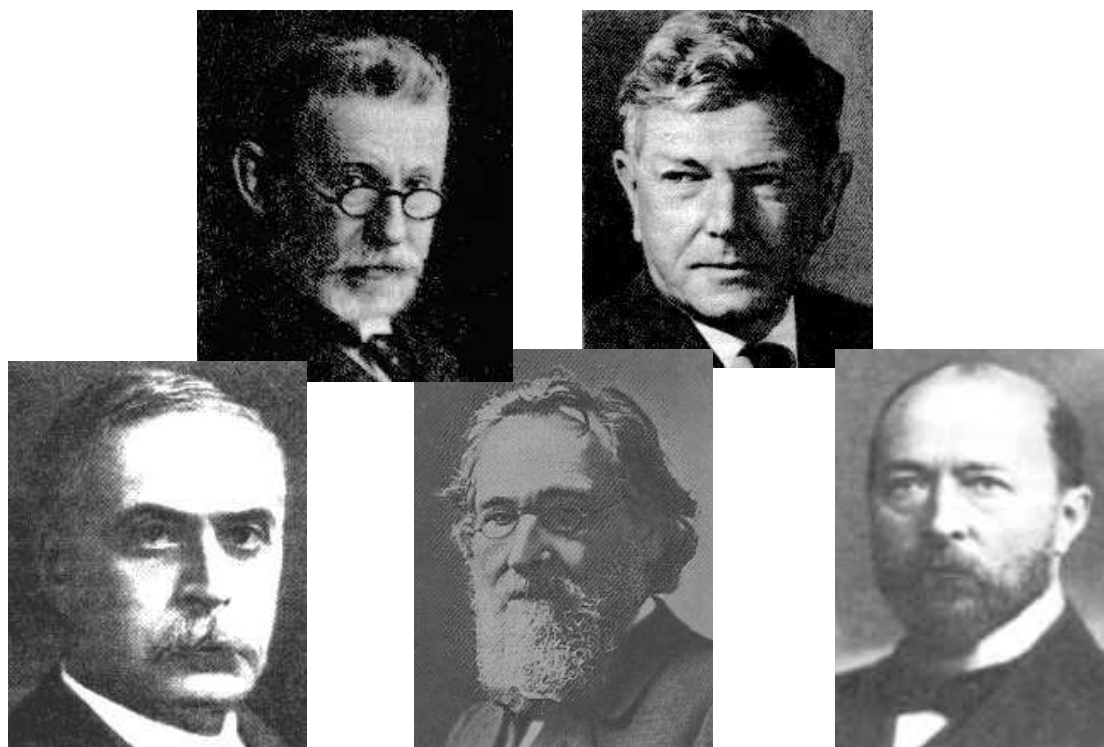


ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Кафедра иммунологии и специализированных клинических дисциплин

И . А . СНИМЩИКОВА

**КУРС ЛЕКЦИЙ ПО
ПРИКЛАДНОЙ
ИММУНОЛОГИИ**



**ОРЕЛ
2015**

СНИМЩИКОВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА, д.м.н., профессор

Курс лекций по прикладной иммунологии: учебно-методическое пособие для студентов медицинских ВУЗов (факультетов), интернов, клинических ординаторов, аспирантов, преподавателей, врачей, научных сотрудников, занимающихся проблемами современной иммунологии и других смежных дисциплин

Курс лекций по частной иммунологии. Орел, ОГУ, 2015. - 120 с.

Рецензенты:

Белова И.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет»

Оболенская Т.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет»

© Снимщикова И.А., 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция 1. ВОЗРАСТНАЯ ИММУНОЛОГИЯ	4
Лекция 2. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ	12
Лекция 3. ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ	29
Лекция 4. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ	36
Лекция 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ	49
Лекция 6. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА	61
Лекция 8. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ	84
Лекция 9. ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ	97
Лекция 10. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ	108

Лекция 1. ВОЗРАСТНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

В последние годы во всем мире пристальное внимание исследователей и практических врачей – неонатологов, акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов – уделяется комплексу проблем, связанных с изучением онтогенеза иммунной системы в норме и функционированием ее при патологических состояниях в перинатальном периоде, раннем детском, подростковом возрасте и при старении.

По значимости для становления иммунной системы перинатальный период уникален и не сопоставим ни с одним другим возрастным периодом (созревание, обучение лимфоцитов, формирование иммунного ответа и т.д.).

Хронология появления иммунных клеток в эмбриогенезе человека

Клетки	Возраст плода к моменту появления, нед.	Орган, в котором клетки появляются
Макрофаги	2-3 5	Желточный мешок (мало клеток) Печень, легкие, мозг (много клеток)
НК	8-9	Печень
Нейтрофилы	5 11	Печень (мало клеток) Костный мозг (много клеток)
В-клетки Плазмациты	8-9 10-12	Печень, сальник
Т-клетки	8-9	Тимус

Критические периоды развития иммунобиологической реактивности (верстовые столбы) - это периоды развития, когда на АГ воздействие иммунная система может давать неадекватный или парадоксальный ответ. Этот ответ может быть недостаточным для защиты (гипо - или анергическим) или чрезмерным (гиперэргическим).

- **Первый** критический период (28 дней)
- **Второй** критический период (3-6 мес.)
- **Третий** критический период - 2-й год жизни.
- **Четвертый** критический период жизни (4 – 6 лет)

- **Пятый** критический период (подростковый возраст: девушки – 12-13лет; юноши – 14 -15 лет)

Особенности иммунной системы новорожденного

В норме здоровый доношенный ребенок имеет особое, отличное от взрослого состояние иммунной системы, являющееся биологически целесообразным: из стерильных условий внутриутробного развития ребенок совершает переход в мир, где на него с первой секунды и даже уже в родах обрушивается огромное количество антигенов (вирусной, бактериальной, грибковой природы). Состояние ИС здорового доношенного новорожденного не является иммунодефицитным. Наряду со снижением некоторых показателей иммунитета (ИФН- γ) имеет место повышение ряда параметров (продукция ИЛ-1 моноцитами и МФ, ИЛ-2 и др.), которые сопоставимы с показателями взрослого человека.

Если ребенок имел пренатальную патологию, в т.ч. инфекции, поражения нервной системы, то в кровь могут поступать эндогенные АГ забарьерных органов, что может привести к развитию аутоиммунных реакций. Если бы на каждый из АГ у новорожденного ребенка формировался нормальный иммунный ответ по взрослому типу, то это бы привело к развитию запредельных, гиперэргических реакций и к гибели ребенка. Иммунные реакции новорожденного ребенка имеют супрессорную направленность, что позволяет сдерживать чрезмерный иммунный ответ и постепенно формировать нормальный (нормэргический) иммунный ответ.

Первый критический период (28 дней)

Первая неделя жизни - период иммунологической адаптации (рассматривается как стрессорная реакция) – реакция иммунной системы на контакт с антигенами в респираторном тракте и при колонизации кишечника, отражает повышенную потребность в фагоцитирующих и Аг-представляющих клетках, уход нейтрофилов к местам контакта с антигеном и выброс моноцитов из костного мозга в кровяное русло. Поэтому на первой неделе жизни

нейтрофилез периферической крови сменяется лимфоцитозом, который сохраняется до 5-6 лет.

Ведущими механизмами постнатальной адаптации ИС новорожденных являются:

- Активация моноцитарно-макрофагальной системы и усиление продукции провоспалительных цитокинов при запуске родовой деятельности.
- Активация системы цитокинов (увеличение сывороточных уровней ИЛ-1 β , ФНО α , белков острой фазы).
- Поддержание иммунного гомеостаза новорожденного ребенка обеспечивается увеличением концентраций противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ТФР β). Баланс про- и противовоспалительных цитокинов является ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка.

Максимальную диагностическую информативность при внутриутробных инфекциях бактериальной этиологии имеют тесты на определениесывороточных концентраций СРБ, ИЛ-8 и преальбумина. Повышенные концентрации СРБ, ИЛ-8 расцениваются как наличие системного воспаления и являются основанием для начала антибактериальной терапии новорожденным с клиническими проявлениями дезадаптации. Слабая выраженность системной воспалительной реакции при тяжелых инфекционных заболеваниях у недоношенных 28-30 нед. гестации объясняет особенности клинической картины и подчеркивает необходимость разработки специальных рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений для этой группы детей.

Общее количество Т - лимфоцитов значительно превышает показатели у взрослых, преобладают Тх и наивные Т-лимфоциты, отмечается функциональный дисбаланс Т-клеток (преобладание Тх2). Супрессорную функцию выполняют CD4+CD8+, CD4+CD25+, CD45RA+ индукторы супрессорных механизмов. Т-лимфоциты характеризуются низким уровнем экспрессии CD40-L (затрудняет или приводит к отсутствию взаимодействия с АПК и дальнейшему формированию иммунного ответа). В-лимфоциты

новорожденного синтезируют IgG1 и 3, но не 2 и 4, которые связывают полисахариды бактерий. Гуморальный иммунный ответ обеспечивается в основном материнскими IgG – антителами. Число В-лимфоцитов у новорожденных превышает в 4-5 раз количество у взрослых, однако функционально они неактивны. Преобладают В-лимфоциты, имеющие на поверхности sIgM, но не sIgD (у взрослых наоборот).

Факторы врожденного иммунитета: Функциональная активность фагоцитов по ряду параметров снижена (фагоцитарная активность, продукция ферментов и др.), при этом повышена продукция некоторых воспалительных цитокинов, экспрессия CD11b, CD16. Концентрация отдельных компонентов комплемента в 2 раза ниже, чем у взрослых, альтернативный путь активации комплемента не развит.

Клинико-иммунологические синдромы при патологии новорожденных

- 1.** Синдром недостаточности специфических антител. Эффективна заместительная терапия препаратами свежезамороженной плазмы или Ig для в/в введения (Пентаглобин, Цитотект).
- 2.** Синдром избыточной моноцитарно-макрофагальной функции (гиперэргические проявления системной воспалительной реакции). Эффективны препараты растворимых рецепторов к ФНО α , антагонистов рецепторов к ИЛ-1 β , противовоспалительных цитокинов
- 3.** Синдром недостаточности моноцитарно-макрофагальной функции гипоэргические проявления системной воспалительной реакции. Эффективно применение Ликопида, препаратов КСФ.
- 4.** Недостаточность ЦТР (NK и CD8⁺ лимфоцитов). Назначают препараты цитокинов.
- 5.** Недостаточность функции нейтрофилов. Эффективно применение Ликопида

В настоящее время перспективным направлением является изучение иммунологических аспектов трансплантации органов и тканей в периоде новорожденности. Разрабатываются вопросы использования пуповинной крови в качестве трансплантата, богатого стволовыми кроветворными клетками.

Общие закономерности развития иммунной системы у детей

1. Становление ИС – это нелинейный процесс, который не коррелирует непосредственно с какими-то антропометрическими или функциональными характеристиками организма.

2. Морфология лимфоидных клеток и фенотип не отражает возрастной динамики функций.

3. Абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови детей вплоть до пубертатного периода отражает физиологический процесс «обучения» клонов В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, несущих TCR-рецепторы для распознавания чужих АГ. Завершение этого процесса (к 5-6 годам) ведет к изменению формулы крови: начинают преобладать нейтрофилы (второй перекрест).

Возрастные особенности изменения массы лимфоидных органов

1. Быстрое нарастание массы в первые 3 месяца, максимум к 6 годам, после чего начинается ее уменьшение, особенно выраженное в пубертатном периоде.

2. Абсолютный и относительный лимфоцитоз после 6 лет сменяется формулой крови «взрослого» типа.

3. Средняя масса селезенки коррелирует с массой тела растущего ребенка.

4. Лимфоаденопатия сопровождает любой воспалительный процесс.

Второй критический период (3-6 мес.)

Пассивный гуморальный иммунитет ослабевает в связи с катаболизмом материнских антител. Супрессорная направленность иммунных реакций сохраняется. На большинство антигенов формируется первичный иммунный ответ (IgM), не оставляя иммунной памяти. Вакцинация на этом периоде может не повлечь за собой иммунного ответа, если в крови ребенка циркулируют материнские антитела, или он получал препараты крови, плазмы. Только ревакцинация обеспечивает иммунную память (вторичный иммунный ответ). Очень высока чувствительность детей к респираторным вирусам, парагриппу, аденовирусами, грибам. Нарастает частота пищевой аллергии. Наблюдается недостаточность системы местного иммунитета (повторные ОРВИ, кишечные

инфекции, дисбактериоз). Атипично протекают корь, коклюш, не оставляя при этом иммунитета.

Третий критический период (2-й год жизни).

Повышаются антигенные нагрузки (свобода передвижения, общение со взрослыми, детьми). Супрессорная направленность иммунных реакций сменяется преобладанием хелперных влияний (шифт от T_H2 к T_H1), что обусловлено созреванием T_H и повышением чувствительности В-лф к действию ИЛ. Сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены (синтез IgM), а отдельные аг, в т.ч. пневмококки, вообще не индуцируют гуморальный иммунный ответ. Однако, происходит переключение синтеза IgM на G, главным образом на G1 и G3, синтез G2 и G4 еще ограничен.

Система местного иммунитета остается неразвитой, дети чувствительны к вирусным и микробным инфекциям, особенно ЛОР-органов, органов дыхания.

В этот период впервые могут проявляться первичные ИД, аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания. Становятся более четкими признаки аллергических заболеваний. По иммунобиологическим характеристикам значительная часть детей второго года жизни не готова к условиям пребывания в детском коллективе.

Четвертый критический период жизни (4 – 6 лет)

Происходит второй перекрест в содержании форменных элементов крови. Уровни IgM, G достигают показателей взрослых. Уровень IgA еще низок, уровень IgE – максимальный (частично обусловлен частыми паразитарными и глистными инвазиями). Развитие систем местного иммунитета у большинства детей не завершается. Высок риск хронических воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний крови, почек, щитовидной железы, атопической бронхиальной астмы, аллергозов, ИДС.

Пятый критический период

(подростковый возраст: девушки – 12-13 лет; юноши – 14 -15 лет)

Пубертатный скачок сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Половые гормоны стимулируют гуморальное звено иммунитета, но

подавляют клеточное. У мальчиков половые гормоны оказывают более выраженный эффект на количество клеток, экспрессию HLA-DR+ и на число циркулирующих CD19 В-лф, а у девочек – на соотношение CD4/CD8. Тяжесть атопических заболеваний у многих подростков ослабевает (уменьшается продукция IgE). Окончательно формируются сильный и слабый типы иммунного ответа.

В этом возрасте усиливается воздействие вредных экзогенных факторов (никотин, проф. вредности). Отмечается увеличение числа ХВЗ, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний, повышается чувствительность к микобактериям туберкулеза.

Процессы становления ИС могут замедляться под воздействием многих факторов, которые в раннем возрасте обуславливают «поздний иммунологический старт» или ведут (в любом возрасте) к ИД.

Причины «позднего иммунологического старта»: воздействие ксенобиотиков во время закладки органов ИС; внутриутробные инфекции, вызываемые ЦМВ, вирусом Эпштейна – Барр; герпеса, краснухи, ВИЧ; ятрогенные и экзогенные влияния.

Иммунный ответ при старении

«Старение - результат потери толерантности к собственным структурам и появления клонов ИКК, способных реагировать против собственных тканей» (Бернет).

В 1969 году Уорфордом была сформулирована иммунологическая теория старения, согласно которой наступление старости является генетически запрограммированным для каждого человека.

В результате старения наблюдаются возрастные изменения ИКК, снижается способность распознавать «свое» и «чужое» и развиваются аутоиммунные реакции (появляются аутоантитела, реагирующие против нормальных структур).

Нарушение функций тимуса, его генетически запрограммированная инволюция считается одной из основных причин развития аутоиммунных процессов и болезней старости.

Теории старения:

- 1. Соматические мутации** – запрограммированное изменение структуры клетки, нарушение механизмов репликации белков, ДНК и РНК, ведущих к гибели клетки
- 2. Теория свободных радикалов** – возрастные нарушения связаны с процессами окисления, что приводит к функциональным нарушениям на молекулярном уровне.
- 3. Теория накопления ошибок**, прогрессирующих с возрастом, приводит к искажению клеточной информации, к нарушению процессов транскрипции.
- 4. Иммунологическая теория.**
- 5. Теория стресса Селье.**

В конце 80-годов было установлено, что в Т-лимфоцитах пожилых отстает транскрипция гена, управляющего пролиферацией клетки. Начиная с 90х годов, активно изучаются геронтологические аспекты апоптоза.

Таким образом, старение проявляется в виде двух основных взаимосвязанных процессов - иммунной недостаточности и аутоиммунных процессов.

Болезни старости: сосудистые заболевания (атеросклероз); сахарный диабет; дегенеративные заболевания соединительной ткани; новообразования; дистрофические изменения с последующим уменьшением функции органов; аутоиммунные заболевания; иммунодефицитные состояния (Т, В – клеточные).

Иммунные нарушения при старении:

- Снижение количества и функциональной активности Т –лимфоцитов (преимущественно CD8⁺ клеток); снижение количества и функциональной активности NK- клеток;

- Дисбаланс Ig (снижение продукции IgM, повышение IgG, IgA низкой специфичности); ускоренный катаболизм антител (снижение уровня специфических антител); повышение продукции аутоантител;
- Снижение функциональной активности фагоцитов;

Пути контроля и восстановления иммунитета при старении:

Коррекция возникших нарушений: введение недостающих гормонов (тиреотропного, тимозина и др.); пересадка тимуса от молодого донора; поиск препаратов, способных усилить иммунный ответ и подавить аутоиммунность (препараты тимуса, цитокинов и др.).

Лекция 2. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ.

Обычного иммунологического мышления может быть недостаточно для достижения прогресса в репродуктивной иммунологии.

Т. Хьерт

Иммунология репродукции – относительно новая область медицины, существенное развитие которой прослеживается с середины 50-х годов.

В течение этих лет в центре внимания исследователей, работавших в данной области, были и остаются следующие проблемы:

1. Исследование иммунных процессов, обеспечивающих нормальное течение беременности и родовой деятельности
2. Выяснение патогенетических механизмов, приводящих к отклонениям от физиологического хода гестации
3. Изучение механизмов защищающих от инфекций, передающихся половым путем, на уровне слизистых генитального тракта, и возможности предотвращения этих инфекций путём иммунизации.

Патология репродукции:

1. Воспалительные заболевания генитального тракта, эндометриоз, миомы
2. Бесплодие (мужское и женское)
3. Патология беременности (гестоз, привычный выкидыш и др.)

4. Перинатальная патология плода (внутриутробные инфекции, гипотрофия и др.)

На протяжении многих лет развитие зародыша и рождение ребенка расценивались как процесс, происходящий вопреки законам иммунологии, так как изначально речь идет о слиянии гистонесовместимых клеток при исключении каких либо реакций отторжения.

Прежде чем мы разберем с иммунологической точки зрения начальные этапы онтогенеза, коротко остановимся на антигенном строении сперматозоидов и яйцеклетки.

Антигены сперматозоидов (СП).

СП состоит из головки и шейки, в специальной структуре головки содержатся ферменты, разрушающие прозрачную оболочку яйцеклетки и обеспечивающие проникновение СП в яйцеклетку (акросомальная реакция). СП содержат несколько групп антигенов

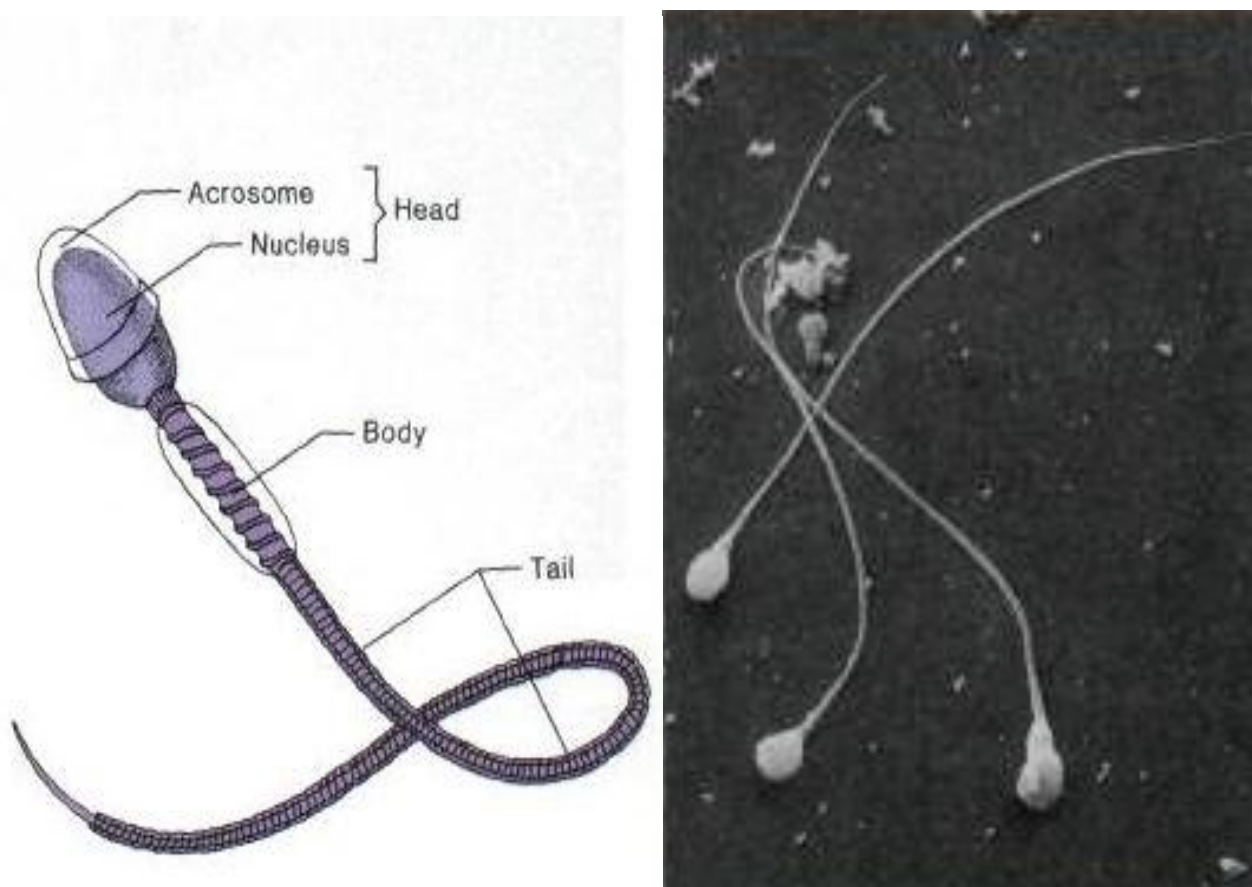


Рис. 1. Строение сперматозоида

Антигены сперматозоидов

1. Антигены, присущие только сперматозоидам - аутоантигены;
2. Антигены, общие с другими клетками (аллоантигены) (СП имеют общие антигены с щитовидной железой, селезенкой, печенью, легкими, почкой, мозгом).
3. Антигены групп крови - ABO
4. МНС I и МНС II (HLA- A,B,C; HLA-DR)
5. Дифференцировочные - T/t антигены
6. Рецепторы Fc к IgG.
7. Антигены, одинаковые у представителей разных видов (ксеноантигены).

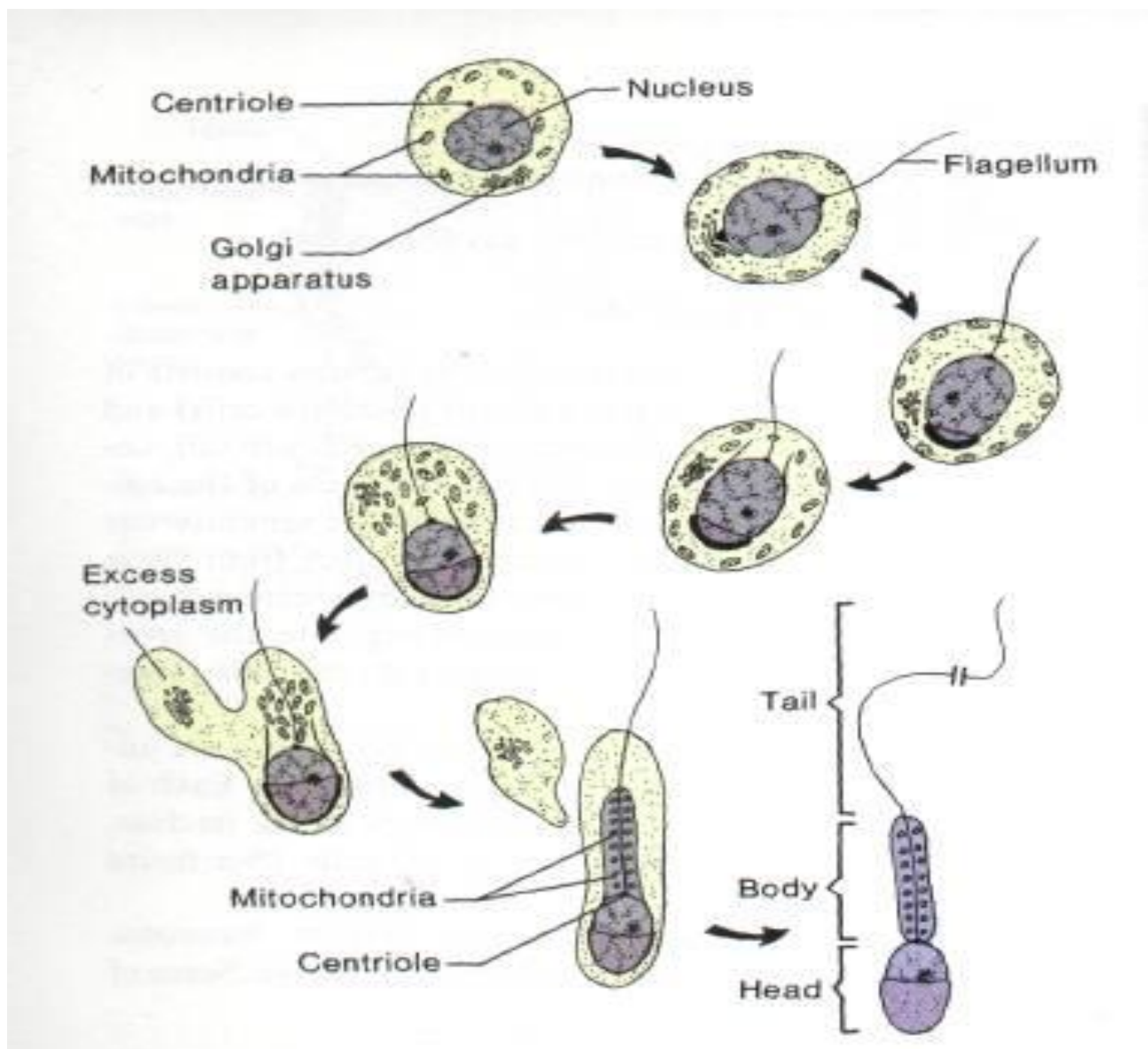


Рис. 2. Образование сперматозоидов

Антигены семенной жидкости

Присутствуют антигены АВО, HLA и дифференцировочные антигены.

Оболочный SCA (Spermatozoa Coating Antigen) - защищает сперматозоиды во время миграции их в женском репродуктивном тракте; кроме SCA в семенной плазме вырабатываются и другие антигены, которые адсорбируются на поверхности сперматозоидов.

Семенная жидкость обладает выраженным иммуносупрессивным действием, которое в первую очередь, обусловлено наличием простагландинов и ТФР- β (у бесплодных мужчин низкая концентрация ТФР- β).

Антитела к сперматозоидам.

В организме существует строгая изоляция сперматозоидов от иммунной системы - гематотестикулярный барьер. Однако, в некоторых случаях он нарушается и образуются антиспермальные антитела (IgM, IgG или A). Антитела могут образовываться и в организме женщины. Частота выявления АСАТ в сыворотке и секретах репродуктивного тракта, как мужчин, так и женщин, при иммунологическом бесплодии существенно возрастает.

АСАТ, связываясь с поверхностными АГ сперматозоидов, могут нарушать функциональную активность клеток: обездвиживать СП, ингибировать процесс акросомальной реакции, приводить к их гибели, препятствовать проникновению через цервикальный канал в полость матки. Кроме того, они могут приводить к патологии эмбриона и влиять на функциональную активность клеток трофобласта, снижая их пролиферативную активность и уменьшая продукцию ХГ. Наряду с гуморальным ответом аллоантигены сперматозоидов индуцируют клеточные реакции повышенной чувствительности (сперма обладает иммуносупрессивным действием). АСАТ выявляют в смешанной реакции агглютинации.

Яйцеклетка.

Яйцеклетка (ЯК) развивается из ооцита. Оогенез начинается еще до наступления полового созревания и прекращается с менопаузой. Процесс

созревания ЯК в овариальном фолликуле находится под строгим контролем гормонов волнообразно продуцируемых в ходе овариального цикла.

Снаружи яйцеклетка покрыта непроницаемой для макромолекул и лимфоцитов блестящей оболочкой. Видоспецифические рецепторы ЯК взаимодействуют с аллогенными сперматозоидами. Антигены фолликулярной жидкости аналогичны антигенам плазмы крови.

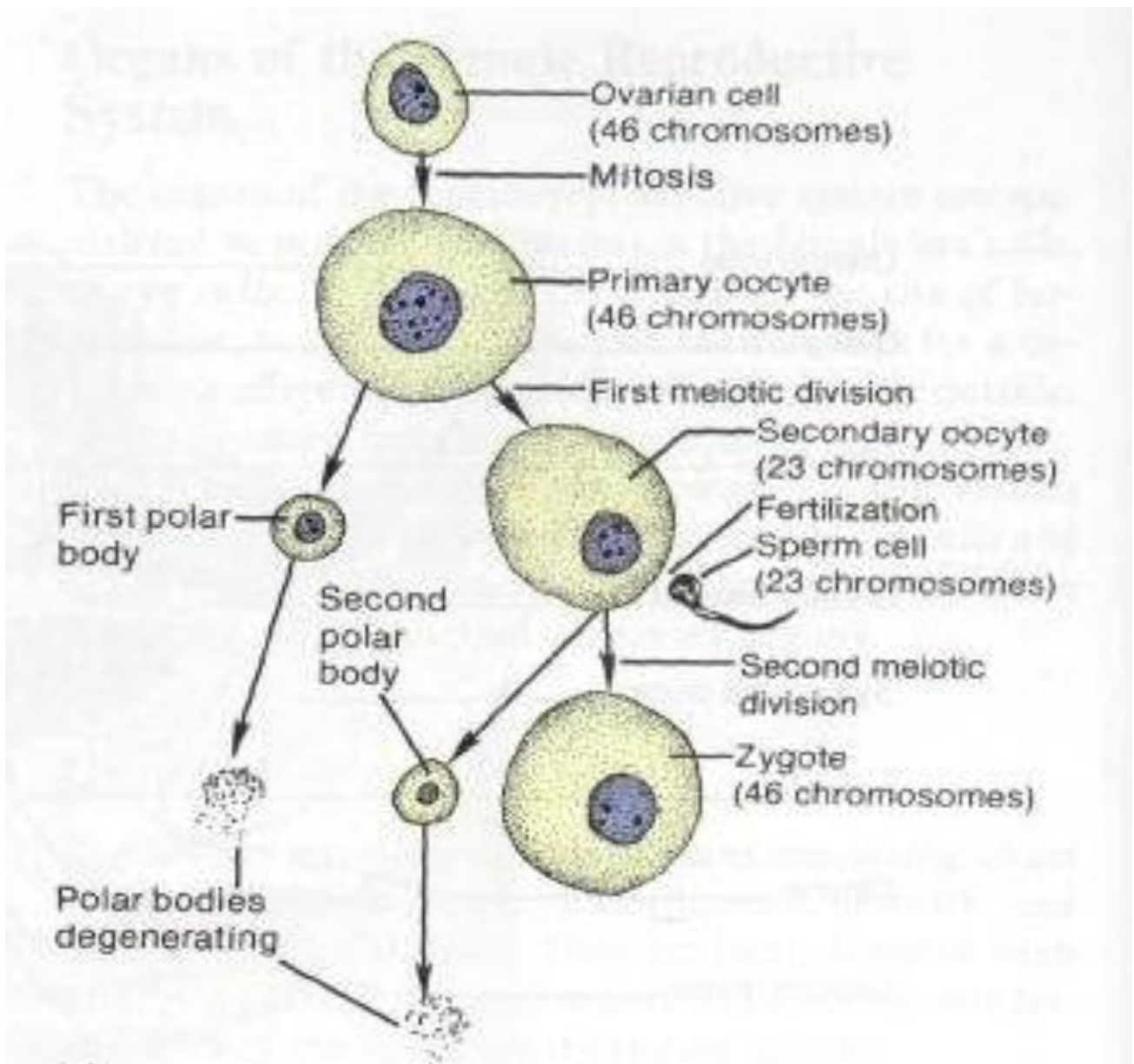


Рис. 3. Развитие яйцеклетки

Антигены яйцеклетки:

МНС I класса, антитела T/t (дифференцировочные), специфичные антигены прозрачной зоны.

Яичники тесно связаны с другими эндокринными органами, поэтому они вовлекаются в процесс (аутоиммунный) при поражении щитовидной железы или поджелудочной железы.

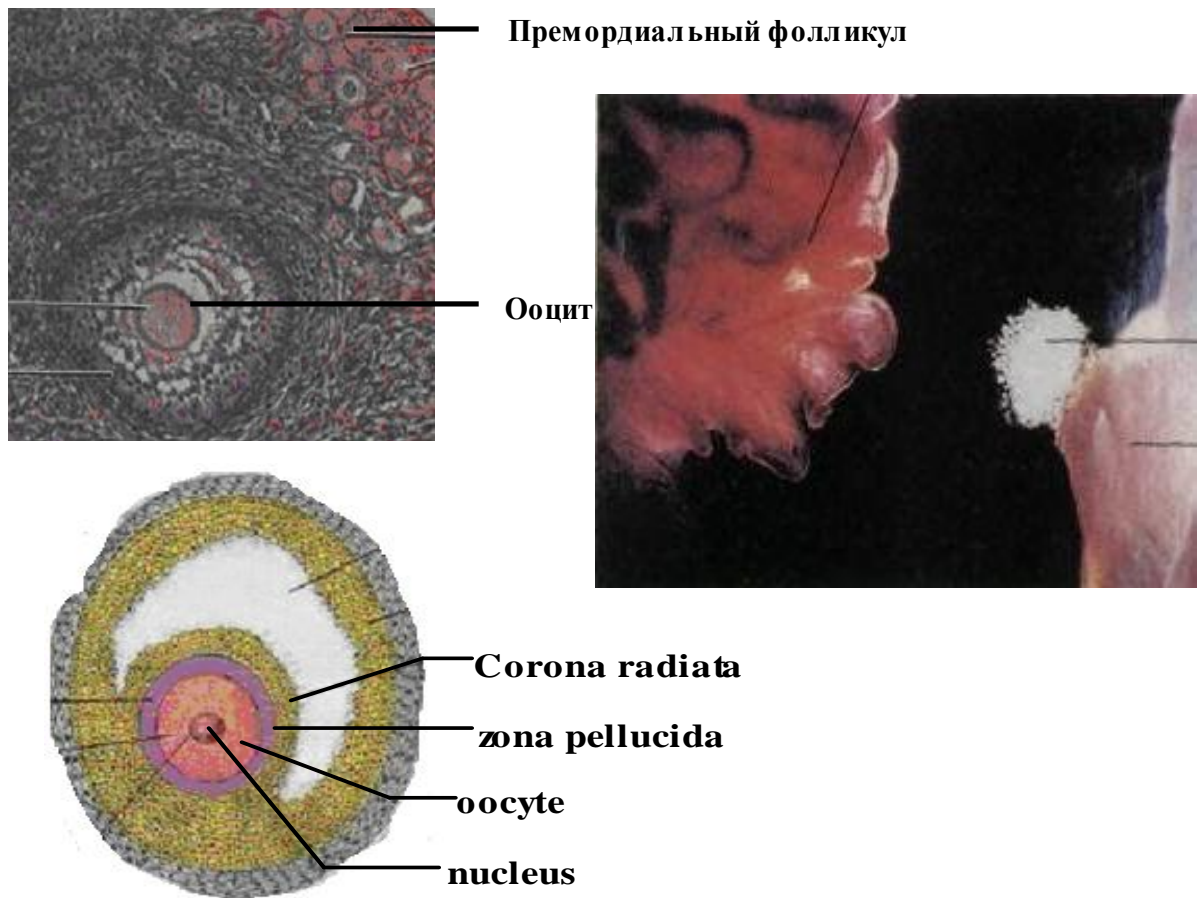


Рис. 4. Строение яйцеклетки

Рис. 5. Процесс овуляции

Внешняя прозрачная зона (ПЗ) - оболочка ЯК выполняет ряд важных биологических функций:

- 1) защита фолликулярных ооцитов;
- 2) связывание сперматозоидов в начальной стадии фертилизации;
- 3) предупреждение полиспермии;
- 4) осмотическая регуляция яйцеклетки и развивающегося эмбриона;
- 5) ограничение и защита ЯК и эмбриона в яйцеводе и матке;
- 6) участие в начальных стадиях имплантации.

Местный иммунитет репродуктивного тракта.

В слизистых и подслизистых слоях женского репродуктивного тракта содержится много иммунорегуляторных лимфоцитов, особенно их много в шейке матки и эндометрии: Т-лф, мф, В-лф – единичные, плазматические клетки, нф. Среди Т-лимфоцитов преобладают CD8+. Эндоцервикальные клеточные линии продуцируют МФКСФ, ТФР-β, ИЛ-8, ИЛ-6, ПГЕ2 и др.

В семенной плазме может присутствовать незначительная концентрация IgG и IgA (но не IgM), которые проникают из крови, если концентрация противосперматозоидных антител в ней достаточно высока.

Ключевой компонент репродуктивной системы – маточные трубы, в которых происходит каптация сперматозоидов, оплодотворение и раннее развитие эмбриона, а также подавление местного иммунного ответа против патогенных микроорганизмов.

В слизистой маточных труб в основном присутствуют Т-клетки, экспрессирующие антигены МНС II, В-лимфоцитов и ЕК мало.

Клеточный состав эндометрия представлен CD8+ (60-80%), CD4+, мФ, В лф, нейтрофилами, а также интраэпителиальными лимфоцитами и большими гранулярными лимфоцитами.

В секретах женского репродуктивного тракта, имеющих низкий рН, присутствуют факторы врожденного иммунитета: (лизоцим, пропердин, лактоферрин, антимикробные пептиды, ИФН и др.), а также Ig всех классов в т.ч. SIgA, уровень которых зависит от фазы менструального цикла и выше чем в сыворотке крови, что объясняется локальной продукцией. В слизистой влагалища синтезируются фрагменты комплемента, в т.ч. С3.

Перитонеальная жидкость – овариальный и перитонеальный экссудат (объем от 7-8 до 15-18 мл). Основная популяция клеток – активированные макрофаги (до 90%), лимфоциты, клетки мезотелия. Активация клеток перитонеальной жидкости может повышать уровень эмбриотоксических факторов и приводить к гибели сперматозоидов или эмбрионов. У бесплодных

женщин ПЖ и сыворотка крови обладают повышенной эмбриотоксической активностью.

У бесплодных женщин особенно часто обнаруживаются местные антитела против сперматозоидов.

В настоящее время накоплен большой фактический материал, касающийся различных аспектов состояния иммунной системы при беременности.

Для объяснения феномена выживания полуаллогенного плода в организме матери в разные периоды развития репродуктивной иммунологии предлагались различные гипотезы:

«матка как иммунологически привилегированный орган», «отсутствие иммуногенности фетоплацентарных тканей», «фибриноид как локальный иммунологический барьер», «гестационное угнетение иммунологической реактивности матери», «трофическое влияние иммунокомпетентных клеток матери на формирование и развитие фетоплацентарного комплекса».

К настоящему времени экспериментальное и клиническое подтверждение получили только две последние теории.

Теория иммуотрофизма (Wegmann, 1987 г.) основана на распознавании антигенов фетального происхождения иммунной системой матери, которое ведет к активации иммунокомпетентных клеток и секреции ими цитокинов, а также ростовых факторов, индуцирующих пролиферативные процессы в трофобласте.

Теория гестационной иммуносупрессии - подавление во время беременности иммунологической реактивности матери и продукция супрессорных факторов фетоплацентарным комплексом.

В последние годы сформировалась концепция, согласно которой супрессия антигенспецифического иммунного ответа матери сопровождается и компенсируется активацией врожденного иммунитета (Т-лимфоциты важны при имплантации, а не в иммунологической поддержке беременности). Активация врожденного иммунитета сопровождается увеличением количества

и функциональной активности фагоцитов (фагоцитоза, продукции АФК, экспрессии поверхностных CD14, CD64, CD11b).

Изменения, развивающиеся в иммунной системе матери в период гестации, можно разделить на местные, возникающие в беременной матке, и общие, происходящие в центральных и периферических органах иммунитета.

Иммунология оплодотворения.

Оплодотворение сложный процесс, перед которым происходят изменения со сперматозоидом и яйцеклеткой.

Во взаимодействии сперматозоида и яйцеклетки выделяют две стадии:

Сперматозоид, прошедший в женском репродуктивном тракте капацитацию (модификацию мембранной структуры с последующей экспрессией рецепторов, связывающих его с ооцитом), обратимо прикрепляется к поверхности прозрачной оболочки;

Сперматозоид, претерпевший акросомальную реакцию, необратимо связывается с яйцеклеткой.

В оплодотворенной яйцеклетке присутствуют: отцовские аллоантигены, эмбриональные АГ, макромолекулярные продукты женских половых путей, приобретающие антигенность после контакта со сперматозоидами или семенной плазмой.

Существенной особенностью беременности является образование специализированного органа – плаценты, ответственной за физиологический обмен между развивающимся плодом и его матерью *in utero*. Формирование плаценты включает серию событий (имплантация), в ходе которых клетки фетального происхождения (трофобласт) внедряются в децидуальную ткань – модифицированный слой клеток эндометрия, выстилающий матку при беременности.

Успех имплантации зависит от трех обстоятельств:

функциональной восприимчивости эндометрия, жизнеспособности эмбриона на стадии бластоцисты и «молекулярного» диалога между материнской и эмбриональной тканями.

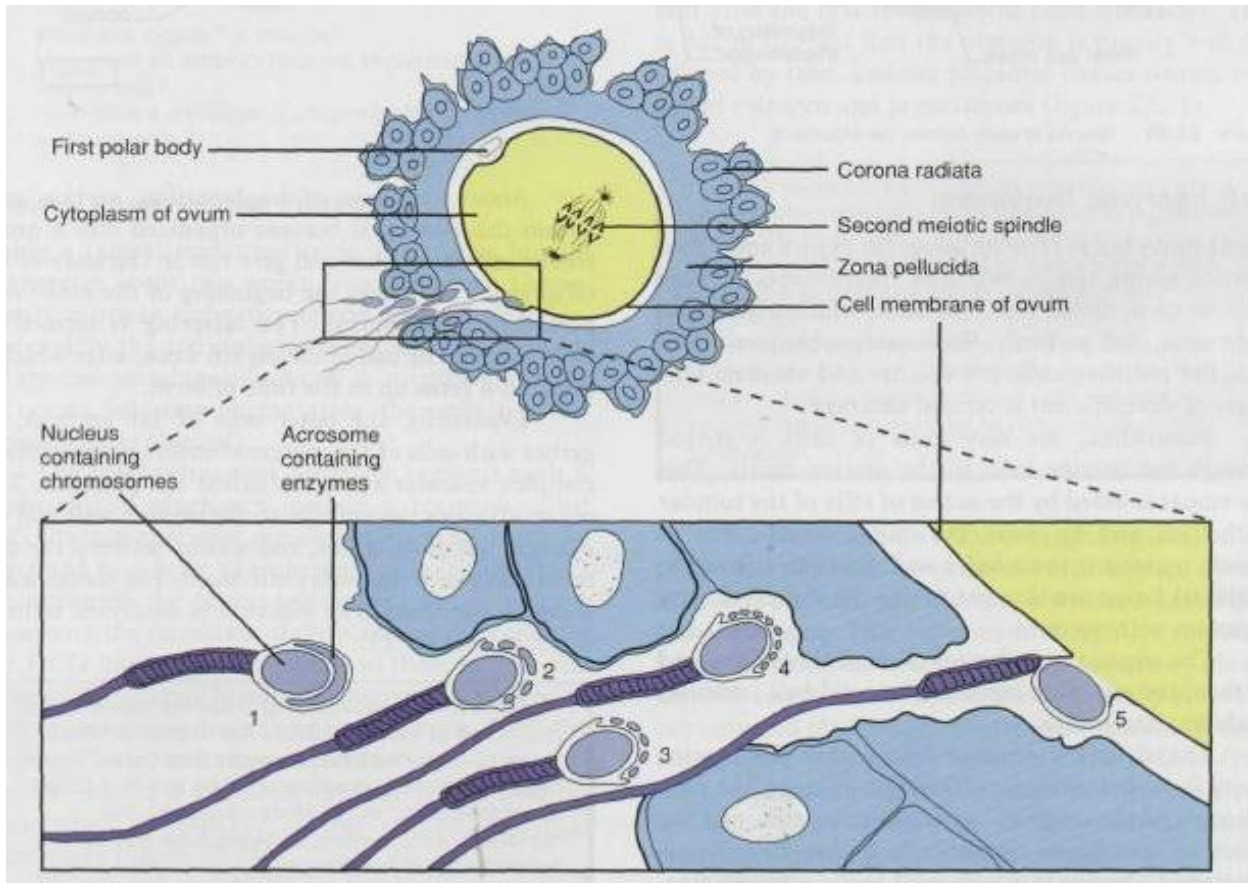


Рис. 6. Процесс оплодотворения



Рис. 7. Имплантация

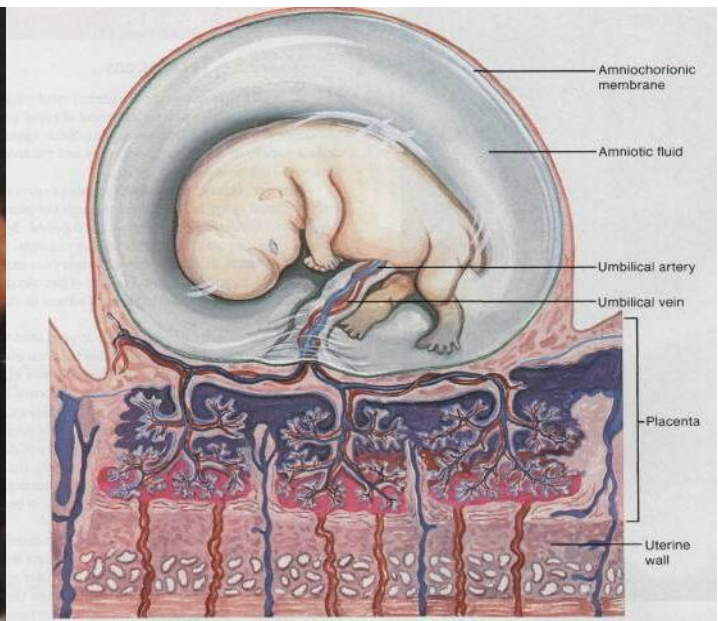


Рис. 8. Развитие плода

Имплантация сопровождается воспалительной реакцией и повышением продукции эндометрием провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 и др), которые усиливают экспрессию молекул адгезии и антиадгезивных молекул и обеспечивают прилипание бластоцисты к эпителию эндометрия. Отмечается

снижение ИЛ-8, ИЛ-1 при наступлении беременности, повышение – к концу гестации.

Возможным механизмом, позволяющим эмбриону проникать через эпителиальный барьер перед тем, как он внедряется глубоко в строму, является индукция апоптоза в эндометрии.

Плацента - важнейший орган беременности, обеспечивающий обмен веществ между матерью и плодом, а также защиту плода от инфекционных агентов и от иммунной системы матери, гормональную подготовку матери к родам и последующей лактации.

Функции плаценты регулируются продуцирующимися в ней медиаторами (более 100):

1. Классические пептидные гормоны (хориональный гонадотропин, пролактин, кортикотропный рилизинг-гормон, эндотелины и др.)
2. Белки-мессенджеры (синцитин, эндоглин, цитокин PL74/gdf15/MIC-1)
3. Биогенные амины (серотонин, мелатонин, гистамин, катехоламины)
4. Внутри- и межклеточные сигнальные молекулы (интегрины, хемокины, интерлейкины и др.)

Роль растворимых факторов в процессе гестации.

С момента зачатия синтез множества иммуноактивных веществ способствует формированию преимущественно локальной иммуносупрессии.

Большое значение в обеспечении иммуносупрессии имеет фактор ранней беременности (ФРБ), который появляется через 48 часов после оплодотворения яйцеклетки. ФРБ существует в 2-х формах - ФРБ - продуцируется в яйцеводах и фиксируется на лимфоцитах, ФРБ - синтезируется желтым телом. Оба фактора тормозят распознавание лимфоцитами оплодотворенной яйцеклетки. ФРБ является самым ранним фактором наступившей беременности и ранним иммуносупрессорным агентом, предотвращающим отторжение бластоцисты. ФРБ отражает выживание эмбриона (при гибели плода не определяется).

Эндокринная регуляция репродуктивного процесса осуществляется:

Продуктами гипоталамуса (релизинг-фактор), гормонами гипофиза (ЛГ и ФСГ), стероидными гормонами, вырабатываемыми гонадами, желтым телом, плацентой.

Сформировавшаяся плацента состоит из плодной (представлена амнионом, хорионом) и материнской части (децидуальная ткань). Во 2-й половине беременности в плаценте формируется фибриноидное вещество, в образовании которого участвуют клетки децидуальной оболочки и трофобласта (они образуют гликопротеин), а также плазма крови матери (мукополисахаридный компонент).

Фибриноид обладает выраженным иммунопротективным действием. Фибриноидный слой содержит сульфатированные протеогликаны, которые создают отрицательный заряд и поэтому отталкивают материнские лимфоциты, которые тоже несут отрицательный заряд. Кроме того, сиаловая кислота, входящая в состав фибриноида, маскирует фетальные антигены, предотвращая их от распознавания и лизиса материнскими лимфоцитами.

Трофобласт – фетальная ткань, находящаяся в постоянном прямом контакте с материнскими тканями. На трофобласте не экспрессируются антигены HLA –А, В и антигены 2 класса. Имеет место экспрессия неклассической молекулы ГКГС 1 класса HLA-G, которая является защитной молекулой, препятствующей лизису трофобласта децидуальными НК-клетками. HLA-G может связываться с CD8+ клетками и способствовать их апоптозу, ингибировать активность CD4+лимфоцитов и цитотоксическую активность ЕК.

Ранний трофобласт еще до имплантации продуцирует ХГЧ. ХГЧ обладает системными и локальными иммуносупрессивными свойствами: тормозит пролиферацию лимфоцитов, стимулирует синтез эстрогенов и прогестерона.

Снижение уровня ХГЧ в ранние сроки свидетельствует о неразвитии беременности, в поздние – о плацентарной недостаточности.

Плацентарный лактоген – основной метаболический гормон беременности: угнетает продукцию ХГЧ, пролиферацию Т- и В- лимфоцитов.

ТФР-β оказывает регулирующее влияние на рост и дифференцировку трофобласта и иммуносупрессивное действие.

Трофобластический-β1 гликопротеин оказывает иммуносупрессивное действие на Т и В лимфоциты, индуцирует активность иммунорегуляторных клеток (низкий уровень медиатора при внематочной беременности).

В первой половине беременности плацента синтезирует α2-микроглобулин фертильности. Оказывает иммуносупрессорное действие, обеспечивает выживание эмбриона на ранних стадиях гестации.

Иммуносупрессорный белок ТГ6 вызывает апоптоз клеток, экспрессирующих его (децидуальные лимфоциты)

Среди клеток, обнаруживаемых в децидуальной оболочке можно выделить 3 основные популяции: Т-лимфоциты, БГЛ, сходные с НК-клетками и макрофаги. В-лимфоциты практически отсутствуют. При этом отмечается преобладание CD4+ над CD8+ (к концу гестации обратная зависимость).

Большинство децидуальных Т-лимфоцитов находится в активированном состоянии (CD25+, HLA-DR+). На ранних этапах беременности снижено число Тх1 и повышено – Тх2. Присутствуют клетки, экспрессирующие γσ-рецептор, которые синтезируют ТФР-β и ИЛ-10.

Изучается роль БГЛ (основная популяция клеток (70-80%), к концу беременности количество уменьшается), так установлено повышение их количества и изменение функциональной активности при невынашивании, спонтанных абортах. Децидуальные клетки – CD16- CD56+, крови - CD16+ CD56+.

На долю макрофагов приходится до 20% клеток, их количество постоянно во время беременности, располагаются в зоне, прилежащей к плаценте. Макрофаги экспрессируют маркеры активации, ИЛ-1, ГМ-КСФ, ТФР- β.

Работами последних лет установлено, что при нормальной беременности в децидуальной оболочке секретируются цитокины Тх2 типа (ИЛ-4,5, 6, 10), цитокины, в основном продуцируемые Тх1 – ИЛ-2, гамма-ИФН, ФНО

нарушают развитие эмбриона и рост трофобласта. С другой стороны трофобласт секретирует вещества, влияющие на клетки децидуальной оболочки: так ИФН – активирует материнские НК-клетки.

На клетках плаценты имеются рецепторы к Fc IgG. Роль их заключается в переносе IgG от матери к плоду; с другой стороны они защищают плод от иммунных комплексов, образующихся в кровотоке матери или на самой плаценте.

Системный иммунитет при беременности.

При беременности отмечается временная инволюция тимуса. Сокращение кортикальной части тимуса, возможно, происходит за счет усиленной эмиграции лимфоцитов. Клетки тимуса сохраняют свою функциональную активность. Отмечается гипертрофия селезенки и лимфоузлов (зависит от степени тканевой несовместимости матери и плода). В период беременности наблюдается изменение в соотношении регуляторных Т-лимфоцитов:

первая половина беременности (первый триместр) преобладание CD4+ (преимущественно за счет T_H2) над CD8+;

в поздние сроки беременности – снижение CD4+ (доминируют T_H1) и повышение CD8+ лимфоцитов.

В начале беременности нет синтеза γ ИФН, его продукция повышается только к концу беременности. Следует отметить усиление продукции провоспалительных цитокинов при запуске родовой деятельности.

Количество ЕК снижается в процессе гестации, В- лимфоцитов – не меняется. При этом наблюдается системная активация лейкоцитов (повышение экспрессии некоторых маркеров активации на лимфоцитах и нейтрофилах), повышение функциональной активности нейтрофилов. При этом имеет место индукция апоптоза активированных клеток (регуляция активации) более выражена в начале беременности

На протяжении беременности у женщин обнаруживаются антитела (HLA-a/т) к МНС-антигенам отца, однако вредного влияния на плод они не

оказывают. т.к. эти антитела фиксируются на плаценте, выполняя роль блокирующих антител.

У беременных с физиологическим течением беременности выявляется незначительная поликлональная активация продукции иммуноглобулинов М к фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину и фосфатидилхолину) в 1 и 2 триместрах при отсутствии повышения IgG. Резко повышается продукция антифосфолипидных антител, т.е. развивается так называемый антифосфолипидный синдром (аутоиммунные нарушения) при невынашивании, антенатальной гибели плода и др.

Период лактации.

Грудные железы в период лактации служат местом синтеза Ig, преимущественно IgA. IgG транспортируется в железы из кровотока. SIgA оказывает бактериостатический эффект. В молоке содержатся также лимфоциты различных субпопуляций и мф, медиаторы клеточного иммунитета - лимфокины и монокины.

Патология беременности.

Беременность, осложненная невынашиванием.

Критерии, которые позволяют предположить иммунологические причины невынашивания беременности:

- наличие не < 3-х самопроизвольных выкидышей в анамнезе беременности установленной этиологии. отсутствие детей в данном браке,
- совпадение (гомозиготность) супругов не менее чем по двум HLA-антигенам,
- ослабленный иммунный ответ лимфоцитов беременной на аллоантигены мужа и плода, снижение блокирующей активности сыворотки беременной по отношению к аутологичным лимфоцитам в реакциях клеточного иммунитета, отсутствие в крови антител к HLA-антигенам плода отцовского происхождения;

- ослабленная пролиферативная реакция в СКЛ отвечающих лмф беременной на стимулирующие лмф мужа по сравнению с СКЛ между лмф беременной и интактного донора,

- наличие аутоиммунных реакций, направленных против антигенов ПЗ яйцеклетки, а также - противосперматозоидных антител (сперматозоиды и ранний эмбрион человека имеют некоторые общие антигены - T/t локуса и др.),

- цитотоксические и агглютинирующие антитела к сперматозоидам могут быть частично направлены против антигенов плода и обусловить привычное невынашивание беременности.

У женщин с невынашиванием беременности отмечено снижение антител к HLA-антигенам мужа; повышение продукции АФЛА, снижение супрессорной активности сыворотки крови, содержания иммунорегуляторных клеток, усиление активности макрофагов, дисбаланс продукции цитокинов.



Рис. 9. Эффекты альфа-фетопротейна.

Основные показатели местного иммунитета влагалища

Уровень	Факторы защиты	Антигеннеспецифические	Антигенспецифические
1	Анатомическое и гистологическое строение влагалища	1. сомкнутая половая щель	
		2. Складчатость слизистой оболочки	
		3. Многослойный неороговевающий эпителий	
		4. Биологическое движение жидкости «сверху вниз»	
2	Собственная микрофлора влагалища и цервикального канала	1. Антогонизм бактерий	
		2. Образование молочной кислоты	
		3. Выработка веществ типа антибиотиков (эндобиотиков)	
		4. Продукция витаминов группы В, К, энзимов	
3	Клеточные	1. Барьерная функция клеток слизистой оболочки	Клеточный иммунитет (Т-клетки)
		2. Фагоцитарная активность макро- и микрофагов	
4	Секреторные	1. Белки секретов, обладающие бактерицидной активностью: трансферрин, лактоферрин	Антитела: sIg A
		2. Ингибиторы простагландинов, протеаз	
		3. Слизистая пробка цервикального канала	
5	Транссудационные	1. Фагоцитарная активность макро- и микрофагов	sIgA
		2. Лейкоциты	

Лечение:

1) трансплантация кожного лоскута от мужа предотвращала в большинстве случаев выкидыш.

Механизм: трансплантат мужа у беременных женщин выполняет роль дополнительного антигенного стимула, который усиливает распознавание отцовских антигенов и способствует сохранению беременности.

2) предварительная внутрикожная иммунизация взвесью лимфоцитов мужа (у 2/3 женщин - положительные результаты),

3) внутривенное введение лейкоцитов крови третьего партнера (Taylor, 1981) эффект связывают со стимуляцией на супрессорную систему антигенов трофобласта (ТА).

Кроме того, перспективным является биотехнологический прием, направленный на получение *in vitro* сперматозоидов, свободных от антител, и использование таких отмытых сперматозоидов для внутриматочного введения. Одним из таких способов является инкубация сперматозоидов, покрытых антиспермальными ат в сыворотке женщин. Установлено, что сыворотка женщин, как фертильных, так и бесплодных, способна практически полностью блокировать связывание АСАТ со сперматозоидами у бесплодных мужчин.

Лекция 3. ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ.

Участие иммунной системы в отторжении чужеродной ткани впервые продемонстрировал английский иммунолог П. Медовар в 1945 году. При пересадке кожного лоскута от одного кролика другому им были обнаружены антитела у реципиента, специфичные к антигенам донора, что явилось отправной точкой для формирования учения о трансплантационном иммунитете.

Трансплантология - медико-биологическая наука, изучающая вопросы заготовки, консервирования и пересадки тканей и органов с возможностью их длительного приживания и функционирования. Составные части: хирургия, гематология, иммунология, биохимия, биофизика (криобиология).

Методы консервирования тканей — охлаждение, замораживание и лиофилизация — научно разработаны и проверены многолетней практикой

здравоохранения. Созданы и функционируют на научной основе «тканевые банки» и «банки органов» по заготовке, консервированию и пересылке трансплантационного материала на различные расстояния.

Трансплантационный иммунитет - это реактивность ИКК, направленная против чужеродных антигенов, находящихся на поверхностных мембранах клеток трансплантата, опухолевых клеток, а также против нормальных собственных клеток, адсорбировавших вирусные и бактериальные антигены. При трансплантации организм реципиента распознает чужеродные структуры на клетках и осуществляет против них иммунные реакции, приводящие к отторжению трансплантата. Эти структуры на клетках называются антигенами тканевой совместимости (гистосовместимости) или трансплантационными антигенами.

Полное соответствие по HLA антигенам возможно только у однояйцовых близнецов. В остальных случаях развивается иммунологический конфликт между реципиентом и пересаженным трансплантатом, ведущий к его отторжению. Наибольшее значение в длительности приживления трансплантата, имеют антигенные различия между донором и реципиентом.

Система а/г HLA (трансплантационных антигенов), обеспечивает биологическую индивидуальность организма. Основная функция системы HLA - осуществление иммунологического надзора, приводящего к повреждению, гибели и удалению из организма чужеродных клеток и тканей.

Трансплантационные антигены расположены на поверхности любых ядродержащих клеток и строго контролируются генами гистосовместимости.

Виды трансплантатов с позиций системы HLA:

Ауто трансплантат — собственная ткань донора, пересаженная ему же (кожа, хрящ, кости).

Алло трансплантат (гомотрансплантат) — орган или ткань, пересаженные между представителями одного и того же вида, имеющим разный генотип (трансплантация органа от одного человека - другому).

Ксенотрансплантат (гетеротрансплантат) — орган или ткань, пересаженные в пределах двух разных видов (пересадка печени от свиньи - человеку). С медицинской точки зрения наибольшее значение имеет реакция на алло трансплантат.

Донорами могут являться: живые люди, трупы людей, животные (зоогенные ткани).

Под **ортотопической** пересадкой имеется в виду расположение органа в месте его обычного нахождения, т. е. помещение его на место удаляемого органа реципиента. Ортотопическая пересадка в условиях аутотрансплантации обозначается термином **реплантация**. При ней изолированные ткани или органы возвращаются на свое прежнее место. Если орган (ткань) переносятся на другой участок тела, то такая пересадка называется **гетеротопической** (почка пересаживается в брюшную полость на подвздошные сосуды). Использование небиологических субстратов (синтетические сосудистые протезы, пластмассовые или металлические гвозди и многие другие конструкции) носит название **эксплантации**.

Иммунологические механизмы отторжения трансплантата.

Главная причина – иммунная реакция на чужеродные антигены. Эта реакция осуществляется в основном лимфоцитами и может протекать в 2-х формах: реакция хозяин против трансплантата (РХПТ), реакция трансплантат против хозяина (РТПХ).

Виды отторжения трансплантата:

1. **Сверхострое отторжение** – развивается через несколько часов после пересадки.
2. **Острое раннее отторжение** – в первые 10 дней после трансплантации (опосредуется ГЗТ).
3. **Острое отложенное отторжение** – после 11 суток после трансплантации (АЗКЦ).
4. **Хроническое отторжение** месяцы, годы.

Сверхострое отторжение развивается через несколько часов после пересадки (у реципиентов, предварительно сенсibilизированных к антигенам трансплантата: больные с повторной пересадкой, многочисленными гемотрансфузиями или гемодиализом, многорожавшие женщины).

Хроническая реакция отторжения развивается, если донор и реципиент различаются по слабым локусам HLA; в условиях применения иммунодепрессантов. Хроническое отторжение осуществляется в основном антителами. Ведущим механизмом отторжения является реакция сенсibilизированных Т-лимфоцитов.

В развитии трансплантационного иммунитета можно выделить 3 стадии:

1. распознавания чужеродных антигенов трансплантата;
2. созревание и накопление эффекторов трансплантационной реакции в ближайшей периферической лимфоидной ткани;
3. разрушение (отторжение трансплантата).

Распознавание чужеродных антигенов трансплантата осуществляется на его поверхности или в регионарных лимфоузлах, куда поступает отрывающийся антиген трансплантата.

Реакция “Трансплантат против хозяина” (РТПХ): Если ИКК (Т-клетки) пересадить реципиенту, который не способен их отторгнуть, они получают возможность реагировать на антигены хозяина. Вместо типичной РХПТ происходит обратная — РТПХ. РТПХ начинается через 10-30 дней после трансплантации костного мозга. У человека РТПХ проявляется лихорадкой, анемией, потерей веса, сыпью, диареей, спленомегалией, гепатитом, желтухой. Тяжесть реакции зависит от “силы” трансплантационных аг, по которым различаются донор и реципиент. У человека РТПХ возможна: при трансплантации клеток костного мозга, массивных переливаниях крови в условиях иммунодепрессии реципиента (пострадиационная аплазия костного мозга, противоопухолевая терапия цитостатиками).

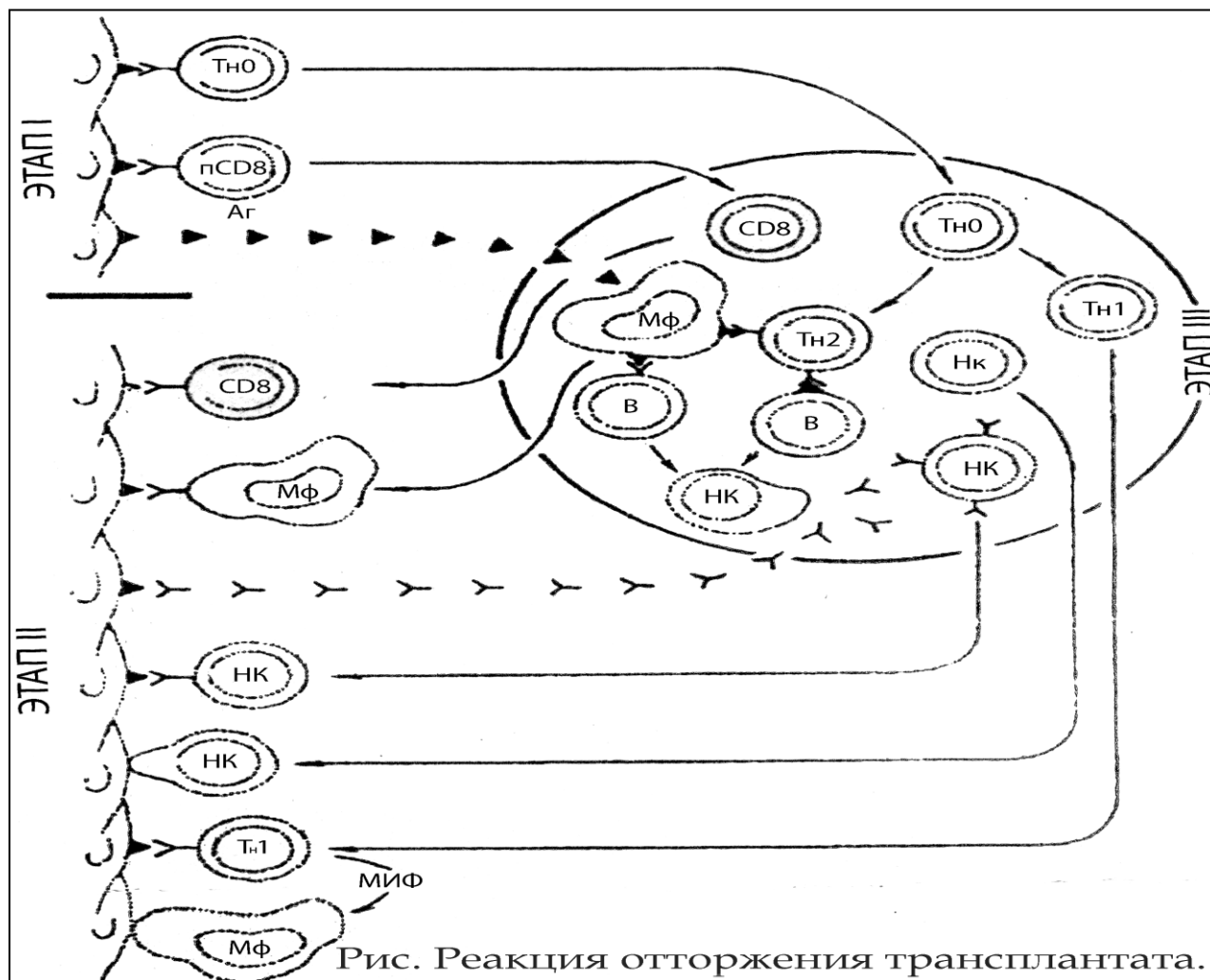


Рис. Реакция отторжения трансплантата.

Рис. 10. Реакция отторжения трансплантата включает три этапа. На этапе I происходит распознавание антигенов трансплантата предшественниками цитотоксических Т-лимфоцитов (pCD8) и предшественниками хелперных и воспалительных Т-клеток (Т₀). После распознавания клетки мигрируют в ближайшую (региональную) лимфоидную ткань. В ней развиваются основные события, приводящие к формированию эффекторов реакции отторжения (этап II). Предшественники CD8 трансформируются в эффекторные зрелые цитотоксические Т-клетки (CD8). Свободные трансплантационные антигены, поступающие в лимфоидную ткань, захватываются антигенпредставляющими клетками (отмечены только макрофаги — МФ) и подключают к ответу как Тх1-, так и Тх2-клетки. При совместном участии антигенпредставляющих клеток, В-клеток и Тх2 формируется гуморальный иммунный ответ, являющийся дополнительным звеном отторжения. Здесь же происходит сорбция секретируемых антител на поверхности натуральных киллеров (НК), а также активация макрофагов либо под воздействием цитокинов Т-клеток, либо в результате сорбции антител. Активируются также и НК-клетки под воздействием цитокинов Т-лимфоцитов. На этапе III развиваются основные события трансплантационной реакции — отторжение чужеродной ткани. Оно реализуется при участии зрелых CD8 Т-клеток, активированных иммуноглобулинами макрофагов, антителами при участии комплемента, НК-клетками, армированными иммуноглобулинами и активированными цитокинами. При участии Тн1 в зону отторжения привлекаются макрофаги, обеспечивающие воспалительный компонент реакции отторжения.

Категории органов:

Со слабой антигенностью (половые железы женщин, парашитовидные железы). Яичник при аллогенных пересадках приживается и длительное время сохраняет первоначальную жизнеспособность. Результат после трансплантации парашитовидных желез удовлетворителен как при пересадках с учетом совместимости, так и без типирования тканей донора и реципиента.

Со средней антигенностью почки, печень, легкие, надпочечники, гипофиз и щитовидная железа. Аллотрансплантация этих органов без типирования тканей и проведения иммунодепрессивной терапии приводит к неизбежному отторжению в сроки от 5 до 15 дней после пересадки.

С сильной антигенностью кожа, конечности и поджелудочная железа. Органы с сильной антигенной активностью, пересаженные без типирования и иммунодепрессии, отторгаются в сроки от 2 до 12 дней после пересадки. Избежать их отторжения пока почти не удастся даже при условии учета типирования и проведения иммунодепрессивной терапии.



Рис. 11. Кинетика реакции на аллотрансплантацию кожи.

Преодоление трансплантационного иммунитета в клинике достигается селекцией донора и угнетением иммунной реакции.

Селекция донора — производится подбор донора, наиболее совместимого по антигенному набору с реципиентом.

При подборе пар донор-реципиент учитывается :

1. Совместимость по антигенам АВ0, Rh
2. Совместимость по антигенам HLA.
3. Наличие у реципиента предшествующих ат к МНС аг донора, антиэндотелиальных ат (ат к МНС аг донора определяются в лимфоцитотоксическом тесте - между лф донора и сывороткой реципиента; учитывается цитотоксический индекс >5%). Высокий % положительных проб (>25%) исключает возможность использования донора для данного реципиента.

Предотвращение отторжения трансплантата

1. Подбор совместимой пары донор-реципиент (типирование тканей по HLA): а) серологический тест; б) смешанная культура лимфоцитов (СКЛ); в) типирование цитотоксическими Т-клетками; г) ПЦР.

2. Подавление трансплантационных реакций

а) иммуносупрессоры; б) антилимфоцитарная сыворотка (АЛС); в) облучение

Таблица

Результаты клинической трансплантации органов

Пересаживаемый орган	Годовая выживаемость, %	5-летняя выживаемость, %
Почки	85-90	80-90
Печень	60-70	40-50
Сердце	80-90	65-70
Роговица	90	80-90
Костный мозг	75-85	70-80

Иммуносупрессоры. *Цитостатики:* азатиоприн, циклоспорин А;

Моноклональные антитела: Ортоклон ОКТ3, симулект;

Глюкокортикостероиды: преднизолон, метилпреднизолон.

Облучение тотальное – тотальное подавление иммунитета.

АЛС - получают путем иммунизации животных (коз, лошадей, кроликов) человеческими лимфоцитами. АЛС тормозит развитие ГЗТ, замедляет первичное отторжение трансплантата, подавляет синтез антител.

В последние годы во всем мире ведутся поиски химических веществ, оказывающих избирательное ингибирующее влияние на Т-систему.

Лекция 4. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ

Реализуется ничтожно малая доля тех опухолей, которые появились бы в отсутствие иммунного надзора.

Ф. Бернет

У человека ежедневно возникает до 1 млн мутантных клеток, значительная часть из которых может подвергаться опухолевой трансформации. Причину низкой частоты реализации этой опасности многие исследователи видят в существовании иммунного надзора, осуществляемого в основном клеточными факторами иммунной системы. В 60-е годы XX века Ф. Бернет создал учение об иммунологическом надзоре, как основной функции иммунной системы. Это учение основано на постулате об эволюционном формировании иммунитета для сохранения антигенного гомеостаза путем элиминации чужеродных в генетическом отношении клеток из организма.

В пользу существования иммунных механизмов защиты свидетельствуют следующие данные:

1.Повышение частоты развития опухолей у больных с врожденными иммунодефицитами (в 1 000 раз чаще по сравнению со здоровыми людьми);

2. Увеличение частоты возникновения опухолей под действием радиации, на фоне цитостатиков, кортикостероидов. Прием иммунодепрессантов у реципиентов почек, сердца повышает частоту возникновения злокачественных опухолей в десятки раз (лимфомы, рак кожи, печени);

3. Злокачественные опухоли часто возникают в раннем детском возрасте, когда иммунная система еще не сформировалась, и в пожилом.

4. Обнаружение специфических антител к антигенам опухолей или повышение их титра в организме больного.

Определение геномных нарушений, детерминирующих развитие опухоли, степень ее злокачественности, метастатический потенциал является приоритетной областью молекулярно-генетических исследований в современной онкологии. В настоящее время известно несколько классов генов, нарушения которых приводят к злокачественной трансформации клетки. При этом решающая роль отводится протоонкогенам и генам-супрессорам (антионкогенам). Причиной возникновения злокачественных опухолей являются соматические мутации, возникающие под влиянием экзогенных или эндогенных факторов (канцерогенов).

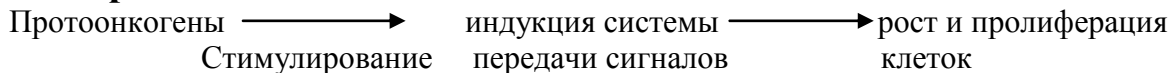
В опухолевой клетке происходит: активация протоонкогенов супрессия или потеря антионкогенов и гиперпродукция факторов роста опухоли (протоонкогены – нормальные гены клеток, активация которых может вызвать неопластическую трансформацию; активированные протоонкогены – клеточные онкогены; онкогены – гены вирусов, способные превращать нормальную клетку в опухолевую). В настоящее время известно более 100 протоонкогенов, что позволило сформулировать новую концепцию канцерогенеза. Согласно этой концепции, злокачественная трансформация клеток происходит при активации протоонкогенов, которая может осуществляться под действием самых разнообразных канцерогенных факторов – вирусных, химических, физических и т.д.

В 1993г. Р. Вирхов высказал предположение, что причиной возникновения рака являются изменения клеток некоторыми химическими веществами. Характерными особенностями злокачественных опухолей являются нерегулируемое размножение клеток, пониженная в цитологическом и антигенном отношении дифференциация, способность инвазировать в

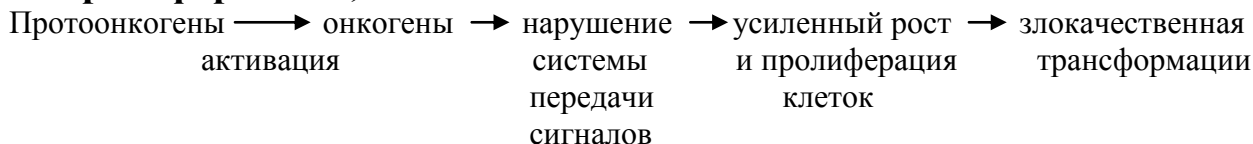
оказывающие влияние на окружающие ткани, вызывать их деструкцию и десеминировать (метастазировать).

Общая схема канцерогенеза

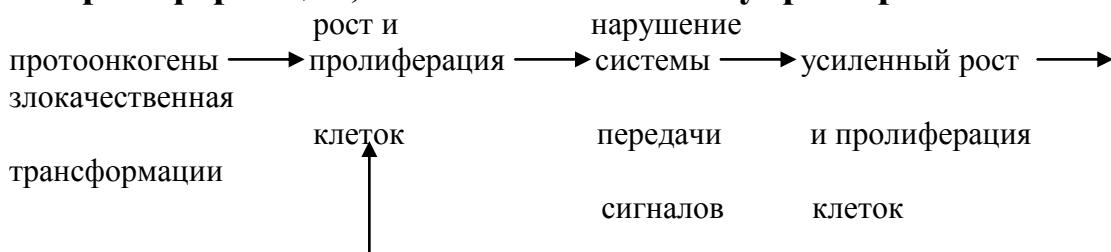
А. Нормальное клеточное деление



Б. Трансформация, вызванная онкогенами



В. Трансформация, вызванная генами-супрессорами



повреждение (утрата)
 гена-супрессора

В 1950-60гг. было доказано, что опухолевые клетки являются чужеродными в антигенном отношении и против них возникают иммунологические реакции. Трудности доказательства опухолевых антигенов - малая антигенность опухолей и малое отличие аг от антигенов нормальных тканей, в которых возникла опухоль. Работами Абелева на мышях, Татарина на человеке было установлено, что в сыворотке крови носителей первичного рака печени появляется α -фетопротеин – эмбриональный эквивалент сывороточного альбумина. Определение α -фетопротеина - диагностический высоко информативный тест при этой форме рака. Позже были описаны другие маркерные онкоантигены. Предложено множество классификаций маркеров по происхождению, химической природе и т.д.

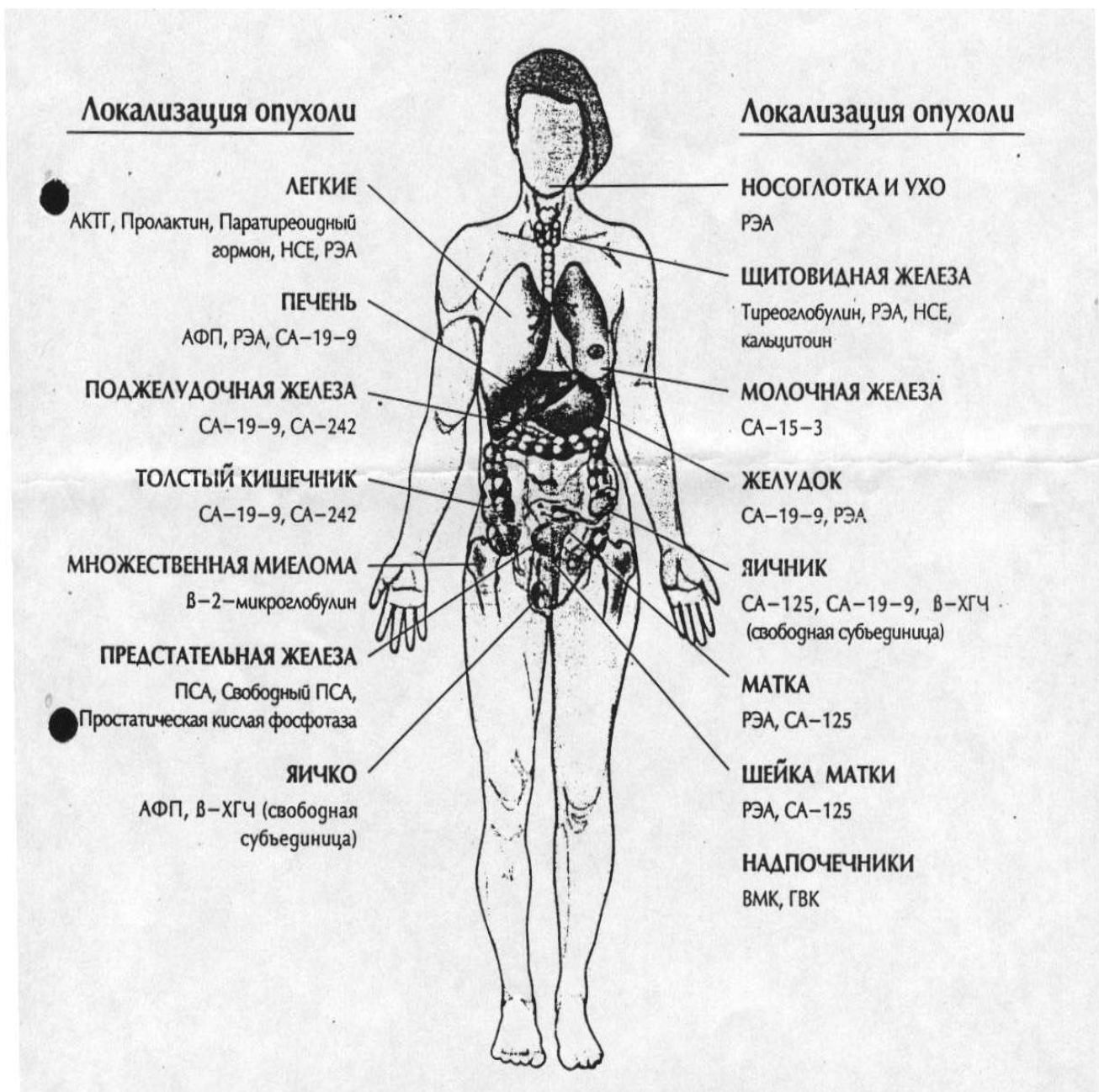


Рис. 12. Онкомаркеры

Основные группы маркеров (Унленбрук, Дати):

1. первичные опухолево – ассоциированные;
2. вторичные, продуцируемые опухолью (специфические и неспецифические);
3. вторичные, продуцируемые вследствие опухолевой болезни.

Современные биохимические и иммунологические методы позволяют выявлять новообразования, при которых число опухолевых клеток достигает $10^9 - 10^{10}$, а минимальный уровень секретируемого опухолью маркера не менее 1 фмоля в 1мл сыворотки. Общепринятым является выделение в

опухолевых клетках 4 групп опухолевых антигенов (индивидуальные опухолевые маркеры).

Группы опухолевых антигенов:

1. Вирусоспецифические антигены
2. Антигены, возникшие в результате взаимодействия химических канцерогенов с компонентами клетки
3. Гетероорганые антигены (антигены, которые в норме не обнаруживаются в данной ткани, например, почечные антигены в опухолях печени).
4. Эмбриональные антигены

Онкогенные вирусы человека

вирус Эпштейна-Бар (лимфома Беркита);

папилломовирус - карцинома шейки матки;

вирус гепатита В - гепатокарцинома.

Вирусная теория рака: раковая трансформация клетки возникает вследствие экспрессии ракового гена - онкогена в клетке хозяина.

Вирусоспецифические антигены

Синтез этих антигенов детерминирован вирусным геномом. Роль вирусов в этиологии рака была доказана еще в начале XX века.

1908г. - У. Элерман, О. Банг вызывали лейкемию у здоровых кур путем введения им фильтрата крови от больных лейкемией кур.

1933г. - Р. Шоуп доказал вирусную природу некоторых опухолей млекопитающих.

В настоящее время известно > 200 ДНК и РНК - содержащих вирусов, способных вызвать малигнизацию у животных. У человека онкогенные вирусы вызывают злокачественные трансформации нормальных клеток. Вирус Эпштейна-Бар - возбудитель лимфомы Беркита у человека; папилломовирус карцинома шейки матки, ВИЧ – лимфомы, саркому Капоши.

В геноме онкогенных вирусов обнаружен специфический ген- онкоген, являющийся индуктором и стимулятором злокачественной трансформации клетки.

КАНЦЕРОГЕННЫЕ ВИРУСЫ	
Вирусы	Ассоциированные новообразования
ВГВ (HBV) ВГС (HCV) ВТЛЧ (HTLV-I) ВПЧ (HPV) 16, 18 ВЭБ (EBV) I тип ВИЧ (HIV) I тип	Гепатоцеллюлярный рак Гепатоцеллюлярный рак Т-клеточный лейкоз взрослых Рак шейки матки Лимфома Беркитта Рак носоглотки Лимфогранулематоз Рак желудка Саркома Капоши Лимфомы
КАНЦЕРОГЕННЫЕ БАКТЕРИИ И ПАРАЗИТЫ	
Helicobacter pylori Schistosoma haematobium Opistorchis viverrini	Рак желудка Рак мочевого пузыря Холангиоцеллюлярный рак

Интеграция онкогена в геном клетки хозяина является предпосылкой злокачественной трансформации клеток.

Антигены опухолей, индуцированных химическими канцерогенами.

Химические канцерогены: бензпирен, нитраты и др. Отличительной особенностью антигенов опухолей, индуцированных химическими канцерогенами, является их низкая иммуногенность для организма опухоленосителя. Некоторые вещества сами не вызывают канцерогенного эффект, но этот эффект вызывают образующиеся в организме их производные. Например, нитраты не индукторы канцерогенеза, но в клетках они превращаются в нитриты, затем в нитрозамины, которые являются сильными канцерогенами. Низкая чужеродность антигенов опухолей человека, вызванных химическими канцерогенами обусловлена тем, что они состоят из гликолипидного гаптена, присоединенного к неизмененному белку хозяина. Такой белок не способен полноценно активировать Т-хелперы и включить В клетки в антителигенез.

Эмбриональные антигены (ЭА)

К ЭА относят соединения, выявляемые в органах и тканях в период внутриутробного развития, а также опухолях взрослых людей. В период внутриутробного развития они являются дифференцировочными и необходимы для дифференцировки органов и тканей. ЭА вырабатываются в опухолевых клетках вследствие реэкспрессии молчащих генов, вызванных раковой трансформацией. Наиболее изученными являются РЭА и альфа – фетопротеин. Уровень РЭА повышен в сыворотке крови больных раком толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и коррелирует с прогнозом заболевания. Повышение содержания РЭА обнаруживали у 13,6% курящих и только у 1,8 – некурящих.

Производственные процессы, канцерогенность которых для человека доказана (группа 1)

Вид производства	Вещество (фактор), которое, скорее всего, является канцерогенным	Злокачественная опухоль
Алюминиевая промышленность	ПАУ	Рак легкого, мочевого пузыря
Газификация угля	ПАУ	Рак легкого, кожи, мочевого пузыря, мошонки
Коксование угля	ПАУ	Рак легкого, почки
Литейная промышленность	ПАУ, кремневая пыль, пары металла	Рак легкого
Производство аурамина	Аурамин	Рак мочевого пузыря
Обувная промышленность	Бензин	Лейкоз, лимфома
Мебельная промышленность	Древесная пыль	Рак полости носа
Производство изопропилового спирта	Диизопропил сульфат, изопропиловые масла	Рак носовых пазух, легкого гортани
Производство фуксина	Фуксин, ортотолуидин	Рак мочевого пузыря
Резиновая промышленность	Ароматические амины, растворители	Рак легкого, мочевого пузыря, желудка, толстой кишки, простаты, кожи, гемобластоза
Добыча гематита (подземная)	Радон	Рак легкого

Альфа-фетопроtein, 1-й белок, появляющийся во внутриутробном развитии, вырабатывается в желточном мешке, фетальной печени. В норме обеспечивает иммуносупрессию во время беременности. У больных раком печени его уровень резко повышен. ХГТ вырабатывается в плаценте на ранних сроках беременности. Уровень ХГ резко > при трофобластических опухолях, особенно хориокарциноме (диагностический тест).

Гетерогенные антигены

Это антигены, обнаруживаемые в других нормальных тканях, например, почечные антигены в опухолях печени. В процессе малигнизации происходит изменение антигенных свойств тканей.

Типы изменения антигенных свойств тканей при малигнизации - “антигенная альтерация”.

Антигенное упрощение - утрата изоантигенов и снижение синтеза других антигенов. Опухоли могут утрачивать антигены, характерные для нормальной ткани. Например, утрата специфичных для щитовидной железы микросомальных антигенов при раке щитовидной железы. Утрата антигенов HLA. Недостаток в опухолевых клетках антигенов MHC I коррелирует со злокачественностью. Клетки, не содержащие антиген MHC I кл способны “ускользнуть” от цитотоксического действия Т-лимфоцитов.

Антигенная дивергенция - приобретение данной опухолевой тканью антигенов, которые свойственны другим тканям. В опухоли печени выявляется антиген, в норме характерный для почки, а в опухоли почки (аденокарциноме) – антигены, типичные для печени и легких. Гетероорганные антигены в опухолях не являются чужеродными для организма и поэтому не могут индуцировать противоопухолевый иммунитет.

Реверсия антигенов – появление антигенов, существовавших в данной ткани в эмбриональном периоде. Неэффективность противоопухолевого иммунитета объясняют естественной толерантностью к эмбриональным антигенам или их блокирующим действием.

Изменения поверхности опухолевых клеток:

1. Уменьшение экспрессии антигенов МНС I кл, утрата молекул CD80/86, распознаваемых корцептором CD28, в результате чего развивается анергия клетки.
2. Наличие гетероорганных антигенов.
3. Наличие эмбриональных антигенов.
4. Маскировка антигенов опухолей инертными веществами; сиаломуциновое покрытие антигенов опухоли.
5. Низкая концентрация поверхностных рецепторов и антигенов.

Все это делает опухоль малочужеродной и малоиммуногенной и приводит к тому, что опухолевые клетки вызывают слабую иммунную реакцию и становятся менее чувствительными к ЦТЛ. Рост и развитие опухоли обусловлены рядом причин и прежде всего состоянием механизмов противоопухолевой защиты (противоопухолевым иммунитетом).

Факторы, участвующие в развитии опухоли:

- Антибластомные
- Иммунорезистентности опухоли
- Пробластомные, усиливающие рост опухоли
- Пробластомные, подавляющие иммунитет

Антибластомные иммунные факторы:

Клеточные: ЦТЛ, ЕК и К-клетки, активированные макрофаги,

Гуморальные: антиген-специфические антитела, ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, ИФН, факторы иммунорезистентности опухоли.

Факторы иммунорезистентности опухоли:

- Слабая иммуногенность опухолевых антигенов
- Постоянная модификация антигенов
- Селекция иммунологически устойчивых клеток
- Потеря экспрессии антигенов HLA I класса
- Выделение растворимых опухолевых антигенов

- Экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к различным ростовым факторам
- Приобретение резистентности к апоптозу: потеря рецептора к ФНО, появление на мембране FasL.
- Продукция опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО

Пробластомные факторы, подавляющие иммунитет:

- Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофаги
- Блокирующие антитела
- ЦИК
- ПГЕ2
- ИЛ-10
- ТФРβ, подавляющий продукцию цитокинов (ИЛ – 12), созревание Т-киллеров, экспрессию рецепторов к цитокинам
- Иммуносупрессивная терапия

Пробластомные факторы, усиливающие рост опухоли:

- Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами
- ИЛ-2
- ИЛ-6
- ИФНγ
- Фактор роста сосудистого эндотелия
- ИДС: а) нарушение созревания ЦТЛ; б) нарушение функции АПК

Лечение (общие принципы)

1. радикальная хирургическая операция
2. химиотерапия и (или) облучение
3. иммунотерапия рака

Подходы к иммунотерапии.

- Уменьшение размеров опухоли (хирургическая операция, облучение, химиотерапия)

- Стимуляция антигеннеспецифических эффекторных механизмов (вакцина БЦЖ)
- Применение препаратов цитокинов: ФНО, ИЛ-2, КСФ, ИНФ
- Применение иммуноцитов: лимфокинактивированных киллеров (ЛАК); введение ЛАК + ИЛ-2. Хороший эффект при раке почки, прямой кишки, некоторых меланомах.
- Активная иммунизация путем применения аутогенных опухолевых вакцин и гибридных вакцин, состоящих из опухолеассоциированных антигенов, слитых с цитокинами.
- Пассивная иммунизация (МКА, конъюгированные с токсическими (рицин) и противоопухолевыми препаратами, усиливают разрушение опухоли.
 - Генотерапия опухолей – лежит в основе создания противораковых вакцин на основе введения в опухолевую клетку генов: цитокинов и их рецепторов; опухолеассоциированных антигенов; вирусов и т.д.

Клинические испытания противоопухолевых вакцин особенно активно проводятся в США по программам Национального института рака (40% Эффективность у больных меланомой при использовании вакцины, включающей вирусный вектор+ меланомный антиген+ИЛ-12).

Перспективное направление иммунотерапии рака IV стадии

Вакцину можно использовать и для иммунотерапии рака IV стадии. В этом случае самым перспективным направлением является экстракорпоральная (вне организма) активация вакциной иммунокомпетентных клеток крови и использование продуктов этой активации для лечения. В результате активации лейкоцитов можно получать собственные цитокины ранней фазы иммунного ответа конкретного пациента, и возвращать их обратно в оптимальных, физиологически сбалансированных соотношениях. Благодаря тому, что эти цитокины собственные, против них не образуются антитела, в отличие от введения рекомбинантных цитокинов, и поэтому активность собственных цитокинов сохраняется постоянно высокой, повышая эффективность проводимой иммунотерапии. Используя вакцину для экстракорпоральной

активации лимфоцитов можно провести селекцию клонов лимфоцитов, активных против конкретной опухоли пациента. Затем, размножив эти высоко активные лимфоциты, вернуть их обратно пациенту, значительно повысив противоопухолевый иммунный ответ. Эти два метода можно использовать как самостоятельно, так и вместе. Они могут проводиться только в клиниках оснащённых специальным оборудованием для сепарации клеток крови и работы с культурой клеток.

Механизмы противоопухолевой защиты:

- Специфическая противоопухолевая защита ЦТЛ-эфф., антитела; тимуснезависимая - ЕК, АЗКЦ (КК), мф). Мф фагоцитируют опухолевые клетки, оказывают также на них цитотоксическое действие.
- Антигеннеспецифические (система естественной клеточной цитотоксичности - НК, К, АЗКЦ, МФ и др.).

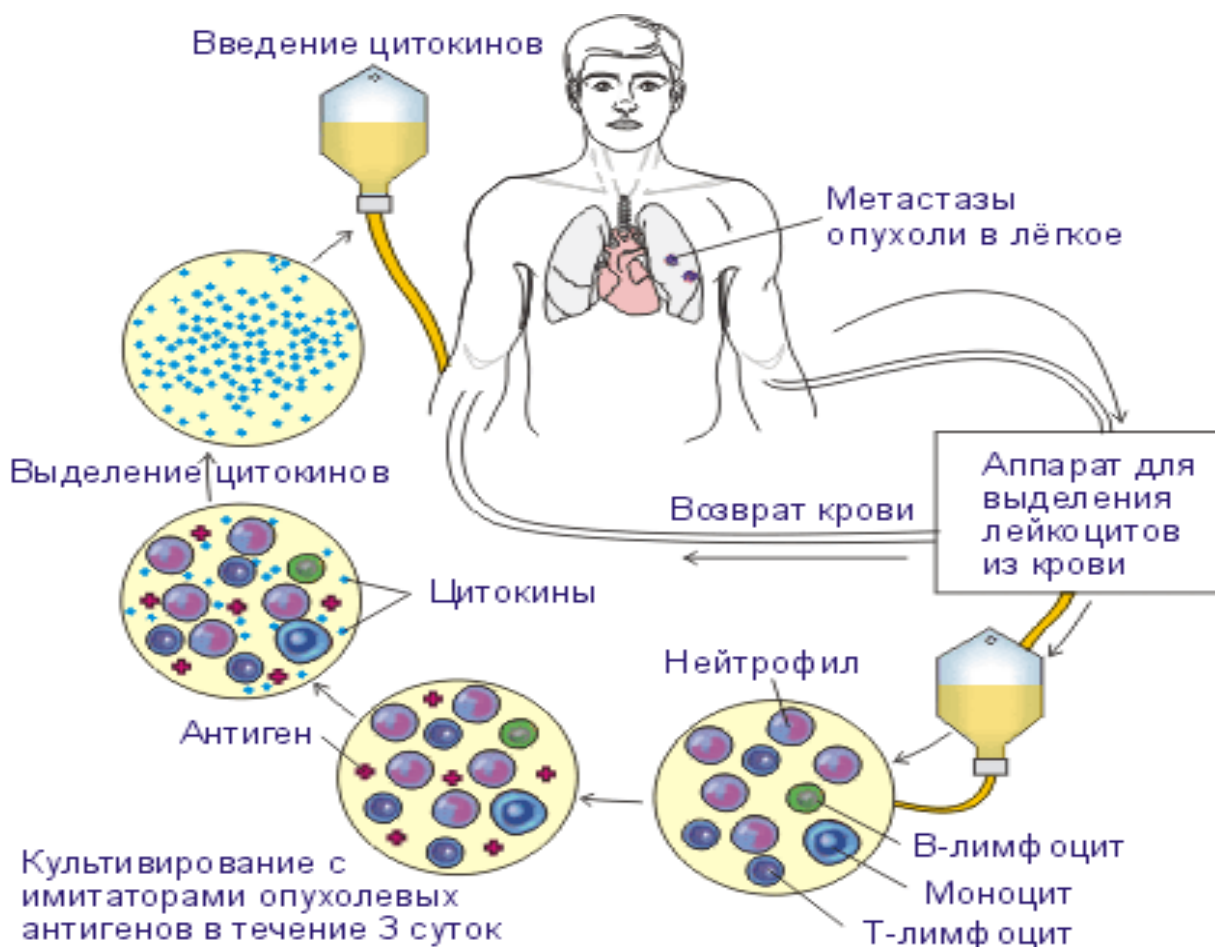


Рис. 13. Получение цитокинов ранней фазы иммунного ответа

Несостоятельность иммунитета и причины роста опухоли.

Иммуноусиление – противоопухолевые антитела могут оказывать не только блокирующее (ингибирующее) действие на опухоль, но и усиливать их рост.

Блокирующие антитела - IgM и IgG. Главная роль в защите опухолевых клеток от уничтожающего действия лимфоцитов принадлежит IgG2, которые обладают большим аффинитетом к опухолевым антигенам.

Маскирование опухолевых антигенов на поверхности клеток инертными веществами типа мукополисахаридов.

Иммунологическая толерантность (иммунный паралич) приобретенная – при опухолях, вызванных онкорнавирусами. Эти вирусы передаются вертикальным путем от матери – плоду и, начиная с этого момента, постоянно присутствуют в геноме клеток, что способствует развитию толерантности.

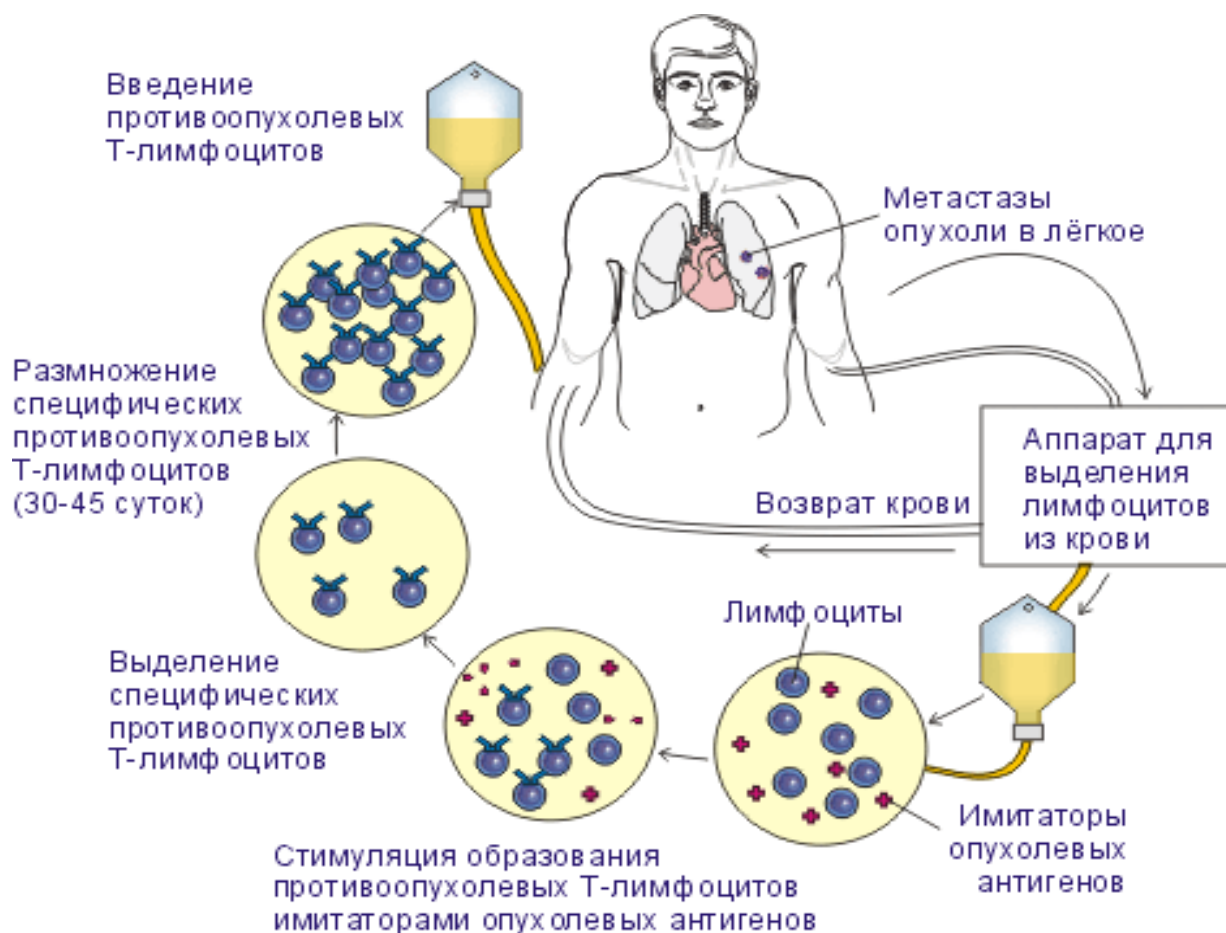


Рис. 14. Получение противоопухолевых Т-лимфоцитов

Иммуноселекция. В соответствии с этой гипотезой рост опухоли постоянно опережает интенсивность развития популяции реагирующих на него клеток. При этом иммунный ответ элиминирует клетки, несущие наибольшую концентрацию или наиболее сильные антигены и селекционирует раковые клетки со слабо выраженными антигенами, на которые развивается слабый иммунный ответ или не развивается совсем.

Иммуносупрессия (местная и общая)

- а)** возникновение и активация иммунорегуляторных клеток (которое создается только в лимфоидных органах опухоленосителей, но не в тканях крови);
- б)** иммунодепрессивные факторы, продуцируемые опухолью, блокирующие активность НК, Т-лф и мф (нуклеиновый фактор подавляет Т-зависимую клеточную цитотоксичность; цитокины, ингибирующие иммунный ответ, - ТФР, ИЛ-10, простагландин E2).
- в)** иммуносупрессия, вызываемая цитостатической терапией.

Лекция 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Иммуногематология - раздел иммунологии, изучающий антигены форменных элементов и жидкой части крови, антител к ним, а также заболевания, обусловленные иммунными реакциями, в основе которых лежит соединение антител с антигенами. В 1875г. Landois - при смешивании в пробирке эритроцитов и сыворотки двух разных животных происходит агглютинация эритроцитов. Было сделано предположение, что этот процесс обусловлен антителами в сыворотке против эритроцитов. В 1900г. Ландштейнер показал, что эритроциты могут агглютинироваться сывороткой от других людей. Была открыта система эритроцитарных антигенов (AB0) и 4 группы крови.

В настоящее время описано около 250 антигенов крови, 25 генетически независимых систем (каждая включает один или несколько генов). По

химической природе антигены групп крови – полисахариды (АВО, Н, Р и др.) или белки (резус и др.).

Антигены групп крови

1. Трансмембранные транспортеры (аг системы колтон – это аквапорин, т.е. транспортер воды; кидд – переносчик мочевины)
2. Рецепторы для экзогенных лигандов и микроорганизмов (внутри эритроцитов проникают малярийные паразиты и парвовирус v19)
3. Рецепторы и молекулы клеточной адгезии
4. Ферменты (аг системы келл и др.)
5. Структурные белки (аг систем mns, гербих – гликофорины, содержащие большое количество сиаловых кислот, обеспечивающих отрицательный заряд эритроцитов)

Антигены эритроцитов:

1. гетерофильные антигены, встречающиеся у многих видов животных и бактерий;

2. неспецифические, или видовые антигены, не встречающиеся у других видов животных; но содержащиеся в эритроцитах всех людей;

3. специфические, или групповые антигены – изоантигены, содержащиеся на эритроцитах одних индивидуумов и отсутствующие у других. В трансфузиологии наибольшее значение имеют системы АВО и Rh.

Кровь каждого человека принадлежит к какой-либо одной из 4 групп системы АВО в зависимости от наличия на эритроцитах антигенов А и В и соответствующих им естественных антител-агглютининов анти-А и анти-В к отсутствующему антигену.

Различают: 0 (I); 0А, АА (II); 0В, ВВ (III); АВ (IV)

Существует несколько видов антигенов А - А1, А2, А3, А4 и антигена В: В1, Вх, В3 и др. При этом интенсивность реакций с соответствующими анти-А или анти-В антителами прогрессивно снижается от каждого предыдущего к последующему. Так антиген А2 реагирует слабее, чем А1 и т.д. Среди лиц с группой крови А(II) частота выявления аг А1 составляет 80% наблюдений, для

A2 – 15%, остальные варианты встречаются значительно реже. При этом примерно 1-8% лиц с группой крови A2(II) и 25-35% людей с группой A2B(IV) содержат в крови (избыточные) антитела A1, которые могут иметь естественное или иммунное происхождение. Иммунные антитела к антигенам эритроцитов могут образовываться при гемотрансфузиях. Это создает трудности при идентификации групп крови, выявляется в пробе на индивидуальную совместимость и требует подтверждения специальными моноклональными реагентами.

Людам, имеющим антитела против антигенов А и В нельзя переливать кровь лиц с соответствующими антигенами. Так, реципиентам с I группой крови нельзя переливать кровь людей других групп, кроме О (I). Групповые антигены отличаются высокой стабильностью. Они обнаруживаются в египетских мумиях, изготовленных до нашей эры.

Не менее важна в трансфузиологии система антигенов резус-фактора. Система резус Rh антиген был открыт Ландштейнером и Винером в 1940г. Главное отличие системы резус от системы АВО заключается в том, что кровь человека содержит только агглютиногены при полном отсутствии антител, подобных альфа- и бета-агглютинином системы АВО. Различают 5 основных аг этой системы: D(RhO), C(rh'), c(hr'), E(rh), e(hr). Эти антигены, находясь на эритроцитах в различных сочетаниях образуют 27 групп системы резус.

Антиген Rho(D) - основной в системе резус, он содержится в эритроцитах 85% людей, у остальных 15% он отсутствует. Это характерно для европейцев. У монголоидной расы он содержится у 95%. В норме Rh-антител в сыворотке нет, они возникают во время беременности или в результате переливания крови резус-положительной крови резус-отрицательному пациенту. Последствиями сенсибилизации по резус-фактору у беременной женщины является рождение детей с гемолитической болезнью или внутриутробная гибель плода. Если же пациенту, в крови которого содержатся такие антитела, переливается резус-положительная кровь возникает резус-конфликт с гемолизом переливаемых эритроцитов. Поэтому Rh (отр) пациентам

можно переливать только Rh (отр) кровь. Кроме того, D-антиген имеет слабые варианты, которые объединяются в группу D(weak) или D(u). Частота этих вариантов не превышает 1%. Доноры, имеющие эти антигены, должны рассматриваться как резус-положительные, поскольку переливание их крови резус-отрицательным пациентам может вести к сенсibilизации, а у сенсibilизированных вызывать тяжелые трансфузионные реакции. Но, реципиенты, у которых имеется антиген D(u) должны рассматриваться, как резус-отрицательные, и им можно переливать только резус-отрицательную кровь, т.к. нормальный D антиген может приводить к сенсibilизации пациента с развитием конфликта как у резус-отрицательных лиц.

Эритроцитарные антигены резус-системы Келл, Кидд, Даффи и др. сравнительно редко ведут к сенсibilизации и приобретают практическую значимость при многократных гемотрансфузиях и повторных беременностях

Между организмом Rh-отрицательной матери, не содержащей D антигены и резус-положительного плода, содержащего этот антиген, приводящие к гемолитической болезни плода.

Если у Rh (отр.) женщины плод наследовал Rh (+) отца, его антигены могут поступать через плаценту в организм матери, где индуцируют синтез Rh-антител, которые проникают через плаценту плода и вызывают разрушение его эритроцитов - гемолитическая анемия плода.

При беременности Rh-антигены проникают в организм матери лишь в небольшом количестве и высоких титров специф. антител не образуют, поэтому при первой беременности у Rh(отр) матери конфликта не бывает. Исключение: инфекция, повышение проницаемости плаценты.

Т.к. Rh-антигены проникают в организм матери в основном при родах, то каждой последующей беременности количество антител нарастает - резус-конфликт.

Для предотвращения резус конфликта Rh(отр) женщинам перед родами вводят сыворотку, блокирующую Rh-антигены и отменяющих продукцию анти-резусных антител.

Rh- конфликт может возникнуть и при переливании крови, если Rh(отр) пациенту перелить Rh(+) кровь - синтез а/рез. антител и при повторных переливаниях - резус-конфликт.

Антигены лейкоцитов

На лейкоцитах (лимфоцитах) крови выявлена система лейкоцитарных антигенов, которая получила название HLA (Human leucocyte antigens), которая контролируется генами (ГКГ).

Антигены тромбоцитов

Имеют сложное строение. На тромбоцитах обнаружены антигены системы ABO, антигены HLA (но в 10 раз меньше, чем на лейкоцитах), Rh-анти-гены. Кроме этого они имеют тканеспецифические антигены тромбоцитов, которые еще недостаточно изучены.

Антигены плазмы

Антигены белковых молекул (система Gm и др.), антигены эритроцитов, лимфоцитов

Трансфузионная терапия является сейчас одним из самых распространенных методов лечения различных заболеваний.

Данный вид терапии преследует цель не только восполнить кровопотерю, но и обеспечить стабилизацию гемодинамики, сохранить белковый и электролитный состав плазмы, уменьшить концентрацию токсических веществ эндо- и экзогенного происхождения, удовлетворить потребность организма в пластических и энергетических средствах.

В настоящее время в зависимости от цели целесообразно использование соответствующих компонентов крови.

Проблема гемокомпонентной терапии складывается из 4 основных разделов:

- определение показаний к ее назначению;
- получение необходимых фракций крови;

- обеспечение максимально длительного срока морфологической и функциональной полноценности трансплантированных клеток в организме реципиента;

- предупреждение алло сенсibilизации и посттрансфузионных осложнений.

Основные показания к применению гемокомпонентов крови

- 1) анемические состояния (острая и хроническая кровопотеря);
- 2) гемолитические анемии, апластическая и гипопластическая анемия;
- 3) аплазия гемопоэза, вследствие применения цитостатиков, облучения;
- 4) лейкозы;
- 5) ИДС;
- 6) ожоговая болезнь.

Каждая гемотрансфузия связана с введением в организм реципиента широкого спектра аллоантигенных субстанций, которые присутствуют на эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах, плазме донорской крови. Они различаются не только по иммунологической активности и специфичности, но и по характеру вызываемых ими клинических эффектов.

Около 2% всех трансфузий сопровождаются посттрансфузионными реакциями и осложнениями. Из них только 0,03% являются неиммунными, остальные осложнения наступают в результате иммунологического конфликта. Эти осложнения хорошо изучены и поэтому возможно их предотвращение.

Посттрансфузионные реакции делят на 2 группы:

- 1) неспецифические (они связаны с бактериальным загрязнением инфузионной среды, изменением физико-химических показателей инфузионной среды или с нарушением техники инфузии);
- 2) специфические - обусловленные иммунными особенностями крови.

При несовместимости по каким-то антигенам эти реакции могут быть обусловлены действием элементов крови реципиента на клетки и белки плазмы донора, и наоборот - донорская кровь может оказывать эффект на клеточные и плазменные структуры реципиента (по типу РТПХ).

Для предотвращения посттрансфузионных реакций и при переливании крови и ее компонентов необходимо проведение следующих мероприятий (иммунологический мониторинг при переливании крови):

1. Исследование антигенного состава форменных элементов крови донора и реципиента: - эритроцитов - лейкоцитов - тромбоцитов.
2. Определение индекса сенсibilизации к эритроцитам, лейкоцитам и тромбоцитам.
3. Определение специфической направленности антител: - антиэритроцитарных - антилейкоцитарных - антитромбоцитарных
4. Выбор наиболее совместимой пары донор-реципиент по эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам.
5. Проведение пробы на совместимость между сывороткой реципиента и : - эритроцитами донора (метод Кумбса) - лимфоцитами донора (лимфоцитотоксический тест) - тромбоцитами донора (РСК).
6. Контроль гематологических и иммунологических показателей после гемотрансфузии: - гемограмма; - иммунограмма.

Иммунные эффекты при переливании различных гемокомпонентов крови.

Связанные с трансфузией эритроцитов и антиэритроцитарных антител (в основе реакция антиген-антитело) Лизис эритроцитов может происходить либо интраваскулярно, либо экстраваскулярно. Различают следующие гемолитические реакции:

- а) прямая (лизис донорских клеток антителами реципиента);
- б) обратная (лизис клеток реципиента перелитыми антителами донора).

Различают по клиническим проявлениям:

- немедленную гемолитическую посттрансфузионную реакцию, которая протекает интраваскулярно, тяжело, иногда фатально (переливание несовместимой крови);
- отсроченную (через несколько дней после трансфузии) причиной ее является слабая сенсibilизация реципиента, при которой имеется столь

низкая концентрация антител, что они предварительно не обновляются и не могут вызвать гемолиз.

Однако, свежеперелитые эритроциты стимулируют образование антител и доводят их уровень до концентрации, при которой они могут разрушать ранее инфузировавшие эритроциты. Гемолиз возникает в первую или вторую неделю после гемотрансфузии (<Hb, >билирубина - желтуха).

Клиническая картина при несовместимости по ABO антигенам:

Как правило в момент инфузии, или вскоре после ее завершения (беспокойство, возбуждение, одышка, затрудненное дыхание, <АД, цианоз, боли в мышцах, пояснице, головная боль, рвота, сердечно-сосудистая недостаточность).

Больных выводят из шока, но затем может наступить вторая волна (желтуха, нарушение функции почек).

Иммунные проявления при трансфузии лейкоцитов.

При несовместимости по лейкоцит. антигенам возникают тяжелые осложнения: озноб, цианоз, одышка, <АД, сильная головная боль, боль за грудиной, в костях, животе.

При переливании несовместимость по Rh.

Симптомы проявляются через 1-2 часа, затем период мнимого благополучия, а затем - желтуха, гемолиз, анурия.

Иммунные нарушения при трансфузии тромбоцитов. Показанием является тромбоцитопения. Развивается в результате несовместимости пост-трансфузионная пурпура, протекает тяжело. (лечение: плазмаферез для удаления комплексов антиген-антитело).

Иммунные нарушения при переливании плазмы.

Антигены сывороточных белков обладают высокой иммунной активностью, поэтому при переливании плазмы реакции развиваются часто. Посттрансфузионные реакции на плазменные белки обычно обусловлены антилипидпротеидными или антииммуноглобулиновыми антителами. Наблюдаются реакции анафилактического типа.

Особенности иммунных взаимоотношений донора и реципиента. - иммунологическая чувствительность реципиента зависит от возраста (после 50 лет сепсис ниже, чем до 50 лет); - у мужчин риск развития септич. и лейкоцит. антигенам ниже, чем у женщин; - лица с группой крови А(II) чаще вырабатывают анти-Д-антитела, чем лица с группой О(I); - носители антигена HLA-B8 чаще встречаются в группе лиц с высокой иммунной реактивностью; - вид патологии значительно влияет на иммунную реактивность больного. Например, чувствительные к алло сенсibilизации больные с болезнью Верльгофа, язвенной болезнью желудка, гемоглинопатиями, острым миелолейкозом.

Ошибки при определении групповой принадлежности

1. Технические (неправильное соотношение сывороток и эритроцитов, неправильное расположение сывороток на планшете, несоблюдение времени проведения реакции, t окружающего воздуха выше 25°C и др.)
2. Ошибки, связанные с применением неполноценных стандартных сывороток и стандартных эритроцитов
3. Ошибки, зависящие от биологических особенностей исследуемой крови (поздняя и слабая агглютинация, связанная со слабыми аг эритроцитов; неспецифическая или смешанная агглютинация)

Таблица

Геномные локусы, структура и функции эритроцитарных антигенов

Хромосомный локус	Система	Гены	Продукт	Функция
1p36.1-p34-3	Резус (Rh)	RHD,RHCcEe	Полипептид	Неизвестна (транспорт NH ₄)
1 p35-p32 1q22-q23	Сциана (Sc) Даффи (Fy)	SC FY	Гликопротеин Гликопротеин-рецептор цитокинов	Неизвестна Неизвестна (удаление ненужных цитокинов?)
1 q32	Кромер(DAF)	CROM	Полипептид	Негативная регуляция активации комплемента
1 q32	Кнопс(CRI)	KN	Гликопротеин	Связывание компонентов C3b/C4b
2 q14-q21 4 q28.2-q31.1 6 p21.3	Гербих MNS Чидо Роджерс	GE MNS CH/RG	Гликофорины С и D Гликофорины А и В КомпонентС4а комплем	Структурная? -«-
7 p14	Колтон(AQPI)	CO	Каналообразующий полипептид	Адсорбирован из плазмы
7 q22 7 q33 9 q34.2 11 p13	Картрайт Келл ABO Индиан (CD44)	YT KEL ABO IN	Ацетилхолинэстераза Металлопротеиназа Гликозилтрасфераза Рецептор гиалуроновой кислоты	Транспорт воды Неизвестна Структурная?
12 p13.2-p12.1 17 q21-q22 18 q11-q12 19 p13.3 19 p13.3	Домброк Диего(band 3) Кидд Левис Ландштейнер-Винер	DO DI JK LE (FUT3) LW	Гликопротеин Фукозилтрансфераза* Гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов	Прикрепление к межклеточному матриксу Неизвестна Транспорт анионов
19 p13.2 19 q13.2 19 q13.3 22 q11.2 X p21.1 X p22.3	Ок Лютеран Nh P Kx Xg	OK LU H (FUT1) PI XK XG	То же Фукозилтрансфераза* Галактозилтрансфераза* Гликопротеин -«-	Транспорт мочевины Неизвестна Структурная? Транспорт нейропептидов? Неизвестна

Примечание. Звездочкой отмечены системы полисахаридов антигенов, в которых продуктом экспрессии гена является не эритроцитарный антиген, а синтезирующий его фермент.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению Цоликлонов Анти-А, Анти-В и Анти-АВ диагностических жидких для определения групп крови человека системы АВО (антитела моноклональные Анти-А, Анти-В, Анти-АВ)

ТУ 9398-205-27575295-94

1. Назначение

Цоликлоны Анти-А, Анти-В и Анти-АВ предназначены для определения групп крови человека системы АВО в прямых реакциях гемагглютинации и применяются взамен или параллельно с поликлональными иммунными сыворотками.

2. Характеристика и основные свойства Цоликлонов Анти-А, Анти-В и Анти-АВ

Моноклональные Анти-А и Анти-В антитела продуцируются двумя мышинными гибридами и принадлежат к иммуноглобулинам класса М. Цоликлоны изготавливаются из асцитной жидкости мышей-носителей анти-А и анти-В гибридом. Цоликлон Анти-АВ представляет собой смесь моноклональных анти-А и анти-В антител. Технология изготовления реагента исключает возможность его контаминации патогенными для человека вирусами.

3. Техника определения групп крови человека системы АВО с помощью Цоликлонов

Определение производится в нативной крови, взятой в консервант; в крови, взятой без консерванта; в крови, взятой из пальца. Используется метод прямой гемагглютинации на плоскости: на пластине или планшете. Определение группы крови производится в помещении с хорошим освещением при температуре 15-25°C.

3.1. Нанесите на планшет или пластину индивидуальными пипетками Цоликлоны Анти-А, Анти-В и Анти-АВ по одной большой капле (0,1 мл) под соответствующими надписями.

3.2. Рядом с каплями антител нанесите по одной маленькой капле исследуемой крови (0,01-0,03 мл).

3.3. Смешайте кровь с реагентом.

3.4. Наблюдайте за ходом реакции с Цоликлонами визуально при легком покачивании пластины или планшета в течение 3 минут. Агглютинация эритроцитов с Цоликлонами обычно наступает в первые 3-5 сек, но наблюдение следует вести 3 мин ввиду более позднего появления агглютинации с эритроцитами,

содержащими слабые разновидности антигенов А или В.

3.5. Результат реакции в каждой капле может быть положительным или отрицательным. Положительный результат выражается в агглютинации (склеивании) эритроцитов. Агглютинаты видны невооруженным глазом в виде мелких красных агрегатов, быстро сливающихся в крупные хлопья. При отрицательной реакции капля остается равномерно окрашенной в красный цвет, агглютинаты в ней не обнаруживаются.

3.6. Интерпретация результатов реакции агглютинации исследуемой крови с Цоликлонами представлены в таблице.

Результат реакции* с Цоликлоном:			Исследуемая кровь принадлежит к группе**
Анти-А	Анти-В	Анти-АВ	
-	-	-	0(I)
+	-	+	A(II)
-	+	+	B(III)
+	+	+	AB(IV)

* Знаком плюс (+) обозначено наличие агглютинации, знаком минус (-) - отсутствие агглютинации.

** Окончательно АВО принадлежность устанавливается по результатам перекрестного определения: антигенов А и В на эритроцитах и изогемагглютининов в сыворотке.

4. Контроль специфичности реакции агглютинации

В составе Цоликлонов нет высокомолекулярных добавок, способных вызвать неспецифическую полиагглютинацию эритроцитов, поэтому не требуется проведения контроля с растворителем. При положительном результате реакции агглютинации со всеми тремя Цоликлонами необходимо исключить спонтанную неспецифическую агглютинацию исследуемых эритроцитов. Для этого смешайте на плоскости 1 каплю исследуемой крови (эритроцитов) с каплей физиологического раствора. Кровь можно отнести к группе АВ(IV) только при отсутствии агглютинации эритроцитов в физиологическом растворе.

5. Форма выпуска

Цоликлоны выпускаются в жидкой форме во флаконах объемом 10 мл. Цоликлон Анти-А - красного цвета, Анти-В - синего и Анти-АВ - бесцветный. В качестве консерванта применяется азид натрия в конечной концентрации 0,1%.

6. Хранение Срок хранения - 2 года при температуре 2-8°C. Вскрытый флакон можно хранить при температуре 2-8°C в течение месяца в закрытом виде.

Лекция 6. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА

Одной из важнейших задач, непосредственно затрагивающих интересы врачей различных специальностей, является оценка иммунной системы человека. При этом оценка иммунной системы человека представляется одной из наиболее трудных проблем клинико-лабораторной службы и до настоящего времени еще во многом не оптимизирована.

Для объективной оценки состояния иммунной системы человека введено понятие – иммунный статус.

Иммунный статус - это совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы человека в данный момент времени.

Оценка иммунного статуса используется для:

- Диагностики иммунодефицитов (первичных и вторичных)
- Выявления аллергических и аутоиммунных заболеваний
- Выявления онкологических заболеваний
- Диагностики инфекционных заболеваний
- Подбора совместимой пары донор-реципиент и мониторинга посттрансплантационных реакций
- Установления причин конфликтов “мать-плод” и нарушений репродукции
- Оценки эффективности иммунотерапии
- Скрининга различных групп населения или рабочих на предприятиях с целью выявления иммунопатологии

ВАРИАНТЫ ИММУННОГО СТАТУСА.

- Иммунный статус здорового человека
- Иммунный статус при патологии
 - **антигенспецифический**
 - ✓ аллергический
 - ✓ аутоиммунный
 - ✓ онкологический

- ✓ посттрансплантационный
- ✓ репродуктивный (статус беременной женщины)
- ✓ инфекционный

- антигеннеспецифический

- ✓ иммунодефицитный (первичный и вторичный)
- ✓ лимфопролиферативный

В конце 80-х годов по инициативе академика Р.В. Петрова была создана «Программа иммуноэкологического обследования населения России», перед началом реализации которой были проведены крупномасштабные исследования по разработке региональных иммунологических нормативов, которые отражают особенности иммунного статуса здоровых людей определенного региона. Наиболее достоверную информацию об иммунном статусе обследуемых можно получить в результате проведения **иммунологического мониторинга** - динамического слежения за состоянием иммунной системы определенного контингента населения в определенный интервал времени (1-5 лет).

Варианты иммунного статуса для практически здорового населения

1. Нормоиммунограмма (РФ)
2. Иммунный статус с супрессией Т-клеточного иммунитета (жители крайнего Севера, Краснодарского края)
3. Иммунный статус с супрессией В-клеток (Новокузнецк, Семипалатинск)
4. Супрессивный тип иммунного статуса со значениями всех параметров ниже средних норм (Семипалатинская область)
5. Иммунный статус с супрессией гуморального звена иммунитета (гг. Москва, Санкт-Петербург)
6. Равномерно активированный тип иммунного статуса с некоторой активацией клеточного и гуморального звена (г. Одесса)
7. Активированный профиль гуморального звена иммунного статуса при нормальных или несколько сниженных показателях клеточного иммунитета (Н. Новгород)

8. Смешанный тип иммунного статуса с супрессией клеточного и активацией некоторых показателей гуморального звена иммунитета (г. Армавир)

ЭТАПЫ ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА

- ✓ Анализ анамнеза
- ✓ Клиническое обследование
- ✓ Лабораторное иммунологическое обследование иммунограмма)

Анализ анамнеза:

- Выяснение наследственной предрасположенности к иммунопатологии (хронические, генерализованные инфекции; аутоиммунные и аллергические заболевания; повышенная частота злокачественных новообразований, соматические пороки развития).
- Перенесенные инфекции, гнойно-воспалительные процессы (частота, преимущественная локализация).
- Неблагоприятные факторы внешней среды, работы и проживания (постоянный контакт с химическими веществами, лекарствами, биопрепаратами; воздействие радиации, магнитного поля, высоких или низких температур, постоянных стрессовых ситуаций).
- Перенесенные интоксикации, хирургические вмешательства, травмы, нарушения питания.
- Длительная терапия: цитостатиками, лучевая и гормональная, антибиотиками.
- Принадлежность к группам риска (наркомания, половые перверсии, хронический алкоголизм, курение).
- Эпизоды аллергических реакций (сезонность, возраст, алергизирующий фактор).
- Реакция на переливание крови и ее продуктов.
- Патология беременности (бесплодие, выкидыши).

Клиническое обследование:

- Физикальное обследование органов и тканей иммунной системы: лимфатических узлов, селезенки, миндалин (лимфаденопатия, спленомегалия, локальная или генерализованная гипер- или аплазия лимфоузлов, миндалин).
- Хронизация соматического заболевания, лихорадка неясной этиологии, необъяснимая потеря веса, длительная диарея.
- Кожные покровы (тургор, гнойничковые высыпания, экзема, дерматит, новообразования).
- Слизистые оболочки и пазухи (кандидоз, изъязвления, сухость, воспаление, гингивит, гайморит).
- Бронхолегочная система (воспалительные, обструктивные процессы, бронхоэктазы, фиброз).
- Пищеварительная и выделительная системы (воспалительные процессы, дискинезия, гепатомегалия, патология желчевыводящих, мочеполовых путей).
- Нейроэндокринная система (воспалительные процессы центральной и периферической нервной систем, эндокринопатии, пороки развития).
- Опорно-двигательный аппарат (воспалительные процессы суставов и костей, деструкции, нарушение двигательной функции).
- Сердечно-сосудистая система (кровоточивость, воспалительные процессы, атеросклероз, тромбоз).
- Злокачественные новообразования.
- Типические клинические проявления известных иммунопатологических синдромов.

В настоящее время известно большое количество методов оценки отдельных звеньев иммунной системы, что позволяет врачу выбрать наиболее адекватные из них для конкретных диагностических и прогностических целей. В этом отношении наиболее оптимальной является двухэтапная система оценки.

ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА

I уровень (ориентировочные):

- ◆ Определение относительного и абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови
- ◆ Определение числа Т-лимфоцитов CD3)
- ◆ Определение числа В-лимфоцитов CD19)
- ◆ Определение концентрации сывороточных IgM, IgA, IgG (реакция радиальной иммунодиффузии по Манчини)
- ◆ Определение фагоцитарной активности лейкоцитов.

II уровень (аналитические):

- ◆ Определение субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов: CD4+, CD8+ (ИФА, РИФ, проточная цитофлюорометрия)
- ◆ Оценка пролиферативной активности Т- и В- лимфоцитов на митогены, аг, аллогенные клетки (РБТЛ, СКЛ)
- ◆ Оценка активности киллерных лимфоцитов (NK-лимфоциты -CD16)
- ◆ Оценка этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов
- ◆ Выявление ЦИК;
- ◆ Определение компонентов комплемента
- ◆ Проведение аллергологического обследования: кожные пробы, определение уровня общего и специфического IgE (ИФА)
- ◆ Выявление аутоат, ат к опухолевым аг
- ◆ Определение медиаторов иммунной системы, в т.ч. Цитокинов
- ◆ Анализ генов, ответственных за экспрессию иммунологически значимых молекул

ПРАВИЛА ИНТЕРПРИТАЦИИ ИММУНОГРАММЫ

- оценка показателей в комплексе
- оценка показателей в динамике
- с учетом проводимой терапии
- с учетом клиники

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1. Болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы – иммунодефициты: первичные, вторичные, транзиторные.
2. Болезни, обусловленные избыточным реагированием иммунной системы: аутоиммунные, аллергические.
3. Инфекции иммунной системы с непосредственной локализацией вируса в лимфоцитах: ВИЧ-инфекция, инфекционный мононуклеоз.
4. Опухоли иммунной системы: лимфогранулематоз, лимфомы, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома.
5. Болезни иммунных комплексов.

Лекция 7. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.

Наука о первичных иммунодефицитах (ПИД) – один из быстро развивающихся разделов иммунологии. В настоящее время описано более 80 различных форм ПИД, для 20 из них идентифицированы генные дефекты (делеции генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов, рецепторы Т-лимфоцитов, мутации генов, кодирующих синтез ИЛ, ферментов и компонентов комплемента, мутации, ведущие к потере МНС-антигенов и др., например, тяжелый комбинированный иммунодефицит, связанный с X-хромосомой обусловлен дефектом гена, кодирующего рецептор к ИЛ-2), описаны новые механизмы развития ПИД. Фактором, ограничивающим изучение ПИД, является относительная их редкость в популяции (от 1:1000 до 4:1000000), а также дороговизна современных научных исследований. В настоящее время создано Европейское общество по ПИД, которое регистрирует все сведения о больных с ПИД.

Первичные иммунодефициты – это состояния, при которых нарушения иммунных механизмов связаны с генетическими дефектами (порок развития иммунной системы).

В зависимости от уровня поражения и локализации дефекта различают следующие виды первичных иммунодефицитов:

- Преимущественно гуморальные;
- Преимущественно клеточные;
- Комбинированные;
- Наследственно обусловленные дефекты антигеннеспецифических факторов защиты (фагоцитоз, система комплемента и т.д.)
- Нарушения в системе ИЛ и кооперации клеток в иммунном ответе.

Существуют и другие классификации, в основу которых положен генетический блок развития иммунной системы.

Блок 1 – отсутствуют стволовые клетки, поэтому организм ребёнка практически беззащитен. Не образуются Т, В лимфоциты. Ребёнок обречён.

Блок 2 – полное выключение клеточного звена иммунитета. Больные больше подвержены инфекции вирусной природы, которые приводят к гибели. У них в 1000 раз выше риск возникновения опухолей, организм не отторгает чужой трансплантат.

Блок 3 – «молчит» гуморальный иммунитет, АТ не вырабатываются, склонность к бактериальной инфекции.

Блок 4 – снижено число плазмоцитов, синтезирующих Ig G.

Блок 5 – уменьшено число плазмоцитов, синтезирующих Ig A.

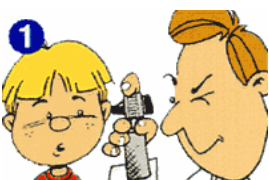
Блок 6 – затронуты процессы созревания и выхода Т лимфоцитов в периферические лимфоцитарные органы и кровяное русло. Сочетанная патология.

Частота врожденных форм иммунодефицитов колеблется в широких пределах:

- Гуморальная недостаточность – 50-75%
- Комбинированные дефекты – 10-25%
- Дефекты фагоцитов – 10-12%
- Дефекты клеточного иммунитета – 5-10%
- Дефекты белков комплемента – 1%

ИДС: НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ АСПЕКТЫ

- ◆ Частые заболевания верхних дыхательных путей:
дошкольники: 9 (удваивается при посещении д/с); школьники: 5-6;
взрослые: 3-4;
- ◆ Повторные кожные гнойные процессы;
- ◆ Упорная молочница у детей старше 1 года;
- ◆ Атипичные возбудители (пневмоциста и др.);
- ◆ Повторные поносы;
- ◆ Позднее отпадение пуповины (более 2 недель);
- ◆ Частый жидкий стул, кровавые поносы;
- ◆ Геморрагический синдром у ребенка первых месяцев жизни;
- ◆ БЦЖит, вакцинальная инфекция;
- ◆ “Отсутствие” л/у, гипотрофия миндалин;
- ◆ Наличие кровнородственных браков;
- ◆ Неясные случаи смерти новорождённых и грудных детей в этой семье.



8 и более отитов в течении года



2 и более серьезных синуситов в течении года



2 и более месяцев а/б терапии



2 и более пневмонии в течении года



Задержка роста и развития



Рецидивирующие абсцессы



Грибковые инфекции
сохраняющиеся после года



Необходимость применения в/в
а/б для разрешения инфекций



2 и более серьезных
инфекционных бактериальных
заболевания в течении года



Наличие в семейном анамнезе
истории первичных ИДС

Рис. 15. ВОЗ-критерии первичных ИД.

Гуморальные иммунодефициты.

Болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)

Впервые в 1952 году американский педиатр Брутон описал мальчика 8 лет, страдавшего различными инфекционными заболеваниями, который с 4-летнего возраста 14 раз болел пневмонией, перенес отиты, синуситы, сепсис, менингит. При исследовании в сыворотке крови не обнаружили антител.

Характерен рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой, подвержены заболеванию только мальчики. Заболевание также обозначается как X-сцепленная агаммаглобулинемия. 1 случай на 1 млн. человек. Впервые признаки заболевания появляются начиная с 7-8 месяцев и до 2-3 лет. У детей отмечается высокая чувствительность к кокковой флоре – стафилококкам, пневмококкам. Сохраняется устойчивость к вирусным инфекциям (т.к. клеточный иммунитет не нарушен). Бактериальные инфекции протекают тяжело, часто рецидивируют. Частые гнойные конъюнктивиты, фарингиты, отиты, синуситы, менингиты, сепсис. В 30% случаев развивается вялотекущий болезненный артрит, напоминающим ревматоидный. В 40% случаев обнаруживаются аллергические реакции, т.к. способность синтезировать

реагины сохранена. У детей старшего возраста могут развиваться медленно прогрессирующие неврологические заболевания. Лимфатические узлы небольшие, обычно пальпируются. Селезенка не увеличена. Особо следует обратить внимание, что лимфоузлы, печень, селезенка не реагируют увеличением на воспалительный процесс в организме ребенка. Это важный диагностический признак. Нормальное количество лимфоцитов. Содержание лейкоцитов – в пределах нормы или снижено. Часто выявляется норма- или гипохромная анемия.

Основа диагноза базируется на определении концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови, при этом могут наблюдаться следующие изменения в иммунограмме:

- Снижение Ig G более чем в 10 раз.
- Снижение концентрации Ig A и Ig M в 100 и более раз по сравнению с нормой (однако IgM может быть в норме или выше);
- Клеточный иммунитет или не страдает, или подавлен в различной степени.
- Отсутствие или снижение В-лимфоцитов.
- Ig в сумме менее 2г/л

Агрессивная противомикробная терапия. (а/б широкого спектра действия в высоких дозах 4-6 нед).

Если диагноз поставлен рано и своевременно начато лечение, то прогноз благоприятный.

Иммунный дефект с гипогаммаглобулинемией, нейтропенией, тромбоцитопенией и гемолитической анемией (с повышением Ig M).

Больные отличаются повышенной чувствительностью к инфекциям. Заболевание развивается на 1-2 году жизни и характеризуется повторяющимися пиогенными поражениями: тонзиллит, отит, пневмония, шейные лимфадениты. Диагноз основывается на данных анамнеза, клиники, иммунологического исследования. В иммунограмме выявляют резкое повышение содержания Ig M

в 16-100 раз и выше; уровень Ig A, Ig G резко снижен. Лечение: заместительная терапия иммуноглобулинами.

Избирательный дефицит IgM.

Крайне редкое заболевание с исключительно тяжелым течением бактериальных инфекций. Причиной гибели больных является сепсис.

Избирательная недостаточность Ig A.

Возраст проявления: нет четкого начала. Пол: оба. Значимые симптомы: нет постоянных и характерных. Возможны следующие клинические варианты: бессимптомный, повторных инфекций (дыхательных путей, кожи, среднего уха); аллергических проявлений (атопический дерматит, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке); аутоиммунных заболеваний. Лабораторные признаки: отсутствие или резкое снижение сывороточного уровня Ig A (меньше 0,1 г/л у детей старше 1 года).

Специфического лечения дефицита Ig A не существует. Лечение отдельных клинических проявлений и связанных с ними нарушений. Расширенные показания к применению антибиотиков. При осложненном течении инфекций возможно проведение заместительной терапии внутримышечным иммуноглобулином или внутривенным иммуноглобулином, не содержащим Ig A, т.к. у больных часто обнаруживаются анти-Ig A-антитела. Ребенок может вести образ жизни здорового ребенка, за исключением случаев развития хронической патологии. В большинстве случаев с возрастом происходит компенсация иммунодефицита, состояние здоровья нормализуется.

Избирательная недостаточность субклассов IgG.

Исследование субклассов показано всем детям со сниженным уровнем IgG и всем детям с дефицитом IgA. Возраст проявления: нет четкого начала. Пол: оба. Значимые симптомы: нет постоянных и характерных. Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов; отдельные эпизоды более тяжелых инфекций на фоне в основном банальной заболеваемости.

Изолированный дефицит IgG3 или IgG2; ассоциированный дефицит IgG2 или IgG4. Заместительная терапия иммуноглобулинами.

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия (ТМГ).

Возраст проявления: от 1 до 5 лет. Пол: оба. Симптомов постоянных и характерных нет. Возможны следующие клинические варианты: бессимптомный, повторные инфекции верхних дыхательных путей, осложненные инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония); гнойные отиты, фурункулез. Снижение иммунологических показателей при отсутствии клинических нарушений не является основанием для терапии. Противомикробная терапия применяется на общих основаниях. Возможно применение иммуноглобулинов однократно, либо повторно по клиническим показаниям.

Преимущественно клеточные иммунодефициты.

Синдром Ди - Джорджи (синдром гипоплазии или аплазии тимуса).

Этиология до сих пор неизвестна. Обычно встречаются спорадические случаи. Матери больных детей, как правило, старше 30 лет, не исключается роль экологических факторов, действующих в критические периоды эмбрионального развития, когда формируются тимус, щитовидная и паращитовидная железы. Самый ранний симптом заболевания - судорожный синдром (из-за снижения уровня Са). В большинстве случаев имеются пороки развития сердечно-сосудистой системы. Чаще выявляется развернутая в правую сторону дуга аорты как при тетрадке Фалло. При внешнем осмотре в период новорожденности отмечаются различные стигмы, возможны атрезия пищевода, пороки развития почек, мочеточников. У некоторых отмечается заячья губа, волчья пасть и т.д.

Подвержены вирусным инфекциям. Присоединяются тяжёлые бактериальные инфекции, в основном мочеполовой системы, кожи – высокая склонность к генерализации. Кандидомикоз, как кожи, так и слизистых.

Прогноз: без проведения соответствующей терапии – неблагоприятный. Пересадка тимуса (блок грудины).

Аплазия ретикулярной ткани.

У больных детей с первых дней жизни отмечается рвота и понос. Сразу же присоединяются инфекции с молниеносным течением. Больные быстро погибают. В тимусе – полное отсутствие лимфоцитов. Лейкопения. В очагах инфекции определяются некрозы.

Алимфоплазия «швейцарского» типа.

Наблюдается полная картина иммунологической недостаточности: клеточные и гуморальные механизмы страдают в одинаковой степени. Заболевание проявляется в первые 2-3 месяца жизни и характеризуется злокачественным течением. Останавливается рост ребенка, присоединяются инфекции. Чаще всего поражается бронхолегочная система и ЖКТ. Характерны тяжелые бронхиты с мучительными приступами кашля, муковисцидоз, сепсис, гнойный менингит, гипотиреозидизм, гемолитическая аутоиммунная анемия. Этиологическими факторами могут быть бактерии, вирусы. Прогноз неблагоприятный.

Комбинированные иммунодефициты.

Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД).

Наиболее глубокая степень недостаточности клеточной и антителопродуцирующей функции лимфоцитов. Имеет различную генетическую природу. 40% аутосомно-рецессивных вариантов связано с дефицитом фермента аденозин-дезаминазы.

Клинически ТКИД проявляется в первые недели и месяцы жизни (чаще после 3 месяцев). До 80% больных – мальчики, т.к. около 65% ТКИД наследуется Х-сцепленно. Значимые симптомы не встречаются изолированно. Типично сочетание 2 и более из нижеперечисленных:

- прекращение прибавки массы тела;
- нарастание дистрофии;
- диарея;
- интерстициальные пневмонии (пневмоцистная, кандидозная, цитомегаловирусная);

- БЦЖ инфекция генерализованная у привитых.
- распространенная кандидоинфекция с поражением кожи и слизистых;
- сыпь эритематозно-папулезная в случае попадания иммунокомпетентных лимфоцитов матери в кровотоки ребёнка до/ во время родов и их реакции против «чужеродных» тканей ребёнка (реакция «трансплантат против хозяина»).

К значимым лабораторным признакам относятся: отсутствие тени вилочковой железы на рентгенограмме; снижение абсолютного абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови (менее 1000 мкл); отсутствие или резкое снижение относительного (менее 10%) и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+CD4+ и CD3+CD8+), отсутствие или резкое снижение собственной продукции Ig , неспособность вырабатывать специфические антитела в ответ на иммунизацию Т-зависимыми антигенами.

Прогноз: при условии успешной ТКМ возможно полное восстановление функции иммунной системы (90%). Без ТКМ неизбежно прогрессирующее нарушение жизненных функций, несмотря на консервативную терапию с летальным исходом в первые 1-3 года жизни.

Синдром Вискота - Олдрича (синдром экземы с тромбоцитопенией).

Возраст проявления: первые дни-месяцы жизни. Пол: мальчики.
Значимые симптомы (типичная клиническая триада):

- повторные инфекции;
- тромбоцитопения;
- экзема.

А). Инфекции: бактериальные (сепсис, пневмония, менингит, отит и т.д.) (стрептококки, стафилококки, синегнойная и кишечная палочки). Вирусные инфекции (герпетический стоматит, дерматит, ротавирусная диарея, цитомегаловирусная). Протозойные и грибковые заболевания (пневмония интерстициальная пневмоцистная, кандидоз, аспергиллез) с поражением кожи и слизистых, возможна генерализация.

Б). Геморрагические расстройства: кровотечение из пупочной ранки, мелена, петехии и экхимозы; носовые кровотечения; макро/микрогематурия.

В). Аллергические расстройства: экзема хроническая, волнообразного течения; пищевые аллергия, отек Квинке, бронхиальная астма.

Аутоиммунные расстройства: анемия, васкулит, артрит.

Значимые лабораторные показатели:

А). Гематологические: микротромбоцитопения, эозинофилия, анемия. Б). Иммунологические: снижение числа зрелых Т и В-лимфоцитов, снижение пролиферативной способности лимфоцитов, снижение Ig M, повышение IgA и IgE. Снижение содержания тромбоцитов (микротромбоцитопения), анемия, возможна эозинофилия.

Радикальное средство лечения: трансплантация ТКМ от HLA-идентичного донора. Устранение геморрагических проявлений оказывает спленэктомия в сочетании с постоянной профилактической антибактериальной терапией.

Болезнь Луи – Бар (синдром атаксии и телеангиэктазии (АТ))

АТ представляет собой сложное генетическое заболевание, для которого наряду с прогрессирующим поражением нервной системы, характерна глубокая степень дефицита лимфоидного иммунитета. Возраст проявления: неврологических нарушений конец первого года жизни - начало второго. Возраст проявления инфекционных заболеваний – различный с первого года жизни, болеют мальчики и девочки.

Значимые симптомы: А). инфекции: хронические синусит, бронхит, пневмония, гнойные инфекции кожи (фурункулез, ячмени, панариций), гнойный отит, периодическая диарея. Б). опухоли: лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы, аденокарцинома, повышенная чувствительность к ионизирующему облучению и химиотерапевтическим средствам. В). неврологические расстройства: шаткость походки, атаксия, гиперкинезы, глагодвигательные расстройства. Г). Другие симптомы: развивается гипоплазия миндалин и лимфоузлов, отставание физического развития.

Значимые лабораторные признаки: лимфоцитопения (1000/мкл), дефицит Ig A, Ig G (G₂, G₄), дефицит зрелых T-лимфоцитов (CD 3+ CD4+) и их функциональной активности, повышение сывороточного уровня α – фетопротеина, хромосомная нестабильность.

Излечение невозможно, только симптоматическая терапия. Заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином или свежезамороженной плазмой применяется как с лечебной целью, так и профилактически, регулярно (1 раз в 3-4 недели) у детей с частыми инфекционными заболеваниями с опасностью хронизации. Лечение неврологических расстройств неэффективно.

Дефекты системы фагоцитоза.

Хроническая гранулематозная болезнь.

Возраст проявления: первые недели, месяцы и годы жизни. Чаще у мальчиков (85%), но встречается и у девочек (15%).

Характерно одновременное или последовательное развитие не менее чем двух из нижеперечисленных: гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки (абсцессы, фурункулез, парапроктит), гнойный лимфаденит, локальная вакцинальная БЦЖ инфекция, пневмония бактериальная; аспергиллез (легких, костей), абсцессы печени, задержка физического развития у детей, гепатолиенальный синдром.

Значимые лабораторные признаки: отрицательный НСТ – тест, отрицательный тест на химилюминисценцию нейтрофилов, лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышенное СОЭ, увеличение гамма-фракции белков, увеличение уровней сывороточных Ig.

Прогноз достаточно благоприятный, ключевой метод лечения – антибактериальная терапия при развитии перечисленных тяжелых инфекций. Выбирать следует бактерицидные препараты с хорошей внутриклеточной проницаемостью, в высоких дозах, длительно, с постепенным переходом на оральный прием, переливание иммуноглобулинов.

Профилактическое лечение: после устранения инфекционных осложнений переход на постоянную профилактическую противомикробную терапию препаратами триметоприм/сульфаметоксазола. Антибиотики частично восполняют дефицит фагоцитарного киллинга и выступают при этом фагоцитарном дефекте как средство заместительной терапии. Разрешается вакцинация всеми препаратами, кроме БЦЖ.

Синдром Чедиака-Хигаси

Заболевание развивается сразу после рождения. Больные отличаются повышенной чувствительностью к бактериальным инфекциям, вызванным грамположительными микроорганизмами. Характерны: альбинизм, невропатии, гепатоспленомегалия, упорная лихорадка, тромбоцитопения. Диагноз основывается на данных анамнеза, клиники, иммунологического исследования. Прогноз неблагоприятный.

Подходы к терапии первичных иммунодефицитов.

В последнее время взгляд изменился – перестали считать неизлечимыми болезнями.

Основные подходы:

- перспективы генной терапии;
- трансплантация ТКМ (до 90% положительных результатов);
- заместительная терапия недостающих компонентов иммунной системы, в частности введение препаратов Ig, не устраняет иммунного дефекта, но компенсирует его. Особенно показана при дефектах гуморального иммунитета, например, агаммаглобулинемии.
- противомикробная терапия, в последние годы всё чаще противовирусная и противокандидозная.

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИД) - нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых, не являющиеся результатом генетических дефектов.

Среди ВИД выделены **три формы:**

1. приобретенная;
2. индуцированная;
3. спонтанная.

Наиболее ярким примером **приоб­ре­тен­ной** формы вторичного иммунодефицита является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), развивающийся в результате поражения иммунной системы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Индуцированная форма вторичного иммунодефицита возникает в результате конкретных причин, вызвавших ее появление: рентгеновское излучение, цитостатическая терапия, применение кортикостероидов, травмы и хирургические вмешательства, а так же нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания печени, почек, злокачественные новообразования).

Спонтанная форма вторичного иммунодефицита характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунной реактивности. Клинически она проявляется в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхо-легочного аппарата, придаточных пазух носа, урогенитального и желудочно-кишечного тракта, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных оппортунистическими (условнопатогенными) микроорганизмами. Поэтому хронические, часто рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся лечению традиционными средствами воспалительные процессы любой локализации у взрослых рассматриваются как клинические проявления вторичного иммунного дефицита.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

I. ПО ТИПУ:

- нарушения Т-клеточного звена иммунитета;
- нарушения гуморального (В-звена) иммунитета;
- нарушения эффекторных факторов;
- комбинированные дефекты.

II. ПО ТЕЧЕНИЮ:

- острый иммунодефицит, развивающийся вследствие острых патологических процессов и воздействий (инфекции, травмы, интоксикации и т.д.).
- хронический иммунодефицит, возникающий вследствие длительно действующих патологических процессов (хронические гнойно-воспалительные заболевания, аутоиммунные нарушения, опухоли, персистирующие инфекции и т.д.).

III. ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ:

- иммунодефицит с преимущественным поражением местных иммунных механизмов (слизистой, кожи и др.), так называемый “местный” иммунодефицит;
- системный иммунодефицит.

IV. ПО ТЯЖЕСТИ:

- Легкий
- Среднетяжелый
- Тяжелый (тяжесть иммунодефицита обусловлена степенью клинических проявлений и уровнем отклонения показателей от среднестатистических норм).

СИСТЕМНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

1. Протозойные и глистные инвазии (малярия, токсоплазмоз: лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т.д.).
2. Бактериальные инфекции: туберкулез, стафилококковая, пневмококковая, менингококковая инфекции и др.
3. Вирусные инфекции:
 - острые: корь, краснуха, грипп, паротит, ветряная оспа, гепатит, герпес и др.;
 - персистирующие: хронический гепатит В, подострый склерозирующий панэнцефалит, СПИД и др.;
 - врожденные: цитомегалия, краснуха.

4. Нарушения питания: белково-калорийная недостаточность, дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов (А,С,Е, фолиевой кислоты), истощение, кахексия, потеря белка через кишечник, почки, врожденные нарушения метаболизма, ожирение и др.

5. Злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные.

6. Аутоиммунные заболевания.

7. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфорей, нефриты).

8. Экзогенные и эндогенные интоксикации (отравления, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).

9. Иммунодефицит после различных воздействий:

- физических (лучевое воздействие, СВЧ и др.);
- химических (иммунодепрессанты, кортикостероиды, наркотики и др. лекарства, гербициды, пестициды и т.д.).

10. Нарушения нейрогормональной регуляции: стрессовые воздействия (тяжелая травма, ожоги, массивные кровотечения: операции: спортивные перегрузки: психические травмы и т.п.). Они вызывают однотипную реакцию организма, выражающуюся, в частности, в повышенной выработке АКТГ и кортикостероидов, что, в свою очередь, приводит к атрофии тимуса. При этом поражается прежде всего Т-клеточное звено иммунитета.

11. “Естественные” иммунодефициты, возникающие в периоды физиологических изменений в иммунной системе - это ранний детский возраст, старческий возраст, беременность.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (БОЛЕЗНИ-МАСКИ)

Преимущественно Т-клеточный иммунодефицит можно заподозрить при наличии у больного:

- частых вирусных инфекций (ОРВИ не менее 4 раз в году у взрослого и 6 раз - у ребенка);
- герпетической инфекции, цитомегаловирусной, хронической персистирующей вирусной инфекции и др.;
- кандидоза (локальные и генерализованные формы);
- глубоких микозов;
- глистных инвазий;
- состояний после трансплантации костного мозга или переливания крови и лейкоцитарной взвеси (РТПХ);
- клиники врожденных Т-клеточных дефицитов;
- СПИДа;
- аутоиммунной патологии;
- аллергических заболеваний.

Преимущественно В-клеточный (гуморальный) иммунодефицит:

- хронических, рецидивирующих бактериальных инфекций (стафилококковых, стрептококковых, пневмококковых и др.), не поддающихся традиционной терапии;
- персистирующей гиперплазии лимфатических узлов либо их гипоплазии.

Дефекты фагоцитоза могут быть заподозрены при наличии у больного:

- рецидивирующих абсцессов разных локализаций (дефект киллинга бактерий);
- локальных бактериальных инфекциях (нарушение хемотаксиса).

ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ФОРМ ИДС

А. Наследственные первичные формы ИДС

I. Недостаточность гуморального звена иммунитета (системы В-лимфоцитов):

1. Агаммаглобулинемия, болезнь Брутона
2. Дисгаммаглобулинемии:
 - а) общая вариабельная гипогаммаглобулинемия;
 - б) селективный дефицит IgA;
 - в) дефицит иммуноглобулинов IgG и IgA с увеличением синтеза IgM-гипер-IgM-синдром;
 - г) дефицит подклассов IgG (отсутствие IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ с увеличением уровня IgM или без него)

II. Недостаточность клеточных иммунных реакций (системы Т-лимфоцитов):

1. Лимфоцитарная дисгенезия (синдром Незелофа, французский тип ИДС)
2. Гипоплазия вилочковой железы и паращитовидных желез (синдром Ди-Джорджи)

III. Комбинированные ИДС (тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность - ТКИН):

1. Ретикулярная дисгенезия
2. Наследственный алимфодптоз, лимфоцитозитиз (швейцарский тип ИДС)
3. Синдром «голых» лимфоцитов
4. ИДС с тимомой
5. Синдром Вискотта - Олдрича

IV. Нарушения в системе интерлейкинов и кооперации клеток в иммунном ответе.

V. ИДС при наследственных аномалиях обмена:

1. Недостаточность аденозиндеаминазы
2. Недостаточность пурипнуклеотидфосфорилазы

VI. Недостаточность системы комплемента

VII. Недостаточность фагоцитоза:

1. Нарушения хемотаксиса, миграции и дегрануляции:
 - а) синдром Чедиака - Хигаси
 - б) гипер IgE-скидром
2. Нарушение процессов переваривания (киллинга) микробов:
 - а) септический гранулематоз
 - б) липохромный гистиоцитоз
 - в) ферментопатии нейтрофильных гранулоцитов: дефицит миелопероксидазы, НАДН-оксидазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД)
3. Дефекты опсонизации и поглощения:
 - а) дефекты опсонизации
 - б) дефицит тафтсина
 - в) отсутствие мембранных гликопротеинов LAF-1, Gp150, 95, Mac-1

VIII. Патология местного иммунитета.

IX. Малые (минорные) или компенсированные аномалии иммунной системы.

Транзиторные (преходящие) формы ИДС

Б. Приобретенные формы ИДС, связанные с:

- а) вирусными инфекциями (в том числе ВИЧ)
- б) бактериальными инфекциями
- в) протозойными и глистными болезнями
- г) нарушениями питания
- д) влиянием химиопрепаратов, иммунодепрессантов
- е) действием ионизирующей радиации и иммунотоксинов (в том числе ксенобиотиков)
- ж) продолжительными стрессорными воздействиями
- з) патологией обмена веществ (сахарный диабет, недостаточность кокарбоксилазы, дефицит микроэлементов, гипербилирубинемия и др.)

Лекция 8. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

В настоящее время на стыке физиологии, иммунологии и экологии возникло новое направление – экологическая иммунология, которая изучает особенности функционирования иммунной системы в условиях изменяющейся окружающей среды, в основном под влиянием антропогенных факторов. Как утверждают Р. М. Хаитов с соавт. (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Истамов Х. И., 1995), иммунная система в силу своей исключительной чувствительности, может выступать в роли показателя воздействия на организм различных антропогенных факторов, то есть служить индикаторной системой в зоне экологического неблагополучия. Исходя из этого, экологическую иммунологию определяют как науку, изучающую влияние факторов физической, химической и биологической природы на иммунную систему организма. Наука решает два комплекса задач: научно-практические и научно-организационные.

Задачи экологической иммунологии:

1. Исследование состояния иммунной системы людей, прежде всего детей, проживающих в экологически неблагополучных регионах.
2. Изучение состояния иммунной системы работников промышленных предприятий; т.е. выявление экологически обусловленного вторичного иммунодефицита.
3. Проведение экспериментальных исследований по выяснению действия неблагоприятных экологических факторов (например, на животных, помещенных в производственную или жилую зону).
4. Проведение в экологически неблагополучных регионах на основе иммунологического обследования населения (массового, а не эпизодического) иммунопрофилактики, иммунотерапии и иммунореабилитации, которые способны во многом нивелировать экологически неблагоприятное воздействие на организм.

Научно-практические и научно – организационные задачи:

1. Создание методологии оценки иммунного статуса;

2. Изучение влияния физических, химических и биологических факторов на иммунную систему;
3. Установление причинно-следственной связи между указанными факторами и нарушениями иммунной системы;
4. Организация слежения за иммунным статусом жителей данного региона, то есть проведение иммунологического мониторинга;
5. Определение региональных параметров иммунного статуса с учетом климатогеографических и других влияний окружающей среды и выявление частоты иммунопатологических процессов в этом регионе;
6. Разработка средств и методов иммунокоррекции;
7. Создание сети лабораторий клинической иммунологии;
8. Создание банка данных об иммунном статусе жителей данного региона и страны в целом.

При этом главной задачей экологической иммунологии видится дозонологическая диагностика нарушений иммунной системы, то есть выявление иммунодепрессий под влиянием различных экологических факторов до развития выраженных клинических признаков заболевания.

Факторы внешней среды можно разделить на 3 большие группы:

Абиотические – температура, влажность, продолжительность светового дня, возмущенность магнитного поля, химический состав воздуха, почвы, воды и др.

Биотические – микрофлора организма, растительный и животный мир

Антропонозные (антропогенные) – физические (электромагнитные волны, ионизирующее излучение, шум, вибрация, ультразвук, УФО и др.); химические (выбросы промышленных предприятий и транспорта, контакт с химическими веществами на производстве, в быту); биологические (отходы заводов по производству биопрепаратов, пищевой промышленности); социальные (урбанизация, изменения характера питания, бытовых условий, психофизические нагрузки и др.)

Ежегодная эмиссия в атмосферу токсических и умеренно опасных соединений, таких, как сернистый ангидрид, окислы азота, углеводороды и др. соединения, в России составляет около 50 млн. т в год (в среднем 300 кг на одного жителя). В атмосферу попадают бензпирен, окись углерода (их источники – выхлопные газы автотранспорта, выбросы ТЭЦ, металлургические комбинаты), а также тяжелые металлы (свинец, марганец, ртуть, цинк и др.) в количествах от десятков до тысяч тонн ежегодно. 70% населения проживают в экологически неблагоприятных районах, почти половина пьет воду, не соответствующую санитарным нормам, 85% дышат воздухом, не соответствующим нормам. При этом более 6 млн. россиян подверглись радиационному воздействию.

Химические агенты внешней среды (ксенобиотики).

1. Продукты полного и частичного сгорания органического топлива (токсические радикалы, окислы азота, углекислый газ и др.); бензпирены и др.
2. Продукты химической промышленности – бензол, фенолы, аммиак, формальдегид и др.
3. Тяжелые металлы
4. Продукты бытовой и сельхозхимии: пестициды, детергенты, синтетические ткани и краски, добавки, применяемые для консервации, косметические средства и др.
5. Биологические поллютанты (растительные аллергены, грибы, их токсины, микробы, вирусы.)
6. Неорганическая пыль (асбест, силикаты и др)
7. Радионуклиды

Исходя из концепции многоуровневой регуляции гомеостаза, действие экологических факторов рассматривают соответственно этим уровням: **центральному, системному, межсистемному, клеточному, молекулярному.**

Реакции адаптации организма в ответ на действие экологических факторов проявляются на уровне различных регуляторных систем, и в первую

очередь, иммунной, нервной, эндокринной. Иммунная система является индикаторной системой экологического неблагополучия.

Общие механизмы действия экогенных факторов: При длительном воздействии низких концентраций ксенобиотиков возможно развитие соматических мутаций, нестабильности хромосом и хромосомных aberrаций, индукция апоптоза (бензол, озон, тяжелые металлы и др.). По-видимому, формирование большинства врожденных пороков развития обусловлено соматическими мутациями в эмбриональном периоде. В постнатальном периоде мутации генов соматических клеток могут стать причиной развития аутоиммунных, воспалительных и др. процессов, а также привести к злокачественной трансформации клеток (канцерогенный эффект).

Общая онтогенетическая закономерность действия экогенных факторов: в раннем онтогенезе они приводят к нарушению функции вилочковой железы и Т-системы, большинство ксенобиотиков обладает ферментопатическим и мембранопатологическим действием. В постнатальном периоде они нарушают функцию В-лимфоцитов и синтез антител. При утрате аг МНС (возможен их переход в растворимую форму) развивается ИД, подобный синдрому «голых» лимфоцитов (ртуть). Так тяжелые металлы могут инактивировать ферменты антиоксидантной защиты; мембранопатическое действие проявляется в первую очередь в повреждении мембранных рецепторов для ИЛ, гормонов и др. молекулярных сигналов межклеточного взаимодействия.

Многие ксенобиотики (формальдегид и др.), могут действовать как irritants, вызывая раздражение слизистых оболочек дыхательных путей и приводя к угнетению ИСС (у детей возрастает частота ОРВИ). Химические загрязнители внешней среды могут стать причиной аутоиммунных болезней (поликлональная активация В-лимфоцитов под действием ртути, ароматических аминов и др.; изменение а/г свойств клеток; недостаточность иммунорегуляторных клеток и активация Т-хелперов). Значительно возрастает частота аллергических заболеваний. Обследование детей, проживающих в экологически неблагополучных районах Пермской области показало, что у них

в 1,4-2,6 раза повышено содержание в волосах хрома, марганца, свинца, сероводорода и др., а показатель частоты хромосомных aberrаций превышал уровень нарушений в контроле в 2-2,5 раза.

Иммунная система является индикаторной системой экологического неблагополучия. Результат экогенных влияний – это адаптация иммунной системы или ее дисфункция. Нередко чрезмерное воздействие экологических факторов, особенно антропогенных, приводит к срыву нормальных адаптационных процессов. Одним из основных вариантов иммунной дисфункции является развитие экологически обусловленного ВИД как результата срыва адаптационных механизмов.

Основные формы экологически обусловленного вторичного иммунодефицита:

1. Дефицит Т-системы (свинец, пестициды; дым в помещении, курение матери вызывают изменение гистологической структуры тимуса);
2. Дефицит В-системы (бензпирен и др.)
3. Дефицит фагоцитоза (токсичные радикалы кислорода, окислы азота, пыль и др.)
4. Комбинированные расстройства (чаще Т-системы и фагоцитарной системы)

Действие на иммунную систему ионизирующей радиации:

Лимфоидная ткань очень чувствительна к действию радиации (радиочувствительность возрастает в следующем порядке: селезенка - периферическая кровь - тимус - лимфоузлы), в первые сутки после облучения развивается дозозависимая лимфопения и атрофия ростовых зон лимфоидных органов. При этом особо чувствительными являются активно делящиеся клетки. Исходы для клеток: гибель, преимущественно интерфазная (т.е. наступает до следующего деления), путем апоптоза или репродуктивная – гибнет в процессе деления, в результате структурного повреждения хромосом; их выживание с генными и хромосомными мутациями (в настоящее время введено понятие радиационно-индуцированной нестабильности генома, клетки

могут приспособляться к возникшим условиям с постепенной нормализацией клеточных функций).

Малыми дозами ионизирующего облучения считаются: разовая эквивалентная доза до 0,1 Зв (Зиверт) (10 сЗв или 100 мЗв) или 10 бэр; поглощенная доза до 0,1 Гр (10 сГр или 100 мГр) или 10 рад. Малыми (низкими) мощностями доз (доза за единицу времени) считается эффективная эквивалентная доза до 0,1 Зв/год (100 мЗв/год), что соответствует экспозиционной дозе 750 мкР/час.

Предел эффективной дозы для персонала составляет в соответствии с нормами НРБ-99 в среднем 20 мЗв для любых последовательных 5 лет, но не более 50 мЗв в год. Для населения - за любые последовательные 5 лет 1 мЗв, но не более 5 мЗв в год. При дозе свыше 0,5 зиверт (Зв) говорят об остром лучевом поражении. При таком уровне облучения негативные эффекты появляются немедленно или через несколько дней. При дозах от 1 до 2 зиверт врачи-радиологи считают, что у пятой части пострадавших возможен летальный исход. При дозах свыше 7 Зв процент выживающих равен нулю.

Кроме внешнего облучения, есть внутреннее облучение, вызываемое радионуклидами, поступившими в организм с пищей, водой, атмосферным воздухом и через кожу.

В последние годы остро стоят вопросы: безопасно ли предпосевное облучение семян для повышения всхожести и урожайности с.-х. культур; лучевая стерилизация овощей, пищевых консервов, лекарственных средств и реактивов и др.

В настоящее время жители наиболее загрязненных районов Беларуси, России и Украины получают в год дозу радиации, равную 6-11 мЗв.

Все три пострадавшие страны имеют различные нормы допустимого содержания радионуклидов в продуктах питания. В то время как допустимый уровень содержания цезия в молоке одинаков для всех трех стран – 100 беккерель на килограмм, то нормы для стронция различаются: 3,7 в Беларуси, 20 в Украине и 25 в Российской Федерации. Для содержания цезия в картофеле

приняты следующие показатели: Беларусь – 80, Россия – 120 и Украина – 60, в то время, как допустимое содержание в картофеле стронция в Беларуси – 3,7, в Украине – 20 и в России – 40 беккерель на килограмм.

Как уже отмечалось, не все органы одинаково чувствительны к радиоактивному излучению. Считается, что клетки эмбриона в теле матери, органы лимфатической системы (лимфатические узлы), костный мозг, кишечник, щитовидная железа, женская грудь, и яйцеклетки особенно подвержены воздействию радиоактивного излучения. К тому же отдельные органы особенно активно накапливают радионуклиды. Радиоактивный йод накапливается, прежде всего, в щитовидной железе. Цезий-137 накапливается в органах всего тела. Стронций - в костях и зубах.

Действие на иммунную систему малых доз ионизирующей радиации:

1. Снижение числа лимфоцитов;
2. Снижение количества CD3-лимфоцитов, появление лимфоцитов, несущих аг незрелых лимфоцитов CD38.
3. Снижение экспрессии рецепторов лимфоцитов к ИЛ-2, трансферрину
4. Возможно изменение антигенных свойств клеток с образованием аутоантител (могут образовываться ат против ткани тимуса, что ведет к «лучевому старению» иммунной системы)
5. Развитие вторичной вариабельной гиппогаммаглобулинемии
6. Снижение продукции гормонов тимуса
7. Усиление синтеза реагинов, увеличивающих риск развития аллергических и аутоиммунных процессов

Доказательством негативного воздействия на иммунную систему облучения является повышение заболеваемости различными аллергическими, аутоиммунными, онкологическими заболеваниями на 2-100% (в зависимости от региона).

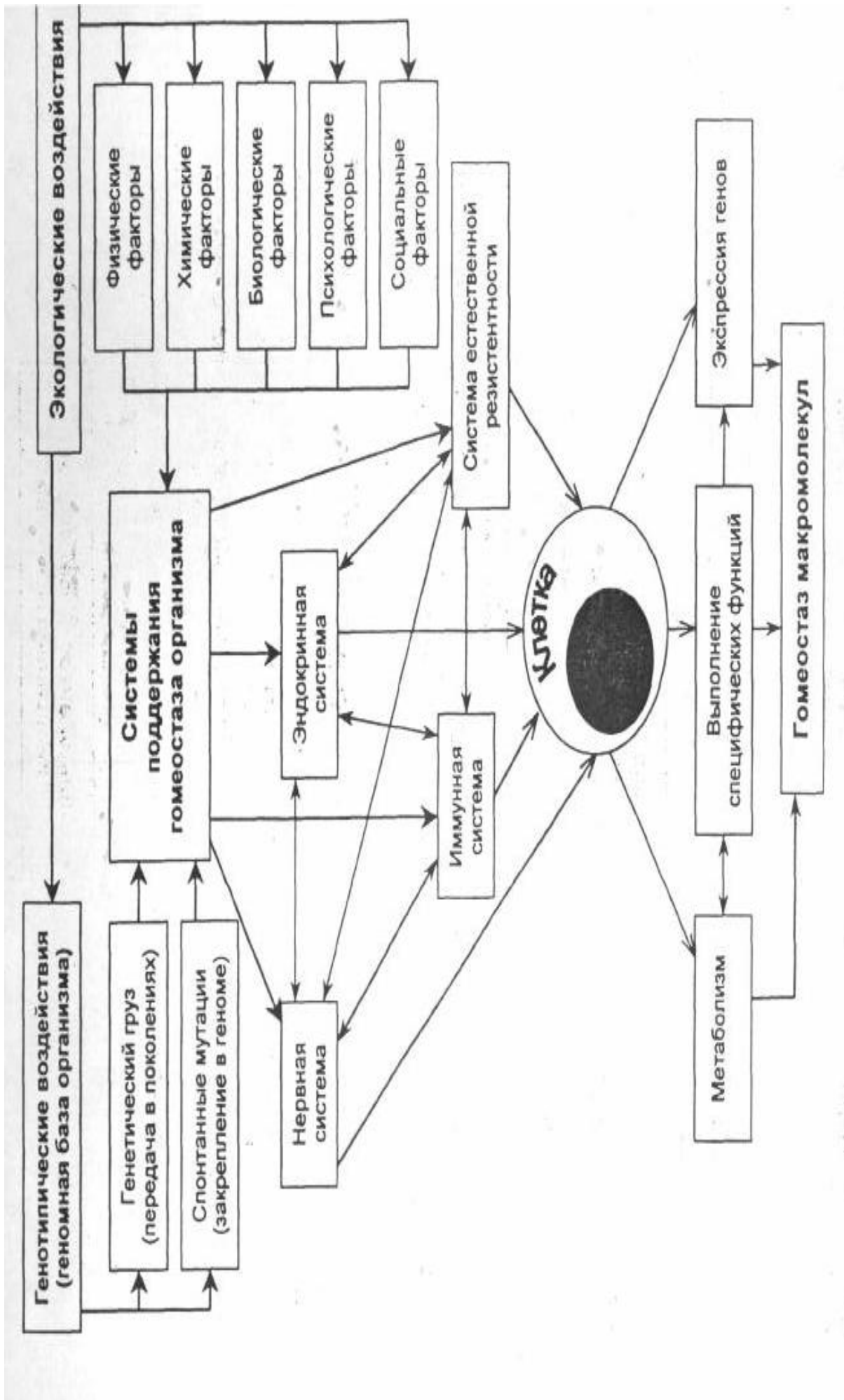


Рис. 16. Экологические воздействия и системы поддержания гомеостаза организма

Основные отдаленные последствия действия ионизирующего облучения

- возникновение злокачественных новообразований

(крови, кожи, костей, молочной железы, яичников, легких и щитовидной железы);

- нарушения генетического кода (мутации в половых и других клетках);
- развитие иммунодепрессии и иммунодефицита;
- нарушение обмена веществ и эндокринного равновесия;
- поражения органов зрения (помутнение хрусталика и возникновение катаракты);
- развитие импотенции и бесплодия;
- органические поражения нервной системы, кровеносных и лимфатических сосудов;
- ускоренное старение организма;
- нарушения психического и умственного развития.

В связи с этим в условиях экологического неблагополучия важное значение имеет проведение мероприятий, направленных на нивелирование экогенного воздействия на иммунную систему. Это может быть иммунопрофилактика, иммунореабилитация или иммунотерапия.

ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ - самая частая форма экологической иммунопатологии. Нарушение созревания и пролиферация тимоцитов, дисплазия и атрофия вилочковой железы, гипоплазия лимфоидных органов. Характерны для реакции на хлорированные циклические диоксины, бифенилы, метил-ртуть, свинец, кадмий, гранозан. Иммуносупрессия вследствие соматических мутаций и нарушения репарации ДНК в лимфоцитах. Возникает под влиянием алкилирующих агентов, а также бензола, озона, токсичных радикалов кислорода, тяжелых металлов. Образование цитотоксических антител к лимфоцитам. Вызывают ароматические амины, гидразиды, анилин. Подавление продукции и секреции ИЛ, ИФН обуславливают галогенизированные ароматические соединения, бензпирен, озон. Угнетение функций В-лимфоцитов и продукции

антител. Свойственно реакции незрелой иммунной системы на хлорированные циклические диоксины, полициклические ароматические углеводороды типа бензпирен. Снижение иммунобиологической реактивности, связанное с дефектами в системе компонентов комплемента. Вызывают тяжелые металлы — свинец, ртуть, кадмий. Недостаточность функции макрофагов, местного иммунитета легких, кишечника, мочевой системы. Развивается под влиянием токсичных радикалов кислорода, окислов азота, сернистого газа, пыли.

Пестициды - хлордиоксины - вызывают атрофию вилочковой железы или непосредственно действуют на стволовые клетки костного мозга, угнетают систему комплемента, а также функции лимфоцитов.

Фосфорорганические (дихлофос, хлорофос) представляют собой сильные ингибиторы ацетилхолинэстеразы и могут воздействовать на иммунные механизмы через вегетативную и центральную нервную систему. Малатион представляет собой довольно сильный генотоксический агент для лимфоцитов.

Основные клинические формы экопатологии у детей

Клинические варианты	Проявления экопатологии
<p>I. Синдром экологической дезадаптации или общей экогенной (химической) сенсibiliзации, в том числе синдром нездоровых синдром ирритации</p>	<p>Утомляемость, усталость, гиподинамия, снижение интереса к окружающим, к учебе. Функциональные отклонения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих, мочевыводящих путей. Вегетативная дистония, артериальная дистония, сердечные аритмии, невротические реакции. Патология ЛОР-органов: носовые кровотечения, назальная гиперсекреция, гиперплазия миндалин. Анемия. Признаки ирритации дыхательных путей, бронхообструктивный синдром. Повторные ОРВИ, бронхиты, пневмонии. Замедление темпов физического, нервно-психического, полового развития. Артралгии, артропатии. Повышенная чувствительность ко многим ксенобиотикам (полиаллергия)</p>

<p>II. Синдромы специфической низкодозовой химической гиперчувствительности — НДХГ, LDCN</p> <p>Синдромы низкодозовой радиационной гиперчувствительности НДРГ, LDRH</p>	<p>Недостаточность местного и системного иммунитета, респираторные аллергозы, бронхиты, пневмонии, особые формы бронхиальной астмы, аллергический альвеолит, аутоаллергические болезни, лекарственная аллергия, псевдоаллергия, проявления кожной и органной ГЗТ</p> <p>Вторичный иммунодефицит, лимфаденопатии, хроническая патология ЛОР-органов. Аномалии поведения, невротические реакции. Выявление гиперчувствительности к конкретным химическим веществам</p>
<p>III. Хроническая ксеногенная интоксикация</p>	<p>Токсические энцефалопатии нефропатии, гепатопатии, остеопатии, гипопластическая анемия, токсическое воздействие на иммунную систему — нарушения фагоцитоза, нейтропения, вторичные иммунодефициты. Накопление ксенобиотиков в организме (обнаружение в крови, моче, волосах и др.)</p>
<p>IV. Хронические болезни</p>	<p>Различные классы хронических болезней воспалительных, дегенеративных, атипично протекающих, резистентных к проводимся терапии, характеризующиеся высоким риском инвалидизации. Признаки диатезов</p>
<p>V. Особые, социально значимые болезни, состояния и последствия</p>	<p>Проявления доминантно наследуемых болезней у детей клинически здоровых родителей (новые генные мутации); большинство хромосомных болезней, врожденных пороков; опухоли, канцерогенез; репродуктивные потери (бесплодие, андрогиния у девушек); инвалидность</p>

Снижение иммунобиологической, реактивности у детей в крупных городах с металлургической промышленностью может быть обусловлено воздействием тяжелых металлов - свинца, кадмия, ртути. Вторичная иммунная недостаточность, у детей, проживающих в регионе, загрязненном солями тяжелых металлов, характеризуется более выраженными проявлениями в системах секреции ИФН и Фагоцитоза, нежели изменениями в Т- или В-клеточных звеньях иммунитета.

В условиях экологического неблагополучия важное значение имеет проведение мероприятий, направленных на нивелирование экогенного воздействия на иммунную систему: иммунотерапия, иммунопрофилактика, иммунореабилитация.

ОСНОВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (СОСТОЯНИЯ), СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

1. Вирусные инфекции:

а) острые вирусные инфекции - корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, ветряная оспа, острый гепатит и др.

б) синдром приобретенной иммунологической недостаточности (СПИД);

в) персистирующие вирусные инфекции - хронический гепатит В; инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, цитомегалии, герпеса, аденовирусом, а также персистирующая коревая инфекция.

2. Бактериальные инфекции - пневмококковые и менингококковые, туберкулез, атипичные микобактериозы.

3. Протозойные и глистные болезни - пневмоцистоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, описторхоз, кишечный криптоспориоз, трихинеллез и др.

4. Влияние иммунодепрессантов и кортикостероидов, применяемых с лечебными целями, а также препаратов гамма глобулина (в раннем возрасте).

5. Белково-энергетическая недостаточность: нарушения питания, гипотрофия, дефицит витаминов и биомикроэлементов, потери белка (кишечник, почки), синдром нарушенного кишечного всасывания, нефротический синдром.

6. Стресс.

7. Онкологические процессы.

8. Другие заболевания.

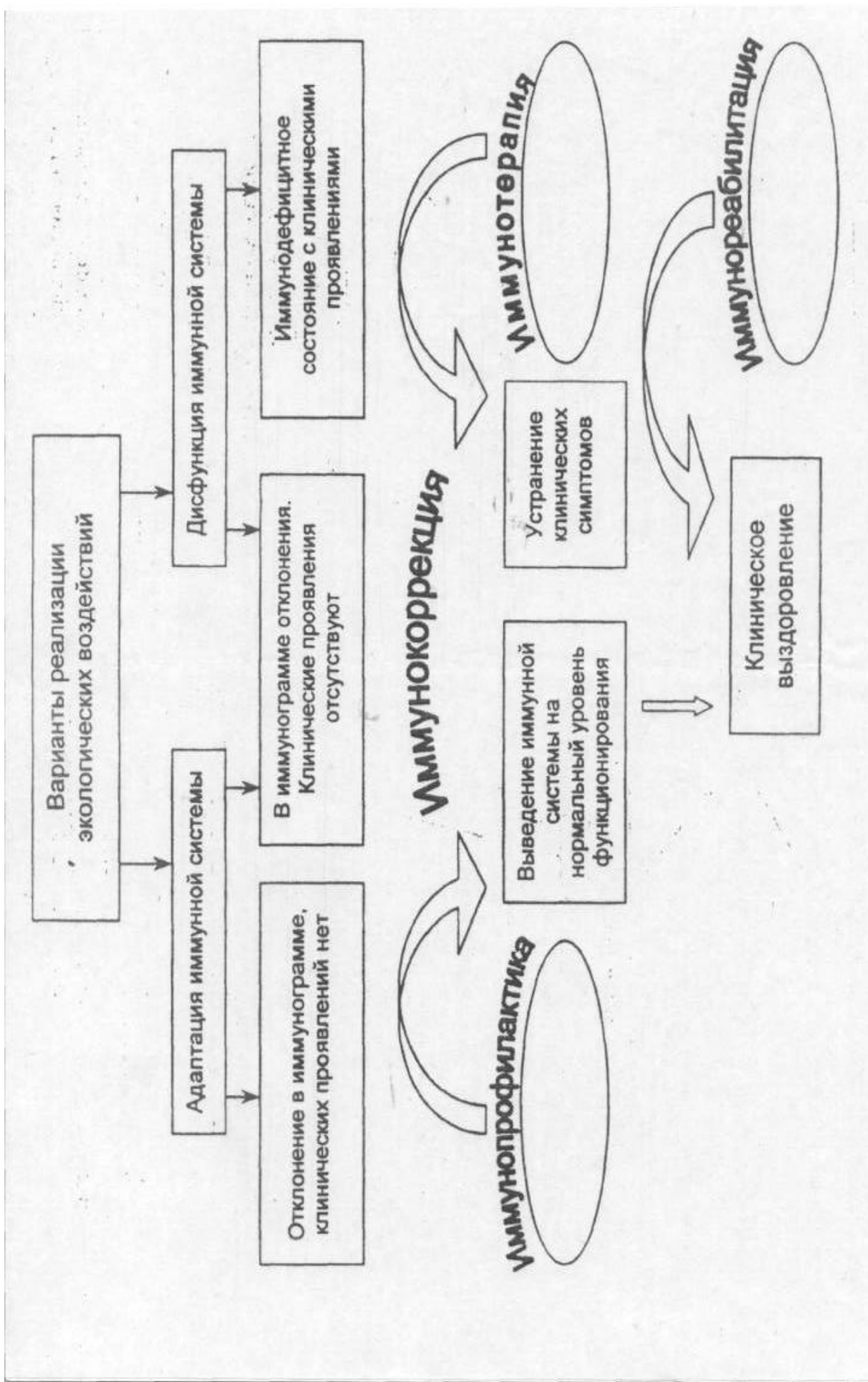


Рис. 17. Экологические воздействия

Лекция 9. ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

«...число инфекций у млекопитающих существенно меньше, по сравнению с численностью микробов в окружающей среде»

Инфекционный процесс - это комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного микроорганизма в макроорганизме, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равновесия с окружающей средой.

Противоинфекционный иммунитет формируется в ответ на воздействие аг инфекции природы (бактериальных, вирусных, грибковых и др.). Состояние «защищённости» в первую очередь связано с ответом организма на поверхностные АГ.

Классификация бактериальных и вирусных антигенов.

Происхождение антигенов	расположение антигенов	химическая природа
Бактериальные	экскретируемые	белки (экзотоксины)
	поверхностные	полисахариды
	внутриклеточные	полисахариды, ЛПС, белки белки, в т.ч. нуклеопротеины, ферменты, антигены органелл
Вирусные	поверхностные (поверхность вириона)	белки (гликопротеины)
	глубокие (капсидные)	белки (в т.ч. нуклеопротеины, ферменты, фосфопротеины).

Структурно вирус представляет собой «футляр» (капсид), в котором находится нуклеиновая кислота. В последние годы идентифицированы и более простые формы микроорганизмов: вириды (возбудители болезней растений, состоящие только из нуклеиновой кислоты) и прионы («инфекционные белки», ассоциированные с дегенеративными неврологическими болезнями животных и человека – спонгиозные энцефалопатии и др.).

Защита организма от инфекций складывается из последовательного включения в борьбу с проникшим возбудителем трех различных «эшелонов» этой защиты (Хаитов Р.М., 2005):

1. факторы врожденного иммунитета (первые 4 часа)

- клеточные (тканевые макрофаги, нейтрофилы, НК)
- гуморальные (естественные IgG – антитела, комплемент, антимикробные пептиды)
- PRR рецепторы

2. ранний индуцибельный ответ (96 часов)

- клеточные факторы (активированные макрофаги, нейтрофилы, НК)
- гуморальные факторы (цитокины: ФНО, ИЛ-1, 6, 8, 12, ИФН- α , ГМ-КСФ; белки острой фазы)

3. адаптивный иммунный ответ

(развитие протективного иммунитета и иммунологической памяти)

Факторы врожденного иммунитета включаются в защиту мгновенно после преодоления возбудителем кожных или слизистых оболочек и его внедрения во внутреннюю среду организма. Их действие продолжается в течение всего периода борьбы организма с инфекцией, но наиболее эффективно они работают в течение первых 4 часов после внедрения микроба, когда они являются практически единственными защитниками организма.

возбудитель



анатомофизиологические барьеры

(защитная роль кожи и слизистых, нормальной микрофлоры, мукоцилиарный клиренс респираторного тракта, микробицидные экзосекреты – соляная кислота, ферменты и др.)

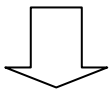
Среди гуморальных факторов, участвующих в противомикробной защите, важная роль принадлежит системе комплемента, которая включает около 30 белков плазмы крови и рецепторов клеточной поверхности). Функции системы комплемента разнообразны, это:

- связывание с комплексом аг-ат (C1q)
- связывание с мембраной бактерий и опсонизация (C4b, C3b)
- выполнение ферментативных функций (протеаз) (C1r, C1s, C2b, Bb, D)

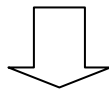
- выполняют функции медиаторов воспаления (анафилотоксины: C5a, C3a, C4a)
- перфорация мембран клеток-мишеней (C5b-C9)

В норме, при отсутствии инфицирования и распада собственных тканей система комплемента находится в покое. При действии инфекционных агентов система комплемента может активироваться тремя возможными путями:

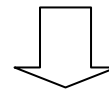
Пути активации системы комплемента



Классический
(аг-ат+ C1q)



Альтернативный
(C3+патоген)



Лектиновый
(маннозосвязывающий лектин + углеводные структуры патогена)

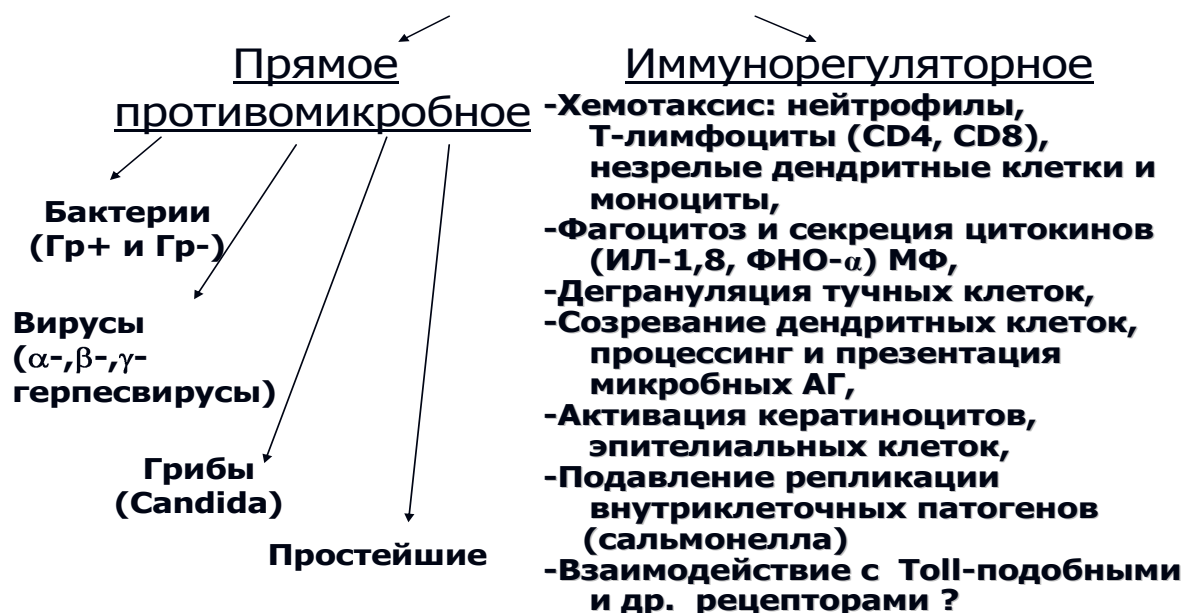
Другое семейство гуморальных факторов физиологических защитных систем организма – белки острой фазы (БОФ), которые синтезируются преимущественно в печени, а индукторами их продукции преимущественно являются ИЛ-1, ИЛ-6. К БОФ относят:

- СРБ: связывается с микроорганизмами и активирует C1q, нейтрализует действие экзотоксинов (стрептолизина О и др.)
- маннозосвязывающий лектин: активация комплемента по лектиновому пути, опсонизация патогенов.
- белки SP-A и SP-D сурфактанта: нейтрализация микробов в воздухоносных путях (респираторные вирусы, грибы, микобактерии и др)
- фибриноген и др.

Особое место среди гуморальных факторов врожденного иммунитета занимают антимикробные пептиды (дефенсины и кателицидины), которые, как уже отмечалось, являются катионными пептидами, вырабатываются лейкоцитами и другими клетками (эпителий слизистых, кератиноциты и др.), оказывают прямое противомикробное действие (действуют как эндогенные природные антибиотики), оказывают

иммунорегуляторное действие (участвуют во врожденном и приобретенном иммунном ответе: первая линия противомикробной защиты, «мгновенный “instant” иммунитет»).

Биологическое действие антимикробных пептидов



Первыми клетками, с которыми взаимодействуют проникшие во внутреннюю среду организма и не инактивированные гуморальными факторами микробы, являются фагоциты. До недавнего времени считалось, что процесс фагоцитоза, как неотъемлемая часть врожденного иммунитета носит полностью неспецифический характер. Однако в последние годы установлено, что фагоциты хозяина могут отличать микробы, как «чужое» от «своего», с помощью **PRR** (pattern-recognition receptors - паттерн-распознающие рецепторы) рецепторов. Как уже отмечалось, лигандами PRR являются патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны) - pathogen-associated molecular patterns (PAMP).

PAMP синтезируются только микроорганизмами; их синтез отсутствует в клетках макроорганизма. Распознавание PAMP каким-либо из PRR является сигналом о наличии в организме хозяина инфекции.

Основные PAMP: липополисахарид (грам-отрицательные бактерии); пептидогликан и липотейхоевые кислоты (грам-положительные бактерии); бактериальная ДНК; двуспиральная РНК (вирусы); глюканы (грибы).

В таблице представлены основные виды патогенов, которые могут распознаваться PRR.

PRR	Тип патогена
TLR-1	Грам[+/-]
TLR-2	Грам[+/-], грибы, вирусы
TLR-3	вирусы
TLR-4	Грам-[+/-], вирусы
TLR-5	Грам-[+]
TLR-6	Грам-[+], грибы
TLR-7	Вирусы
TLR-8	Вирусы
TLR-9	Грам-[+/-]
TLR-10	неизвестны
TLR-11	Уропатогенные бактерии
NOD1	Грам-[+/-]
NOD2	Грам-[+/-]

Взаимодействие PAMP с PRR, приводят к активации транскрипционного фактора NF- κ B стимуляции продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,2,6,8,12,ФНО- α , ИФН γ , ГМКСФ), молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (NO-синтазы, ЦОГ и т.д.). Учитывая, что для реализации эффекта с сигнальных PRR не требуется пролиферации клеток и формирования антиген-специфического клона (необходимых при адаптивном иммунном ответе), эффекторные реакции после распознавания данными рецепторами PAMP наступают немедленно. Этот факт и объясняет высокую скорость врожденных иммунных реакций.

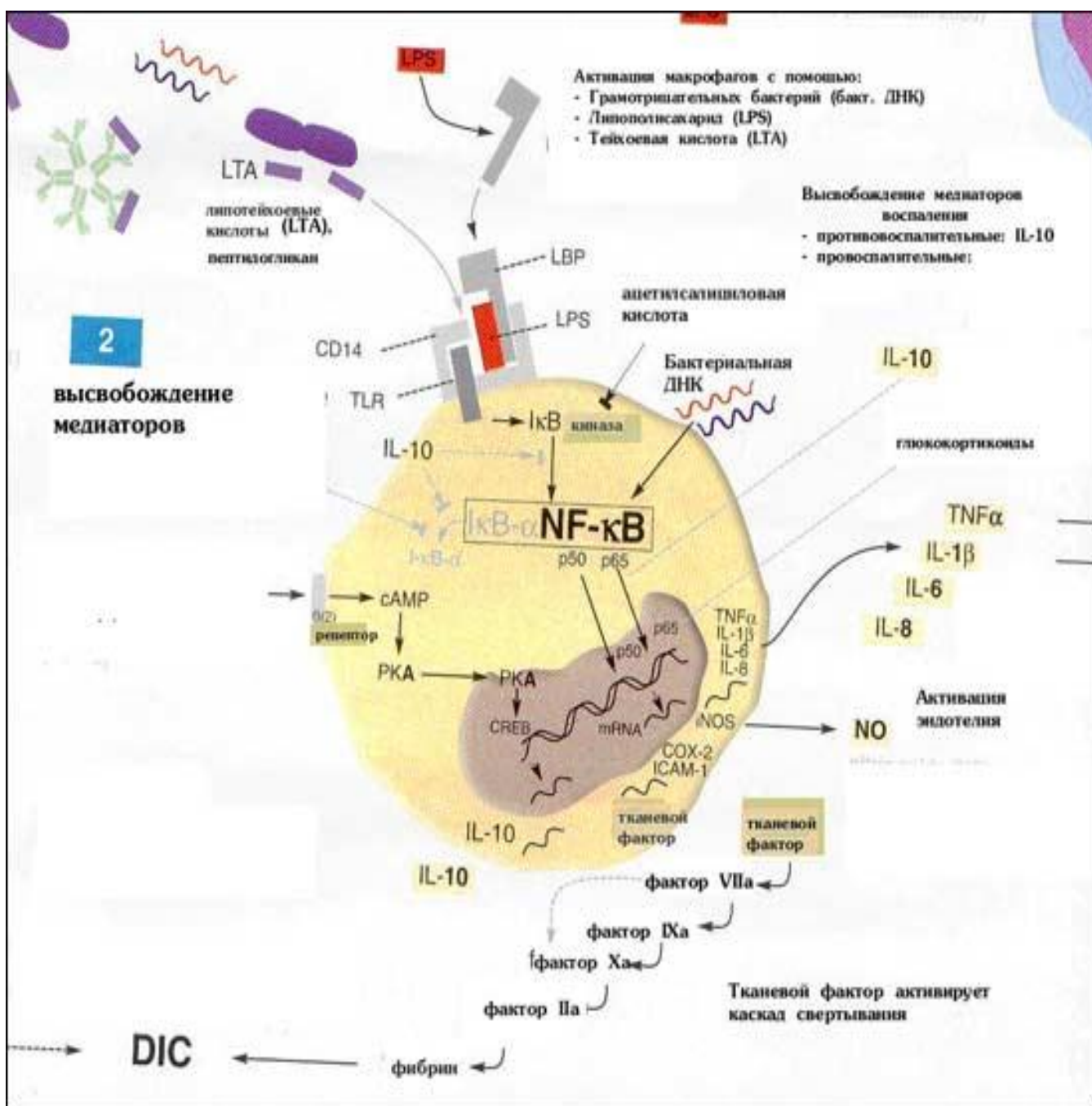


Рис. 18. Роль факторов врожденного иммунитета в противoinфекционном иммунитете

На клеточном уровне эффект реализуется в трех направлениях:

- активация фагоцитов и значительное усиление их эффекторного потенциала.
- активация наивных лимфоцитов и подготовка их к началу адаптивного ответа.
- активация антиген-специфических клеток адаптивного иммунитета: увеличение продукции Ig B-лимфоцитами, повышение их

чувствительности к антигенной стимуляции, усиление киллерных функций Т-клеток.

Макрофаги, активированные бактериальными аг, образующимися в процессе фагоцитоза возбудителя, продуцируют цитокины: ФНО α , ИЛ- 1 β , 8 и 12, α -интерферон, ГМ-КСФ и др., которые активируют новые популяции клеток, мигрирующие в очаг воспаления - моноциты, нейтрофилы, естественные киллеры.

Эти клетки также начинают продуцировать цитокины, вовлекая в процесс защиты все новые и новые клетки. Кроме того, в процессе расщепления микроба образуются микробные пептиды, которые макрофаг в комплексе с антигенами МНС представляет Т-лимфоцитам.

Это – важнейший этап, без которого невозможно развитие адаптивного иммунитета.

Важнейшим цитокином, продуцируемым активированными макрофагами в течение раннего индуцибельного ответа, является ИЛ-12, который активирует макрофаги, нейтрофилы и НК-клетки. Активированные фагоциты более интенсивно поглощают микробы, быстрее убивают их и переваривают. Главными защитниками организма от внеклеточных бактерий на стадии раннего индуцибельного ответа являются нейтрофилы, от внутриклеточных микробов - НК-клетки.

Нейтрофилы выполняя роль инициаторов воспаления, характеризуются двумя основными функциями:

1. Поглощают и убивают в первую очередь бактерии, процесс усиливается при опсонизации возбудителя С3b и Ig G, белками острой фазы.

Процесс переваривания и уничтожения осуществляется под действием цитокинов, продуцируемых макрофагами.

2. Сами являются мощными продуцентами цитокинов (ИЛ - 1 β , 8, 12, ФНО – α , ГМ-КСФ и др.), выделяют факторы роста фибробластов – важны при репарации.

Приобретают способность привлекать в зону воспаления другие клетки, участвующие в восстановительных реакциях.

НК клетки – главные защитники организма от внутриклеточных микробов и вирусов на стадии раннего индуцибельного ответа.

Имеют две особенности:

1. Обладают цитотоксической активностью в отношении некоторых возбудителей (ряд вирусов, крептококков, опухолевых клеток), причём активность НК в отношении клеток может быть усилена в десятки и сотни раз под влиянием ИЛ – 12, α – ИФН, продуцируемых моноцитами, МФ, нейтрофилами и β – ИФН – синтезируемый фибробластами.

Под действием цитокинов индуцируется синтез НК клетками γ – ИФН.

В результате на ранней стадии индуцибельного ответа формируется защита от внутриклеточных паразитов.

2. НК клетки способны участвовать в общем каскаде цитокинов (α – ИФН, ГМ-КСФ, ИЛ – 3, 8 и др.).

Мутантные мыши, не имеющие Т и В лимфоцитов не чувствительны к листериям, но при отсутствии у мышей НК клеток животные гибнут в первые 2–3(4) дня после заражения.

Адаптивный иммунный ответ развивается при преодолении микробом факторов естественной резистентности и накоплении бактериальных антигенов в количестве, достаточном для инициации иммунного ответа.

Сущность гуморального иммунитета заключается в образовании популяции В – лимфоцитов, их трансформации в плазматические клетки и продукции Ig.

Антитела играют важную роль в защите организма от инфекций. Это проявляется ингибированием взаимодействия микроорганизмов с клетками эпителия дыхательных путей, мочеполовой системы, ЖКТ (секреторный Ig A); нейтрализацией токсинов (вирусных и бактериальных) и антигенов (Ig G); опсонизацией микроорганизмов (Ig G, меньше Ig A, M); лизисом под влиянием системы комплемента и IgM антител преимущественно грамотрицательных микроорганизмов.

Ведущие антигенспецифические протективные механизмы при различных инфекциях

Возбудители	Локализация	Факторы гуморальной защиты	Факторы клеточной защиты
Вирусы	Преимущественно внутриклеточная (в цитоплазме)	IgG (при гриппе + IgA)	CD8+ клетки
Стафилококки, стрептококки	Внеклеточная	IgG- и IgM	-
Сальмонеллы, коринебактерии, клостридии, нейсерии, трепонемы	Преимущественно внеклеточная	IgG- антитела	-
Риккетсии, микобактерии, хламидии	Внутриклеточная (в цитоплазме и везикулах)	-	CD4+ и CD8+ клетки, активированные макрофаги
Грибы, плазмодии, токсоплазмы	Внеклеточная, реже внутриклеточная	IgG- антитела	CD4+ клетки, активированные макрофаги
Шистосомы, лейшмании	Внутриклеточная, реже внеклеточная	-	CD4+ клетки, активированные макрофаги

Антитела могут играть важную роль при вирусных инфекциях, особенно на ранних стадиях – препятствуют проникновению вирусов в чувствительные клетки (вакцинация против вируса полиомиелита способна защитить нейроны от воздействия вируса, но не способна помочь на более поздних этапах заболевания). Антитела способны играть и негативную роль, особенно на поздних этапах некоторых вирусных инфекций (грипп, респираторно-интерстициальная), когда образуются иммунные комплексы АГ – вирус, ведущие к развитию в организме осложнений – иммунокомплексные патологии (васкулит после гриппа).

Сущность Т иммунного ответа сводится к реакции образования антигенспецифических Т - лимфоцитов (Тх1,2, ЦТЛ, Т – клеток памяти). Клетки памяти характеризуются быстрой пролиферацией при действии специфического АГ с образованием большого количества клеток – эффекторов,

синтезирующих много Ig и цитокинов – формирующих быстрый и сильный иммунный ответ. Сохраняются в организме длительно (даже пожизненно) (оспа, корь) – это лежит в основе поствакцинального иммунитета. Не передаётся по наследству и формируется в процессе жизни. Главной функцией ЦТЛ в противоинфекционной защите является уничтожение клеток инфицированных внутриклеточными паразитами (вирусы, микоплазмы, хламидии и др.). Тх1, помимо продукции цитокинов, «вооружающих» другие клетки, принимают прямое участие в уничтожении возбудителей, персистирующих и размножающихся в макрофагах. Активация последних посредством γ – ИФН приводит к гибели внутриклеточного возбудителя в фаголизосоме.

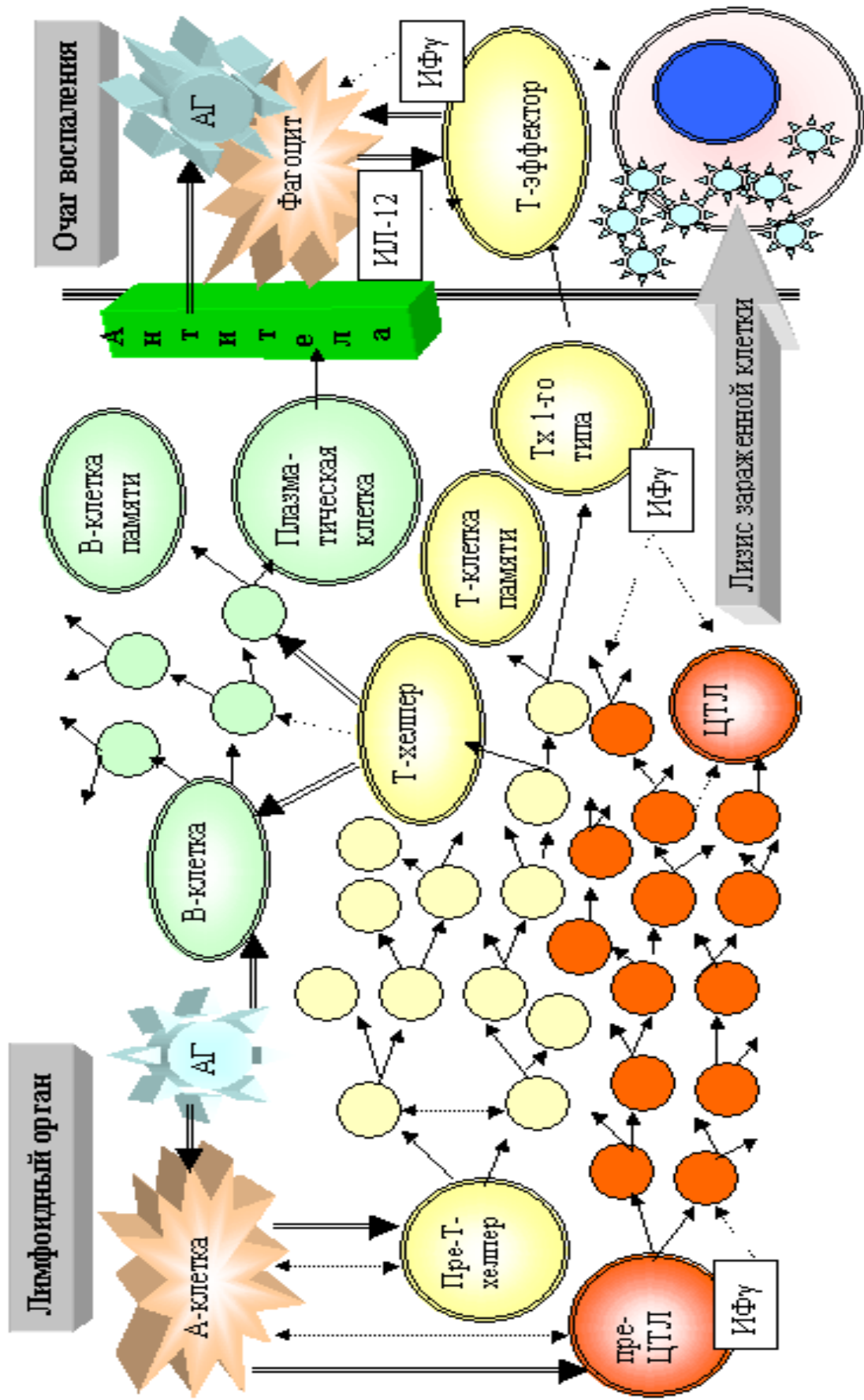
Ведущие механизмы противовирусного иммунитета:

- нейтрализация вируса опсонинами с последующим фагоцитозом и цитолизом.
- комплемент-зависимая цитотоксичность.
- цитотоксические Т-лимфоциты.
- макрофаги.
- НК клетки

Ведущие механизмы антибактериального иммунитета:

- фагоцитоз
- активация системы комплемента.
- IgA, sIgA - предотвращают адгезию микроорганизмов к поверхности слизистых.
- антигенспецифические антитела (IgM, IgG).

Действие факторов иммунного ответа в очаге воспаления



- антитоксический иммунитет.
- внутриклеточные формы микроорганизмов уничтожаются активированными лимфокинами макрофагами, ЦТЛ, НК.

Механизмы формирования вторичного иммунодефицита при инфекции:

- нарушение функции фагоцитов;
- лимфоцитопения и изменение субпопуляций Т-клеток (снижение Тх) при ВИЧ-инфекции;
- изменение продукции антител, медиаторов и др. (снижение продукции ИЛ-2, ИНФ при ВИЧ-инфекции, повышение ИЛ-1 при ВПГ; подавление антителообразования – стафилококк);
- НК - дефицит, снижение функциональной активности (герпес-зоостер; вирус гриппа).

Лекция 10. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ.

До начала 80-х годов считалось, что инфекционные болезни уже не представляют серьезной опасности для человечества. И только рак и сердечно-сосудистая патология угрожают здоровью людей.

Однако с появлением синдрома приобретенного иммунодефицита эта уверенность существенно поколебалась так как если в начале 80-х годов количество зарегистрированных случаев заболевания исчислялось сотнями, то к концу 90-х уже более 10 млн. жителей Земли умерли от СПИДа.

СПИД поражает людей всех рас и национальностей и пока является болезнью со 100% летальностью. Понятие СПИД появилось в 1981 году, когда впервые от группы американских врачей поступила информация о необычной клинической картине заболевания у мужчин - гомосексуалистов, характеризующейся тяжелой пневмонией, вызванной условно-патогенным возбудителем *Pneumocystis carinii*, не поражающих лиц с нормальной иммунной системой. Через несколько месяцев количество пациентов с подобным заболеванием превысило 100 человек. Кроме пневмоцистной

пневмонии у больных отмечались кандидоз и Саркома Капоши. У всех пациентов были обнаружены нарушения в клеточном звене иммунитета, а 40% из них умерли через несколько месяцев. Высокий процент смертности побудил CDC (Центр по контролю за заболеваниями США) организовать с августа 1981 года обязательный учет, наблюдение и изучение всех случаев подобного заболевания.

СПИД относится к группе приобретенных иммунодефицитов человека, развитие которого обусловлено вирусом.

Историю открытия вируса иммунодефицита человека связывают с именами двух ученых: Роберта Галло, предположившего, что этиологическим фактором СПИДа является ретровирус и Люка Монтанье, в лаборатории которого впервые в 1983 году был обнаружен вирус в препарате лимфоузлов больного СПИДом.

В настоящее время описано несколько разновидностей ВИЧ, отличающихся по структурным и антигенным характеристикам, из которых наиболее известными и хорошо изученными являются ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

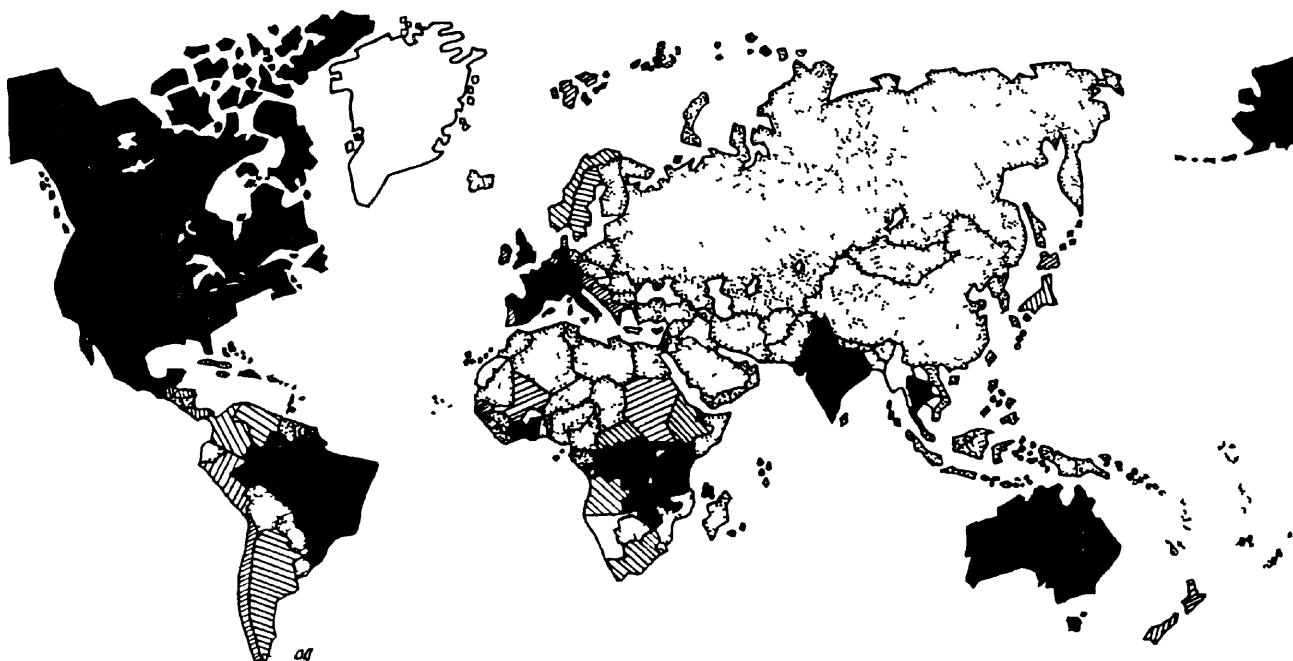
Эпидемиология ВИЧ-инфекции.

Согласно данным литературы, случаи СПИД встречались в США, странах Центральной Африки, начиная с конца 60-х годов, но документально регистрируемая история глобальной эпидемии СПИД ведет отсчет с 1981 года, т.е. с момента официальной регистрации первых пациентов.

По оценкам ВОЗ, ежедневный прирост новых случаев заражения во всем мире составляет не менее 16000 человек. Это означает, что только в 2000 году были ВИЧ-инфицированы 5,8 млн. жителей Земли, из них свыше 90% в развивающихся странах.

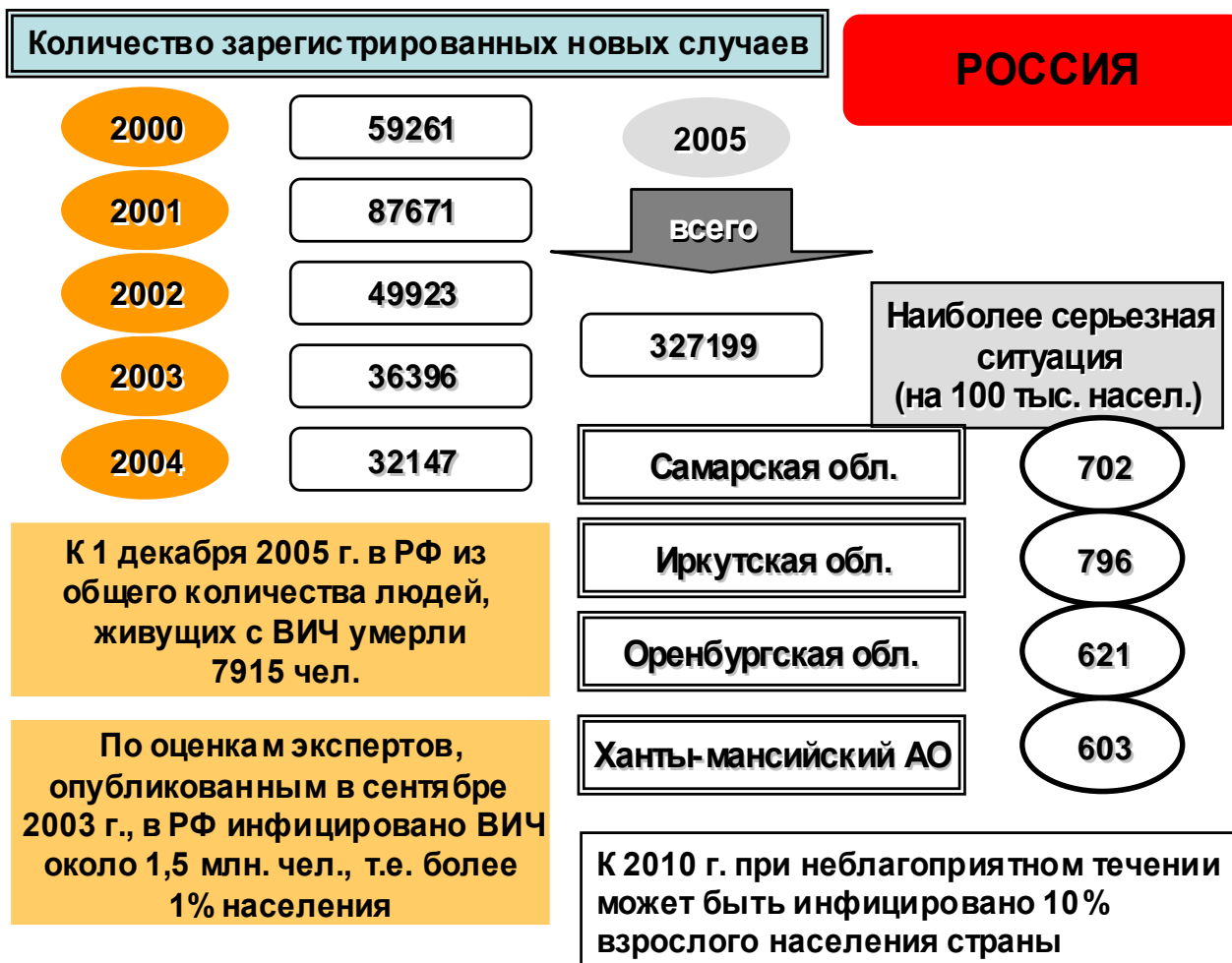
Согласно официальным данным, в настоящее время до 80% ВИЧ-инфицированных проживает в субсахарной Африке

Тенденция к снижению распространения СПИДа отмечена в США (число новых случаев заражения ВИЧ снизилось на 6%) и Западной Европе (на 38%).



Распространение инфекции ВИЧ-1 на земле

- Регионы с наибольшей частотой встречаемости инфицированных жителей
- Регионы со средней частотой встречаемости инфицированных жителей
- Регионы с наименьшей частотой встречаемости инфицированных жителей



Пути передачи ВИЧ-инфекции (G. Chin ,1992).

Путь трансмиссии	Вероятность заражения при однократном воздействии, (%)
1. Сексуальные контакты (вагинальные, анальные)	0,1-1,0
2. Переливание крови	>90
3. Парентеральные инвазии загрязненным инструментом	0,5-1,0
4. Ранения медицинского персонала загрязненным инструментом	<0,5
5. Перинатальное инфицирование	30

Наибольшее количество вируса обнаруживают в крови и сперме инфицированных лиц, однако, вирусные частицы в различной концентрации содержатся и в других биологических жидкостях (слезе, слюне, спинномозговой жидкости, грудном молоке, влагалищном и цервикальном секретах). Вероятность заражения ВИЧ зависит от пути передачи инфекции. Наибольшее число случаев ВИЧ-инфицирования зарегистрировано среди определенных групп риска: наркоманов, гомосексуалистов, проституток, детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, реципиентов крови и ее препаратов, органов, тканей и спермы.

Основным фактором риска заражения ВИЧ в России является внутривенное введение наркотиков (до 92,6% от общего числа лиц с известными факторами риска заражения). Однако, ситуация такова, что СПИД перестал быть болезнью наркоманов и вышел в основную популяцию населения.

Этиология ВИЧ-инфекции.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) - это РНК-содержащий экзогенный вирус, относящийся к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов, вызывающих медленные инфекции. Подобно возбудителям других медленных инфекций ВИЧ может длительное время находиться в

организме человека в латентном состоянии, не вызывая клинических проявлений болезни.

Вирионы ВИЧ имеют округлую форму и диаметр 100-120 нм. Полная вирусная частица включает оболочку и нуклеоид.

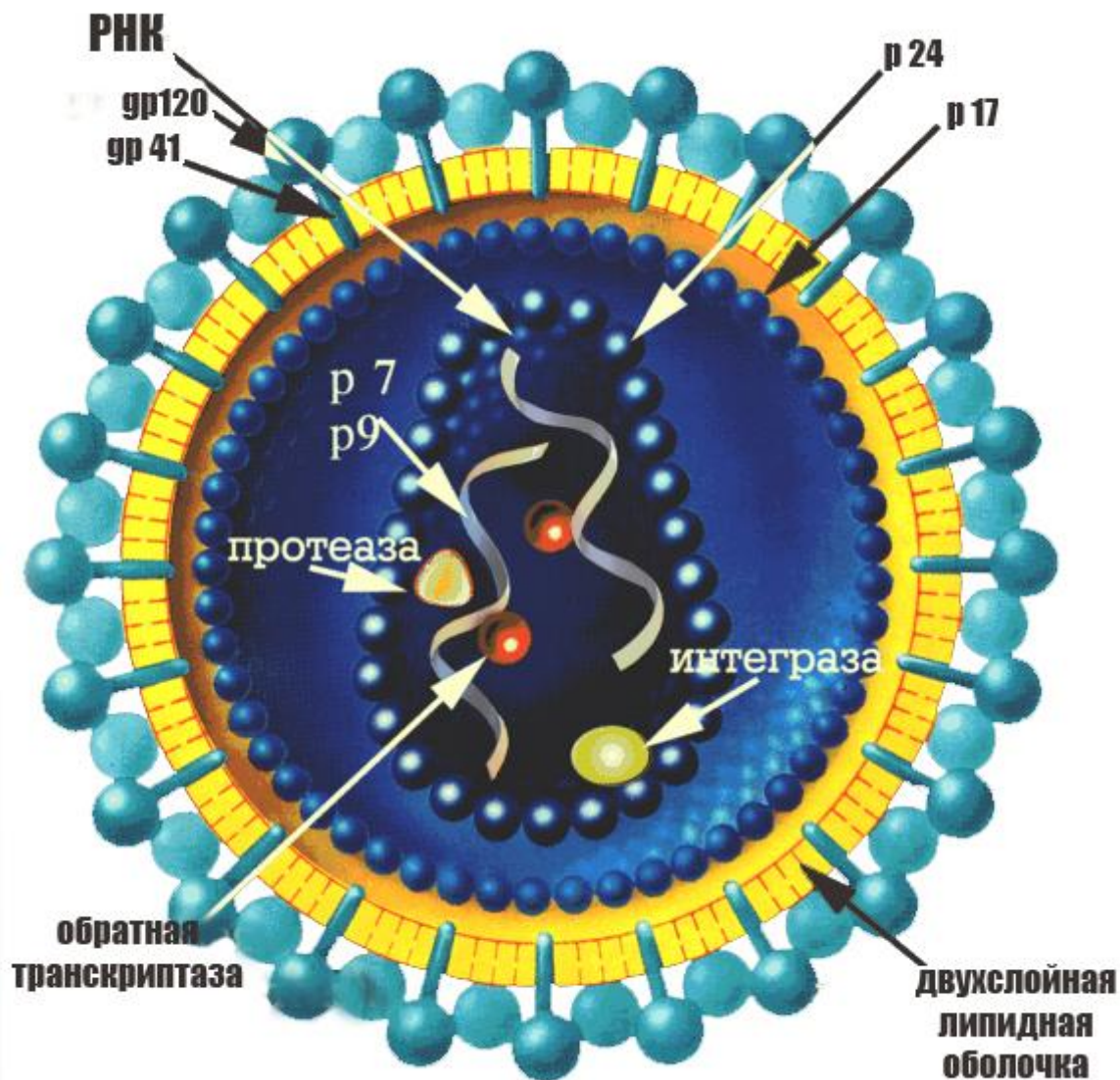


Рис. 19. Строение ВИЧ

Оболочка ВИЧ построена из фрагментов мембраны клетки хозяина, из которой рождаются вновь образованные вирионы. Таким образом, оболочка ВИЧ представляет собой фосфолипидный бислой с включением белков клеточной мембраны, в т.ч. антигенов ГКС I и II класса от клетки-хозяина. Наружная мембрана вириона, позаимствованная от клетки хозяина, пронизывается собственными белками вируса - оболочечными (env): внешним

gp120 и трансмембранным gp41, связанными нековалентной связью. Нуклеоид имеет три компонента: геном вируса, представляющий диплоидный набор одноцепочечной РНК, протеин с ММ 7 кД, связанного с РНК и комплекса ферментов (pol) - обратная транскриптаза, интегразы, протеазы, РНКазы. Оболочка нуклеоида построена из молекул белка p24. Между наружной оболочкой вириона и нуклеоидом существует каркас, который образован белком p17. Белки p7, p17, p24 - (gag) группоспецифические. Вышеперечисленные белки кодируются соответствующими генами (env, gag, pol), которые называют структурными, так как кодируемые ими белки являются либо структурными белками зрелого вириона, либо ферментами.

ВИЧ чувствителен к повышенной температуре: погибает при кипячении в течение нескольких секунд, после прогревания при 56°C в течение 30 минут инфекционная активность вируса снижается в 100-1000 раз. Вирус инактивируется при обработке 50%-70% этиловым спиртом, 0,1% гипохлоритом натрия, H₂O₂, 0,1н NaOH, устойчив к ультрафиолетовому и γ-излучению.

Процесс инфекции ВИЧ включает следующие стадии

1. Связывание вириона с поверхностью клетки - рецепция вируса осуществляется специфическими механизмами, посредством специфической рецепции вируса и молекулы CD4, экспрессированной на мембранах Тхелперов, моноцитов/макрофагов, эозинофилов, клеток нервной ткани, сперматозоидах и др.. Неспецифическими - независимыми от CD4 рецептора, путем проникновения генома ВИЧ в "чужие" клетки-мишени в виде псевдовирюсов, содержащих геном одного вируса, а оболочку другого, через инфицирование клеток, не несущих CD4 рецептор, например Влф(точные механизмы этого пути остаются неизученными), инфекцией комплекса ВИЧ с гамма-интерфероном в клетки, имеющие рецептор для гамма-интерферона и другие. Наиболее распространенным способом является связывание CD4 (на поверхности Тх) рецептора клетки-мишени с gp120 вируса.

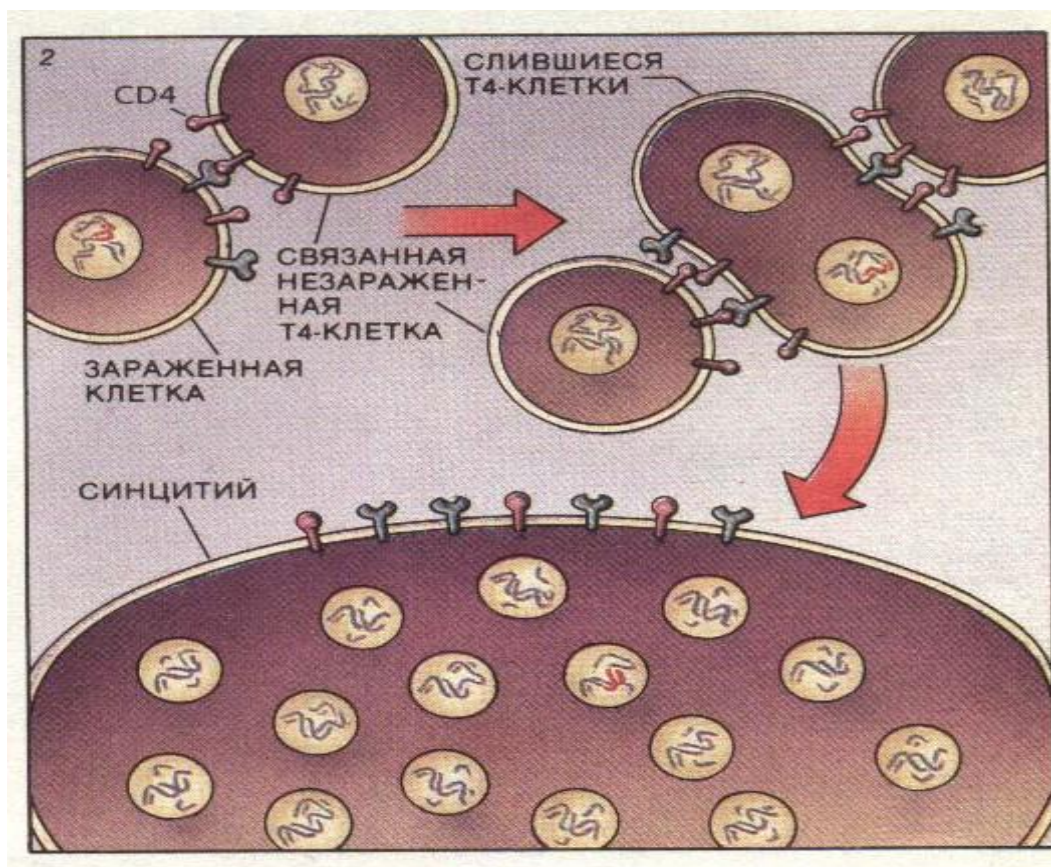
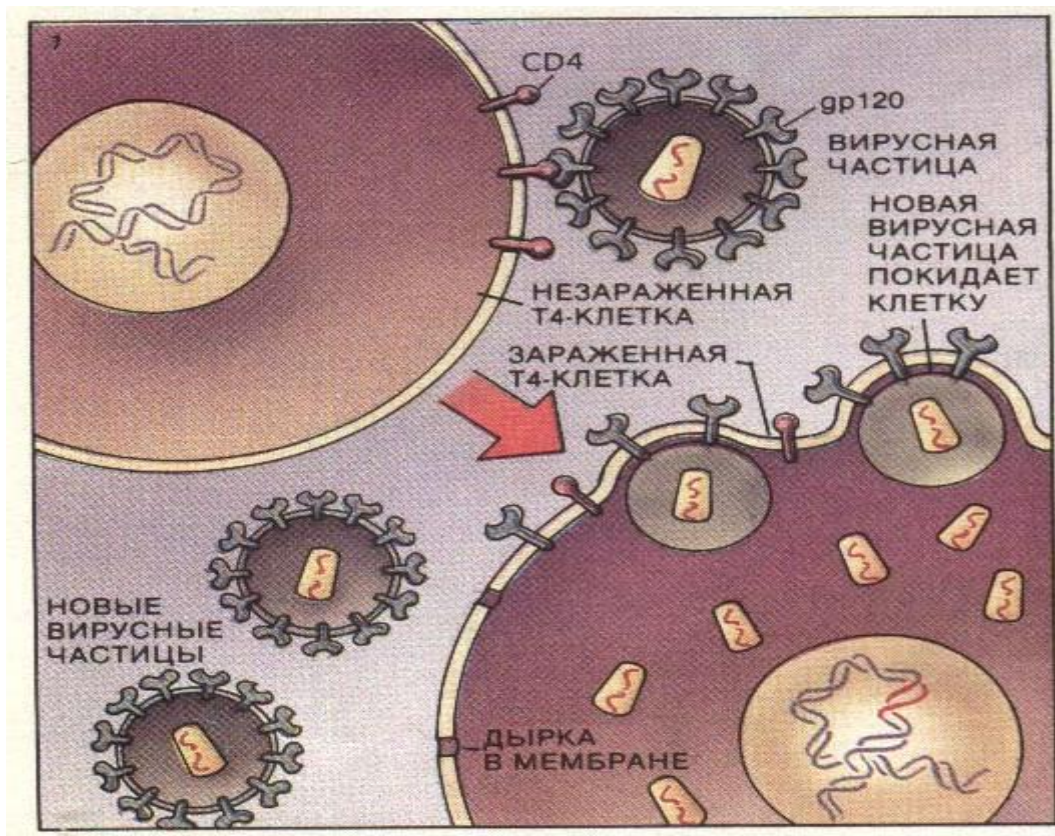


Рис. 20. Жизненный цикл развития вируса.

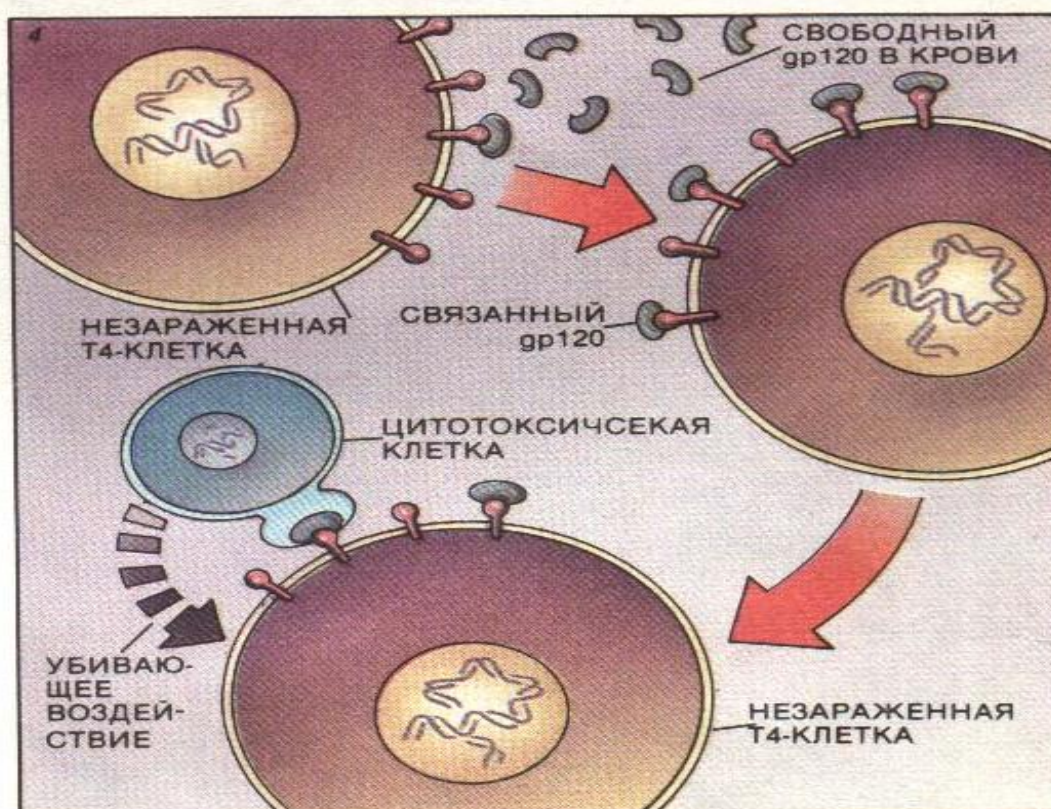
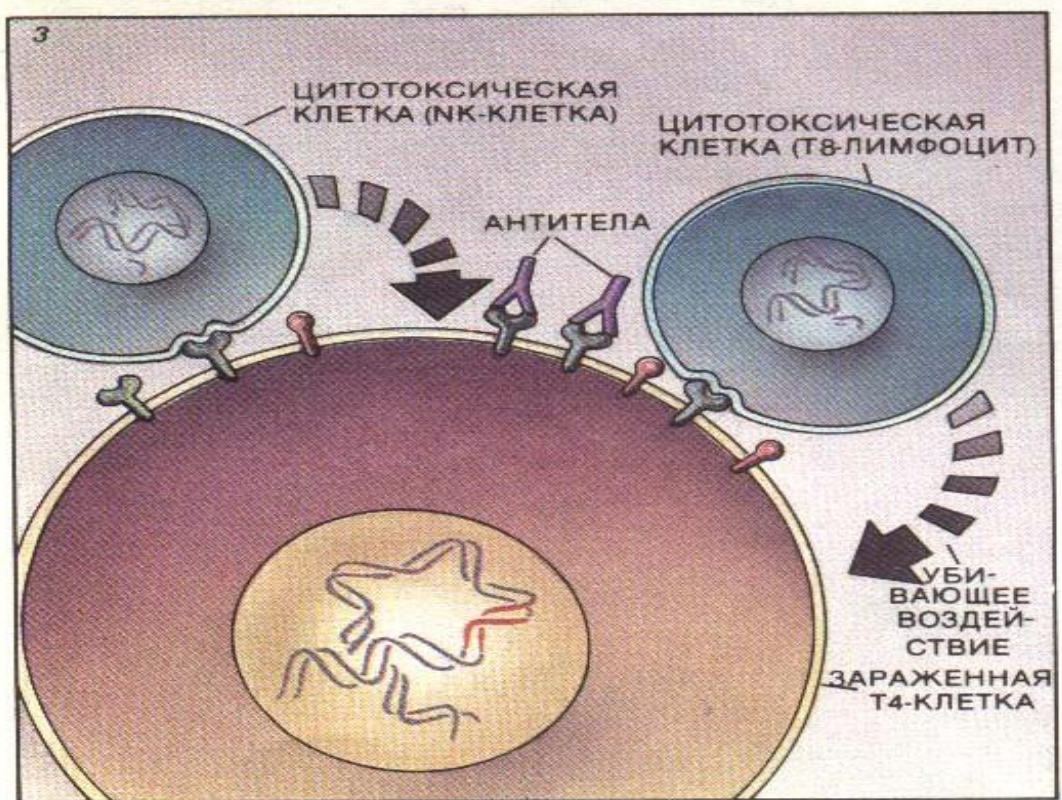


Рис. 20 (продолжение). Жизненный цикл развития вируса.

2. Слияние мембран вируса и клетки. Проникновение вируса внутрь клетки.

3. Высвобождение нуклеоида и геномной РНК вируса в цитоплазме клетки-мишени и образование под действием обратной транскриптазы ДНК провируса.

4. Интеграция генома вируса в геном клетки-хозяина.

5. Латентная стадия инфекции - это период времени, в течение которого ДНК провируса интегрирована в геном, но транскрипции и трансляции с генов вируса нет, соответственно нет и экспрессии антигенов вируса (иммунологическими методами эта стадия инфекции не распознается).

6. Активация процессов транскрипции с ДНК провируса и последующей трансляции белков вируса.

7. Активная репликация вируса, т.е. крупномасштабная наработка всех компонентов вируса и формирование зрелых дочерних вирионов.

8. Высвобождение вирионов из клетки-хозяина во внешнюю среду. Цитопатогенные эффекты ВИЧ.

Развиваясь в клетках иммунной системы, вирус периодически поступает в кровь, в период вирусемии концентрация ВИЧ составляет 1000-10 000 вирионов в 1 мл крови. Одна клетка, зараженная ВИЧ, производит до 10 тыс. вирионов за 8-10 часов. Вирусемия на всех стадиях болезни способствует диссеминированию ВИЧ в организме и последующему его выделению в составе секретов и биологических жидкостей, при этом значительное количество вируса обнаруживается в крови и сперме, а в остальных жидкостях его концентрация в 10-100 раз меньше.

Особенности патогенеза ВИЧ-инфекции до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Однако, иммунологические феномены, возникающие у больных СПИД, хорошо известны. К ним относятся: уменьшение количества CD4+ лимфоцитов, снижение ответа на митогены и растворимые антигены, продукции ИЛ-2, γ -ИФН, активности НК, цитотоксических лимфоцитов и клеток макрофагально-фагоцитарной системы. У больных СПИД наблюдается гипергаммаглобулинемия, как следствие поликлональной активации В-лимфоцитов с повышением количества

неспецифических IgA, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, продукции аутоантител и снижением синтеза специфических противовирусных антител. При этом отмечается повышенная продукция ФНО и многие другие феномены, причины и следствия развития которых изучаются.

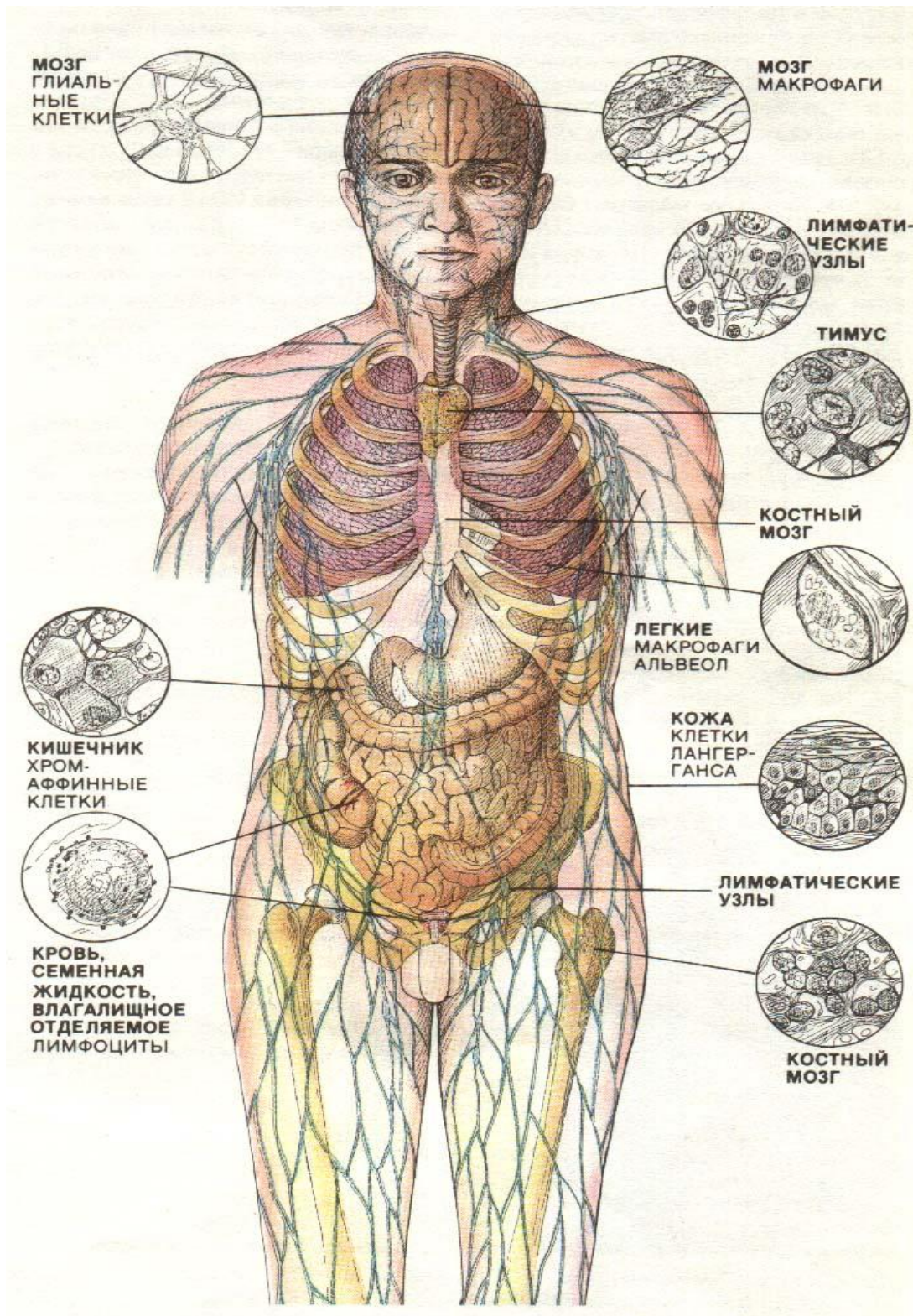


Рис. 21. Спектр тканей, которые могут быть поражены ВИЧ

К механизмам формирования иммунодефицита при ВИЧ-инфекции относят:

цитопатогенные эффекты вируса (массивная гибель инфицированных клеток путем некроза);

ускоренная гибель Т-лимфоцитов (как инфицированных, так и неинфицированных) путем апоптоза;

синцитиеобразование (слияние клеток с формированием многоядерных образований, не способных выполнять свои обычные функции, что ведет к их гибели);

цитопатогенные эффекты белков вируса (gp120, gp41), которые могут способствовать синцитиеобразованию и др.

Прогрессирующая иммунодепрессия приводит к нарушению основных физиологических функций иммунной системы, и в первую очередь, к подавлению противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета, что способствует активации условно-патогенной флоры, повышению чувствительности к патогенным микроорганизмам в условиях вторичного иммунодефицита, а также развитию опухолей. Клиническим проявлением этого процесса являются вторичные рецидивирующие инфекции, поражение нервной, дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и других систем организма, что обуславливает полиморфность клинической картины заболевания.

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации;
2. Стадия первичных проявлений;
 - А. Острая инфекция;
 - Б. Бессимптомная инфекция;
 - В. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
3. Стадия вторичных проявлений;
 - А. Потеря веса менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, опоясывающий лишай, повторные фарингиты, синуситы;

Б. Потеря веса более 10%, необъяснимая диарея, или лихорадка более одного месяца, волосистая лейкоплакия, туберкулез легких, повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай, поражения кожи, сопровождающиеся изъязвлениями, повторные или стойкие (продолжительностью не менее двух месяцев) локализованная форма саркомы Капоши;

В. Генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, лимфоидный интерстициальный пневмонит, кандидоз пищевода, внелегочный туберкулез, атипичные микобактериозы, кахексия, диссеминированная саркома Капоши, поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Основные принципы лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Исходя из современных представлений об этиологии и патогенезе ВИЧ-инфекции, к основным принципам лечения относят этиотропную и иммунокорректирующую терапию. Важное значение отводится своевременному лечению и профилактике вторичных заболеваний, а также созданию охранительного психологического режима для больных.

Основным препаратом этиотропной терапии при ВИЧ-инфекции является **азидотимидин («Ретровир»)**. Азидотимидин содержит аномальный нуклеозид, который может конкурировать с природными нуклеотидами, замещая их в нуклеиновой кислоте и прерывая ее дальнейший синтез, нарушая таким образом репликацию вируса в ВИЧ-инфицированной клетке. Суточная доза азидотимидина составляет 0,6 г (на 3 приема). При наличии поражений нервной системы, обусловленных ВИЧ, доза азидотимидина составляет 1,2 г. Курс лечения продолжается не менее 3 месяцев под контролем общего анализа крови, так как возможно развитие побочных эффектов препарата в виде анемии и лейкопении.

Из вновь синтезированных противовирусных препаратов применяются **видекс, диданозин**, относящиеся также к группе антиметаболитов, но

обладающие меньшими побочными эффектами. Рекомендуется комбинированная терапия двумя препаратами производных нуклеозидов, так как это дает возможность, уменьшить дозу вводимых препаратов, и следовательно, снизить их токсические эффекты, а также уменьшить вероятность формирования резистентных штаммов вируса, неизбежных при монотерапии.

На ранних стадиях заболевания возможно применение **ацикловира, фоскарнета, сурамина**. Специалисты США рекомендуют прием сурамина в качестве профилактического средства лицам, находящимся в очагах эпидемии ВИЧ-инфекции.

Одним из перспективных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции является **криксиван** (индинавира сульфат). Криксиван представляет собой высокоактивный ингибитор протеазы, ограничивающий продукцию ВИЧ в инфицированных клетках. Применение препарата позволяет обеспечить стойкое снижение концентрации вирусной РНК, повышение числа CD4+клеток. Криксиван хорошо переносится, побочные эффекты (диспепсия, астения, головная боль и др.) отмечены менее, чем у 6% больных. Рекомендуемая суточная доза составляет 2,4 г. (по 800мг 3 раза в сутки).

С учетом развития при ВИЧ-инфекции тяжелого иммунодефицита, в комплексной терапии важное место отводится **иммунокоррекции**, направленной на восстановление нарушений в иммунной системе и, в первую очередь, в Т-клеточном звене. С этой целью применяются препараты тимуса (Т-активин, тималин, тимоген), интерлейкинов, интерферонов и их индукторов (циклоферон, неовир, амиксин).

Профилактика и лечение вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных проводится по эпидемиологическим, клиническим и иммунологическим показаниям.

С целью лечения пневмоцистной пневмонии используется бисептол-480 или Дапсон.

Для лечения грибковых поражений при ВИЧ-инфекции предложено несколько схем в зависимости от этиологии и тяжести грибковых инфекций, включающих нистатин, кетоканазол, флюканазол, амфотерицин В

Профилактика ВИЧ-инфекции.

Учитывая, что ВИЧ-инфекция является заболеванием со 100% летальностью, основной задачей здравоохранения является противодействие развивающейся пандемии СПИДа.

ВОЗ выделяет 4 основных вида деятельности, направленных на борьбу с эпидемией ВИЧ-инфекции и ее последствиями.

1) предупреждение половой передачи ВИЧ, включающее обучение безопасному половому поведению, лечению ЗППП и др. В качестве эффективного средства, снижающего риск заражения ВИЧ-инфекцией применяется Ноноксинол-9. Так федеральные центры контроля заболеваемости ВИЧ-инфекцией в США рекомендуют противозачаточные средства на основе этого вещества в качестве средства, создающего дополнительную защиту при использовании презервативов “презерватив со спермицидным покрытием обеспечивает дополнительную защиту” (Bird, 1991)

2) предупреждение передачи ВИЧ через кровь путем обеспечения асептических условий при инвазивной хирургической и стоматологической практике и снабжения безопасными препаратами крови,

3) предупреждение перинатальной передачи ВИЧ,

4) организация медицинской помощи и социальной поддержки больным ВИЧ-инфекцией, их семьям и окружающим.

Перспективы специфической профилактики ВИЧ-инфекции

Особого внимания заслуживает вопрос о создании специфических вакцин для профилактики заражения ВИЧ. Разрабатываются следующие варианты конструирования вакцин: живые аттенуированные вакцины, цельные инактивированные, вакцины из отдельных вирусных протеинов, полученные путем разрушения вируса, генно-инженерной техникой, живые рекомбинантные вирусные или бактериальные векторы (носители), содержащие

иммуногенные протеины или ДНК провируса, антиидиотипические вакцины. Полученные этими путями вакцины должны преодолеть антигенную изменчивость ВИЧ и обладать достаточной иммуногенностью. Предполагается проводить вакцинацию вирусносителей с асимптомными формами СПИДа. Однако несмотря на то, что работы по созданию вакцины против ВИЧ включены в международную глобальную программу по борьбе со СПИДом, вакцина до сих пор не разработана. Это связано в основном с высокой изменчивостью и мутационной способностью вируса.