пептидами опухолеспецифичных антигенов; коинкубацию с ДНК или РНК, кодирующими нужный антиген; инкубацию с опухолевыми лизатами; слияние ДК с опухолевыми клетками; трансфекцию ДК с использованием вирусных векторов с генетической информацией о гене ОСА. Эффективность каждого подхода продемонстрирована экспериментально, некоторые уже используются в клинической практике.

2) Получение гибридных белков, состоящих из конъюгатов опухолеассоциированных антигенов с цитокинами.

3) Конъюгаты опухолеассоциированных белков с низкомолекулярными белками теплового шока - противоопухолевая вакцина HSPPC-96 (Oncophage).

4) Введение в опухолевую клетку генов (цитокинов и их рецепторов, опухолеассоциированных антигенов, “суицидных” генов, чужеродных генов - “ксеногенизация опухолей”).

Новая парадигма борьбы с опухолями - терапия сигнальной трансдукции - базируется на том, что основную фракцию усиленно функционирующих сигнальных элементов для выживания опухоли составляют протеинкиназы. Следовательно, ингибиторы протеинкиназ в комбинации с проапоптотическими агентами эффективно угнетают злокачественный рост и индуцируют апоптоз опухолевых клеток.

Новые терапевтические подходы:

- ингибирование клеточного цикла и неоангиогенеза с помощью ингибиторов ростовых факторов, их рецепторов и других компонентов сигнальной трансдукции с индивидуальной специфичностью;

- иммунотерапия с применением моноклональных антител против онкобелков;

- блокирование трансляции онкобелков антисмысловыми олигонуклеотидами, комплементарными онкогенным мРНК.

Противоопухолевые препараты второго поколения

1) *Синтетические ингибиторы сигнальной трансдукции:*

- ингибитор тирозинкиназной активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, HER1) препарат ZD1839 (EGFR-TK1, “Iressa”) избирательно блокирует пролиферативные и антиапоптотические пути сигнальной трансдукции в опухолевых клетках;

- специфический ингибитор тирозинкиназного рецептора фактора роста стволовых клеток (c-kit) препарат Imatinib (Gleevec) позволяет ингибировать опухолевый рост, однако регресс наблюдается редко;

- ингибитор сигнальной трансдукции STI-571 эффективен при хроническом миелолейкозе и c-kit-позитивных гастроинтестинальных стромальных опухолях;

- протеасомный ингибитор PS-341 способствует стабилизации опухолесупрессорных белков и снижению активности транскрипционных факторов;

- Hsp90-активные соединения инактивируют ряд онкобелков и индуцируют их протеасомную деградацию.

2) *Антисмысловые нуклеотиды.* Принцип антисмысловой технологии заключается в гибридизации антисмысловых олигонуклеотидов с определенными последовательностями мРНК и образованием дуплекса, который препятствует сплайсингу мРНК или трансляции белка, вовлеченного в патогенез заболевания.

Указанные подходы не исключают, а лишь дополняют известные формы иммунотерапии: цитостатическую, заместительную, адоптивную (введение донорских иммунокомпетентных клеток), фитотерапию, а также нормализацию обменных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунодефицитные состояния /Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлин. - СПб: Изд-во "Фолиант", 2000. - 568 с.
2. Клиническая иммунология /Под ред. А.В.Караулова. – М.: Медицинское информационное агенство, 1999. – 604 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология /Под ред. Г.Лолора-мл., Т.Фишера, Д.Адельмана. Пер. с англ. - М.: Изд-во "Практика", 2000. - 806 с.
4. Паттерсон, Р., Грэммер, Л.К., Гринбергер, П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер с англ.- М.: Из-во "ГЭОТАР Медицина", 2000. - 768 с.
5. Пыцкий, В.И., Адрианова, Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - 3-е изд. - М.: Изд-во "Триада-Х", 1999. - 470 с.
6. Стефании, Д.В., Вельтищев, Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. - М.: Изд-во "Медицина", 1996. - 384 с.
7. Хаитов, Р.М., Игнатъева, Г.А., Сидорович, И.Г. Иммунология. - М.: Изд-во "Медицина", 2000. - 432 с.
8. Peakman, M, Vergani, D. Basic And Clinical Immunology. - NY: "Churchill Livingstone", 1997. - 338 p.
9. Klimov V.V. Basic Immunology Overview: Multimedia Course <http://www.immunology.klimov.tom.ru>