
ЛЕКЦИЯ № 1. Введение в иммунологию. Защитные силы организма и болезни

В течение своей жизни каждый человек в быту, на работе, на отдыхе постоянно взаимодействует с многочисленными и весьма разнообразными природными объектами и явлениями, определяющими условия жизни, в которых человек и существует. Это солнце, воздух, вода, растительные и животные продукты питания, химические вещества, растения и животные, обеспечивающие жизненные потребности человека. Человеческий организм благодаря биологической эволюции приспособлен к определенным условиям окружающей среды. В то же время нормальная жизнедеятельность организма и его взаимодействие с окружающей средой количественно и качественно ограничены. Одни взаимодействия полезны для здоровья, другие — вредны. Отношение организма к различным факторам определяется уровнем его адаптации. Если силы воздействия внешних факторов превышают норму или не достигают ее, организм может получить повреждение, которое приведет к болезни. Причинами повреждений организма, приводящих к болезни, могут быть любые по своей природе явления: физические, химические, биологические. К физическим факторам относятся механические нагрузки: удары, растяжения, сдавливания, изгибы тканей. В результате возникают порезы, раздробление, растяжение и разрывы тканей, переломы костей. К повреждающим факторам относятся и изменения температуры среды, в результате которых возникают перегревание организма и ожоги тканей или переохлаждение организма и обморожения тканей. К биологическим воздействиям можно отнести все виды взаимодействия человека с живыми существами. Грубо их можно разделить на три группы: макрохищники, микрохищники и растения. К макрохищникам относятся животные, которые при нападении на человека своими

укусами или когтями могут ввести в организм человека яд, повреждающий его ткани. Но наиболее разнообразны способы повреждения организма микрохищниками — мельчайшими паразитами, которые живут и размножаются в теле человека, начиная от вирусов и до различных глистов. Из огромного количества микроорганизмов патогенностью обладают более 2000 видов, в том числе бактерии и риккетсии обуславливают 1000 видов заболеваний, вирусы — 500, грибы — 500, гельминты — 200. Один и тот же паразит в зависимости от его локализации может способствовать развитию различных заболеваний.

Таким образом, организм постоянно подвергается воздействию различных болезнетворных факторов окружающей среды. В то же время многие люди сохраняют здоровье. Почему же человек может противостоять вредным воздействиям окружающей среды? Что помогает организму в борьбе с ними? В процессе биологической эволюции человека сформировались системы и механизмы, защищающие его как целостность в случаях, когда физические, химические или биологические факторы среды могут при взаимодействии организма с ними привести к повреждению каких-либо его структур, что в свою очередь вызывает их патологии. Как известно, при многих заболеваниях человек выздоравливает без вмешательства медицины, а поврежденные ткани восстанавливаются сами по себе. Следовательно, человеческий организм способен защищаться от повреждений, бороться с патологией самостоятельно.

Современная медицинская наука в основу учения о причинах патологии кладет понятие «реактивность», т. е. способность организма при взаимодействии с различными повреждающими воздействиями давать защитный «ответ», соответствующий характеру этого патогенного воздействия. В ходе эволюции у человека сложились биологические механизмы защиты организма от вредных для него воздействий природных сил, сформировались определенные защитные реакции на любые воздействия среды. Изменения в окружающей среде приводят к изменению его физиологических процессов в организме, соответствующих

новому воздействию. Таким образом сохраняется равновесие со средой, определяющей возможности его жизнедеятельности. Защитная реакция организма проявляется в некотором изменении его характеристик, что позволяет сохранить жизнедеятельность организма в целом. То, как организм отреагирует на вредное для него воздействие в каждом конкретном случае, отразится в виде и количестве воздействий, испытываемых человеком. Человек, например, без вреда для себя переносит физические нагрузки в определенных пределах. Однако отсутствие нагрузок (гиподинамия) или, наоборот, перегрузки (гипердинамия) могут привести к патологии. На одни микроорганизмы человек не реагирует как на вредные, хотя они болезнетворны для животных. Другие оказывают повреждающее воздействие на организм и приводят в действие защитные механизмы, т. е. вызывают защитную реакцию, которая может привести к патологии. В этом проявляется видовая избирательность защитных механизмов человеческого организма. Существуют микроорганизмы, вызывающие болезнь у человека и не патогенные для животных, и наоборот. Особенности конкретного человеческого организма, в том, что некоторые люди не заболевают в разгар эпидемии, а другим достаточно постоять у открытой форточки или выпить стакан холодной воды. Состояние организма зависит от повреждающего фактора: физическое истощение, переохлаждение, стресс могут вызвать заболевание у человека, организм которого в нормальных условиях не реагирует на тот или иной повреждающий фактор. В то же время душевный подъем, возбуждение могут привести к повышению сопротивления организма болезни. Защитные реакции различаются по степени проявления и характеру участвующих в них систем. До определенного количественного порога (индивидуального для каждого организма) воздействия патогенного фактора системы, осуществляющие защитные реакции, не дают ему возможности нанести повреждение организму. Если же этот порог превышен, в реакцию включаются приспособительные, адаптивно-компенсаторные механизмы, осуществляющие перестройку организма и его элементов для

борьбы с патогенным фактором. Приспособительные реакции конкретного организма зависят от того, насколько защитные механизмы приспособлены к взаимодействию с патогеном. В наиболее общей форме можно выделить следующие типы защитно-приспособительных механизмов:

- 1) морфологические: барьерные мембраны, ограждающие защищаемые клетки, ткани или органы; пролиферация (восстановление) клеток пораженной ткани; гиперплазия, т. е. количественное увеличение клетки или ткани против нормы;
- 2) физиологические: активация обменных процессов, образование новых медиаторов, ферментов или обменных циклов и дезактивация существующих;
- 3) иммунологические клеточно-гуморальные системы, направленные на защиту организма от воздействия других биосистем.

Из всех этих типов защитно-приспособительных механизмов наиболее важным является иммунная система. От того, насколько она мощная, зависит, будет человек болеть или нет. Хорошо работающая иммунная система является самым лучшим гарантом крепкого здоровья. Хороший иммунитет — это основной показатель здоровья, жизненной силы любого живого организма. Это мощная внутренняя сила, которой природа наградила все живые существа. Иммунная система — организация тонкая: она реагирует на мельчайшие изменения внутренней и внешней среды организма. Давно было подмечено, что человек, перенесший опасную инфекционную болезнь, второй раз обычно ей не заболевает. В Китае был изобретен метод борьбы с тяжелыми случаями оспы. Сущность этого метода заключалась в том, что оспенные корочки перетирали в порошок и вносили в нос здоровому человеку. Это делалось для того, чтобы вызвать мягкую форму оспы. Невосприимчивость к повторному заражению одной и той же инфекцией обусловлена иммунитетом.

Иммунитет (от лат. *immunitas* — «избавление», «освобождение от чего-либо») — это невосприимчивость организма к различным инфекционным агентам, а также продуктам их жизнедеятель-

ности, веществам и тканям, которые обладают чужеродными антигенными свойствами (например, ядам животного и растительного происхождения). Однажды переболев, наш организм запоминает возбудителя болезни, поэтому в следующий раз заболевание протекает быстрее и без осложнений. Но часто после длительных заболеваний, оперативных вмешательств, при неблагоприятной экологической обстановке и в состоянии стресса иммунная система может давать сбои. Снижение иммунитета проявляется частыми и длительными простудами, хроническими инфекционными заболеваниями (ангиной, фурункулезом, гайморитом, кишечными инфекциями), постоянной повышенной температурой и т. д.

Если обобщить все вышеизложенное, то можно сказать, что иммунитет является способом защиты организма от живых тел и веществ, которые несут в себе признаки генетически чужой информации. Наиболее древний и стабильный механизм взаимодействия ткани с любыми внешними повреждающими факторами среды (антигенами) — это фагоцитоз. Фагоцитоз в организме осуществляется специальными клетками — макрофагами, микрофагами и моноцитами (клетками — предшественниками макрофагов). Это сложный многоступенчатый процесс захвата и уничтожения всех попавших в ткани чужеродных для них микроробъектов, не трогая собственные ткани и клетки. Фагоциты, перемещаясь в межклеточной жидкости ткани, при встрече с антигеном захватывают его и переваривают до того, как он контактирует с клеткой. Этот механизм защиты был открыт И. М. Мечниковым в 1883 г. и был положен в основу разработанной им теории фагоцитарной защиты организма от болезнетворных микробов. Установлено широкое участие макрофагов в различных иммунологических процессах. Кроме защитных реакций против различных инфекций, макрофаги участвуют в противоопухолевом иммунитете, распознавании антигена, регуляции иммунных процессов и осуществлении иммунного надзора, в распознавании и разрушении единичных измененных клеток собственного организма, в том числе опухолевых, в регенерации различных тка-

ней и в воспалительных реакциях. Макрофаги также вырабатывают различные вещества, оказывающие противоангигенное воздействие.

Фагоцитоз включает несколько стадий:

- 1) направленное движение фагоцита к чужеродному для ткани объекту;
- 2) прикрепление фагоцита к нему;
- 3) распознавание микроба или антигена;
- 4) поглощение его клеткой фагоцита (собственно фагоцитоз);
- 5) умерщвление микроба с помощью ферментов, выделяемых клеткой;
- 6) переваривание микроба.

Но в некоторых случаях фагоцит не может умертвить определенные виды микроорганизмов, которые даже способны размножаться в нем. Именно поэтому фагоцитоз не всегда может обеспечить защиту организма от повреждения. Способствует фагоцитозу наличие в организме систем циркуляции межклеточной жидкости. Сосудистый транспорт межклеточной жидкости обусловил возможность более быстрой концентрации фагоцитов в местах проникновения повреждающего фактора в ткань и вместе с тем способствовал ускорению и направленности действия химических веществ (медиаторов), привлекающих фагоциты в нужную точку. Таким образом, воспалительный процесс — это местный компенсаторный механизм, обеспечивающий восстановление поврежденного участка ткани, который изменен в результате взаимодействия с повреждающим фактором любой природы. В процессе эволюции появилась специфическая система защиты, которая в отличие от локальной защиты при фагоцитозе действует на уровне целостного организма. Это система иммунитета, направленная на защиту организма от повреждающих факторов биологического происхождения. Система иммунитета защищает жизнеобеспечение всего организма, является высоко-специализированной системой, которая включается тогда, когда локальные неспецифические механизмы защиты исчерпывают свои возможности.

Первоначально иммунная система была предназначена для контроля над размножением большого количества различных по структуре и функциям дифференцированных клеток, а также для защиты от мутаций клеток. Возник механизм, предназначенный для распознавания и уничтожения клеток, отличающихся генетически от клеток организма, но настолько схожих с ними, что механизм фагоцитоза не мог их распознать и уничтожить, не дать им размножиться. Механизм иммунитета, сложившийся первоначально для внутреннего контроля над клеточным составом организма, в силу своей эффективности в дальнейшем использовался против внешних повреждающих факторов белковой природы: вирусов, бактерий и продуктов их жизнедеятельности.

С помощью системы иммунитета формируются и закрепляются генетически реактивность организма к одним видам микроорганизмов, к взаимодействию с которыми он не приспособлен, и отсутствие реакции тканей и органов к другим видам. Возникают видовая и индивидуальная формы иммунитета. Обе формы могут быть абсолютными, когда организм и микроб не взаимодействуют непосредственно ни при каких условиях (например, человек не заболевает собачьей чумкой), или относительными, когда взаимодействие между ними может произойти при определенных условиях, ослабляющих иммунитет организма: переохлаждении, голоде, перегрузке и т. п. Функция иммунной системы заключается в том, чтобы компенсировать недостаточность неспецифических форм защиты организма от антигенов в тех случаях, когда фагоциты не могут уничтожить антиген, если он имеет специфические защитные механизмы. Так, например, некоторые бактерии и вирусы могут размножаться внутри поглотившего их макрофага. Более того, на них в этом состоянии не действуют лекарственные препараты, например, антибиотики. Поэтому иммунная система отличается большой сложностью, дублированием функций отдельных элементов, включает клеточные и гуморальные элементы, предназначенные для точного опознания, а затем и уничтожения микробов и продуктов их

жизнедеятельности. Система является саморегулирующейся, реагируя не только на количество микробов, включая последовательно свои элементы, повышая чувствительность неспецифических уровней защитной реакции и прекращая иммунную реакцию в нужный момент. Таким образом, формирование в ходе эволюции и всемерное совершенствование специальной противобелковой обороны играют огромную роль в охране здоровья организма.

Белок — носитель жизни, поддержание чистоты своей белковой структуры — долг живой системы. Эта защита, поднятая в живом организме на высочайший уровень, включает два вида защитных сил. С одной стороны, имеется так называемый врожденный иммунитет, носящий неспецифический характер, т. е. направленный вообще против любого чужеродного белка. Известно, что из огромной армии микробов, постоянно попадающих в наш организм, только ничтожной части удается вызвать то или иное заболевание. С другой стороны, имеется приобретенный иммунитет — поразительный защитный механизм, возникающий при жизни данного организма и носящий специфический характер, т. е. направленный на один конкретный чужой белок. Иммунитет, возникший после перенесения определенной болезни, называется приобретенным. Специфический иммунитет обеспечивается механизмами иммунитета и имеет гуморальные и клеточные основы. Чужеродные частицы-антигены могут поселяться в организме человека, проникнув в него через кожу, нос, рот, глаза, уши. К счастью, большинство этих «врагов» при попытке проникнуть внутрь организма погибают. Организм человека содержит большое количество желез и тканей, которые по команде центральной нервной системы вырабатывают так называемые иммунокомпетентные клетки. Они же, находясь в состоянии постоянной «боевой готовности», выполняют определенные функции.

ЛЕКЦИЯ № 2. Органы иммунной системы

Органами иммунной системы являются костный мозг, тимус, селезенка, аппендикс, лимфатические узлы, лимфоидная ткань, диффузно рассеянная в слизистой основе внутренних органов, и многочисленные лимфоциты, которые находятся в крови, лимфе, органах и тканях. В костном мозге и тимусе из стволовых клеток происходит дифференцировка лимфоцитов. Они относятся к центральным органам иммунной системы. Остальные органы являются периферическими органами иммунной системы, куда лимфоциты выселяются из центральных органов. Общий вес всех органов, представляющих иммунную систему взрослого человека, — не более 1 кг. Главными в иммунной системе являются лимфоциты — белые кровяные тельца, функция которых была загадкой до 1960-х гг. Лимфоциты в норме составляют примерно четверть всех лейкоцитов. В организме взрослого человека содержится 1 трлн лимфоцитов с общей массой порядка 1,5 кг. Лимфоциты образуются в костном мозге. Они представляют собой круглые маленькие клетки, размером всего 7—9 микрон. Основную часть клетки занимает ядро, покрытое тоненькой оболочкой цитоплазмы. Как было сказано выше, лимфоциты находятся в крови, лимфе, лимфатических узлах, селезенке. Именно лимфоциты являются организаторами иммунной реакции, или «иммунного ответа». Одним из важных органов иммунной системы является вилочковая железа, или тимус. Это небольшой орган, расположенный за грудиной. Тимус невелик. Наибольшей величины — примерно 25 г — он достигает во время полового созревания, а к 60 годам значительно уменьшается и весит всего 6 г. Тимус буквально заполнен лимфоцитами, которые попадают сюда из костного мозга. Такие

лимфоциты называются тимусзависимыми, или Т-лимфоцитами. Задача Т-лимфоцитов — распознать в организме «чужое», обнаружить генореакцию.

Другой вид лимфоцитов образуется тоже в костном мозге, но затем попадает не в тимус, а в другой орган. Пока у человека и млекопитающих этот орган не обнаружен. Он обнаружен у птиц — это скопление лимфоидной ткани, находящееся рядом с толстой кишкой. По имени открывшего это образование исследователя оно называется бурсой Фабрициуса (от лат. bursa — «сумка»). Если у цыплят удалить бурсу Фабрициуса, то у них перестают вырабатываться антитела. Этот опыт показывает, что здесь «обучается иммунологической грамоте» другой вид лимфоцитов, который продуцирует антитела. Такие лимфоциты назвали лимфоцитами В (от слова «бурса»). Хотя у человека аналогичный орган пока не найден, но название соответствующего вида лимфоцитов прижилось — это В-лимфоциты. Т-лимфоциты и В-лимфоциты, а также макрофаги и гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) — все это основные клетки иммунной системы. В свою очередь среди Т-лимфоцитов выделяют несколько классов: Т-киллеры, Т-хелперы, Т-супрессоры. Т-киллеры (от англ. kill — «убивать») уничтожают раковые клетки, Т-хелперы (от англ. help — «помогать») помогают вырабатывать антитела — иммуно-глобулины, а Т-супрессоры (от англ. suppress — «подавлять»), наоборот, подавляют выработку антител тогда, когда необходимо остановить иммунную реакцию. Кроме лимфоцитов, в организме имеются крупные клетки — макрофаги, расположенные в некоторых тканях. Они захватывают и переваривают чужеродные микроорганизмы. Лейкоциты, помимо вторгшихся чужеродных агентов, уничтожают и неправильно функционирующие, поврежденные клетки, способные переродиться в раковые. Они продуцируют антитела, борющиеся со специфическими бактериями и вирусами. Циркулирующая лимфа забирает токсины и продукты распада из тканей и крови

и транспортирует их к почкам, коже и легким для последующего удаления из организма. Печень и почки обладают способностью отфильтровывать токсины и шлаки из крови. Чтобы функционирование иммунной системы было нормальным, должно соблюдаться определенное соотношение между всеми видами клеток. Любое нарушение этого соотношения ведет к патологии. Это наиболее общие сведения об органах иммунной системы. Следует рассмотреть их подробнее.

Состояние иммунитета связывают главным образом с согласованной деятельностью трех видов лейкоцитов: В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и макрофагов. Первоначально образование их или их предшественников (стволовых клеток) происходит в красном костном мозге, затем они мигрируют в лимфоидные органы. Существует своеобразная иерархия органов иммунной системы. Они делятся на первичные (где лимфоциты образуются) и вторичные (где они функционируют). Все эти органы связаны между собой и с другими тканями организма с помощью кровеносных лимфатических сосудов, по которым передвигаются лейкоциты. Первичными органами являются тимус (вилочковая железа) и бурса (у птиц), а также красный костный мозг (возможно, и аппендикс) у человека: отсюда Т- и В-лимфоциты соответственно. «Обучение» направлено на приобретение способности дифференцировать свое от чужого (распознавать антигены). Чтобы быть узнаваемыми, клетки организма синтезируют специальные белки. К вторичным лимфоидным органам относятся селезенка, лимфатические узлы, аденоиды, миндалины, аппендикс, периферические лимфатические фолликулы. Эти органы, как и сами клетки иммунитета, разбросаны по всему организму человека, чтобы защитить организм от антигенов. Во вторичных лимфоидных органах и происходит развитие иммунной реакции на антиген. Примером может служить резкое увеличение лимфатических узлов около пораженного органа при воспалительных заболеваниях. Лимфоидные органы на первый взгляд кажутся небольшой

системой организма, но было подсчитано, что в сумме их масса составляет более 2,5 кг (что, например, больше массы печени). В костном мозге из стволовой клетки-предшественницы (родоначальницы всех клеток крови) образуются клетки иммунной системы. Там же проходят дифференцировку В-лимфоциты. Превращение стволовой клетки в В-лимфоцит происходит в костном мозге. Костный мозг представляет собой одно из основных мест синтеза антител. Например, у взрослой мыши в костном мозге находится до 80% клеток, синтезирующих иммуноглобулины. Восстановить иммунную систему у смертельно облученных животных можно с помощью внутривенного введения клеток костного мозга.

1. Тимус

Тимус располагается непосредственно за грудиной. Он формируется раньше других органов иммунной системы (уже на 6-й неделе беременности), но уже к 15 годам он претерпевает обратное развитие, у взрослых происходит почти полное замещение его жировой клетчаткой. Проникая из костного мозга в тимус, стволовая клетка под влиянием гормонов превращается сначала в так называемый тимоцит (клетку — предшественницу Т-лимфоцита), а затем, проникая в селезенку или лимфатические узлы, превращается в зрелый, иммунологически активный Т-лимфоцит. Большая часть Т-лимфоцитов становится так называемыми Т-киллерами (убийцами). Меньшая часть выполняет регуляторную функцию: Т-хелперы (помощники) усиливают иммунологическую реактивность, Т-супрессоры (подавители), напротив, снижают ее. В отличие от В-лимфоцитов Т-лимфоциты (в основном Т-хелперы) при помощи своих рецепторов способны распознавать не просто чужое, но и измененное свое, т. е. чужеродный антиген должен быть представлен чаще всего макрофагами в комплексе с собственными белками организма. В вилочковой железе наряду с образованием Т-лимфоцитов продуцируются тимозин и тимопоэтин — гормоны, обеспечи-

вающие дифференцировку Т-лимфоцитов и играющие определенную роль в клеточных иммунных реакциях.

2. Лимфоузлы

Лимфоузлы — это периферические органы иммунной системы, которые расположены по ходу лимфатических сосудов. Основные функции — это задержание и предотвращение распространения антигенов, что осуществляется за счет Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Они являются своеобразным фильтром для микроорганизмов, переносимых лимфой. Микроорганизмы проходят через кожу или слизистые оболочки, попадают в лимфатические сосуды. По ним они проникают в лимфатические узлы, где задерживаются и уничтожаются. **Функции лимфатических узлов:**

- 1) барьерная — они первыми реагируют на контакт с повреждающим агентом;
- 2) фильтрационная — в них осуществляется задержка проникающих с током лимфы микробов, инородных частиц, опухолевых клеток;
- 3) иммунная — связана с выработкой в лимфатических узлах иммуноглобулинов и лимфоцитов;
- 4) синтетическая — синтез специального лейкоцитарного фактора, который стимулирует размножение клеток крови;
- 5) обменная — лимфатические узлы принимают участие в обмене жиров, белков, углеводов и витаминов.

3. Селезенка

Селезенка имеет строение, близкое к строению вилочковой железы. В селезенке образуются гормоноподобные вещества, участвующие в регуляции деятельности макрофагов. Кроме того, здесь происходит фагоцитоз поврежденных и старых эритроцитов. **Функции селезенки:**

- 1) синтетическая — именно в селезенке осуществляется синтез иммуноглобулинов классов М и J в ответ на попадание ан-

тигена в кровь или лимфу. В ткани селезенки содержатся Т- и В-лимфоциты;

2) фильтрационная — в селезенке происходят разрушение и переработка чужеродных для организма веществ, поврежденных клеток крови, красящих соединений и чужеродных белков.

4. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками

Данный вид лимфоидной ткани располагается под слизистой оболочкой. Сюда относятся аппендикс, лимфоидное кольцо, лимфатические фолликулы кишечника, а также аденоиды. Скопления лимфоидной ткани в кишечнике — пейеровы бляшки. Эта лимфоидная ткань является барьером на пути проникновения микробов через слизистые оболочки. Функции лимфоидных скоплений в кишечнике и миндалинах:

1) распознавательная — общая площадь поверхности миндалин у детей очень большая (почти 200 см²). На этой площади происходит постоянное взаимодействие антигенов и клеток иммунной системы. Именно отсюда информация о чужеродном агенте следует в центральные органы иммунитета: тимус и костный мозг;

2) защитная — на слизистой оболочке миндалин и пейеровых бляшек в кишечнике, в аппендиксе расположены Т-лимфоциты и В-лимфоциты, лизоцим и другие вещества, обеспечивающие защиту.

5. Выделительная система

Благодаря выделительной системе организм очищается от микробов, продуктов их жизнедеятельности и токсинов.

Нормальная микрофлора организма

Совокупность микроорганизмов, которые населяют кожу и слизистые оболочки здорового человека, является нормальной

микрофлорой. Эти микробы обладают способностью противостоять защитным механизмам самого организма, но они не способны проникать в ткани. Большое влияние на интенсивность иммунного ответа в органах пищеварения оказывает нормальная микрофлора кишечника. Нормальная микрофлора подавляет развитие болезнетворной. Например, у женщины нормальная микрофлора влагалища представлена молочнокислыми бактериями, которые в процессе жизнедеятельности создают кислую среду, препятствующую развитию патогенной микрофлоры.

Внутренняя среда нашего организма отграничена от внешнего мира кожей и слизистыми оболочками. Именно они являются механическим барьером. В эпителиальной ткани (она находится в коже и слизистых оболочках) клетки очень прочно связаны между собой межклеточными контактами. Это препятствие преодолеть нелегко. Мерцательный эпителий дыхательных путей удаляет бактерии и частицы пыли благодаря колебанию ресничек. В коже есть сальные и потовые железы. В поте содержатся молочная и жирная кислоты. Они понижают рН кожи, закаляют ее. Тормозят размножение бактерий перекись водорода, аммиак, мочевины, желчные пигменты, содержащиеся в поте. Слезная, слюнная, желудочные, кишечные и прочие железы, чьи секреты выделяются на поверхность слизистых оболочек, интенсивно борются с микробами. Во-первых, они просто их смывают. Во-вторых, некоторые жидкости, секретлируемые внутренними железами, имеют такой рН, который повреждает или разрушает бактерии (например, желудочный сок). В-третьих, в слюнной и слезной жидкостях содержится фермент лизоцим, который непосредственно и разрушает бактерии.

6. Клетки иммунной системы

А теперь остановимся подробнее на рассмотрении клеток, обеспечивающих слаженную работу иммунитета. Непосредст-

венными исполнителями иммунных реакций являются лейкоциты. Их назначение — распознавать чужеродные вещества и микроорганизмы, осуществлять борьбу с ними, а также фиксировать информацию о них.

Различают следующие виды лейкоцитов:

- 1) лимфоциты (Т-киллеры, Т-хелперы, Т-супрессоры, В-лимфоциты);
- 2) нейтрофилы (палочкоядерные и сегментоядерные);
- 3) эозинофилы;
- 4) базофилы.

Лимфоциты — главные фигуры в иммунологическом надзоре. В костном мозге предшественники лимфоцитов делятся на две крупные ветви. Одна из них (у млекопитающих) заканчивает свое развитие в костном мозге, а у птиц — в специализированном лимфоидном органе — бурсе (сумке). Это В-лимфоциты. После того как В-лимфоциты покидают костный мозг, они короткое время циркулируют в кровяном русле, а затем происходит внедрение их в периферические органы. Они как бы торопятся осуществить свое предназначение, поскольку срок жизни этих лимфоцитов невелик — всего 7—10 дней. Разнообразие В-лимфоцитов формируется уже во время внутриутробного развития, причем каждый из них направлен против определенного антигена. Другая часть лимфоцитов из костного мозга переселяется в тимус, центральный орган иммунной системы. Эта ветвь — Т-лимфоциты. После завершения развития в тимусе часть зрелых Т-лимфоцитов продолжает находиться в мозговом слое, а часть покидает его. Значительная часть Т-лимфоцитов становится Т-киллерами, меньшая часть выполняет регуляторную функцию: Т-хелперы усиливают иммунологическую реактивность, а Т-супрессоры, напротив, ослабляют ее. Хелперы способны узнавать антиген и активизировать соответствующий В-лимфоцит (непосредственно при контакте или на расстоянии с помощью специальных веществ — лимфокинов). Наиболее известным лимфо-

кином является интерферон, который применяется в медицине при лечении вирусных болезней (например, гриппа), но он эффективен только на начальном этапе возникновения заболевания.

Супрессоры обладают способностью выключать иммунный ответ, что очень важно: если иммунная система не будет подавлена после обезвреживания антигена, составные части иммунитета будут истреблять собственные здоровые клетки организма, что приведет к развитию аутоиммунных заболеваний. Киллеры являются главным звеном клеточного иммунитета, так как они распознают антигены и эффективно их поражают. Киллеры выступают против клеток, которые поражены вирусными инфекциями, а также опухолевых, мутированных, стареющих клеток организма.

Нейтрофилы, базофилы и эозинофилы — это разновидности лейкоцитов. Названия свои они получили за способность по-разному воспринимать красящие вещества. Эозинофилы реагируют в основном на кислые красители (конго красный, эозин) и в мазках крови имеют розово-оранжевый цвет; базофилы — щелочные (гематоксилин, метиловый синий), поэтому в мазках выглядят сине-фиолетовыми; нейтрофилы воспринимают и те, и другие, поэтому окрашиваются серо-фиолетовым цветом. Ядра зрелых нейтрофилов сегментированы, т. е. имеют перетяжки (поэтому их называют сегментоядерными), ядра незрелых клеток называют палочкоядерными. Одно из названий нейтрофилов (микрофагоциты) указывает на их возможность фагоцитировать микроорганизмы, но в меньших количествах, чем это делают макрофаги. Нейтрофилы защищают от проникновения в организм бактерий, грибов и простейших. Эти клетки ликвидируют погибшие клетки тканей, удаляют старые эритроциты и очищают раневую поверхность. При оценке развернутого анализа крови признаком воспалительного процесса является сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением числа нейтрофилов.

Эозинофилы принимают участие в уничтожении паразитов (выделяют специальные ферменты, которые оказывают на них повреждающее действие), в аллергических реакциях.

Макрофаги (они же фагоциты) — «пожиратели» инородных тел и самые древние клетки иммунной системы. Макрофаги происходят из моноцитов (разновидности лейкоцитов). Первые стадии развития они проходят в костном мозге, а затем покидают его в виде моноцитов (округлых клеток) и определенное время циркулируют в крови. Из кровяного русла они попадают во все ткани и органы, где изменяют свою округлую форму на другую, с отростками. Именно в таком виде они приобретают подвижность и способны прилипать к любым потенциально чужеродным телам. Они распознают некоторые чужеродные вещества и сигнализируют о них Т-лимфоцитам, а те в свою очередь — В-лимфоцитам. Затем В-лимфоциты начинают продуцировать антитела — иммуноглобулины против того агента, о котором «сообщили» клетка-фагоцит и Т-лимфоцит. Оседлые макрофаги можно найти практически во всех тканях и органах человека, что обеспечивает равносильный ответ иммунной системы на любой антиген, попавший в организм в любом месте. Макрофаги ликвидируют не только микроорганизмы и чужеродные химические яды, которые попадают в организм извне, но и умершие клетки или токсины, произведенные собственным организмом (эндотоксины). Миллионы макрофагов окружают их, впитывают и растворяют, чтобы вывести из организма. Снижение фагоцитарной активности клеток крови способствует развитию хронического воспалительного процесса и возникновению агрессии против собственных тканей организма (появлению аутоиммунных процессов). При угнетении фагоцитоза также наблюдается дисфункция разрушения и выведения из организма иммунных комплексов.

7. Вещества с защитными комплексами

Имуноглобулины (антитела) представляют собой белковую молекулу. Они соединяются с чужеродным веществом и образуют иммунный комплекс, циркулируют в крови и располагаются на поверхности слизистых оболочек. Главная особенность антител — способность связывать строго определенный антиген. Например, при кори в организме начинает вырабатываться «противокоревой» иммуноглобулин, против гриппа — «противогриппозный» и т. д. Выделяют следующие классы иммуноглобулинов: JgM, JgJ, JgA, JgD, JgE. JgM — этот вид антител появляется самым первым при контакте с антигеном (микробом), повышение их титра в крови свидетельствует об остром воспалительном процессе, JgM играют важную защитную роль при проникновении бактерий в кровь на ранних стадиях инфекции. JgJ — антитела этого класса появляются через какое-то время после того, как произошел контакт с антигеном. Они участвуют в борьбе с микробами — образуют комплексы с антигенами на поверхности бактериальной клетки. В дальнейшем к ним присоединяются другие белки плазмы (так называемый комплемент), и бактериальная клетка лизируется (ее оболочка разрывается). Кроме того, JgJ участвуют в возникновении некоторых аллергических реакций. Они составляют 80% всех иммуноглобулинов человека, являются главным защитным фактором у ребенка первых недель жизни, так как обладают способностью проходить через плацентарный барьер в сыворотку крови плода. При естественном вскармливании антитела из молока матери через слизистую оболочку кишечника новорожденного проникают в его кровь.

JgA — вырабатываются лимфоцитами слизистых оболочек в ответ на местное воздействие чужеродного агента, таким образом они защищают слизистые оболочки от микроорганизмов и аллергенов. JgA тормозят прилипание микроорганизмов к поверхности клеток и тем самым препятствуют проникновению микробов во внутреннюю среду организма. Именно это предупреждает развитие хронического местного воспаления.

JgD менее всего изучен. Исследователи предполагают, что он участвует в аутоиммунных процессах организма.

JgE — антитела этого класса взаимодействуют с рецепторами, которые располагаются на тучных клетках и базофилах. В результате происходит освобождение гистамина и других медиаторов аллергии, вследствие чего развивается аллергическая реакция. При повторном контакте с аллергеном взаимодействие JgE происходит на поверхности клеток крови, что приводит к развитию анафилактической аллергической реакции. Помимо реакций аллергии, JgE принимают участие в обеспечении противоглистного иммунитета.

Лизоцим. Лизоцим присутствует во всех жидкостях организма: в слезах, слюне, сыворотке крови. Это вещество образуется клетками крови. Лизоцим — это антибактериальный фермент, который способен растворить оболочку микроба и вызвать его гибель. При воздействии на бактерии лизоциму необходима поддержка еще одного фактора естественного иммунитета — системы комплемента.

Комплемент. Это группа белковых соединений, участвующих в цепочке иммунных реакций. Комплемент может участвовать в уничтожении бактерий, подготавливая их к поглощению макрофагами. Система комплемента состоит из девяти сложных биохимических соединений. По изменению концентраций какого-либо из них можно судить о месте возможной патологии в звене иммунитета.

Интерфероны. Эти вещества обеспечивают противовирусный иммунитет, повышают устойчивость клеток к воздействию вирусов, тем самым препятствуют их размножению в клетках. Эти вещества продуцируются в основном лейкоцитами и лимфоцитами. Результат действия интерферонов заключается в образовании вокруг очага воспаления барьера из клеток, не инфицированных вирусом. Из всех вышеописанных органов иммунитета обратное развитие претерпевает только тимус. Этот процесс наступает

обычно после 15 лет, но иногда вилочковая железа не претерпевает возрастной инволюции. Как правило, это случается при снижении активности коры надпочечников и недостатке гормонов, которые в ней вырабатываются. Тогда развиваются патологические состояния: восприимчивость к инфекциям и интоксикациям, развитие опухолевых процессов. У детей может быть тимомегалия — увеличение тимуса. Нередко это приводит к затяжным течением простудных заболеваний и сопровождается аллергическими реакциями.

ЛЕКЦИЯ № 3. Иммуитет — щит здоровья. Механизмы иммунитета

Слаженная, хорошо регулируемая деятельность биологических защитных приспособлений организма позволяет ему без вреда для здоровья взаимодействовать с различными факторами внешней среды, в которой он существует и действует. Иммунное реагирование начинается сразу после проникновения чужеродного агента в организм, но только при прохождении через первую линию обороны иммунной системы. Неповрежденные слизистые оболочки и кожа сами по себе представляют значительные препятствия для болезнетворных микроорганизмов и сами вырабатывают много антимикробных веществ. Более специализированная защита включает высокую кислотность (рН — около 2,0) в желудке, слизь и подвижные реснички бронхиального дерева.

Диапазон безопасных воздействий среды ограничен спецификой вида и особенностями индивидуального человека, нормой адаптации индивида, его определенным фенотипом, т. е. совокупностью врожденных и приобретенных им в течение жизни свойств организма. Каждый человек наследует генетические признаки в разных объемах при сохранении генотипа в его определяющих чертах. Каждый человек в биологическом отношении уникален потому, что в пределах определенных генотипов возможны отклонения некоторых конкретных признаков, создающих неповторимость каждого организма, следовательно, и индивидуальную норму его адаптации при взаимодействиях с разнообразными факторами внешней среды, в том числе и различие в уровне защиты организма от повреждающих факторов.

Если качество среды соответствует норме адаптации организма, его защитные системы обеспечивают нормальную реакцию организма на взаимодействие. Но условия, в которых чело-

век осуществляет свою жизнедеятельность, меняются, выходя в некоторых случаях за рамки нормы адаптации организма. И тогда в экстремальных для организма условиях включаются адаптивно-компенсаторные механизмы, обеспечивающие приспособление организма к повышенным нагрузкам. Защитные системы начинают осуществлять приспособительные реакции, конечными целями которых являются сохранение организма в его целостности, возвращение нарушенного равновесия (гомеостаза). Повреждающий фактор своим действием вызывает поломку какой-то определенной структуры организма: клетки, ткани, иногда органа. Наличие такой поломки включает механизм патологии, вызывает приспособительную реакцию защитных механизмов. Поломка структуры приводит к тому, что поврежденный элемент изменяет свои структурные связи, адаптируется, пытаясь сохранить свои «обязанности» относительно органа или организма в целом. Если это ему удастся, то за счет такой адаптивной перестройки возникает местная патология, которая компенсируется защитными механизмами самого элемента и может не отразиться на деятельности организма, хотя и снизит его норму адаптации. Но при большой (в пределах нормы адаптации организма) перегрузке, если она превышает норму адаптации элемента, элемент может быть разрушен так, что изменит функции, т. е. дисфункционалирует. Тогда осуществляется компенсаторная реакция со стороны более высокого уровня организма, функция которого может быть нарушена в результате дисфункции его элемента. Патология нарастает. Так, поломка клетки, если она не может компенсироваться ее гиперплазией, вызовет компенсаторную реакцию со стороны ткани. Если тканевые клетки разрушены так, что вынуждена адаптироваться сама ткань (воспаление), то компенсация будет идти со стороны здоровой ткани, т. е. включится орган. Так, поочередно в компенсаторную реакцию могут быть включены все более высокие уровни организма, что в конечном счете приведет к патологии всего организма — болезни, когда человек не может нормально осуществлять свои биологические и социальные функции.

Болезнь — явление не только биологическое, но и социальное в отличие от биологического понятия «патология». Согласно определению экспертов ВОЗ здоровье — это «состояние полного физического, психического и социального благополучия». В механизме развития заболевания различают два уровня иммунологической системы: неспецифический и специфический. Основоположниками иммунологии (Л. Пастером и И. И. Мечниковым) иммунитет первоначально определялся как невосприимчивость к инфекционным заболеваниям. В настоящее время иммунология определяет иммунитет как метод защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки чужеродности. Разработка теории иммунитета дала возможность медицине решить такие проблемы, как безопасность переливания крови, создание вакцин против оспы, бешенства, сибирской язвы, дифтерии, полиомиелита, коклюша, кори, столбняка, газовой гангрены, инфекционного гепатита, гриппа и других инфекций. Благодаря этой теории была устранена опасность резус-гемолитической болезни новорожденных, в практику медицины введена пересадка органов, стала возможна диагностика многих инфекционных болезней. Уже из приведенных примеров ясно, какое громадное значение для сохранения здоровья человека имело познание законов иммунологии. Но еще большее значение для медицинской науки имеет дальнейшее раскрытие секретов иммунитета в профилактике и лечении многих опасных для здоровья и жизни человека болезней. Неспецифическая система защиты предназначена противостоять действию различных внешних для организма повреждающих факторов любой природы.

При возникновении заболевания неспецифическая система осуществляет первую, раннюю защиту организма, давая ему время для включения полноценного иммунного ответа со стороны специфической системы. Неспецифическая защита включает в себя деятельность всех систем организма. Она формирует воспалительный процесс, лихорадку, механическое выделение повреждающих факторов с рвотой, кашлем и прочее, изменение обмена веществ, активацию ферментных систем, возбуждение или

торможение различных отделов нервной системы. Механизмы неспецифической защиты включают клеточные и гуморальные элементы, обладающие сами по себе или в комплексе бактерицидным действием.

Специфическая (иммунная) система на проникновение чужеродного агента реагирует следующим образом: при первичном попадании развивается первичный иммунный ответ, а при повторном проникновении в организм — вторичный. Они имеют определенные отличия. При вторичном ответе на антиген сразу вырабатывается иммуноглобулин J. Первое взаимодействие антигена (вируса или бактерии) с лимфоцитом вызывает реакцию, которая называется первичным иммунным ответом. В ходе него лимфоциты начинают постепенно развиваться, претерпевая дифференцировку: некоторая часть становится клетками памяти, другие преобразуются в зрелые клетки, продуцирующие антитела. При первой встрече с антигеном сначала появляются антитела класса иммуноглобулинов M, затем — J, а позже — A. Вторичный иммунный ответ развивается при повторном контакте с тем же самым антигеном. В данном случае происходит уже более быстрая выработка лимфоцитов с превращением их в зрелые клетки и быстрая выработка значительного количества антител, которые высвобождаются в кровь и тканевую жидкость, где они могут встретиться с антигеном и эффективно победить болезнь. Рассмотрим обе (неспецифическую и специфическую) системы защиты организма подробнее.

Неспецифическая система защиты, как уже указывалось выше, включает клеточные и гуморальные элементы. Клеточные элементы неспецифической защиты — это описанные выше фагоциты: макрофаги и нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы, или макрофаги). Это высокоспециализированные клетки, дифференцирующиеся из стволовых клеток, вырабатываемых костным мозгом. Макрофаги составляют в организме отдельную мононуклеарную (одноядерную) систему фагоцитов, в которую входят промоноциты костного мозга, дифференцирующиеся из них моноциты крови и тканевые макрофаги. Их особенностью

является активная подвижность, способность прилипать и интенсивно осуществлять фагоцитоз. Моноциты, созревшие в костном мозге, циркулируют в течение 1—2-х суток в крови, а затем проникают в ткани, где дозревают до макрофагов и живут 60 и более суток.

Макрофаги содержат ферменты для переваривания фагоцитированных веществ. Эти ферменты содержатся в вакуолях (пузырьках), называемых лизосомами, и способны расщеплять белки, жиры, углеводы и нуклеиновые кислоты. Макрофаги очищают организм человека от частиц неорганического происхождения, а также от бактерий, вирусных частиц, отмирающих клеток, токсинов — ядовитых веществ, образующихся при распаде клеток или вырабатываемых бактериями. Кроме того, макрофаги выделяют в кровь некоторые гуморальные и секреторные вещества: элементы комплемента C_2 , C_3 , C_4 , лизоцим, интерферон, интерлейкин-1, простагландины, α_2 -макроглобулин, монокины, регулирующие иммунный ответ, цитокины — ядовитые для клеток вещества. Подробнее вопрос об этих веществах и их роли в защитной системе рассмотрим в дальнейшем. Макрофаги обладают тонким механизмом распознавания чужеродных частиц антигенной природы. Они различают и быстро поглощают старые и новорожденные эритроциты, не трогая нормальных. Долгое время за макрофагами была закреплена роль «чистильщиков», но они являются и первым звеном специализированной системы защиты. Макрофаги, включая антиген в цитоплазму, распознают его с помощью ферментов. Из лизосом выделяются вещества, растворяющие антиген в течение приблизительно 30 мин, после чего он выводится из организма. Но некоторые антигены не могут быть полностью переваренными, они деградируют и выводятся из макрофагов в течение суток. Переработанный таким образом антиген несет на себе «отметку», которую способны воспринимать клетки или гуморальные элементы специфической защиты. Антиген проявляется и опознается макрофагом, после чего переходит к лимфоцитам. Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы, или микрофаги) также

формируются в костном мозге, откуда поступают в кровотоки, в котором циркулируют в течение 6—24 ч. В отличие от макрофагов созревшие микрофаги получают энергию не от дыхания, а от гликолиза, как прокариоты, т. е. становятся анаэробами, и могут осуществлять свою деятельность в бескислородных зонах, например в экссудатах при воспалении, дополняя деятельность макрофагов. Макрофаги и микрофаги на своей поверхности несут рецепторы к иммуноглобулину JgJ и к элементу комплемента C3, которые помогают фагоцитам в распознавании и прикреплении антигена к поверхности его клетки. Нарушение деятельности фагоцитов довольно часто проявляется в виде повторяющихся гнойно-септических заболеваний, таких как хроническая пневмония, пиодермия, остеомиелит и др. Так, кожно-слизистый кандидоз является следствием дефекта нейтрофилов, который делает их неспособными убивать грибок *Candida*. Это заболевание протекает как массивное разрушение тканей и не поддается обычным методам лечения, включая интенсивную комбинированную антибиотикотерапию. При ряде инфекций возникают различные приобретенные фагоцитозы. Так, туберкулезные микобактерии не разрушаются при фагоцитировании. Стафилококк тормозит поглощение его фагоцитом. Нарушение деятельности фагоцитов приводит также к развитию хронического воспаления и болезням, связанным с тем, что накопленный макрофагами материал от разложения фагоцитированных веществ не может быть выведен из организма вследствие недостаточности некоторых ферментов фагоцита. Патология фагоцитоза может быть связана с нарушением взаимодействия фагоцитов с другими системами клеточного и гуморального иммунитета. Так, при инфекциях, возбудители которых паразитируют внутри клетки (туберкулезе, лепре, листериозе), большое значение имеет активация макрофагов Т-лимфоцитами. Таким образом, на процесс фагоцитоза влияют факторы как неспецифической, так и специфической систем защиты. Фагоцитозу способствуют нормальные антитела и иммуноглобулины, комплемент, лизоцим, лейкины, интерферон и ряд других ферментов

и секретов крови, предварительно обрабатывающих антиген, делая его более доступным для захвата и переваривания фагоцитом. Далее рассмотрим некоторые гуморальные элементы неспецифической защиты.

Комплемент — ферментная система, которая состоит из 11 белков сыворотки крови, составляющих 9 компонентов (от C_1 до C_9) комплемента. Система комплемента способствует стимуляции фагоцитоза, хемотаксиса (привлечения или отталкивания клеток), выделению фармакологически активных веществ (анафилотоксина, гистамина и др.), усиливает бактерицидные свойства сыворотки крови, активирует цитолиз (распад клеток) и совместно с фагоцитами принимает участие в уничтожении микроорганизмов и антигенов. Каждый из компонентов комплемента играет свою роль в иммунном ответе. Так, недостаточность комплемента C_1 вызывает снижение бактерицидности плазмы крови и способствует частому развитию инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, хронического гломерулонефрита, артрита, отита и др.

Комплемент C_3 подготавливает антиген к фагоцитозу. При его недостаточности значительно снижается ферментативная и регуляторная активность системы комплемента, что приводит к более тяжелым последствиям, чем недостаточность компонентов C_1 и C_2 , вплоть до смертельного исхода. Его модификация C_{3a} откладывается на поверхности бактериальной клетки, что приводит к образованию отверстий в оболочке микроба и его лизису, т. е. растворению лизоцимом. При наследственной недостаточности компонента C_5 встречаются нарушение развития ребенка, дерматиты и диарея. Специфический артрит и нарушение свертываемости крови наблюдаются при дефиците C_6 . Диффузные поражения соединительной ткани возникают при снижении концентрации компонентов C_2 и C_7 . Врожденная или приобретенная недостаточность компонентов комплемента способствует развитию различных заболеваний как в результате снижения бактерицидных свойств крови, так и вследствие накопления в крови антигенов. Кроме недостаточности, встре-

чается также и активация компонентов комплемента. Так, активация C_1 приводит к отеку Квинке и др. Активно потребляется комплемент при термическом ожоге, когда создается дефицит комплемента, что может определить неблагоприятный исход термической травмы. Нормальные антитела выявлены в сыворотке здоровых людей, которые ранее не болели. По-видимому, эти антитела возникают при наследовании или же антигены поступают с пищей, не возбуждая соответствующего заболевания. Обнаружение таких антител свидетельствует о зрелости и нормальном функционировании иммунной системы. К нормальным антителам относится, в частности, пропердин. Это высокомолекулярный белок, обнаруживаемый в сыворотке крови. Пропердин обеспечивает бактерицидное и вируснейтрализующее свойства крови (в совокупности с другими гуморальными факторами) и активизирует реакции специализированной защиты.

Лизоцим — это фермент ацетилмурамидаза, разрушающий оболочки бактерий, лизирующий их. Он находится почти во всех тканях и жидкостях организма. Способность к разрушению клеточных оболочек бактерий, с чего и начинается уничтожение, объясняется тем, что лизоцим в высокой концентрации находится в фагоцитах и его активность увеличивается при микробной инфекции. Лизоцим усиливает антибактериальное действие антител и комплемента. Он входит в состав слюны, слез, кожных выделений как средство, усиливающее барьерную защиту организма. Ингибиторы (замедлители) вирусной активности представляют собой первый гуморальный барьер, препятствующий контакту вируса с клеткой.

Люди с высоким содержанием ингибиторов высокой активности отличаются высокой устойчивостью к вирусным инфекциям, при этом для них малоэффективны вирусные вакцины. Неспецифические механизмы защиты — клеточные и гуморальные — защищают внутреннюю среду организма от различных повреждающих факторов органической и неорганической природы на тканевом уровне. Они достаточны для обеспечения

жизнедеятельности низкоорганизованных (беспозвоночных) животных. Усложнение организма животных, в частности, привело к тому, что неспецифическая защита организма оказалась недостаточной. Усложнение организации привело к увеличению количества специализированных клеток, отличающихся друг от друга. На этом общем фоне в результате мутации могли появляться клетки, вредные для организма, или могли внедриться в организм похожие, но чужеродные клетки. Необходимым становится генетический контроль клеток, и появляется специализированная система защиты организма от клеток, отличающихся от его родных, необходимых. Вероятно, лимфатические механизмы защиты поначалу развивались не для защиты от внешних антигенов, а для обезвреживания и устранения внутренних элементов, которые ведут «подрывную работу» и угрожают целостности особи и выживанию вида. Видовая дифференциация позвоночных при наличии общей для любого организма основы-клетки, различающейся по структуре и функциям, привела к необходимости создания механизма различения и обезвреживания клеток организма, в частности клеток-мутантов, которые, размножаясь в организме, могли привести его к гибели.

Механизм иммунитета, возникший как средство внутреннего контроля над клеточным составом тканей органа, в силу своей высокой эффективности использован природой против повреждающих факторов-антигенов: клеток и продуктов их деятельности. С помощью этого механизма складывается и закрепляется генетически реактивность организма к одним видам микроорганизмов, к взаимодействию с которыми он не адаптирован, и иммунитет клеток, тканей и органов к другим. Возникают видовая и индивидуальная формы иммунитета, формирующиеся соответственно в адаптиогенезе и адаптиоморфозе как проявления компенсациогенеза и компенсациоморфоза. Обе формы иммунитета могут быть абсолютными, когда организм и микроорганизм практически не взаимодействуют ни при каких условиях, или относительными, когда взаимодействие вызывает патологическую реакцию в определенных случаях, ослабляющих

иммунитет организма, делающих его восприимчивым к воздействию микроорганизмов, безопасных в нормальных условиях. Перейдем к рассмотрению специфической иммунологической системы защиты организма, задача которой заключается в том, чтобы компенсировать недостаточность неспецифических факторов органического происхождения — антигенов, в частности микроорганизмов и токсических продуктов их деятельности. Она начинает действовать тогда, когда неспецифические механизмы защиты не могут уничтожить антиген, близкий по своим характеристикам клеткам и гуморальным элементам самого организма или обеспеченный собственной защитой. Поэтому специфическая система защиты предназначена распознавать, обезвреживать и уничтожать генетически чужеродные вещества органического происхождения: инфекционные бактерии и вирусы, трансплантированные от другого организма органы и ткани, изменившиеся в результате мутации клетки собственного организма. Точность различения очень высокая, до уровня одного гена, отличающегося от нормы. Специфическая иммунная система — это совокупность специализированных лимфоидных клеток: Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Различают центральные и периферические органы иммунной системы. К центральным относятся костный мозг и тимус, к периферическим — селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань кишечника, миндалин и других органов, кровь. Все клетки иммунной системы (лимфоциты) являются высокоспециализированными, их поставщиком служит костный мозг, из стволовых клеток которого дифференцируются все формы лимфоцитов, так же как и макрофаги, микрофаги, эритроциты, тромбоциты крови.

Вторым важнейшим органом иммунной системы является вилочковая железа (тимус). Под влиянием гормонов тимуса стволовые клетки тимуса дифференцируются в тимусзависимые клетки (или Т-лимфоциты): они обеспечивают клеточные функции иммунной системы. Помимо Т-клеток, тимус секретирует в кровь гуморальные вещества, способствующие созреванию Т-лимфоцитов в периферических лимфатических органах (селезенке, лимфоузлах), и некоторые другие вещества. Селезенка

имеет структуру, сходную со структурой вилочковой железы, но в отличие от тимуса лимфоидная ткань селезенки участвует в иммунных реакциях гуморального типа. В селезенке содержится до 65% В-лимфоцитов, которые обеспечивают накопление большого количества плазматических клеток, синтезирующих антитела. Лимфатические узлы содержат преимущественно Т-лимфоциты (до 65%), а В-лимфоциты, плазмциты (происходят от В-лимфоцитов) синтезируют антитела, когда иммунная система только созревает, особенно у детей первых лет жизни. Поэтому удаление миндалин (тонзилэктомия), произведенное в раннем возрасте, снижает способность организма к синтезу некоторых антител. Кровь относится к периферическим тканям иммунной системы и содержит, кроме фагоцитов, до 30% лимфоцитов. Среди лимфоцитов преобладают Т-лимфоциты (50—60%). В-лимфоциты составляют 20—30%, около 10% приходится на киллеры, или «нуль-лимфоциты», не имеющие свойств Т- и В-лимфоцитов (Д-клетки).

Как отмечалось выше, Т-лимфоциты образуют три основные субпопуляции:

- 1) Т-киллеры осуществляют иммунологический генетический надзор, разрушая мутированные клетки собственного организма, в том числе и опухолевые, и генетически чужеродные клетки трансплантатов. Т-киллеры составляют до 10% Т-лимфоцитов периферической крови. Именно Т-киллеры своим воздействием вызывают отторжение пересаженных тканей, но это и первая линия защиты организма от опухолевых клеток;
- 2) Т-хелперы организуют иммунный ответ, воздействуя на В-лимфоциты и давая сигнал для синтеза антител против появившегося в организме антигена. Т-хелперы секретируют интерлейкин-2, воздействующий на В-лимфоциты, и γ -интерферон. Их в периферической крови до 60—70% общего числа Т-лимфоцитов;
- 3) Т-супрессоры ограничивают силу иммунного ответа, контролируют активность Т-киллеров, блокируют деятельность Т-хелперов и В-лимфоцитов, подавляя избыточный синтез антител, которые могут вызывать аутоиммунную реакцию, т. е. обратиться против собственных клеток организма.

Т-супрессоры составляют 18–20% Т-лимфоцитов периферической крови. Избыточная активность Т-супрессоров может привести к угнетению иммунного ответа вплоть до его полного подавления. Это бывает при хронических инфекциях и опухолевых процессах. В то же время недостаточная деятельность Т-супрессоров приводит к развитию аутоиммунных заболеваний в связи с повышенной активностью Т-киллеров и Т-хелперов, не сдерживаемых Т-супрессорами. Для регулирования иммунного процесса Т-супрессоры секретируют до 20 различных медиаторов, ускоряющих или замедляющих активность Т- и В-лимфоцитов. Кроме трех основных видов, существуют и другие виды Т-лимфоцитов, в том числе Т-лимфоциты иммунологической памяти, сохраняющие и передающие информацию об антигене. При повторной встрече с этим антигеном они обеспечивают его распознавание и тип иммунологического ответа. Т-лимфоциты, выполняя функцию клеточного иммунитета, кроме того, синтезируют и секретируют медиаторы (лимфокины), которые активизируют или замедляют деятельность фагоцитов, а также медиаторы с цитотоксическим и интерфероноподобным действиями, облегчая и направляя действие неспецифической системы. Другой тип лимфоцитов (В-лимфоциты) дифференцируется в костном мозге и групповых лимфатических фолликулах и выполняет функцию гуморального иммунитета. При взаимодействии с антигенами В-лимфоциты изменяются в плазмочиты, синтезирующие антитела (иммуноглобулины). На поверхности В-лимфоцита может содержаться от 50 до 150 тыс. молекул иммуноглобулинов. По мере созревания В-лимфоциты изменяют класс синтезируемых ими иммуноглобулинов.

Первоначально синтезируя иммуноглобулины класса JgM, при созревании 10% В-лимфоцитов продолжают синтезировать JgM, 70% переключаются на синтез JgJ, а 20% — на синтез JgA. Так же как и Т-лимфоциты, В-лимфоциты состоят из нескольких субпопуляций:

- 1) В₁-лимфоциты — предшественники плазмочитов, синтезирующие антитела JgM без взаимодействия с Т-лимфоцитами;

- 2) В₂-лимфоциты — предшественники плазмочитов, синтезирующие иммуноглобулины всех классов в ответ на взаимодействие с Т-хелперами. Эти клетки обеспечивают гуморальный иммунитет на антигены, распознаваемые Т-хелперами;
- 3) В₃-лимфоциты (К-клетки), или В-киллеры, убивают клетки-антигены, покрытые антителами;
- 4) В-супрессоры тормозят функцию Т-хелперов, а В-лимфоциты памяти, сохраняя и передавая память об антигенах, стимулируют синтез определенных иммуноглобулинов при повторной встрече с антигеном.

Особенностью В-лимфоцитов является то, что они специализируются на конкретных антигенах. При реакции В-лимфоцитов с антигеном, встреченным впервые, образуются плазмочиты, выделяющие антитела именно против этого антигена. Образуется клон В-лимфоцитов, ответственный за реакцию с этим конкретным антигеном. При повторной реакции размножаются и синтезируют антитела только В-лимфоциты, а точнее — плазмочиты, направленные против этого антигена. Другие клоны В-лимфоцитов не участвуют в реакции. В-лимфоциты непосредственно не участвуют в борьбе с антигенами. Под влиянием стимулов от фагоцитов и Т-хелперов они трансформируются в плазмочиты, которые и синтезируют антитела иммуноглобулины, обезвреживающие антигены. Иммуноглобулины — белки сыворотки крови и других жидкостей организма, которые действуют как антитела, связывающиеся с антигенами и обезвреживающие их. В настоящее время известно пять классов иммуноглобулинов человека (JgJ, JgM, JgA, JgD, JgE), которые существенно различаются по своим физико-химическим свойствам и биологическим функциям. Иммуноглобулины класса J составляют около 70% от общего количества иммуноглобулинов. К ним относятся антитела против антигенов различной природы, вырабатываемые четырьмя подклассами. Они в основном выполняют противобактериальные функции и образуют антитела против полисахаридов бактериальных оболочек, а также противорезусные

антитела, обеспечивают реакцию кожной чувствительности и связывания комплемента.

Иммуноглобулины класса М (около 10%) — наиболее древние, синтезируются на ранних стадиях иммунного ответа на большинство антигенов. К этому классу относятся антитела против полисахаридов микро-организмов и вирусов, ревматоидный фактор и др. Иммуноглобулины класса D составляют менее 1%. Их роль в организме почти не изучена. Есть сведения об увеличении их при некоторых инфекционных заболеваниях, остеомиелите, бронхиальной астме и т. п. Еще более низкую концентрацию имеют иммуноглобулины класса Е, или реагины. JgE играют роль пускового механизма в разворачивании аллергических реакций немедленного типа. Связываясь в комплекс с аллергеном, JgE вызывают выброс в организм медиаторов аллергических реакций (гистамина, серотонина и др.) Иммуноглобулины класса А составляют около 20% от общего количества иммуноглобулинов. К этому классу относятся антитела против вирусов, инсулина (при сахарном диабете), тирео-глобулина (при хроническом тиреоидите). Особенностью этого класса иммуноглобулинов является то, что существуют они в двух формах: сывороточной (JgA) и секреторной (SJgA). Антитела класса А нейтрализуют вирусы, обезвреживают бактерии, предупреждают фиксацию микроорганизмов на клетках эпителиальной поверхности слизистых оболочек. Подводя итог, сделаем следующий вывод: специфическая система иммунологической защиты — это многоуровневый механизм элементов организма, обеспечивающий их взаимодействие и взаимодополняемость, включающий по мере необходимости компоненты защиты против любого взаимодействия организма с повреждающими факторами, дублирующий в нужных случаях механизмы клеточной защиты гуморальными средствами, и наоборот.

Система иммунитета, сложившаяся в процессе адаптации генеза, закрепившая генетически видовые реакции организма на повреждающие факторы, является гибкой системой. В процессе адаптациоморфоза она корректируется, включает новые виды

реакций на повреждающие факторы, вновь появившиеся, с которыми организм не встречался ранее. В этом смысле она играет приспособительную роль, объединяя адаптивные реакции, в результате которых структуры организма меняются под действием новых факторов среды, и компенсаторные реакции, сохраняющие целостность организма, стремящиеся уменьшить цену адаптации. В качестве этой цены выступают необратимые адаптивные изменения, в результате которых организм, приспособившись к новым условиям существования, теряет способность существовать при первоначальных условиях. Так, клетка-эукариот, приспособившаяся существовать в условиях кислородной атмосферы, уже не может обойтись без нее, хотя анаэробы могут это делать. Цена адаптации в этом случае — потеря способности к существованию в анаэробных условиях.

Таким образом, иммунная система включает ряд компонентов, самостоятельно вступающих в борьбу с любыми чужеродными факторами органического или неорганического происхождения: фагоциты, Т-киллеры, В-киллеры и целую систему специализированных, нацеленных на конкретного врага средств-антител. Проявление иммунного ответа специфической иммунной системы разнообразно. В случае, если мутировавшая клетка организма приобретает свойства, отличные от свойств генетически присущих ему клеток (например, опухолевые), Т-киллеры поражают клетки самостоятельно, без вмешательства других элементов иммунной системы. В-киллеры также уничтожают распознанные антигены, покрытые нормальными антителами, самостоятельно. Полный иммунный ответ возникает против некоторых антигенов, впервые проникших в организм. Макрофаги, фагоцитируя такие антигены вирусного или бактериального происхождения, не могут их полностью переварить и через некоторое время выбрасывают. Антиген, прошедший через фагоцит, несет на себе метку, свидетельствующую о его «неперевариваемости». Фагоцит таким образом подготавливает антиген к «подаче» в систему специфической иммунной защиты. Он

распознает антиген и соответствующим образом его метит. Кроме того, макрофаг одновременно секретирует интерлейкин-1, активирующий Т-хелперы. Т-хелпер, столкнувшись с таким «меченым» антигеном, подает сигнал В-лимфоцитам о необходимости их вмешательства, секретируя интерлейкин-2, активирующий лимфоциты. Сигнал Т-хелпера включает две составляющие. Во-первых, это команда о начале действия; во-вторых, это информация о виде антигена, полученная от макрофага. Получив такой сигнал, В-лимфоцит превращается в плазмоцит, синтезирующий соответствующий специфический иммуноглобулин, т. е. конкретное антитело, предназначенное для противодействия этому антигену, которое связывается с ним и обезвреживает его.

Следовательно, в случае полного иммунного ответа В-лимфоцит получает команду от Т-хелпера и информацию об антигене от макрофага. Возможны и другие варианты иммунного ответа. Т-хелпер, столкнувшись с антигеном до обработки его макрофагом, дает сигнал В-лимфоциту о выработке антител. В этом случае В-лимфоцит превращается в плазмоцит, вырабатывающий неспецифические иммуноглобулины класса IgM. Если же В-лимфоцит взаимодействует с макрофагом без участия Т-лимфоцита, то, не получив сигнала о выработке антител, В-лимфоцит не включается в иммунную реакцию. В то же время иммунная реакция синтеза антител начнется, если В-лимфоцит вступит во взаимодействие с антигеном, соответствующим его клону, обработанным макрофагом, даже при отсутствии сигнала от Т-хелпера, поскольку он специализирован по этому антигену.

Таким образом, специфический иммунный ответ предусматривает различные случаи взаимодействия антигена и иммунной системы. В нем участвуют комплемент, подготавливающий антиген к фагоцитозу, фагоциты, обрабатывающие антиген и подающие его лимфоцитам, Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины и другие составляющие. В процессе эволюции выработались различные сценарии борьбы с чужеродными клетками. Еще раз

следует подчеркнуть, что иммунитет является сложной много-элементной системой. Но, как и любая сложная система, иммунитет имеет недостаток. Дефект одного из элементов приводит к тому, что может отказать вся система. Возникают болезни, связанные с иммунодепрессией, когда организм не может самостоятельно противодействовать инфекции.

ЛЕКЦИЯ № 4. Иммунный статус. Иммунодефицитные состояния

Нарушение механизмов реализации иммунного ответа приводит к различным патологиям иммунитета, опасным для здоровья и жизни. Наиболее часто встречающаяся форма такой патологии — иммунологическая недостаточность, или согласно общепринятой международной терминологии иммунодефицитные состояния. Вкратце рассмотрим общие закономерности функционирования иммунной системы.

Во-первых, эффективность работы иммунной системы основана на балансе ее компонентов. Каждый компонент иммунной системы в значительной степени повторяет функции других компонентов. Таким образом, дефект части компонентов (или звеньев) иммунной системы зачастую может быть компенсирован другими компонентами иммунной системы. Поэтому, если у человека имеется дефект какого-либо иммунного компонента, в качестве вспомогательного средства необходимо использовать препараты, улучшающие метаболизм клеток.

Во-вторых, клетки иммунной системы осуществляют свои основные функции в активном состоянии. Главным стимулом для активизации всех клеток иммунной системы является антиген. Но существуют ситуации, когда антиген выступает в роли подавляющего фактора. Например, известен феномен так называемых ленивых лейкоцитов, которые недостаточно активно реагируют на чужеродный субстрат.

В-третьих, степень активизации иммунной системы связана с уровнем совокупности ее компонентов. У здоровых людей количество и интенсивность взаимосвязей между компонентами иммунной системы обычно минимальны. При возникновении воспалительного процесса во время активной работы иммунной системы их количество резко возрастает. При благоприятном

исходе (после выздоровления) взаимосвязь компонентов вновь снижается. Хронический же процесс характеризуется поддержанием высокого уровня совокупности иммунных компонентов (в основном в несколько раз больше, чем у здоровых людей), что расценивается как синдром напряженности иммунной системы. Это объясняется тем, что при данных обстоятельствах иммунная система продолжает активно бороться с чужеродным агентом, поддерживая его на некотором компенсированном уровне, но не способна полностью его ликвидировать. Обострение хронического процесса можно объяснить срывом эффективной работы иммунной системы после длительного напряжения. В результате этого одной из задач иммунокорректирующей терапии хронических заболеваний является предотвращение срыва эффективной работы иммунной системы путем снижения инфекционно-паразитарного воздействия на организм с помощью препаратов с противoinфекционной активностью. Поскольку соотношение компонентов иммунной системы, степень активации лимфоцитов и синдром напряженности иммунной системы в целом можно определить при анализе иммунограмм периферической крови, это используется на практике. Характеристику состояния иммунной системы организма, выраженную качественными и количественными показателями ее компонентов, называют иммунным статусом (иммунограммой). Определение иммунного статуса проводят с целью установления правильного диагноза и выбора метода лечения. Выявленные изменения иммунитета оцениваются не изолированно, а в комплексе с индивидуальными особенностями состояния человека и данными других исследований.

Таким образом, иммунный статус определяет в сумме индивидуальную реактивность организма и отражает те границы взаимодействия с окружающей средой, за которыми нормальная реакция превращается в патологическую. Любое острое заболевание не является следствием того, что в окружающей человека среде имеются всевозможные болезнетворные бактерии. Если бы это было так, то люди постоянно болели бы. Но заболевают только те,

кто реагирует на определенный вид бактерий, патологический для него. Если исходить из этого, то можно сказать о трех уровнях реактивности организма, таких как: толерантность, резистентность и иммунитет. Толерантный организм не имеет защиты от патологических факторов. Отсутствие защиты приводит к разрушению организма и смерти. Это происходит при иммунодефицитах. Резистентный организм при встрече с патологическим агентом реагирует включением иммунной системы для борьбы с ним. Результат этой борьбы будет зависеть от мощности защитных механизмов количества и качества патогена. Эта борьба проявляется как патологический процесс. Иммунный организм взаимодействует с возбудителем, и результат его реакции — это уничтожение возбудителя на уровне нормальной защиты организма. Но такое деление очень условно и относительно. Например, организм, толерантный к одному антигену, может быть резистентным к другому и иммунным к третьему. Кроме того, существуют и промежуточные виды реакций. Это относится к хроническим заболеваниям, когда защитные силы иммунитета не могут окончательно уничтожить антиген, но в то же время не предоставляют ему возможности разрушить больной орган или ткань. Эта борьба идет с переменными успехами, т. е. периоды ремиссии (выздоровления) сменяются периодами обострения хронического заболевания. При недостаточной защите организма, вызванной дефектом какого-либо из элементов защиты или слабостью самого организма, происходит генерализация компенсаторных реакций.

Таким образом, в борьбу с патогеном включаются все более высокие уровни организма, в том числе системы жизнедеятельности. Организм в этом случае работает на пределе. Компенсаторные реакции могут достигнуть такой силы, что начинают поражаться системы жизнеобеспечения. Например, при лихорадке температура тела в результате термических реакций может превысить допустимую и стать причиной смерти. В этом случае смерть является ценой адаптации. Это лишь единичный пример,

но и он показывает, как важно для организма иметь хороший иммунологический статус.

Исследование иммунного статуса включает в себя:

- 1) определение группы крови и резус-фактора;
- 2) общий анализ крови с развернутой лейкограммой или формулой;
- 3) определение количества иммуноглобулинов;
- 4) исследование лимфоцитов;
- 5) исследование фагоцитарной активности нейтрофилов.

Кроме этого, существуют два этапа иммунологической диагностики. Первый этап выявляет «грубые» дефекты в иммунной системе. Исследования проводят с помощью простых, так называемых ориентировочных методов. Это тесты первого уровня. Поэтому методу определяют двадцать показателей: количество лейко-цитов, лимфоцитов, разнообразных подгрупп Т-лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов (Jg) А, М, J, Е, концентрацию цирку-лирующих иммунных комплексов и др. На этом этапе учитываются количество клеток, их процентное соотношение и функ-циональная активность. На втором этапе проводится более тщательный анализ состояния иммунитета, если были выявлены отклонения в ориентировочных тестах. Тесты второго уровня позволяют проследить изменения в содержании сложных веществ, участвующих в регуляции иммунного ответа (например, интерлейкина), а также количество клеток, несущих определенный вид иммуноглобулинов. Анализ показателей иммунного статуса проводится в динамике заболевания, поэтому эти исследования должны быть многократными. Это позволяет выявить характер и уровень нарушений и проследить их изменение в процессе лечения. Следует подробнее остановиться на расшифровке показателей иммунограммы.

1. Иммунный статус

Лейкоциты

Норма — $3,5-8,4 \times 10^9/\text{л}$. Повышение числа лейкоцитов — это лейкоцитоз, снижение — лейкопения. Лейкоцитоз делится на

физиологический и патологический. Причинами физиологического лейкоцитоза могут быть прием пищи (при этом количество лейкоцитов не превышает $10-12 \times 10^9/\text{л}$), физическая работа, прием горячих и холодных ванн, беременность, роды, предменструальный период. По этой причине кровь следует сдавать натощак и перед этим не заниматься тяжелой физической работой. Для беременных, рожениц, детей установлены свои нормы. Патологический лейкоцитоз бывает при инфекционных заболеваниях (пневмонии, менингите, общем сепсисе и др.), инфекционных заболеваниях с поражением клеток иммунной системы (инфекционном мононуклеозе и инфекционном лимфоцитозе), различных воспалительных заболеваниях, вызванных микроорганизмами (фурункулезе, рожистом воспалении, перитоните и т. д.). Но имеются и исключения. Например, некоторые инфекционные заболевания протекают с лейкопенией (брюшной тиф, бруцеллез, малярия, краснуха, корь, грипп, вирусный гепатит в острой фазе). Отсутствие лейкоцитоза в острой фазе инфекционного заболевания является неблагоприятным признаком, который свидетельствует о слабой сопротивляемости организма. В основе воспалительных заболеваний немикробной этиологии, так называемых аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), инфарктов различных органов — лежит немикробное воспаление (некроз); обширные ожоги, большая кровопотеря.

Причины лейкопении:

- 1) воздействие некоторых химических веществ (например, бензола);
- 2) прием некоторых лекарственных средств (бутадiona, реопирин, сульфаниламидов, цитостатиков и др.);
- 3) радиация, рентгеновское излучение;
- 4) нарушение кроветворения;
- 5) заболевания крови (лейкозы) — лейкопеническая и алейкопеническая формы;
- 6) передозировка цитостатиков при химиотерапии;
- 7) метастазы опухолей в костный мозг;

- 8) заболевания селезенки, лимфогранулематоз;
- 9) некоторые эндокринные заболевания (акромегалия, болезнь и синдром Кушинга, некоторые инфекционные заболевания, указанные выше).

Лимфоциты

Норма: абсолютное содержание — $1,2-3,0 \times 10^9/\text{л}$, но чаще в клиническом анализе крови указывается процентное содержание лимфоцитов. Этот показатель составляет 19—37%. Различают также лимфоцитоз и лимфопению. Лимфоцитоз обнаруживается при хроническом лимфолейкозе, хронической лучевой болезни, бронхиальной астме, тиреотоксикозе, некоторых инфекционных заболеваниях (коклюше, туберкулезе), при удалении селезенки. К лимфопении приводят аномалии развития лимфоидной системы, ионизирующее излучение, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка), эндокринные заболевания (болезнь Кушинга, прием гормональных препаратов), СПИД.

Т-лимфоциты

Норма: относительное содержание 50—90%, абсолютное — $0,8-2,5 \times 10^9/\text{л}$. Количество Т-лимфоцитов повышается при аллергических заболеваниях, в период выздоровления, при туберкулезе. Снижение содержания Т-лимфоцитов происходит при хронических инфекциях, иммунодефицитах, опухолях, стрессах, травмах, ожогах, некоторых формах аллергии, инфаркте.

Т-хелперы

Норма: относительное содержание — 30—50%, абсолютное — $0,6-1,6 \times 10^9/\text{л}$. Содержание Т-хелперов повышается при инфекциях, аллергических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите и др.). Снижение содержания Т-хелперов происходит при иммунодефицитных состояниях, СПИДе, цито-мегаловирусной инфекции.

В-лимфоциты

Норма: относительное содержание — 10—30%, абсолютное — $0,1-0,9 \times 10^9/\text{л}$. Повышенное содержание бывает при инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, аллергиях, лимфолейкозах.

Снижение количества В-лимфоцитов обнаруживается при иммунодефицитах, опухолях.

Фагоциты (нейтрофилы)

Их активность оценивают с помощью методов, которые определяют часть клеток, способных формировать внутри себя фагосому (пищеварительный пузырек). Для оценки пищеварительной способности нейтрофилов используют НСТ-тест (НСТ — это краситель нитросиний тетразолий). Норма НСТ-теста — 10—30%. Фагоцитарная активность лейкоцитов повышается при острых бактериальных инфекциях, снижается при врожденных иммунодефицитах, хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, аллергиях, вирусных инфекциях, СПИДе. Активность работы фагоцитов, т. е. клеток-«пожирателей», оценивается так называемым фагоцитарным числом (в норме клетка поглощает 5—10 микробных частиц), фагоцитарной емкостью крови, количеством активных фагоцитов, индексом завершенности фагоцитоза (должен быть больше 1,0).

Иммуноглобулины Jg (антитела)

Иммуноглобулин А. Норма: 0,6—4,5 г/л. JgА повышается при острых инфекциях, аутоиммунных заболеваниях (чаще в легких или в кишечнике), нефропатиях. Снижение JgА бывает при хронических заболеваниях (особенно дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта), гнойных процессах, туберкулезе, опухоли, иммунодефицитах.

Иммуноглобулин М. Норма: 0,4—2,4 г/л. Содержание JgМ повышается при бронхиальной астме, инфекциях (острых и хронических), при обострениях, аутоиммунных заболеваниях (особенно при ревматоидном артрите). Понижается JgМ при первичных и вторичных иммунодефицитах.

Иммуноглобулин J. Норма: 6,0—20,0 г/л. Количество JgJ повышается в крови при аллергиях, аутоиммунных заболеваниях, перенесенных в прошлом инфекциях. Снижение содержания JgJ происходит при первичных и вторичных иммунодефицитах.

Иммуноглобулин Е. Норма: 20—100 г/л. Повышается количество JgЕ при наследственно обусловленных аллергических

реакциях, аллергических поражениях органов дыхания грибом Аспергиллусом, глистной инвазии и паразитарной инфекции (лямблиозе). Снижение JgE происходит при хронических инфекциях, приеме лекарств, которые угнетают деление клеток, врожденных иммунодефицитных заболеваниях.

При исследовании иммунного статуса определяют также количество иммунных комплексов (ИК). Иммунный комплекс состоит из антигена, антитела и связанных с ними компонентами. Содержание ИК в сыворотке крови в норме колеблется от 30 до 90 МЕ/мл. Содержание иммунных комплексов повышается при острой и хронической инфекциях и позволяет отличать эти стадии друг от друга, при аллергических реакциях (причем обуславливает тип этих реакций), при интоксикации организма (заболеваниях почек, иммуноконflikте), при беременности и др.

Все вышеперечисленные нормы показателей иммунного статуса могут несколько отличаться в разных иммунологических лабораториях. Это зависит от методики диагностики и используемых реактивов. Нормальные показатели иммунного статуса свидетельствуют о надежном «щите» организма и, следовательно, о том, что человек имеет хорошее здоровье. Но иммунная система, как и любая другая система организма, может иметь расстройства в любых звеньях. Другими словами, сама иммунная система может быть «больной». Возникают так называемые иммунодефициты. Основой иммунодефицитных состояний являются нарушения генетического кода, которые не позволяют иммунной системе осуществлять то или иное звено иммунного ответа. Иммунодефицитные состояния могут быть первичными и вторичными. В свою очередь первичные являются врожденными, а вторичные — приобретенными.

2. Врожденные иммунодефициты

Эта патология является генетически обусловленной. Чаще всего врожденные иммунодефициты проявляются в первые месяцы жизни. Дети очень часто болеют инфекционными заболеваниями, которые нередко протекают с осложнениями. Сущест-

вует рабочая классификация врожденных состояний иммунной недостаточности, предложенная экспертами ВОЗ в 1971 г. Согласно этой классификации первичные иммунодефициты распределяются на пять больших групп.

К первой группе относятся заболевания, которые связаны только с дефектом В-клеток: сцепленная с полом агаммаглобулинемия Брутона, транзиторная (преходящая) гипогаммаглобулинемия, иммунная недостаточность, сцепленная с X-хромосомой и с гипериммуноглобулинемией М, и др.

Во вторую группу входят заболевания иммунной недостаточности с дефектом только Т-клеток: гипоплазия зубной железы (синдром Ди Джорджи), эпизодическая лимфоцитопения и др.

Третья группа — это заболевания с одновременным поражением В- и Т-клеток: иммунная недостаточность с гипергаммаглобулинемией или без нее, иммунная недостаточность с атаксией, телеангиэктазией (синдром Луи—Барра), тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта—Олдриджа), тимомой (опухолью тимуса) и др.

В четвертую группу входят состояния иммунодефицита, при которых одновременно поражены В- и Т-стволовые клетки: иммунная недостаточность с генерализированной гипоплазией кроветворной системы, тяжелая, комбинированная иммунная недостаточность, сцепленная с X-хромосомой, и др.

В заключительную пятую группу включены не квалифицированные выше состояния иммунной недостаточности.

На практике врожденные состояния иммунной недостаточности ограничиваются тремя основными группами:

- 1) дефектами фагоцитоза;
- 2) недостаточностью клеточного и гуморального иммунитета (Т-, В- и стволовых клеток);
- 3) нарушением функций комплементарной системы.

Дефекты фагоцитоза составляют большую группу заболеваний. Здесь в основном имеются нарушения функций гранулоцитов и родственных им клеток: хроническая идиопатическая нейтроцитопения с лимфоцитозом (эссенциальная доброкачественная)

венная гранулоцитопения, часто поражающая недоношенных детей), наследуемый аутосомно-рецессивно агранулоцитоз, который начинается в раннем грудном возрасте и заканчивается смертью ребенка от бактериальных инфекций в первые годы его жизни, нарушение функций гранулоцитов, синдром дегрануляции (врожденный дисфагоцитоз), врожденная гипоплазия селезенки и т. д.

Дефекты гуморального и клеточного иммунитета обуславливают следующие состояния:

- 1) синдром тяжелого комбинированного иммунного дефекта с нарушением клеточного иммунитета и образования антител;
- 2) гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи);
- 3) отсутствие пурин-нуклеозидфосфорилазы;
- 4) синдром атаксии-телеангиэктазии;
- 5) тимомы с иммунодефектным синдромом и т. д.

Клинические проявления врожденных иммунодефицитных состояний очень разнообразны. Они варьируют от тяжелых симптомов, вызванных перенесенными инфекциями или вакцинациями, до средних и легких рецидивирующих и трудно диагностируемых болезненных явлений. Врожденные или первичные иммунодефициты являются одними из частых причин ранней детской смертности. У больных с иммунной недостаточностью в семейном анамнезе имеются сведения о заболеваниях тяжелыми рецидивирующими воспалениями кожи, слизистых, дыхательных и пищеварительных путей (отитах, бронхопневмониях, энтеритах, пиодермиях, кандидозах, сепсисе и др.). При дефиците В-лимфоцитов развиваются бактериальные инфекции, вызванные пневмококками, стрептококками, менингококками. Для дефицита Т-лимфоцитов характерны вирусные, грибковые и микобактериальные инфекции. У детей с дефицитом Т-системы вирусные инфекции протекают в тяжелой форме. При иммунной недостаточности дети трудно переносят противовирусные и противобактериальные вакцинации, причем вплоть до смертельного исхода.

Дефицит гуморального иммунитета проявляется во втором полугодии бактериальными инфекциями. При дефиците клеточного иммунитета грибковые и вирусные инфекции развиваются сразу после рождения. Теперь о врожденных иммунодефицитных состояниях более подробно.

Болезни гуморального иммунитета, сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия

Это заболевание в своей основе имеет изолированный дефект В-лимфоцитов, которые не могут созревать до плазматических клеток, наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой и является первым описанным состоянием иммунного дефицита. Этим заболеванием страдают только мальчики. В организме не могут производиться иммуноглобулины всех классов, и без лечения дети умирают в раннем возрасте от рецидивирующих инфекций. Во многих случаях больные хорошо развиваются до 6—8-месячного возраста. Это, по-видимому, связано с трансплацентарной передачей иммуноглобулинов от матери. Патология проявляется при окончательном исчерпывании полученных запасов. Это сравнительно редкое заболевание — приблизительно 13 больных на 1 000 000 мальчиков.

Клинически заболевание проявляется тем, что мальчики часто болеют рецидивирующими инфекциями, которые вызываются пневмококками, стрептококками, вирусом гриппа. Реже бывают инфекции, вызванные менингококками, стафилококками. Инфекционный процесс локализуется в придаточных пазухах носа, среднем ухе, бронхах, легких, в оболочках головного мозга. У таких больных течение вирусных инфекций такое же, как и у здоровых детей, за исключением вирусного гепатита и энтеровирусных инфекций. Больные мальчики не имеют миндалин (тонзиллярной ткани) и лимфатических узлов. При лабораторном исследовании число лимфоцитов обычно бывает нормальным. При определении В- и Т-лимфоцитов обнаруживается очень выраженное уменьшение числа В-лимфоцитов и нормальное количество Т-лимфоцитов.

Селективный дефицит JgA

Это изолированный дефицит JgA с нормальным или повышенным уровнем других иммуноглобулинов. Он является наиболее частым иммунодефицитным состоянием, которое обнаруживается у здоровых лиц от 1 : 300 до 1 : 3000 случаев при различных исследованиях. Отсутствие JgA довольно часто сочетается с хромосомными аномалиями (в особенности 18-й пары хромосом), с дефектами развития после внутриутробных инфекций. Вероятно, что в 18-й паре хромосом находится ген — регулятор синтеза JgA. Клинические проявления этой патологии очень разнообразны: от полного отсутствия симптомов до тяжелых заболеваний. Наиболее часто наблюдаются пульмональные инфекции, поносы и аутоиммунные заболевания. Поражение пищеварительной и дыхательной систем объясняется отсутствием секреторного компонента JgA. Больные с селективным дефицитом JgA имеют повышенную склонность к образованию иммунных комплексов. Это объясняет часто наблюдающийся селективный дефицит JgA при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, пернициозной анемии, тиреоидите, сахарном диабете, болезни Аддисона, хроническом активном гепатите и др.

Иммунный дефицит с повышенным содержанием JgM

Заболевание является генетически обусловленным, наследуется рецессивно, передается с X-хромосомой и характеризуется повышением JgM при нормальных или пониженных уровнях JgJ и JgA в плазме крови. Имеется и другое название этого иммунодефицита — дисгаммаглобулинемия I и II.

Клинические признаки появляются на первом или втором году жизни в виде тяжелых, часто повторяющихся бактериальных инфекций. Наиболее часты гнойные инфекции: кожные абсцессы, изъязвления полости рта, отиты, тонзиллиты, лимфадениты, синуситы, поражения дыхательных путей. Иногда заболевание генерализуется и приводит к сепсису. У больных с гипериммуноглобулинемией M часто развиваются аутоиммунные заболевания. Болезнь осложняется нейтропенией.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у грудных детей

Известно, что в плаценту переходят только антитела класса JgJ. После неполного расщепления иммуноглобулинов антитела скапливаются в плаценте. Проникнув в плод в таком виде, они снова ресинтезируются в целые молекулы JgJ. Вследствие этого у некоторых новорожденных уровень JgJ в крови может быть выше их уровня в крови матери. Антитела матери и иммуноглобулины ребенка после рождения обычно подвергаются метаболизму, и концентрация JgJ начинает понижаться, достигая своего минимума между 3-м и 6-м месяцами жизни.

Клинически эти изменения проявляются низкой сопротивляемостью к инфекциям во втором полугодии жизни ребенка. Здоровые грудные дети могут преодолеть эту физиологическую гипогаммаглобулинемию, так как сразу после рождения ребенок подвергается воздействию антигенов, которые вызывают собственную продукцию иммуноглобулинов. Первой активируется JgM-система, в результате чего через несколько дней после рождения в крови обнаруживаются антитела этой системы. JgJ реагируют медленнее — в течение нескольких недель, а концентрация JgA достигает их величин у взрослых только через несколько месяцев или даже лет. Секреторный JgA образуется в больших количествах в значительно более короткие сроки. Активирование собственного синтеза иммуноглобулинов у плода возможно при интенсивной антигенной стимуляции. При этом особенно быстро и интенсивно реагирует JgM-система. Поэтому обнаружение в сыворотке крови новорожденных повышенного уровня JgM указывает на наличие внутриутробной инфекции.

У детей грудного возраста существует несколько типов транзитной (преходящей) гипогаммаглобулинемии. Наиболее часто встречается физиологическая гипогаммаглобулинемия, которая обычно проходит к концу первого полугодия жизни ребенка. Патологическая гипогаммаглобулинемия наблюдается у недоношенных детей, поскольку передача иммуноглобулинов через плаценту начинается к концу 20-й недели и продолжается до рождения. Существует явная связь между сроком беременно-

сти и уровнем иммуноглобулинов. На их низкую величину влияет ограниченная возможность синтеза иммуноглобулинов у недоношенных детей. Также патологическая гипогаммаглобулинемия у грудных детей может наблюдаться при гипогаммаглобулинемии матери, которая компенсируется под влиянием их собственной продукции. И, наконец, патологическая гипогаммаглобулинемия транзиторного характера встречается в случаях замедленного созревания системы производства иммуноглобулинов. Это может быть вызвано отсутствием контактов с антигенами, а также неизвестными причинами. Диагноз транзиторной гипогаммаглобулинемии у грудных детей ставится на основании низких величин иммуноглобулинов и способности образовывать антитела после вакцинаций, чего не наблюдается при персистирующих (агрессивных) гипогаммаглобулинемиях.

Иммунопролиферативная болезнь, сцепленная с X-хромосомой

Эта болезнь проявляется иммунным дефицитом и повышенной склонностью к заболеванию лимфомой. Синдром называется по имени первой описанной семьи — болезнь Дункан. В этой семье три брата погибли от инфекционного мононуклеоза, а у четырех мужчин, родственников матери, были лимфома и необычные осложнения инфекционного мононуклеоза в виде иммунобластной саркомы, гипогаммаглобулинемии и иммунного дефицита с гипергаммаглобулинемией М. Впоследствии это заболевание было описано и в других семьях.

У большей части больных были клинические и лабораторные признаки длительно протекающего инфекционного мононуклеоза. Одновременно с этим у больных имели место быстро прогрессирующие и фатально протекающие заболевания с патологическим разрастанием лимфоидной ткани, такие как плазмочитома, африканская лимфома Буркитта, иммунобластная саркома В-клеток, гистиоцитная лимфома.

3. Болезни клеточного иммунитета

Эти заболевания встречаются редко в связи с их тяжелым течением и смертельными исходами уже в раннем детском возрасте.

Дети с частичной или полной недостаточностью Т-лимфоцитов наиболее часто болеют тяжелыми инфекциями, которые не поддаются лечению. При этих состояниях уровень сывороточных иммуноглобулинов или нормальный, или повышенный. Из этой группы главными являются два синдрома: синдром Ди Джорджи (гипоплазия тимуса) и синдром клеточного иммунодефицита с иммуноглобулинами.

Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)

При этом синдроме внутриутробно поражаются клетки эмбриона, из которых развиваются паращитовидные железы и тимус. В результате паращитовидные железы и тимус либо недоразвиты, либо полностью отсутствуют у ребенка. Поражаются и ткани, из которых формируется лицо. Это выражается недоразвитием нижней челюсти, короткой верхней губой, характерными глазными щелями, низким расположением и деформацией ушных раковин. Кроме того, у детей отмечаются врожденные нарушения со стороны сердца и крупных сосудов. Заболевание появляется спорадически, но есть предположения, что оно обусловлено генетически и наследуется аутосомно-рецессивным путем.

Клинически синдром Ди Джорджи проявляется уже при рождении. Характерны диспропорции лица, пороки сердца. Наиболее характерным симптомом в период новорожденности являются гипокальциемические судороги (вследствие недоразвития паращитовидных желез). Иммунодефицитный синдром развивается чаще во втором полугодии жизни грудного ребенка и клинически проявляется часто повторяющимися инфекциями, вызванными вирусами, грибами и условно-патогенными бактериями, вплоть до тяжелых септических процессов. В зависимости от степени недоразвития вилочковой железы симптомы иммунного дефицита могут быть очень различными (от тяжелых до легких), в связи с чем при легких случаях говорят о частичном синдроме Ди Джорджи. В крови обнаруживаются пониженный уровень кальция и повышенный уровень фосфора и понижение либо полное отсутствие гормона паращитовидных желез, что подтверждает недоразвитие или отсутствие паращитовидных желез.

Тяжелые комбинированные иммунодефицитные состояния

Выделена группа заболеваний иммунной системы, названная тяжелыми комбинированными иммунодефицитными состояниями. В патогенезе выявлены энзимные (ферментные) дефекты. Такие иммунодефициты являются сравнительно редкими заболеваниями. Встречаются в случаях от 1 : 20 000 до 1 : 100 000 у новорожденных детей. Несмотря на сходную клиническую картину, тяжелые комбинированные иммунодефициты разделяются на несколько подгрупп на основании патогенетического и патофизиологического принципов.

Швейцарский тип (тип лимфоидной стволовой клетки)

В большинстве случаев носит наследственный характер. Наследование может быть или рецессивным, сцепленным с X-хромосомой, или аутосомно-рецессивным. При этих заболеваниях нарушены размножение и дифференцировка В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. Характерно снижение концентрации в крови Т-клеток и иммуноглобулинов (антител). Часто данной патологии сопутствуют другие пороки развития.

Дефицит аденозин дезаминазы

При тяжелых комбинированных иммунодефицитах примерно у 1/3 и 1/2 больных наблюдается дефицит фермента аденозин дезаминазы. Недостаток этого энзима ведет к накоплению аденозин монофосфата, который в высоких концентрациях является токсичным для лимфоцитов. Проявления заболевания типичны для больных тяжелым комбинированным иммунодефицитом, но примерно в 50% случаев наблюдаются еще и аномалии хрящевой ткани. Раньше этих больных относили к группе иммунного дефицита с низким ростом и короткими конечностями. В крови обнаруживается сильно выраженная лейкопения, а также отсутствие гранулоцитов и их предшественников в костном мозге. В крови отсутствуют JgA и JgM, а количество JgJ соответствует величинам JgJ, которые проникли в организм ребенка через плаценту от матери.

Главным клиническим симптомом этой группы заболеваний является ярко выраженная склонность к инфекционным заболе-

ваниям, которые появляются уже с первого месяца жизни ребенка и бывают чаще всего обширными: поражаются все контактные поверхности тела (кожа, пищеварительная система, дыхательные пути). Наблюдаются пиодермии, абсцессы и различные виды сыпи. Поражения желудочно-кишечного тракта проявляются в виде повторяющихся, не поддающихся лечению поносов, которые вызывают тяжелую гипотрофию. Инфекции дыхательных путей осложняются глубоким сухим, коклюшеобразным кашлем, пневмониями. У детей часто имеется длительная гипертермия, которая является выражением гематогенного сепсиса или менингита. При таких состояниях инфекционные процессы обуславливаются самыми различными микроорганизмами: сапрофитными бактериями и бактериями, которые вызывают гнойные воспаления, вирусами, протозойными возбудителями и грибами. При лабораторных исследованиях устанавливают тяжелую лимфопению. В крови значительно снижено количество В- и Т-клеток, при рентгенографии не обнаруживается вилочковая железа. Обычно клиника проявляется по истечении третьего месяца жизни ребенка, т. е. когда истощаются JgJ, перенесенные из организма матери через плаценту до родов. В крови не обнаруживаются гемагглютинины, а также специфические антитела после иммунизаций. Значительно нарушен клеточный иммунитет. У таких больных узлы очень небольшие со структурными изменениями, в слизистых кишок наблюдается тяжелая атрофия лимфатической системы. Если обнаруживается вилочковая железа, то в ней отмечают очень характерные изменения морфологии, нарушения структуры, тяжелую лимфопению, отсутствие телец Гассала.

4. Частичные комбинированные иммуннодефицитные состояния

Иммунный дефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта—Олдрича)

Для этого синдрома характерна триада: тромбоцитопения, экзема и повышенная склонность к инфекционным заболеваниям.

Наследуется рецессивно, передается с X-хромосомой, встречается сравнительно редко.

Клинически это заболевание проявляется очень рано, уже в период новорожденности. У детей имеются кожные кровоизлияния, в основном петехиальные, и кровавая диарея. В более поздний период появляются носовые кровотечения. Кровоизлияния бывают фатальными. В первые три месяца жизни появляется экзема, часто осложненная кровоизлияниями. Могут быть другие проявления аллергии с высокой эозинофилией. В первом полугодии жизни ребенка в течении болезни появляются тяжелые инфекции дыхательных путей, осложненная экзема, менингит, сепсис. С возрастом углубляется и отягощается иммунный дефицит. Наиболее частыми возбудителями инфекций являются пневмококки, которые вызывают рецидивирующие пневмонии, отиты, менингиты и сепсис. Эти заболевания возникают в раннем грудном возрасте. Когда уже поражается и клеточный иммунитет, заболевания могут вызываться грибами и вирусами. Интерес представляет тот факт, что при синдроме Вискотта—Олдрича выявлен достаточно высокий риск заболеваний злокачественными опухолями, составляющий 10—15%.

Атаксия, телеангиэктазия (синдром Луи—Барра)

Синдром Луи—Барра — это комплексное заболевание иммунной, нервной и эндокринной систем, с частым поражением кожи и печени. Заболевание наследуется через патологический аутосомнорецессивный ген.

Характерным симптомом болезни является прогрессирующая церебральная атаксия, которая появляется обычно в школьном возрасте у детей, бывших до этого возраста здоровыми. В возрасте от трех до шести лет устанавливаются телеангиэктазии (изменения в сосудах). Чаще всего поражаются конъюнктивы (малые вены сильно расширены и извилисты). Такие расширения наблюдаются на ушных раковинах и на щеках. При этом кожа выглядит преждевременно постаревшей, и часто встречается поседение волос в период полового развития. У больных в 80% случаев обнаруживается склонность к инфекциям, которые поражают

в основном дыхательные пути. Генерализации инфекционного процесса и поражения пищеварительной системы не наблюдается.

Кроме основных симптомов, имеются также и эндокринологические отклонения (нарушения в половой сфере, низкий рост, непереносимость глюкозы, сахарный диабет, резистентный к инсулину) и нарушения печеночной функции. У больных имеется склонность к злокачественным заболеваниям лимфопролиферативного типа. При этом заболевании частой иммунологической аномалией является селективный дефицит JgA, в то время как величины JgJ нормальны или немного понижены, а концентрация JgM нормальна или повышена. Уровень JgE обычно является низким. Большинство больных имеют признаки нарушенного клеточного иммунитета. Общее число лимфоцитов уменьшено незначительно, а число циркулирующих Т-лимфоцитов значительно снижено.

Хроническая гранулематозная болезнь

Эту патологию относят к врожденным заболеваниям иммунитета, связанным с нарушениями фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов. При этой болезни гранулоциты не в состоянии уничтожить микроорганизмы. Встречается сравнительно редко. Может наследоваться через рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, патологический ген или через аутосомно-рецессивный ген.

Клинически проявляется многочисленными рецидивирующими инфекциями, которые появляются в самый ранний период жизни. Наиболее часто поражается кожа, на которой вначале появляются небольшие абсцессы, которые быстро проникают в подлежащие ткани и очень трудно вылечиваются. У большинства имеются поражения лимфатических узлов (особенно шейных) с образованием абсцессов. Часто появляются и шейные свищи. Могут поражаться легкие, что проявляется повторяющейся пневмонией, пищеварительная система в виде воспалительных процессов в пищеводе, печени, а также в средостении.

В крови обнаруживаются сильно выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия,

анемия. Прогноз хронической гранулематозной болезни плохой. Большая часть больных погибает еще в дошкольном возрасте.

Иммунодефицит с недостаточностью комплемента

Комплемент относится к гуморальному иммунитету (от лат. *humor* — «жидкость»). Это группа белков, циркулирующих в сы-воротке крови, которые подготавливают бактерии и их токсины к фагоцитозу, а также способны непосредственно разрушать микроорганизмы. Недостаточное количество комплемента приводит к тому, что организм с большим трудом борется с микробами, а это приводит к развитию тяжелых инфекционных заболеваний (вплоть до сепсиса).

При некоторых заболеваниях, например при системной красной волчанке, может развиваться вторичная недостаточность комплемента.

5. Приобретенные иммунодефициты

Их еще называют вторичными иммунодефицитами, так как они появляются в процессе жизни человека по самым разным причинам. Другими словами, они возникают как результаты воздействия множества повреждающих факторов на организм, который при рождении имел здоровую иммунную систему. Этими повреждающими факторами могут являться:

- 1) неблагоприятная экология (загрязнение воды, воздуха и т. д.);
- 2) нарушения питания (нерациональные диеты, вызывающие нарушения обмена веществ, голодание);
- 3) хронические заболевания;
- 4) длительный стресс;
- 5) не полностью излеченные острые бактериальные и вирусные инфекции;
- 6) заболевания печени и почек (органов, обеспечивающих детоксикацию организма);
- 7) радиация;
- 8) неправильно подобранные лекарственные средства.

Научно-технический прогресс привел нашу цивилизацию к использованию огромного количества искусственных (синтетических) добавок в питании, лекарствах, средствах гигиены и т. д. Если эти факторы длительно воздействуют на организм, то в крови и лимфе накапливаются ядовитые продукты и продукты обмена веществ в такой концентрации, что развиваются хронические заболевания. В результате этого некоторые виды бактерий, которые были поглощены макрофагами (фагоцитами), не погибают, а начинают активно размножаться, что приводит к гибели фагоцита. В нормальных условиях должны погибать микроорганизмы. Проблема вторичных иммунодефицитов является очень актуальной для современности. Они могут серьезно изменять и утяжелять болезни, влиять на их исход и эффективность лечения.

Существуют временные нарушения иммунитета, так называемые функциональные нарушения. Они хорошо поддаются коррекции (чаще всего у детей). Временное снижение активности иммунных показателей может быть и у здоровых людей. Обычно это связано с сезонными явлениями (снижением солнечной активности, влажной погодой), что приводит к эпидемическим вспышкам простудных заболеваний, гриппа. При своевременном выявлении функциональные изменения иммунитета легко восстанавливаются до нормы. Если вторичные иммунодефициты нарушают процессы самоочищения организма, то со временем этот дисбаланс может привести к аутоиммунным заболеваниям, онкологии, СПИДу. Все эти виды вторичных иммунодефицитных состояний являются достаточно серьезными заболеваниями, имеют тяжелые клинические проявления и зачастую неблагоприятные прогноз и исход.

Аутоиммунные заболевания

Эти заболевания могут возникнуть при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды. В основе патогенеза аутоиммунных патологий лежит нарушение работы Т-лимфоцитов (супрессоров). В результате иммунная система начинает проявлять агрессию против собственных (здоровых) клеток

своего же организма. Происходит «самоповреждение» тканей или органов.

Аутоиммунные заболевания имеют наследственную предрасположенность. К этим болезням относятся ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартрит, склеродермия, системные васкулиты, дерматомиозит, ревматизм, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), некоторые заболевания нервной системы (например, рассеянный склероз) и т. д. У всех аутоиммунных заболеваний имеется развитие по принципу порочного круга. Схематично этот круг можно описать следующим образом. Когда чужеродные агенты (бактерии, вирусы, грибок) внедряются в клетку, то развивается воспалительная реакция, имеющая своей целью изолировать, отторгнуть вредный агент. При этом собственная ткань изменяется, отмирает и сама становится для организма инородной, и уже на нее начинается выработка антител, в результате чего вновь развивается воспаление. Когда оно достигает стадии некроза, то некротическая ткань тоже становится антигеном, вредным агентом, на который опять вырабатываются антитела, в результате чего опять возникает воспаление. Антитела и воспаление разрушают эту ткань. И так происходит бесконечно, образуется болезненный и разрушительный круг. Первичного агента (бактерии, вируса, грибка) уже нет, а болезнь продолжает разрушать организм. Группа аутоиммунных заболеваний довольно большая, и изучение механизмов развития этих болезней имеет огромное значение для выработки тактики их лечения и профилактики, так как большинство из этих заболеваний приводят больных к инвалидности.

Особенно значительную долю среди аутоиммунных болезней занимают коллагенозы, васкулиты, ревматические поражения суставов, сердца, нервной системы.

Ревматоидный артрит

Это системное заболевание соединительной ткани, которое проявляется главным образом прогрессирующим воспалением суставов. Причины возникновения малоизвестны. Наиболее вероятной считается иммуногенетическая теория. Она предпо-

лагает наличие генетически обусловленного дефекта иммунной системы. Механизм развития болезни связан с аутоиммунными нарушениями. Главные нарушения касаются так называемых ревматоидных факторов, которые являются антителами к иммуноглобулинам. Иммунокомплексные процессы приводят к развитию синовита, а в ряде случаев — к генерализованному васкулиту. В синовиальной оболочке образуется и разрастается грануляционная ткань, которая со временем разрушает хрящ и другие отделы костей с возникновением эрозий (узур). Развиваются склеротические изменения, возникает фиброзный, а затем и костный анкилоз (сустав деформируется и становится тугоподвижным). Патологические изменения происходят в сухожилиях, серозных сумках и капсуле сустава.

Клинически заболевание проявляется стойким воспалением сустава (артритом). Но наиболее часто встречается полиартрит, поражающий преимущественно мелкие суставы (пястно-фаланговые, межфаланговые и плюснефаланговые). Имеются все признаки воспаления (боль, отек суставов, местное повышение температуры). Заболевание характеризуется постепенным, медленным, но неуклонным прогрессированием артрита и вовлечением все новых суставов в патологический процесс. Развернутая стадия болезни характеризуется деформирующим артритом. Особенно типичны деформации пястно-фаланговых (сгибательные контрактуры, подвывихи) и проксимальных (отдаленных) межфаланговых суставов. Эти изменения формируют так называемые ревматоидную кисть и ревматоидную стопу.

При ревматоидном артрите редко, но наблюдаются и внесуставные проявления. К ним относятся подкожные узелки, чаще располагающиеся в области локтевых суставов, серозиты (воспаления в плевре и перикарде), лимфаденопатии, периферическая нейропатия. Выраженность внесуставных проявлений, как правило, небольшая. Обычно они не выходят на первый план в общей картине заболевания. Примерно у 10—15% больных развивается поражение почек в виде амилоидоза с постепенно нарастающей протеинурией, нефротическим синдромом, что

заканчивается почечной недостаточностью. Лабораторные показатели неспецифичны. У 70—80% больных в сыворотке крови выявляется ревматоидный фактор (реакция Ваалера—Роузе). Эту форму ревматоидного артрита называют серопозитивной. С самого начала заболевания отмечаются повышение СОЭ, фибриногена, α_2 -глобулинов, появление С-реактивного белка в сыворотке крови, снижение уровня гемоглобина. Все эти показатели обычно соответствуют активности болезни.

Системные васкулиты

Это группа заболеваний, при которых происходит системное поражение сосудов с воспалительной реакцией сосудистой стенки. Различают первичные и вторичные системные васкулиты. При первичных системное поражение сосудов является самостоятельным заболеванием, а вторичные развиваются на фоне какого-либо инфекционно-аллергического или другого заболевания. Вторичные системные васкулиты при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, приобретают важнейшее значение в клинической картине этих болезней.

К первичным системным васкулитам относятся геморрагический васкулит, гигантоклеточный височный артериит, гранулематоз Вегенера, облитерирующий тромбангиит, синдромы Гудпасчера, Мошковица, Такаясу.

Геморрагический васкулит (капилляротоксикоз, болезнь Шенлейна—Геноха)

Это системное поражение капилляров, артериол, венул. Процесс идет главным образом в коже, суставах, брюшной полости, почках. Заболевание обычно возникает у детей и подростков, реже — у взрослых обоего пола. Развитие болезни происходит после перенесенной инфекции (стрептококковой ангины или обострений хронического тонзиллита или фарингита), а также после вакцинации, в связи с непереносимостью лекарств, переохлаждением и т. д.

Повреждение сосудов в виде микротромбозов, геморрагий (кровоизлияний), изменений во внутренней оболочке артерий

(эндотелии) имеет иммунный генез. Повреждающими факторами являются циркулирующие в крови иммунные комплексы.

Клинически заболевание проявляется триадой:

- 1) мелкоклеточными, иногда сливающимися геморрагическими высыпаниями на коже (пурпурой);
- 2) болями в суставах или воспалением суставов, преимущественно крупных;
- 3) абдоминальным синдромом (болями в брюшной полости).

Чаще сыпь бывает на ногах. Вначале кожные высыпания располагаются на разгибательных поверхностях конечностей, иногда на туловище, часто заканчиваются остаточной пигментацией. Более чем у 2/3 больных наблюдаются мигрирующие симметричные полиартриты, обычно крупных суставов. Воспаления суставов нередко сопровождаются кровоизлияниями внутри полости суставов, что приводит к болям различного характера: от небольшой ломоты до острейших болей, вплоть до обездвиженности. Абдоминальный синдром проявляется внезапной кишечной коликой, которая имитирует аппендицит, холецистит, панкреатит. Нередко в патологический процесс вовлекаются почки в виде гломерулонефрита за счет поражения капилляров клубочков. Различают острое течение заболевания с внезапным, бурным началом, многосимптомной клиникой, частым осложнением со стороны почек. При хроническом течении чаще наблюдается рецидивирующий кожно-суставный синдром.

Гранулематоз Вегенера

Гранулематозно-некротический васкулит с преимущественным поражением дыхательных путей, легких и почек. Причина еще не известна. Болезнь провоцируется простудными заболеваниями (ОРВИ), охлаждением, перегреванием на солнце, травмой, непереносимостью лекарств и т. д. Ведущие механизмы развития болезни — аутоиммунные.

Заболевание чаще развивается у мужчин. Сначала поражаются дыхательные пути, что проявляется двумя вариантами. При первом варианте отмечаются стойкий насморк с серозно-сукровичным, гнойным отделяемым, носовые кровотечения, при вто-

ром — упорный кашель с кровянисто-гнойной мокротой, болями в грудной клетке. Далее развивается клиническая картина со многими синдромами. Это стадия генерализации, которая сопровождается лихорадкой, переходящим полиартритом или только болями в суставах и мышцах, поражением кожи (вплоть до тяжелых некротических поражений кожи лица) и др. Наиболее характерно возникновение гнойно-некротического и язвенно-некротического ринита, синусита, назофарингита и ларингита. Клинико-рентгенологическая симптоматика со стороны легких проявляется в виде очаговой и сливной пневмонии с образованием абсцессов и полостей. В этой стадии в патологический процесс вовлекаются почки, сердце, нервная система и др.

В анализах крови изменения не специфичны (яркие признаки воспаления — лейкоцитоз, ускоренная СОЭ). Прогноз заболевания чаще неблагоприятный. Больные умирают от легочно-сердечной или почечной недостаточности, легочного кровотечения. Диагноз ставится на основе биопсии слизистых оболочек дыхательных путей, легких, где выявляется гранулематозный характер заболевания.

Гигантоклеточный артериит (височный артериит)

Это системное заболевание с преимущественным поражением височных и черепных артерий. Предполагается вирусная этиология, а механизм развития (патогенез) — иммунокомплексное поражение артерий, которое подтверждается обнаружением в стенке артерий фиксированных иммунных комплексов. Характерен также и гранулематозный тип клеточных инфильтратов. Заболевают люди пожилого возраста обоих полов. При наиболее частом варианте болезнь начинается остро, с высокой температурой, головных болей в височной области. Отмечаются видимое утолщение пораженной височной артерии, ее извилистость и болезненность при пальпации, иногда покраснение кожи. Когда диагноз поставлен поздно, то наблюдаются поражение сосудов глаза и развитие частичной или полной слепоты. С первых дней заболевания страдает и общее состояние (отсутствие аппетита, вялость, похудание, бессонница).

В анализах крови определяются высокий лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренная СОЭ, гипер- α_2 и гаммаглобулинемия. Течение заболевания прогрессирующее, но раннее начало лечения может привести к стойкому улучшению.

Синдром Гудпасчера

Это системный капиллярит с преимущественным поражением легких и почек в виде геморрагической пневмонии (с кровоизлияниями в легочную ткань) и гломерулонефрита (поражения почечных клубочков). Болеют чаще мужчины молодого возраста (20—30 лет). Причина не ясна, но более вероятной считается связь с вирусной или бактериальной инфекцией, переохлаждением. Характерно, что впервые это заболевание было описано во время пандемии гриппа в 1919 г. Патогенез аутоиммунный, так как обнаруживаются циркулирующие и фиксированные в тканях антитела к базальным мембранам почек и легких. При электронно-микроскопическом исследовании отмечаются изменения базальных мембран альвеол легких и почечных капилляров в виде фиксации антител к этим базальным мембранам.

Клинически заболевание начинается остро, с высокой температуры, кровохарканья или легочного кровотечения, одышки. В легких выслушивается обилие влажных хрипов в средних и нижних отделах, а на рентгеновских снимках — множество очаговых или сливных затемнений с обеих сторон. Почти одновременно развивается тяжелый, с быстрым прогрессированием гломерулонефрит с нефротическим синдромом (отеками, белком и кровью в моче) и быстрым развитием почечной недостаточности. Прогноз чаще неблагоприятный, больные погибают в ближайшие шесть месяцев или год с начала болезни от легочно-сердечной и почечной недостаточности. В крови обнаруживают анемию, лейкоцитоз и ускоренную СОЭ. Иммунологическим признаком болезни являются антитела к базальным мембранам почки.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Мошковича)

Это системная тромботическая микроангиопатия, которая сопровождается тромбоцитопенической пурпурой, внутрисосудистым свертыванием крови (гемолизом), мозговой и почечной симптоматикой. Причина и механизм развития заболевания еще не известны. Предполагают иммунную природу болезни. Заболевают в основном молодые женщины. Болезнь начинается внезапно, с повышения температуры, появления признаков внутрисосудистого свертывания крови, тромбоцитопенической пурпуры и разнообразных нервно-психических расстройств вследствие поражения мозга. Поражаются и другие органы, прежде всего почки с быстрым развитием почечной недостаточности.

Клинически заболевание проявляется геморрагическим синдромом, петехиальными (мелкоклеточными) кровоизлияниями на коже, носовыми, желудочными, гинекологическими, почечными кровотечениями, кровоизлияниями на глазном дне. При исследовании крови находят анемию, ретикулоцитоз (незрелые клетки крови), тромбоцитопению (недостаток тромбоцитов), повышенное содержание билирубина и гипергаммаглобулинемию. Течение неуклонно прогрессирующее с быстрым летальным исходом.

Синдром Такааясу (синдром дуги аорты, болезнь отсутствия пульса)

Этот синдром представляет собой воспалительный процесс в дуге аорты (аортит) и в отходящих от нее ветвях. При этом развивается частичная или полная их облитерация. Могут поражаться и другие отделы аорты.

Причины (этиология) и механизмы (патогенез) этого заболевания еще не ясны. Предполагается значение иммунных нарушений, которые в своей основе имеют генетические дефекты при формировании стенки аорты. Болеют чаще молодые женщины.

Проявляется синдром постепенным нарастанием признаков нарушения кровообращения в зонах пораженных сосудов. Основным симптомом является отсутствие пульса на одной или обеих руках, реже — на сонных, подключичных, височных ар-

териях. Больные ощущают боли и онемения в конечностях, которые усиливаются при физической нагрузке, слабость в руках, головокружения, часто с потерей сознания. При обследовании глаз обнаруживаются катаракты, изменения сосудов глазного дна (сужение, образование артериовенозных анастомозов). Значительно реже в процесс вовлекаются коронарные артерии с соответствующими симптомами. При поражении брюшной аорты с почечными сосудами развивается вазоренальная (почечная) гипертензия. Из общих признаков болезни характерны субфебрилитет, астенизация. Лабораторные показатели умеренные. Заболевание прогрессирует медленно, с обострениями в виде ишемии той или иной зоны. Диагноз можно поставить на ранних стадиях с помощью артериографии.

Облитерирующий тромбангиит

Это системное воспалительное сосудистое заболевание с преимущественным поражением артерий мышечного типа, а также вен. Этиология и патогенез еще не известны. Предполагается аллергическая реакция на различные воздействия внешней и внутренней среды организма. Болеют в основном мужчины в возрасте 30—45 лет. Заболевание начинается постепенно, с мигрирующего тромбофлебита, быстрой утомляемости и тяжести в ногах (прежде всего при ходьбе в области икроножных мышц), парестезий (нарушений чувствительности). Позднее развивается перемежающаяся хромота, боли в ногах сохраняются и в покое, особенно по ночам. Отмечается снижение пульсации на артериях нижних конечностей, которая позже исчезает. Уже на ранних стадиях появляются трофические расстройства на пораженных конечностях, которые могут перейти в некрозы в результате нарастающей ишемии. Заболевание может приобретать характер системного процесса с поражением коронарных, мозговых, брыжеечных артерий с развитием явлений ишемии соответственно зоне питания той или иной артерии. Отмечаются ухудшение общего состояния, субфебрилитет реакций, в частности ускоренная СОЭ. Течение хроническое, неуклонно прогрессирующее, с нарастанием ишемических явлений. При системном про-

цессе возможны инфаркты миокарда, ишемические инсульты, некроз кишечника и другие тяжелые состояния, которые ухудшают прогноз.

Системная красная волчанка

Представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани и сосудов. Причиной возникновения этого серьезного аутоиммунного заболевания является хроническая вирусная инфекция. Это РНК-вирусы, близкие к коревым или кореподобным. Механизм развития болезни довольно сложен. В организме образуются циркулирующие аутоантитела, из которых важнейшее диагностическое значение имеют антиядерные антитела к цельному ядру и его отдельным компонентам, циркулирующие иммунные комплексы, в первую очередь ДНК-антитела к ДНК-комplementу, которые откладываются на базальных мембранах различных органов, вызывают их повреждение с воспалительной реакцией.

Таков патогенез нефрита, дерматита, васкулита и др. Такая высокая реактивность гуморального иммунитета объясняется снижением контроля со стороны Т-лимфоцитов, т. е. клеточного иммунитета. Возможно семейно-генетическое предрасположение. Болеют в основном девочки-подростки и молодые женщины. Заболевание может провоцироваться беременностью, абортми, родами, началом менструаций, инфекциями (особенно у подростков), длительным пребыванием на солнце, вакцинацией, употреблением лекарств.

Болезнь имеет постепенное начало. Появляются астения (слабость), рецидивирующий полиартрит. Значительно реже бывает острое начало, характеризующееся повышением температуры, дерматитом, острым полиартритом, а далее отмечается течение с рецидивами и многосиндромной симптоматикой. Множественные поражения суставов (полиартрит) и боли в них являются наиболее частыми и ранними симптомами. Поражения касаются в основном мелких суставов кистей рук, лучезапястных, голеностопных, но могут поражаться и коленные суставы. Выраженность и стойкость поражения различны. Характерным симп-

томом заболевания является поражение кожи в виде эритематозных высыпаний на лице (красноты) в форме бабочки, т. е. на переносице, щеках и в верхней половине грудной клетки в виде декольте, а также на конечностях. Практически у всех больных наблюдается полисерозит в виде плеврита, перикардита, перигепатита, периспленита. Дерматит, полиартрит и полисерозит являются диагностической триадой системной красной волчанки. Характерно поражение сердечно-сосудистой системы. Обычно развивается перикардит с дальнейшим присоединением миокардита. Часто наблюдается бородавчатый эндокардит Либмана—Сакса с поражением митральных, аортальных и трикуспидальных клапанов. Поражение сосудов происходит в отдельных органах, но возможен синдром Рейно, который появляется задолго до развития типичной картины болезни.

Поражение легких связано с сосудисто-соединительно-тканым синдромом, развивающимся при основном заболевании и с вторичной инфекцией. Так называемая волчаночная пневмония проявляется кашлем, одышкой, незвонкими влажными хрипами в нижних отделах легких. Рентгенологически выявляются усиление и деформация легочного рисунка за счет сосудистого компонента в нижних отделах легких, иногда обнаруживаются очаговоподобные тени. Пневмония развивается на фоне полисерозита, поэтому на рентгеновских снимках дополнительно с основными изменениями обнаруживают высокое стояние диафрагмы с признаками спаек и так называемые линейные тени, параллельные диафрагме (дисковидные уплотнения легочной ткани). Патологический процесс затрагивает и желудочно-кишечный тракт. Отмечаются анорексия, афтозный (язвенный) стоматит, диспепсия (нарушение пищеварения). Может быть болевой абдоминальный синдром, который вызывается вовлечением в процесс брюшины или собственно васкулитом (поражением брыжеечных, селезеночных и других артерий). На ранних стадиях болезни наблюдается увеличение печени, хотя собственно волчаночный гепатит наблюдается крайне редко. Как правило, увеличение печени обусловлено сердечной недос-

таточностью, перикардитом (поражением перикарда, миокарда и эндокарда) или выраженным выпотным перикардитом. Может быть и жировая дистрофия печени.

Частым и ранним признаком системности болезни является увеличение всех групп лимфатических узлов и селезенки, что указывает на поражение ретикулоэндотелиальной системы. У 50% больных развивается волчаночный гломерулонефрит, так называемый люпус-нефрит. Его развитие обычно происходит в период генерализации процесса. Поражение почек при системной красной волчанке имеет несколько вариантов: мочево-й, нефритический или нефротический синдром. В диагностике люпус-нефрита большое значение имеет прижизненная пункционная биопсия с глубоким исследованием биоптата (иммуноморфологическим и электронно-микроскопическим). Сочетание лихорадки, рецидивирующего суставного синдрома и стойко ускоренной СОЭ требует исключения волчаночного генеза нефрита. Наблюдения показывают, что почти у каждого пятого больного с нефротическим синдромом имеет место системная красная волчанка.

У многих больных во всех фазах болезни отмечается поражение нервно-психической сферы. На начальном этапе заболевания наблюдается астеновегетативный синдром, а далее развиваются признаки поражения всех отделов центральной и периферической нервной системы в виде энцефалита, миелита, полиневрита. Часто имеют место сочетанные поражения (системные) нервной системы в виде менингоэнцефало-, миелополирадикулоневрита. Большое диагностическое значение имеют лабораторные данные, особенно это касается обнаружения большого числа LE-клеток (люпус-клеток, или волчаночных).

Специфичными для системной красной волчанки являются высокие титры антител к ДНК. В случае острого (бурного) развития заболевания уже через 3—6 месяцев выявляется люпус-нефрит, который протекает по типу нефротического синдрома. При подостром течении характерна волнообразность с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, что

в клинической картине проявляется полисиндромностью. Хроническое длительное течение болезни характеризуется рецидивами полиартрита и (или) полисерозита, синдромом Рейно и эпилептиформными судорогами. Лишь на 5—10-м году постепенно развивается характерная полисиндромность. В соответствии с клинико-лабораторной характеристикой выделяются три степени активности процесса: высокая (III степень), умеренная (II степень) и минимальная (I степень). Больные нуждаются в многолетнем непрерывном лечении. Лучшие результаты наблюдаются при рано начатом лечении, тогда развивается стойкая клиническая ремиссия.

Дерматомиозит (полимиозит)

Относится к системным заболеваниям соединительной ткани с преимущественным поражением мышц и кожи. Предполагается, что пусковым механизмом этого заболевания является вирусная инфекция, а провоцирующими факторами — охлаждение, травма, длительное пребывание на солнце, беременность, непереносимость лекарств. У 20—30% больных может быть опухолевый дерматомиозит. В основе патогенеза лежат аутоиммунные нарушения. Имеет значение нейроэндокринная реактивность, так как среди больных преобладают женщины (2 : 1), а пик болезни приходится на два возрастных периода. Этими периодами являются пубертатный (период полового развития) и климактерический период, т. е. пики гормональных изменений в организме. Возможна и семейно-генетическая предрасположенность.

Клиническое начало заболевания может быть как острым, так и постепенным. На первый план выступает мышечный синдром в виде мышечной слабости и болей в мышцах (миастении и миалгии). Не менее значимыми проявлениями болезни являются артралгии, лихорадка, поражения кожи, плотные распространенные отеки. В дальнейшем болезнь приобретает рецидивирующее течение. У всех больных поражаются скелетные мышцы. Это проявляется миалгиями при движении и в покое, а также при надавливании, характерна нарастающая мышечная слабость.

Происходят уплотнение и увеличение в объеме мышц плечевого и тазового поясов, значительно нарушаются активные движения, причем до такой степени, что больные не могут самостоятельно садиться, поднимать конечности, голову с подушки, удерживать ее сидя или стоя. Если процесс значительно распространяется, то больные становятся обездвиженными, а в тяжелых случаях находятся в состоянии полной прострации. Если патологический процесс распространяется на мимические мышцы лица, то это приводит к маскообразности лица, поражение глоточных мышц ведет к дисфагии, а межреберных мышц и диафрагмы — к нарушению дыхания, снижению вентилирующей функции легких и вследствие этого к частым пневмониям.

На ранних этапах болезни мышцы болезненные и нередко отечные, позднее они подвергаются дистрофии и миозису (рассасыванию мышечных волокон). В еще более поздние стадии заболевания на месте мышечных волокон развивается миофиброз (замена мышечной ткани на соединительную), что приводит к атрофии мышц и контрактурам. Может наблюдаться кальциноз (отложение кальция) в мышцах, подкожной клетчатке, особенно часто у лиц молодого возраста. Кальциноз легко обнаруживается при рентгенологическом исследовании. При электромиографии изменения неспецифичны. Характерны разнообразные поражения кожи. Это всевозможные высыпания в виде покрасненных участков кожи, появления бугорков и пузырей, расширения кожных сосудов, ороговения отдельных участков кожи, депигментации или гиперпигментации и т. п. Часто эти высыпания сопровождаются зудом. Очень патогномично наличие периорбитального (вокруг глаз) отека с пурпурно-лиловой эритемой — так называемых дерматомиозитных очков.

Суставы поражаются в виде полиартралгий (боли во многих суставах сразу), вплоть до развития тугоподвижности суставов. Наблюдается поражение миокарда воспалительного или дистрофического плана. При диффузном миокардите развивается тяжелая картина сердечной недостаточности. У 1/3 больных наблюдается синдром Рейно. Часты поражения легких

вследствие гиповентиляции. Почти у половины больных в патологический процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт. Это проявляется анорексией, болями в животе, гастроэнтероколитами, снижением тонуса верхней трети пищевода. Иногда отмечаются симптомы, симулирующие кишечную непроходимость. Данные лабораторных исследований неспецифичны. Обычно это умеренный лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (до 25—70%), стойкое умеренное ускорение СОЭ, гипергаммаглобулинемия. Для диагностики имеют значение биохимические исследования крови и мочи, биопсия мышц. Обнаруживаются утолщение мышечных волокон с потерей поперечной исчерченности, фрагментацией и дистрофией, вплоть до некроза, скопление в мышцах лимфоцитов, плазматических клеток и т. д. При остром течении наблюдается катастрофически нарастающее генерализованное поражение поперечно-полосатой мускулатуры, вплоть до полной обездвиженности. Больные не могут глотать и говорить. Отмечается общее тяжелое состояние с лихорадкой, токсикозом и разнообразными кожными высыпаниями. При отсутствии лечения летальный исход обычно наступает через 3—6 месяцев. Главными причинами неблагоприятного исхода являются аспирационная пневмония, легочно-сердечная недостаточность. Подострое течение отмечается цикличностью, но также происходит неуклонное нарастание адинамии, поражения кожи и внутренних органов. Наиболее благоприятной формой является хроническое течение заболевания, при котором поражаются лишь отдельные мышцы, а больные сохраняют трудоспособность. Исключение составляют молодые люди, у которых развиваются обширные кальцинозы в коже, подкожной клетчатке, мышцах с формированием стойких контрактур и почти полной неподвижностью.

Узелковый периартериит

Это системное сосудистое заболевание с преимущественным поражением артерий мышечного типа и сосудов более мелкого калибра. Возникает заболевание по неясной причине. В патогенезе главной является высочайшая (гиперергическая) реакция

организма в ответ на воздействие различных факторов. Существенную роль играют иммунные комплексы, циркулирующие и фиксированные в стенке сосудов. Заболевают в основном мужчины в возрасте 30—40 лет.

Начало заболевания острое или постепенное, с таких общих симптомов, как повышение температуры тела, прогрессирующее похудание, боли в суставах, мышцах, животе, высыпания на коже, поражения желудочно-кишечного тракта. Со временем поражаются сердце, почки, периферическая нервная система, т. е. развивается поливисцеральная симптоматика (поражаются все органы). Почти у всех больных наблюдается гломерулонефрит разной степени тяжести: от легкой нефропатии с преходящей (транзиторной) гипертонией и умеренным мочевым синдромом до диффузного гломерулонефрита со стойкой гипертонией и быстрым прогрессирующим течением. Неблагоприятным в прогностическом плане является развитие синдрома злокачественной гипертонии и нефротического синдрома, который быстро ведет к почечной недостаточности. Кроме того, наблюдаются инфаркты почек, аневризмы на почве артериита. Почти у 70% больных имеется поражение сердца. Так как поражаются коронарные артерии, то отмечаются приступы стенокардии вплоть до развития инфаркта миокарда, но без ярких клинических признаков. Иногда образуются аневризма и экссудативный (выпотной) перикардит. Возможно развитие синдрома Рейно, который изредка осложняется гангреной пальцев. Иногда отмечаются мигрирующие флебиты (поражения вен).

Очень характерны для узелкового периартериита остро возникающие боли в животе. Они связаны с патологическим процессом в сосудах брюшной полости. Поражение сосудов желудка приводит к гастриту, поражение сосудов тонкой кишки — к энтериту и т. д. Могут развиваться аппендицит, острый холецистит, панкреатит, перфорация кишечника в связи с некрозом, инфарктом, кровоизлияниями. У 50% больных поражение нервной системы проявляется множественными невритами, связанными с патологией в сосудах, питающих тот или иной нерв. Возможны

менингоэнцефалиты с нарушением речи и слуха, головной болью и головокружениями, судорогами, а также очаговые поражения мозга в связи с тромбозами, разрывами аневризм. Одним из ранних симптомов болезни является поражение глаз. При исследовании глазного дна выявляются аневризмы артерий, тромбозы центральной артерии сетчатки и т. п.

Отмечаются боли в суставах (артралгии), реже — артриты крупных суставов, боли в мышцах, разнообразные поражения кожи. У небольшой группы больных обнаруживаются очень характерные для узелкового периартериита подкожные узелки, которые являются аневризмами сосудов или гранулемой, связанной с пораженным сосудом.

Особенностью узелкового периартериита является быстро развивающаяся выраженная бледность больных, которая в сочетании с истощением создает картину хлоротического маразма. Поражение легких проявляется пневмониями и бронхиальной астмой. Легочная симптоматика связана с поражением сосудов. Имеются наблюдения, указывающие на то, что бронхиальная астма может на много лет предшествовать развернутой картине узелкового периартериита.

Лабораторные данные нехарактерны. Возможны лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, эозинофилия, иногда высокая. При тяжелом течении имеют место умеренная анемия и тромбоцитопения. Для уточнения диагноза проводится биопсия мышц из области голени или брюшной стенки. При этом выявляются характерные для этой болезни изменения сосудов.

Ревматизм

Системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердце. Обычно заболевают дети и молодые люди. Женщины болеют приблизительно в 3 раза чаще, чем мужчины. Основной причиной заболевания является β -гемолитический стрептококк группы А. Однако у больных с затяжными и непрерывно рецидивирующими формами поражения сердца ревматической природы (ревмокардитом) связь заболевания со стрептококком часто не устанавливается.

ливаются, хотя поражение сердца полностью соответствует всем основным критериям ревматизма. Это указывает на иные причины развития ревматизма: аллергическую (вне связи со стрептококком или вообще инфекционными антигенами), инфекционно-токсическую, вирусную.

В развитии ревматизма существенную роль играет аллергия. Предполагается, что сенсибилизирующие агенты (стрептококк, вирус, неспецифические аллергены и т. д.) могут на первых этапах приводить к аллергическому воспалению в сердце, а затем уже к изменению антигенных свойств его компонентов с превращением их в аутоантигены и развитием аутоиммунного процесса. Важную роль играет генетическая предрасположенность. Морфологически системный воспалительный процесс при ревматизме проявляется в характерных фазовых изменениях соединительной ткани. Это мукоидное набухание — фибриноидное изменение — фибриноидный некроз. Также в морфологии ревматизма большую роль играют клеточные реакции (инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами). Эти клеточные реакции являются гистологическим отражением аллергии при ревматизме. Со стадии фибриноидных изменений полное восстановление ткани уже невозможно, процесс завершается склерозированием (т. е. замещением соединительной тканью).

Клинические проявления заболевания в типичных случаях развиваются через 1—2 недели после перенесения ангины или другой инфекции. Но при повторных атаках этот срок может быть меньшим. У некоторых больных даже первичный ревматизм возникает через 1—2 дня после охлаждения без какой-либо связи с инфекцией. Обострения развиваются после любых сопутствующих заболеваний, операций, физических нагрузок. Характерным является тот факт, что больной может четко и точно обозначить день начала болезни. В первый период заболевания часто отмечается повышенная температура (обычно субфебрильная), общее состояние без изменений. У отдельных больных полиартритом или серозитами состояние может быть тяжелым: с высокой стойкой лихорадкой до 38—40 °С с суточными колебаниями в 1—2 °С

и сильными потами (но без ознобов). Однако в последние годы такое состояние наблюдается крайне редко.

Наиболее частым проявлением ревматизма является воспалительное поражение сердца. В процесс могут вовлекаться любые оболочки сердца, но в первую очередь миокард. Нужно отметить, что ревматизм нередко протекает вообще без явных изменений со стороны сердца. Отмечается закономерность: чем старше больной, который впервые заболел ревматизмом, тем менее серьезно ревматическое поражение сердца.

Ревматический миокардит. Это заболевание у взрослых, как правило, протекает не особенно тяжело. Больные жалуются на слабые боли и неясные неприятные ощущения в области сердца, легкую одышку при нагрузках, реже — на ощущения сердцебиения или перебоев в сердце. При рентгенологическом исследовании сердце нормальных размеров или умеренно увеличено. Недостаточность кровообращения практически не развивается. У отдельных больных в детском возрасте может встречаться так называемый диффузный ревматический миокардит, который проявляется бурным аллергическим воспалением миокарда с его выраженным отеком и нарушением функции.

Заболевание с самого начала проявляется выраженной одышкой вплоть до принятия вынужденного положения для облегчения дыхания (ортопноэ). Больные жалуются на постоянные боли в области сердца, учащенное сердцебиение. Характерны так называемый бледный цианоз, набухание шейных вен. Сердце значительно и равномерно расширено. Очень характерным для диффузного миокардита является развитие недостаточности кровообращения как по левожелудочковому, так и по правожелудочковому типу. У взрослых данный вариант ревматического миокардита в настоящее время практически не встречается.

Ревматический эндокардит. Протекает изолированно и очень беден общими симптомами. Основными признаками ревматического эндокардита являются систолические и диастолические шумы, которые возникают, по-видимому, в связи с тромботическими наложениями на воспалительно измененные клапаны.

Изредка эти наложения служат источниками эмболий в сосуды малого или большого круга кровообращения с развитием инфарктов легких, почек, селезенки, гангрены конечностей, центральных параличей и т. д. Если эндокардит является единственной локализацией ревматизма, то больные составляют так называемую амбулаторную группу. Это означает, что при данном течении ревматизма длительно сохраняются хорошее общее самочувствие и трудоспособность. По истечении определенного времени формируется порок сердца с сопутствующими гемодинамическими расстройствами, и это заставляет больных впервые обратиться к врачу.

Перикардит. Для современного ревматизма весьма редок. Сухой перикардит проявляется постоянными болями в области сердца и шумом трения перикарда. Экссудативный перикардит характеризуется накоплением в сердечной сумке серозно-фиброзного экссудата и по существу является следующей стадией сухого перикардита. Характерна одышка, которая усиливается в положении лежа. При значительном накоплении экссудата область сердца несколько выбухает, межреберья сглажены, верхушечный толчок не пальпируется. Увеличение сердца значительно, оно принимает характерную форму трапеции или круглого графина. Тоны и шумы очень глухие. Часто исходом ревматического перикардита бывают небольшие спайки между наружным листком и окружающими тканями. Гораздо реже встречается полное сращение листков сердечной сумки, т. е. развивается слипчивый облитерирующий перикардит, так называемое панцирное сердце.

Ревматическое поражение сосудов. При ревматизме поражаются в основном сосуды во внутренних органах (артерииты внутренних органов), что является основой проявлений редко встречающихся ревматических висцеритов: нефритов, менингитов, энцефалитов и т. д.

Поражение суставов. В настоящее время острый ревматический полиартрит встречается сравнительно редко. Характерными проявлениями ревматического полиартрита являются нарастаю-

щие острые боли в суставах, усиливающиеся при движениях и пальпации. В течение нескольких часов боль становится крайне резкой. Очень быстро к болям присоединяются симптомы поражения суставов: припухлость, иногда гиперемия. Характерны симметричное поражение крупных суставов и летучесть артритов. Ревматический артрит полностью обратим: все суставные проявления (независимо от их тяжести в начале болезни) проходят бесследно.

В настоящее время гораздо чаще бывают только выраженные артралгии без отечности суставов, слабо выражена или совсем отсутствует отечность, преимущественно наблюдается воспаление мелких суставов. Также нередко отсутствует симметричность поражения. Очень редко наблюдается ревматический миозит с характерными сильными болями в мышцах.

Поражения кожи. При ревматизме поражения кожи встречаются в виде ревматических узелков, кольцевой или узловой эритемы, крапивницы и др. Ревматические узелки располагаются обычно в области пораженных суставов, над костными выступами, в затылочной области, на предплечьях и голени.

Характерно, что под влиянием лечения (а иногда и без него) они исчезают в течение нескольких дней и в настоящее время практически не встречаются. Очень характерным признаком ревматического поражения кожи является кольцевая эритема, которая представляет собой розовые кольцевидные элементы, никогда не зудящие, располагающиеся в основном на коже внутренней поверхности рук и ног, живота, шеи и туловища. Этот признак, как и ревматические узелки, является патогномоничным для ревматизма, но обнаруживается нечасто, лишь у 1—2% больных.

Ревматические поражения легких. Встречаются ревматические пневмонии и плевриты, но это бывает крайне редко. Обычно они возникают на фоне уже развившегося ревматизма. Отличительными признаками ревматических пневмоний являются их устойчивость к антибиотикам и хороший эффект от применения противоревматических средств (без антибактериальных). Плевриты при ревматизме часто бывают двухсторонними и хорошо

обратимыми. Ревматические нефриты редки, при их лечении особенно эффективны противоревматические препараты.

Ревматические поражения органов пищеварения. Такие ревматические поражения существенного клинического значения не имеют. Гастриты или язва желудка и кишечника являются следствиями длительного приема лекарств, особенно стероидных гормонов. Лишь у детей, страдающих ревматизмом, иногда бывают сильные боли в животе, связанные с аллергическим перитонитом, который быстро проходит, т. е. является полностью обратимым. Отличительными особенностями ревматического перитонита являются разлитой характер болей, их сочетание с другими признаками ревматизма и очень быстрый эффект от применения противоревматических средств. Нередко боли могут исчезнуть и без лечения.

У некоторых больных с высокой активностью ревматического процесса может быть увеличена и немного болезненна печень за счет интерстициального гепатита (поражения соединительно-тканых элементов печеночной паренхимы).

Изменения нервной системы. Подобные изменения являются специфичными. Так называемая малая хорея представляет собой нервную форму ревматизма. Встречается она преимущественно у детей, чаще у девочек.

Клинически проявляется эмоциональной неустойчивостью, мышечной слабостью и насильственными вычурными движениями туловища, конечностей и мимических мышц лица. При волнении эти движения усиливаются, а во время сна исчезают. Малая хорея может давать рецидивы, но к 17—18 годам она почти всегда заканчивается. При этой форме ревматического поражения сердце страдает незначительно, так же незначительно выражены лабораторные показатели активности ревматизма (СОЭ часто не ускорена).

Центральная нервная система от ревматизма страдает очень редко. Если это происходит, то обычно поражения протекают по типу сочетания энцефалита и менингита. Поражения централь-

ной нервной системы хорошо поддаются противоревматической терапии.

Лабораторные данные. У больных с максимальной степенью активности процесса имеется нейтрофильный лейкоцитоз до $12-15 \times 10^3$. При этом отмечается сдвиг формулы влево за счет нарастания палочкоядерных лейкоцитов. В лейкограмме могут появляться метамиелоциты и миелоциты. У большинства больных количество лейкоцитов и лейкограмма не имеют существенного значения. В острый период болезни бывает повышено число тромбоцитов, но сохраняется это повышение недолго. У большинства больных ревматизмом имеется ускоренная СОЭ, достигающая максимальных цифр (40—60 мм/ч) при полиартритах и полисерозитах. Очень характерными являются сдвиги в иммунологических показателях. К ним относится нарастание титров противострептококковых антител (антистрептогиалуро-нидазы, антистрептокиназы, антистрептолизина). Повышение уровня этих антител отражает реакцию организма на воздействие стрептококков, поэтому часто возникает после любых стрептококковых инфекций (как и обнаружение в крови или моче стрептококковых антигенов). Но высота титров противострептококковых антител и их динамика не отражают степени активности ревматизма. У очень многих больных хроническими формами ревматизма вообще не наблюдается признаков участия стрептококковой инфекции. Биохимические показатели активности ревматического процесса неспецифичны, т. е. они встречаются при различных видах воспаления и тканевого распада. В случаях, когда диагноз ревматизма обоснован клиническими и инструментальными данными, биохимические исследования имеют значение для определения активности болезни.

К этим биохимическим исследованиям относятся повышение уровня фибриногена, нарастание α_2 -глобулинов, γ -глобулинов, гексоз, церулоплазмينا, серомукоида, дифениламиновых реакций и т. д. Но самым показательным и доступным из всех биохимических исследований является обнаружение в крови С-реактивного белка. В большинстве случаев биохимические показатели активности параллельны величинам СОЭ, которая яв-

ляется лучшим лабораторным признаком активности ревматизма, а также ее динамики.

Выделяют две фазы ревматизма: неактивную и активную. Активность болезни может быть трех степеней: первая степень — минимальная, вторая степень — средняя, третья степень — максимальная. Об активности ревматизма судят по выраженности клинических проявлений и изменениям лабораторных показателей.

В современных условиях характер течения болезни значительно изменился. Резко уменьшилось число больных с яркими, бурными проявлениями и затяжным и непрерывно рецидивирующим течением. Казуистикой стали прочие висцеральные поражения.

Подозрение на ревматизм должно вызывать любое заболевание, возникшее через 1—3 недели после ангины или другой носоглоточной инфекции и характеризующееся признаками поражения суставов и сердца. Существенными диагностическими критериями являются объективные признаки поражения сердца, быстро обратимый артрит крупных суставов, малая хорея, кольцевая эритема и подкожные узелки с быстрым обратным развитием. Прогноз при ревматических поражениях строится главным образом на степени обратимости симптомов ревмокардита. Наиболее неблагоприятными являются непрерывно рецидивирующие ревмокардиты, которые ведут к формированию пороков сердца, миокардиосклерозу. Тяжелее ревматизм протекает у детей. У них он чаще приводит к стойким изменениям со стороны клапанов сердца. Также вероятность образования пороков сердца увеличивается при поздно начатом лечении. Если первично заболевание возникает у больного в возрасте старше 25 лет, то процесс, как правило, протекает благоприятно, а порок сердца образуется крайне редко.

Синдром Рейтера, или уретроокулосиновиальный синдром

Представляет собой заболевание неясной этиологии с характерным сочетанием артрита, уретрита, конъюнктивита, а в ряде случаев — и своеобразного дерматита. В развитии заболевания

считается вероятным решающее значение генетических особенностей иммунной системы. Болезнь затрагивает в основном мужчин молодого возраста. Нередко заболеванию предшествует негонекокковый уретрит или острое кишечное расстройство.

Клинически артрит варьирует от умеренного, скоропреходящего до тяжелого, затяжного или рецидивирующего. Чаще поражается один крупный сустав. Длительность артрита при синдроме Рейтера составляет от 2-х до 6 месяцев, реже — дольше. У многих больных отмечаются поражения позвоночника. Выраженность уретрита может быть различной, нередко он обнаруживается только при специальных осмотрах или по анализам мочи, т. е. протекает практически бессимптомно. Конъюнктивит обычно тоже нетяжелый, быстро проходящий. В ряде случаев может быть дерматит. Редко, но могут встречаться поражения внутренних органов: артрит с развитием недостаточности аортального клапана, миокардит, перикардит, энтерит, полиневрит, менингоэнцефалит.

Лабораторные данные неспецифичны. Активность болезни определяется по значению СОЭ (ускорение) и повышению уровня биохимических показателей воспаления (фибриногена, С-реактивного белка и др.). Течение заболевания различно, довольно часто отмечается спонтанное выздоровление. Постановка диагноза при наличии всей триады симптомов трудностей не вызывает.

Системная склеродермия

Хроническое системное соединительно-тканно-сосудистое заболевание, характеризующееся прогрессирующим фиброзом. Этиология, вероятно, вирусная, так как при исследовании пораженных тканей с помощью электронного микроскопа обнаруживались вирусоподобные частицы и отмечалось повышение титров ряда противовирусных антител.

Патогенетические механизмы достаточно сложные и связаны с метаболическими и структурными нарушениями со стороны коллагенообразования и основного вещества соединительной ткани. Также в патогенезе важную роль играют нарушения мик-

роциркуляции, а также гуморального и клеточного иммунитета. Значительна роль семейно-генетической предрасположенности. Женщины болеют в три раза чаще мужчин.

Начало заболевания обычно постепенное, реже — острое. Провоцирующими факторами являются охлаждение, травма, инфекции, вакцинации и др. Чаще болезнь начинается с синдрома Рейно (вазомоторных нарушений). Также наблюдаются нарушения трофики тканей, боли в суставах, похудание, астения, повышение температуры тела. Как правило, системная склеродермия, начавшись с какого-то одного симптома, постепенно или достаточно быстро становится генерализованным многосиндромным заболеванием.

Патогномоничным (специфичным) признаком заболевания является поражение кожи. Это распространенный плотный отек, а в дальнейшем — уплотнение и атрофия кожи. Наибольшие изменения происходят с кожей лица и конечностями. Но нередко кожа всего туловища становится плотной. Одновременно развиваются очаговая или распространенная пигментация с участками депигментации и расширения мелких сосудов. Характерны изъязвления и гнойнички на кончиках пальцев, очень болезненные и длительно не заживающие, деформация ногтей, выпадение волос (вплоть до облысения) и другие нарушения трофики.

Нередко отмечается фиброзирующий интерстициальный миозит. Мышечный синдром проявляется болями в мышцах, прогрессирующим уплотнением, затем атрофией мышц, снижением мышечной силы. В редких случаях наблюдается поражение многих мышц (острый полимиозит) с болями, припухлостью мышц и т. п. Замена мышечных волокон соединительной тканью сопровождается и фиброзом сухожилий, что приводит к мышечно-сухожильным контрактурам, которые являются одними из основных причин ранней инвалидизации больных. В 80—90% случаев наблюдаются боли в суставах, нередко сопровождающиеся деформацией суставов, часто довольно выраженной за счет изменений околосуставных тканей.

На рентгеновских снимках значительных деструкций не выявляется. Важным диагностическим признаком является остеолиз (рассасывание) концевых, а в тяжелых случаях и средних фаланг пальцев рук, реже — ног. При склеродермии наблюдаются отложения солей кальция в подкожной клетчатке. Эти отложения локализуются в основном в области пальцев и в околоуставных тканях и проявляются в виде неровных, болезненных образований, которые могут самопроизвольно вскрываться с отторжением крошковидных известковых масс.

Почти у всех больных поражается сердечно-сосудистая система по типу миокардита, эндокардита, редко — перикардита. В результате воспалительных поражений сердца формируется склеродермический кардиосклероз, который клинически проявляется болями в области сердца, одышкой, аритмией в виде экстрасистолии, приглушением тонов, систолическим шумом на верхушке, расширением сердца влево. Локализация процесса в эндокарде приводит к формированию склеродермического порока сердца. Обычно страдает митральный клапан. Склеродермическому пороку сердца свойственно доброкачественное течение. Сердечная недостаточность развивается редко, только при распространенном, ярко выраженном миокардите или при поражении сразу всех оболочек сердца.

Периферические симптомы склеродермии обусловлены поражением мелких артерий, артериол. Следствиями этих поражений являются синдром Рейно, телеангиэктазии, гангрена пальцев. Поражение сосудов внутренних органов ведет к тяжелой висцеральной патологии. Наблюдаются кровоизлияния, ишемические явления и даже некротические изменения в органах. Могут быть распад легочной ткани, истинная склеродермическая почка и др. Сосудистая патология определяет быстроту течения процесса, его тяжесть и даже исход заболевания. Также возможно поражение крупных сосудов с картиной облитерирующего тромбангиита, развитием ишемических явлений, мигрирующих тромбофлебитов с трофическими язвами в области стоп и голени и т. п. Поражение легких сопровождается, как правило, эмфиземой

и бронхоэктазами вследствие очагового или диффузного пневмофиброза. В почках чаще развивается очаговый нефрит, но в некоторых случаях возможен диффузный гломерулонефрит с гипертоническим синдромом и почечной недостаточностью.

Поражение нервной системы проявляется полиневритами, вегетативной неустойчивостью, характеризующейся нарушением потоотделения, терморегуляции, сосудодвигательными реакциями кожи. Также могут быть эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, мнительность, бессонница. В очень редких случаях возникает картина энцефалита или психоза. В связи со склеродермическим поражением сосудов головного мозга возможна симптоматика склероза даже у лиц молодого возраста. Возможны поражения ретикулоэндотелиальной системы, которые проявляются увеличением множества лимфатических узлов и селезенки, а также поражением эндокринной системы в виде патологии какой-либо железы внутренней секреции. При подостром течении заболевание начинается с болей в суставах, лихорадки, снижения веса, быстро нарастает патология со стороны внутренних органов. В этом случае болезнь приобретает неуклонно прогрессирующее течение с распространением патологического процесса на многие органы и системы. Обычно больные умирают через 1—2 года от начала заболевания. Гораздо чаще наблюдается хроническое течение. Заболевание длится десятки лет с минимальной активностью процесса и постепенным распространением поражений на внутренние органы, функции которых долго не нарушаются.

Больные страдают преимущественно от поражения кожи, суставов и трофических нарушений. При хронической системной склеродермии выделяют кальциноз, синдром Рейно, телеангиэктазию, поражение пальцев. Все эти патологии характеризуются длительным доброкачественным течением с крайне медленным развитием поражения внутренних органов. Лабораторные данные не характерны. Обычно имеются умеренный лейкоцитоз и эозинофилия, преходящая тромбоцитопения. СОЭ нормальная или

умеренно ускоренная при хроническом течении и очень высокая (до 50—60 мм/ч) — при подостром.

Спондилоартрит анкилозирующий (болезнь Бехтерева)

Хроническое воспалительное заболевание суставов позвоночника с склонностью к развитию постепенного ограничения движений в них. Этиология и патогенез еще не ясны. Большое значение придается генетическим особенностям иммунной системы. Заболевание поражает в основном мужчин.

Обязательным симптомом болезни Бехтерева является поражение позвоночника. Но это поражение нередко долго ограничивается лишь крестцово-подвздошными сочленениями (сакроплеитом). Проявления сакроплеита могут быть неопределенными (в виде дискомфорта, нерезких болей) и непостоянными. Иногда субъективные ощущения могут полностью отсутствовать, и лишь рентгенологическое исследование выявляет поражение крестцово-подвздошного сочленения. По мере вовлечения в процесс мелких суставов позвоночника появляются боли в том или ином его отделе (иногда во всем позвоночнике). Очень часто боли усиливаются ночью, а утром ощущается скованность. Позже присоединяются ограничения движений позвоночника: больной не может достать пальцами рук пола, не сгибая колен, подбородком — грудины, отмечается снижение дыхательной экскурсии грудной клетки. Постепенно происходит сглаживание физиологических изгибов позвоночника, формируется гиперкифоз грудного отдела, т. е. появляется очень характерная поза просителя. Течение этой формы болезни Бехтерева (центральной) обычно медленное, многолетнее, с периодами обострений и ремиссий. Характерно поражение и непозвоночных суставов, имеющее некоторые особенности. Чаще поражаются крупные суставы нижних конечностей (тазобедренные, коленные, голеностопные), нередко также плечевые и грудино-ключичные. Типичны олигоартрит и несимметричное поражение суставов (периферическая форма). Чаще всего заболевание непостоянное (1—2 месяца), но бывает и затяжным.

Характерны также боли в мышцах, особенно в области спины, развитие воспаления в области ахиллового сухожилия. В некоторых случаях поражаются внутренние органы: глаза (поражение радужной оболочки), аорта (аортит), миокард (иногда с нарушением атриовентрикулярной проводимости), эндокард с формированием недостаточности клапанов, почки (гломерулонефрит, уретрит). При длительном течении часто развивается амилоидоз с преимущественным поражением почек.

Диагноз ставится на основе рентгенологического исследования (рентгенографии), где обнаруживаются характерные изменения. Сакроплеит является наиболее ранним рентгенологическим симптомом поражения позвоночника, в отдельных случаях он развивается уже через 4—6 месяцев от начала болезни.

Синдром Сьегрена

Представляет собой хроническое воспаление эндокринных желез, в основном слюнных и слезных, приводящее к их секреторной недостаточности. Может быть изолированным синдромом (это так называемый сухой синдром). Название говорит само за себя, так как наиболее яркими клиническими признаками являются сухость во рту и в глазах. Причина заболевания не выяснена полностью, но наиболее вероятно мнение об аутоиммунном генезе, что подтверждается частым сочетанием с другими заболеваниями аутоиммунной природы: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией и др. Заболевают в основном женщины среднего возраста. Для синдрома Сьегрена характерно сочетание сухого кератоконъюнктивита (ксерофтальмии) и сухого стоматита (ксеростомии), которые связаны с поражением слезных и слюнных желез и секреторной недостаточностью. Отмечаются также повторяющиеся паротиты (поражения околоушных желез), обычно симметричные, боли и припухлость в области подчелюстных желез. Сухость глаз (ксерофтальмия) проявляется постоянным чувством жжения, ощущения инородного тела в глазах, светобоязнью, резким уменьшением или полным исчезновением слезы. Следствиями постоянной сухости во рту являются затруд-

ненные жевание и глотание. Развиваются глоссит (воспаление языка), хейлит (воспаление красной каймы губ), прогрессирующий кариес зубов.

Больных беспокоят постоянные боли в суставах, периодически их припухлость, но тяжелых деформаций и деструкций при сухом синдроме нет. Также наблюдается синдром Рейно, часто бывает лекарственная непереносимость. Лабораторные данные достаточно характерны: положителен ревматоидный фактор, ускорена СОЭ. Диагноз ставится на основании двух из трех признаков: ксерофтальмии, ксеростомии и аутоиммунного заболевания. Синдром Сьегрена протекает по типу хронического рецидивирующего заболевания с вовлечением в процесс лимфатических узлов и внутренних органов.

Кроме такой большой группы приобретенных иммунодефицитов, как коллагенозы, которые протекают по типу аутоиммунных поражений, существуют и аутоиммунные заболевания других систем организма. Например, к ним относятся заболевания системы крови (агранулоцитоз, аутоиммунные гемолитические анемии), нервной системы (рассеянный склероз).

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз — это уменьшение числа лейкоцитов (менее 1000 в 1 мкл крови) или числа гранулоцитов (менее 750 в 1 мкл крови). Как правило, агранулоцитоз представляет собой симптом какого-то общего заболевания. Наиболее часто встречаются миелотоксический агранулоцитоз (цитостатическая болезнь) и иммунный. Иммунный агранулоцитоз обусловлен появлением аутоантител (например, при системной красной волчанке) и антител к гранулоцитам после приема медикаментов (так называемых гаптенов). Гаптенами являются медикаменты, которые при попадании в организм соединяются с белком и обретают свойства антигена. Гаптеновый агранулоцитоз вызывают диамокс, амидопирин, антипирин, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, изониазид (тубазид), мепробамат, фенацетин, бутадиион, плазموхин, индометацин, левамизол, сульфаниламиды,

бисептол, хлорохин, антидиабетические сульфаниламидные препараты, инсектициды (средства от насекомых).

Механизм развития агранулоцитоза изучен недостаточно. При аутоиммунных формах поражения преждевременная гибель гранулоцитов и их костномозговых предшественников обусловлена аутоантителами. Сам механизм индивидуальной реакции организма на попадание медикамента при гаптеновом агранулоцитозе еще не ясен. Характерно, что, однажды возникнув, гаптеновый агранулоцитоз будет неизменно повторяться при введении в организм того же препарата — гаптена. Клинические проявления обусловлены самим агранулоцитозом (т. е. резким снижением числа лейкоцитов, клеток-защитников). Поэтому типичны септические осложнения: ангины, пневмонии и т. п. При лабораторном исследовании гранулоциты в крови не обнаруживаются, но число лимфоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов нормальное. Кровотечений и кровоизлияний не бывает. Изредка возможно появление антител и к тромбоцитам, тогда возникает тромбоцитопеническая геморрагическая пурпура. Прогноз аутоиммунного агранулоцитоза определяется основными заболеваниями (системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и т. п.). Гаптеновый агранулоцитоз дает высокий процент смертельных исходов (до 80%). Прогноз резко отягощается при повторных попаданиях гаптенов в организм. Поскольку нередко очень трудно установить, какой именно лекарственный препарат явился гаптеном, то приходится пожизненно исключить из употребления все подозреваемые медикаменты. Именно это правило является главной профилактической мерой повторных агранулоцитозов гаптенового типа.

Иммунные гемолитические анемии

Это анемии, которые вызываются воздействием антител на эритроциты. Имеется несколько форм иммунных гемолитических анемий. Это аутоиммунные анемии, обусловленные образованием в организме антител против собственных эритроцитов; гаптеновые, вызванные фиксацией на эритроцитах чуждых для организма антигенов-гаптенов (лекарств, вирусов и т. п.) с анти-

талами, образованными в ответ на соединение гаптена с белком организма; изоиммунные, связанные с попаданием в организм новорожденного антител матери, направленных против эритроцитов ребенка (при несовместимости ребенка и матери по Rh-фактору и гораздо реже по группе крови).

Аутоиммунные гемолитические анемии

В основе патологического процесса лежит срыв иммунологической нечувствительности к собственному антигену. Ведущим признаком клинической картины является анемический синдром. Тяжесть состояния определяется остротой и выраженностью анемии. Когда процесс развивается медленно, то первым признаком болезни может быть небольшая желтуха (за счет непрямого билирубина), одновременно выявляется и анемия. В других случаях начало болезни бурное, с гемолизом (распадом эритроцитов), быстро нарастающей анемией, желтухой. Нередко повышается температура тела. Иногда увеличиваются селезенка, печень. Выслушивается систолический шум на верхушке и основании сердца, имеющий функциональную природу. В анализе крови определяется нормохромная анемия, причем при остром течении заболевания уровень гемоглобина может падать до катастрофических цифр. Тогда больной может впасть в анемическую кому. При остром гемолизе в крови могут определяться единичные эритрокарициты. Высок и уровень ретикулоцитов. Лейкограмма существенно не меняется, но гемолитический криз может сопровождаться непродолжительным нейтрофильным лейкоцитозом. Число тромбоцитов обычно нормальное. Однако встречается аутоиммунный цитолиз (распад клеток), касающийся двух ростков: тромбоцитарного и эритроцитарного (синдром Ивенса—Фишера). В этом случае имеются признаки гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуры. При аутоиммунной гемолитической анемии в костном мозге происходит раздражение красного ростка, т. е. при сочетании гемолиза с тромбоцитопенией в костном мозге отмечается высокий мегакариоцитоз. При биохимическом исследовании, помимо гипербилирубинемии, отмечается увеличение α -глобулинов.

Прогноз заболевания дать невозможно. Оно может быть единственным эпизодом распада эритроцитов, а может перейти в хронический гемолитический процесс. Помимо этой, наиболее часто встречаемой форме аутоиммунной гемолитической анемии, при которой гемолиз происходит внутриклеточно, есть форма болезни с внутрисосудистым гемолизом. Отличие между этими формами заключается в том, что при внутрисосудистом гемолизе идет выделение темной мочи за счет гемоглобинурии и гемосидеринурии. При тяжелом гемолизе возможны тромбозы в системе мезентериальных сосудов с появлением сильных приступообразных болей в области живота. В редких случаях может отмечаться внутрисосудистый гемолиз на охлаждение (холодовая гемоглобинурия). С воздействием холода связана и другая форма аутоиммунного гемолиза, при которой имеет место внутриклеточный гемолиз, провоцируемый охлаждением организма. При этом отмечается аутоагглютинация (склеивание) эритроцитов сразу же после взятия крови из пальца при охлаждении ее до комнатной температуры.

Диагноз аутоиммунной гемолитической анемии ставится на основании общих признаков гемолиза: повышения уровня билирубина в крови или появления билирубина в моче, повышения процента ретикулоцитов в крови и обнаружения аутоантител на поверхности эритроцитов с помощью пробы Кумбса (специальной лабораторной пробы), которая бывает положительной почти в 60% случаев аутоиммунного гемолиза.

Рассеянный склероз

Заболевание нервной системы, в основе которого — возникновение рассеянных по головному и спинному мозгу очагов демиелинизации, которые со временем либо исчезают, либо замещаются бляшками (глиозными рубцами). Причина возникновения этого недуга недостаточно ясна. Вероятнее всего, в механизме задействованы аутоиммунные реакции. Демиелинизирующий процесс поражает в основном белое вещество центральной нервной системы. Пораженный участок подвергается ремиелинизации, после распада миелина повреждаются и осевые

цилиндры с последующим образованием характерной плотной глиозной бляшки размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Ремиелинизация (восстановление миелина) лежит в основе клинических ремиссий. При развитии рубцов функции пораженных участков центральной нервной системы утрачиваются необратимо.

Обычно заболевание возникает в молодом возрасте. В детском возрасте и после 50 лет болезнь развивается крайне редко. Первыми симптомами болезни являются преходящие двигательные, чувствительные (чаще онемения) или зрительные нарушения. С течением времени вновь возникающие очаги поражения уже не подвергаются обратному развитию. Происходит неуклонное нарастание тяжести клинической картины. Чаще других поражаются пирамидная и мозжечковая системы и зрительные нервы. Почти всегда (в 90% случаев) в развитой стадии болезни имеется нижний спастический парез или тетрапарез (слабость в нижних конечностях или в верхних и в нижних конечностях). Одновременно с этим выражены мозжечковые расстройства: нарушения походки, нарушения речи, произвольные движения глазных яблок (нистагм). Наблюдается ярко выраженный тремор конечностей и головы, причем дрожание выявляется при активных движениях и напряжении, но может быть и в покое. Сочетание нистагма, нарушений речи (скандированной речи) и дрожания вместе образуют триаду Шарко, которая является характерным признаком рассеянного склероза.

Поражение зрительных нервов ведет к снижению остроты зрения. На глазном дне наблюдается побледнение височных дисков. Обычны нарушения мочеиспускания. У многих больных имеется своеобразная эйфория, а в далеко зашедших случаях нередко деменция (слабоумие). Примерно в 85% случаев характерным для рассеянного склероза является ремитирующее течение, т. е. периоды обострения сменяются значительным улучшением, а нередко и полным исчезновением всех или отдельных признаков болезни. Длительность улучшений может колебаться от нескольких часов до нескольких лет. Особенно хорошие

ремиссии наблюдаются в первые годы болезни. Однако через несколько лет большинство больных в той или иной степени становятся инвалидами. В развернутых и необратимых стадиях болезни особенно характерно сочетание парезов с атаксией (шатающейся походкой). Началу болезни у многих больных могут предшествовать лихорадочные заболевания, вакцинации, травмы, операции, беременность.

Подтвердить диагноз помогают исследования спинно-мозговой жидкости, в которой почти в 90% случаев имеются те или иные аномалии, например такие, как умеренное повышение белка, паралитический тип коллоидной реакции Ланге, повышение уровня α -глобулинов.

СПИД

СПИД — это синдром приобретенного иммунодефицита, который вызывается вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), поэтому заболевание имеет двойное название: СПИД или ВИЧ-инфекция. Вирус иммунодефицита человека был выделен в 1983 г. французскими, а затем и американскими исследователями. Обнаружение вируса в тех или иных субстратах, связанных с заболевшими (крови, слюне, сперме), дало возможность уточнить пути передачи заболевания. В свою очередь установление этиологии позволило развернуть работы по серологической диагностике инфекции. Таким образом, СПИД был четко дифференцирован от других приобретенных иммунодефицитов.

СПИД — тяжело протекающая болезнь, при далеко зашедшем заболевании гибель больного практически неизбежна. По уровню смертности СПИД вышел на третье место после атеросклероза и рака. Правда, это касается форм заболевания с выраженной клинической картиной. Несмотря на то что СПИД нельзя назвать широко распространенным заболеванием, увеличение числа заболевших, по мнению ученых, растет в геометрической прогрессии. Считается, что число заболевших удваивается каждые полгода. Вызывает тревогу и тот факт, что согласно последним данным контингент, имеющий антитела к вирусу — возбудителю СПИДа, исчисляется миллионами. Все это вызывает опасение,

что в будущем приобретенный иммунодефицит может стать массовым заболеванием. Отмечается и широкое географическое распространение СПИДа. В настоящее время нет ни одного обитаемого континента, свободного от этого заболевания.

Вирус иммунодефицита человека относится к так называемым ретровирусам. Ретровирусы — единственные в мире живые существа, способные синтезировать ДНК с РНК, в то время как остальные могут синтезировать только РНК с ДНК. Для этой цели у вирусов данной группы имеется фермент обратная транскриптаза. Отсюда и название ретровируса (от лат. «ретро» — «обратный»). Среди вирусов животных, вызывающих иммунодефицитные состояния, наибольший интерес представляют ретровирусы обезьян. Попав в организм человека, вирус иммунодефицита человека прикрепляется к особым образованиям, расположенным на клетке-лимфоците, затем проникает внутрь нее, встраивается в генетический аппарат клетки и заставляет продуцировать частицы вируса до тех пор, пока клетка не погибнет. Новые вирусы поражают новые клетки и т. д. Прежде чем количество лимфоцитов снизится до такой степени, что разовьется иммунодефицит, может пройти десяток лет. Но все это время зараженный человек, чувствуя себя здоровым, может являться источником инфекции для других.

Эта инфекция имеет ряд клинико-эпидемиологических особенностей. К ним относятся:

- 1) необычайно (для огромного большинства инфекций) длительный инкубационный период (иногда превышающий 5 лет), поэтому СПИД можно отнести к так называемым медленным вирусным инфекциям;
- 2) исключительно «узкое» приложение вируса — он поражает лишь некоторые категории иммунокомпетентных клеток, но это не мешает возникновению тотального поражения всей защитной системы организма;
- 3) инфекция не имеет определенной клинической картины — ее проявления определяют оппортунистические состояния (т. е. приспособляющиеся к определенным условиям), кли-

ника которых чрезвычайно многообразна, что делает невозможной чисто клиническую диагностику заболевания.

Многие особенности заболевания в настоящее время не поддаются рациональному объяснению. Остается неясным происхождение СПИДа. Однако уже достаточно изучен механизм воздействия вируса СПИДа на организм и описаны клинические проявления заболевания в развернутой стадии. Основным в патогенезе ВИЧ-инфекции является выявленная способность вируса избирательно выключать Т-хелперы, в результате чего иммунный ответ не развивается, а человек становится совершенно беззащитным перед любой инфекцией или патологией (может умереть даже от условно-патогенных бактерий). Вирус, попадая в Т-хелперы, может много лет находиться в неактивном состоянии, но человек уже является инфицированным. Когда же ВИЧ по каким-то причинам активизируется, развивается СПИД, большинство больных умирают в течение 1—2 лет.

Патологоанатомические изменения у умерших от СПИДа многообразны и во многом зависят от характера оппортунистических заболеваний, приведших к летальному исходу. У умерших от СПИДа обнаруживаются распространенные воспалительно-нагноительные процессы: абсцессы легких, поражения печени, почек, сердца, лимфоузлов. Отмечены изъязвления пищевода и кишечника. Если были инфекции (токсоплазмоз и криптококкоз), то в веществе мозга обнаруживаются соответствующие изменения.

При гистологическом исследовании материала в качестве характерного признака СПИДа отмечается отсутствие гранулем. При электронной микроскопии в биоптатах различных тканей выявляются множественные трубчато-ретикулярные включения в цитоплазматический ретикулум эндотелиальных клеток, гистцитов и лимфоцитов. В препаратах, изготовленных из смывов из бронхов, слюны, мочи, желудочного сока, находят выраженную клеточную атипию, увеличение зрелых и незрелых лимфоретикулярных элементов. В костном мозге отмечают нормальное и несколько увеличенное число ядерных клеток при нормальном

соотношении миелоидных и эритроцитарных клеток, умеренный плазмоцитоз и некоторое увеличение ретикулина. Количество лимфоцитов снижено. В пунктате костного мозга — гистиоциты, многие из которых поглощены ядерными эритроидными клетками или гранулоцитами, что сходно с вирус-ассоциированным фагоцитарным синдромом, описанным у больных с дисфункцией иммунной системы. В лимфатических узлах — интенсивная фолликулярная гиперплазия, размеры и формы фолликулов, нарушения клеточного состава, сходные с теми, которые имеются в крови, в частности преобладание Т-супрессоров. Изучена патология тимуса у детей со СПИДом. Отмечено резкое уменьшение числа лимфоцитов и телец Гассалья. У умерших от злокачественного течения СПИДа в вилочковой железе отсутствовало деление на кортикальный и мозговой слои, не выявлялись тельца Гассалья и скопления эпителиальных клеток. Ткань тимуса была инфильтрирована плазматическими и тучными клетками.

Изменения тимуса при СПИДе и врожденном иммунодефиците связаны с поражением Т-системы, но тщательное патолого-анатомическое изучение позволяет четко дифференцировать СПИД от врожденного иммунодефицита.

Для СПИДа характерны нормальное анатомическое положение и конфигурация тимуса с нормальными кровеносными сосудами. Описанные изменения иммунодефицитов и одного из центральных органов системы иммунитета (вилочковой железы) приводят к серьезным нарушениям ее функции. Резко угнетены реакции гиперчувствительности замедленного типа (на туберкулин, стрептокиназу, трихофитин). Пролиферативная активность лимфоцитов при стимуляции их растворимыми антигенами снижена. При этом уровень иммуноглобулинов (JgM, JgI, JgA) повышен.

Установлено присутствие в сыворотке крови больных СПИДом лимфоцитотоксических антител, которые сочетаются с дефицитом клеточного иммунитета. У больных СПИДом отсутствует синтез интерлейкина-2. Выработка интерлейкина-2 тормозится гиперсекрецией простагландинов. После выделения

возбудителя СПИДа, разработки методов определения антител к вирусу было установлено, что число лиц, имеющих антитела к возбудителю, значительно (примерно в 50—100 раз) превышает число больных клинически выраженным СПИДом. Что касается путей передачи инфекции, то не подлежит сомнению, что СПИД передается прямым контактом при половых сношениях. Другим путем передачи инфекции считается контактнобытовой путь — через предметы, зараженные кровью источников инфекции, при попадании вируса в организм через мелкие дефекты на коже и слизистых оболочках. Несомненна возможность «вертикальной» передачи инфекции от матерей-вирусоносительниц или больных. Уже первые работы ученых США позволили выделить контингент, который имеет повышенный риск заболевания СПИДом, т. е. так называемые группы риска. К нему относятся гомосексуалисты, наркоманы, вводящие наркотики внутривенно, больные гемофилией, лица, получающие многочисленные гемотрансфузии (переливания крови).

Характеризуя клинику этого тяжелого и опасного заболевания, есть основания выделять три основные формы инфекции: бессимптомную; инфекцию, протекающую по типу генерализованной лимфоаденопатии и собственно СПИД, когда, помимо общей симптоматики, характерной для иммунодефицита, возникают различные оппортунистические заболевания с преимущественным поражением тех или иных систем. К главной особенности этой инфекции относится длительность инкубационного периода. Вне всякого сомнения, СПИД является инфекцией с очень продолжительной инкубацией (от нескольких месяцев до нескольких лет). Причем длительность инкубации для различных возрастных групп неодинакова. Например, у больных, имевших гомосексуальный контакт с другими больными СПИДом, инкубационный период колебался от 9 до 22 месяцев. При переливании крови инкубация может растягиваться до 58 месяцев. Средняя продолжительность инкубационного периода у детей — 12 месяцев, у взрослых — 29 месяцев, при заражении при переливании крови инкубация увеличивается на 4 года.

По окончании инкубационного периода наступает фаза заболевания, которая в различных источниках обозначается различными терминами: генерализованная лимфоаденопатия, персистирующая генерализованная лимфоаденопатия, побочный комплекс AIDS, синдром лимфоаденопатии, хроническая лимфоаденопатия, синдром пролонгированной немотивированной лимфоаденопатии, фаза продромы, преСПИД. Считается, что генерализованная лимфоаденопатия в одних случаях является переходной фазой развития инфекции (продрома, преСПИД), в других (благоприятно текущих) случаях клиника заболевания дальнейшего развития не получает, т. е. генерализованная лимфоаденопатия завершается выздоровлением и выступает как самостоятельная форма заболевания.

Все вышеперечисленные названия этого состояния подчеркивают характерный признак — лимфоаденопатию. У больных лимфатические узлы увеличиваются сразу на нескольких участках тела. Диагностическое значение имеет увеличение не менее двух групп лимфоузлов вне паховой области. Лимфоузлы умеренно болезненны (но могут быть и безболезненными), не связаны с клетчаткой, подвижны, размером 1—3 см в диаметре. Весьма характерной является длительность лимфоаденопатии — не менее 3 месяцев, часто в течение ряда лет. Кроме лимфоаденопатии, при этом состоянии отмечаются температурная реакция рецидивирующего типа, ночные поты, повышенная утомляемость. Характерными признаками являются похудание (уменьшение массы тела не менее чем на 10%), а также хроническая диарея. Реже встречаются проявления со стороны кожи: сыпи, в отдельных случаях грибковые заболевания, себорейный дерматит лица, фронтальное облысение.

При лабораторном исследовании выявляются лимфопения, изменение отношения Т-хелперов к Т-супрессорам в пользу Т-супрессоров, снижение реакции Т-клеток на митогены, нарушение реакций гиперчувствительности замедленного типа. Наличие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) выявляется примерно у 80% больных. Уровни JgM, JgJ и JgA

повышены. Увеличено количество LJ-тимозина. Таким образом, лабораторные данные соответствуют классическому СПИДу, но менее выражены. У меньшей части больных генерализованной лимфо-аденопатией (примерно у 1 из 10) заболевание переходит в «настающий» СПИД.

Характеризуя течение СПИДа, исследователи указывают на то, что клиника СПИДа не имеет четких нозологических контуров. Возникает своеобразное сочетание причинных и сопричинных факторов, создающих тяжелую патологию, характер которой определяют оппортунистические инфекции.

Ранними признаками СПИДа является усугубившаяся симптоматика предшествующего периода — периода преСПИДа:

- 1) лихорадка невыясненной этиологии с течением, не поддающимся обычному лечению;
- 2) лимфоаденопатия;
- 3) нарастающая общая слабость;
- 4) потеря аппетита;
- 5) диарея;
- 6) снижение массы тела;
- 7) увеличение печени и селезенки;
- 8) кашель;
- 9) лейкопения с возможным присоединением эритроblastопении.

Позже могут возникнуть нарушения зрения, связанные с ретинитом (воспалением сетчатки глаз). Различают несколько типов течения заболевания. Поражения дыхательной системы являются наиболее частым проявлением СПИДа. Они отмечены у 60% больных. Так называемый легочный тип включает гипоксемию, боли в груди, рассеянные легочные инфильтраты на рентгенографии. Наиболее частой оппортунистической инфекцией, связанной с поражением легких, является пневмоцистная пневмония, значительно реже встречаются болезнь легких, вызванная легионеллами, и цитомегалия.

Поражения центральной нервной системы отмечаются примерно у 1/3 больных СПИДом, причем выделяются несколько основных форм:

- 1) абсцессы, обусловленные токсоплазмой;
- 2) прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- 3) криптококковый менингит, подострый энцефалит (чаще цитомегаловирусной этиологии);
- 4) опухоли, например первичная и вторичная лимфомы головного мозга;
- 5) сосудистые поражения (небактериальный тромботический эндокардит и церебральная геморрагия, связанные с тромбоцитопенией);
- 6) поражения центральной нервной системы с очаговыми мозговыми повреждениями с неразлитым (самоограничивающимся) менингитом.

Помимо инфекции, у больных СПИДом отмечены гипоксические явления и тромбоэмболия. Согласно клиническим наблюдениям примерно у 25% больных непосредственной причиной смерти было поражение центральной нервной системы. В результате клинических исследований были получены данные о возможности неопределенно длительного сохранения вируса СПИДа в клетках головного мозга, откуда возбудитель может попасть в кровь, вызывая нарушения иммунной системы. Находящийся в клетках мозга вирус СПИДа может обусловить деменцию (слабоумие), которая не связана с поражением системы иммунитета.

Еще одним типом течения СПИДа считается желудочно-кишечный, который характеризуется диареей и значительным снижением массы тела. Патологический процесс в тонком и толстом кишечнике имеет специфический характер. Но этими типами заболеваний не ограничиваются патологии различных систем, наблюдаемые при СПИДе. Специфика СПИДа такова, что изучением этой инфекции занимались специалисты самых различных профилей: вирусологи, иммунологи, эпидемиологи, паразитологи, дерматологи, онкологи. Среди клиницистов сложилось

мнение, что, для того чтобы знать СПИД, надо знать всю медицину.

У больных СПИДом поражаются почки, причем чаще встречается гломерулонефрит с нефротическим синдромом. У большинства больных с патологией почек при СПИДе довольно быстро развивается терминальная почечная недостаточность. При патологоанатомическом исследовании выявляется фокально-сегментарный гломерулонефрит с отложением JgM в клубочках. Примерно у 40% больных СПИДом отмечаются различные офтальмологические поражения: конъюнктивиты, кератиты, ретиниты, ретинальный перифлебит, кровоизлияния в сетчатку, появление белого пятна, что обуславливает снижение зрения. Характерно, что появление белого пятна и цитомегаловирусного ретинита является отрицательным прогностическим признаком. Поражения кожи чаще всего проявляются саркомой Капоши, но не ограничиваются только ею. Могут возникнуть также себорейный дерматит, фолликулиты, васкулиты, ксеродермиты, опоясывающий лишай, различные проявления грибковой инфекции.

Наиболее часто встречающиеся при СПИДе оппортунистические состояния сгруппированы по этиологическому признаку следующим образом:

- 1) злокачественные новообразования: саркома Капоши, лимфома головного мозга;
- 2) инвазии: пневмоцистные пневмонии, токсоплазмоз, вызывающий пневмонию или поражение центральной нервной системы, криптоспориоз (кишечная форма с длительной диареей), стронглиозидоз (пневмония, поражение центральной нервной системы, диссеминированный процесс);
- 3) микозы: кандидоз (чаще всего пищевода и полости рта), криптококкоз (поражение легких, центральной нервной системы, диссеминированный процесс);
- 4) бактериальные инфекции: пневмония, вызванная легионеллами, атипичный микобактериоз (диссеминированная инфекция), сальмонеллезная инфекция (энтерит, сепсис);

5) вирусные инфекции: цитомегаловирусная инфекция (поражение легких, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы), прогрессирующая лейкоэнцефалопатия (вызываемая, видимо, папавирусом), инфекции, вызываемые вирусами герпеса, инфекции, вызываемые вирусами HTLV-I и HTLV-II. Но при всем многообразии оппортунистических состояний можно выделить ряд наиболее частых. Это, во-первых, пневмоцистная пневмония и саркома Капоши. Согласно данным многочисленных источников примерно у 50% больных СПИДом в качестве оппортунистического заболевания фигурирует пневмоцистная пневмония, у 25% — саркома Капоши. Около 6% заболевших поражаются обоими состояниями. Менее 20% оппортунистических заболеваний приходится на все другие инфекционные агенты, и в которых наиболее часто встречаются инфекции, вызываемые цитомегаловирусом, вирусом герпеса и грибами *Candida*.

Пневмоцистная пневмония

Возбудителем заболевания является пневмоциста, относящаяся к типу простейших, впервые описанная в 1909 г. Этот микроорганизм может вызывать интерстициальные пневмонии у недоношенных и ослабленных детей. Заболевание имеет широкое географическое распространение, но встречается довольно редко. Крайне редко возникают заболевания у взрослых, страдающих болезнями крови, опухолями, у лиц, пролеченных кортикостероидами и иммунодепрессантами, при трансплантации органов. Известны случаи генерализованной инфекции. При пневмоцистной пневмонии воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок приводит к заполнению альвеол пенной массой, что уменьшает дыхательную поверхность легких, обуславливая нарушение газообмена, кислородную недостаточность.

Клинически заболевание развивается постепенно; в некоторых случаях может быть волнообразное течение. В начале появляются учащенное дыхание, одышка, явления цианоза. Температура чаще субфебрильная. В дальнейшем прогрессируют одышка,

учащенное дыхание, цианоз, к которым позднее присоединяются сухой, навязчивый кашель, респираторный ацидоз, возможно образование пневмоторакса. Развивается легочно-сердечная недостаточность. Увеличиваются печень и селезенка. Пневмоцистная пневмония может осложниться бактериальной инфекцией.

Предположительный диагноз может быть поставлен на основании клинических, эпидемиологических данных и характерной рентгенологической картины, окончательный — на основании обнаружения возбудителя в слизи верхних дыхательных путей, а также с помощью реакции иммунофлюоресценции. Этой инфекцией болеют только люди, она распространяется воздушно-капельным путем, а также через пыль. Пневмоцистная пневмония у больных СПИДом часто рецидивирует и имеет исключительно злокачественное течение с летальностью от 90 до 100%, тогда как обычно это заболевание протекает относительно легко.

Саркома Капоши

Впервые описана в 1872 г. Известна и под многими другими названиями (около 70 терминов). Саркома Капоши — это злокачественное опухолевое заболевание ретикулогистиоцитарной системы с преимущественным поражением кожи. По классификации опухолей кожи саркома Капоши относится к злокачественным заболеваниям из кровеносных сосудов — геморрагическим гемангиоэндотелиомам.

Клинически при обычном течении заболевания (не у больных СПИДом) возникают поражения кожи в форме пятен, бляшек, узлов с очагами кровоизлияния. Характерна симметричность поражений. Размер элементов — до 5 см в диаметре, цвет — красновато-синюшный, красновато-бурый, в дальнейшем окраска становится более темной. Элементы резко ограничены от окружающей кожи, поверхность их гладкая с небольшим шелушением. Болезненность не ощущается. Отмечаются постепенное увеличение элементов в размерах и по количеству, группировка их в виде дуг и колец с последующим уплотнением, западением центра, образованием бляшек и опухолевых узлов размером

1—5 см, полушаровидной формы, выступающих над поверхностью кожи. Возможно изъязвление опухолей. Саркома Капоши чаще всего локализуется на передней поверхности голени, значительно реже — на ушных раковинах, животе, половом члене. Иногда развивается слоновость конечностей (сильный отек за счет застоя лимфы), появляется резкая болезненность опухолевидных образований, а также отмечается генерализация процесса с образованием опухолевых узлов в желудочно-кишечном тракте, печени, легких, лимфатических узлах и костях. Саркома Капоши, не связанная со СПИДом (как самостоятельное заболевание), в 3/4 случаев имеет длительное (6—10 лет, реже — 15—20 лет) течение. Реже наблюдается подострое течение (2—3 года); в отдельных случаях — острая форма с быстрой гибелью больных. Без связи со СПИДом саркома Капоши является редким заболеванием (0,06 на 100 000 населения), хотя в последнее время значительно активизировалась. Как правило, заболевают мужчины старше 60 лет. Наиболее высокая заболеваемость отмечалась у коренного населения Центральной Африки. Различают европейский, африканский и североамериканский варианты болезни. Саркома Капоши, возникающая у больных СПИДом, гистологически не отличается от обычной, но имеет ряд особенностей. Она в первую очередь поражает не нижние конечности, а связана с лимфатическими узлами, слизистыми оболочками и оболочками внутренних органов. Заболевание приобретает диссеминированный злокачественный характер. Может быть и молниеносное течение. Существует мнение, что саркома Капоши является оппортунистическим заболеванием при СПИДе за счет того, что вирус СПИДа индуцирует онкогенез за счет стимуляции В-клеточной пролиферации с преобладанием одного клона.

Кандидоз

Это заболевание, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Клинически выраженное заболевание развивается, как правило, при нарушении функций защитной системы, что в первую очередь характерно для СПИДа. Наиболее частой локализацией кандидоза при СПИДе является полость рта, а особенно

пищевод. Также могут быть кандидоз кожи и распространенная форма (до 80%).

Цитомегаловирусная инфекция

Обусловлена вирусом того же названия. Название болезни связано с механизмом развития инфекции. В пораженных тканях образуются гигантские клетки с характерными внутриядерными включениями (от. греч. *citos* — «клетка» и *megalos* — «большой»). Могут быть изменения в легких, желудочно-кишечном тракте и центральной нервной системе. При легочной форме возникает интерстициальная пневмония, иногда образуются множественные кисты в легких. При желудочно-кишечной форме возникает стойкая диарея с болями в животе. Отмечается язвенный энтерит, иногда панкреатит. При поражении центральной нервной системы развивается клиника менингоэнцефалита. При отсутствии СПИДа цитомегаловирусной инфекцией болеют исключительно дети. При СПИДе цитомегаловирусная инфекция обнаруживается у 70% больных. Обычно отмечается злокачественный характер этой инфекции.

Инфекции, связанные с вирусами герпеса

Заболевания, вызванные вирусами простого герпеса (*herpes simplex*) и вирусом опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), встречаются у больных реже, чем заболевания, связанные с вирусом цитомегалии. Из двух герпетических вирусов более часты оппортунистические инфекции, вызванные вирусом простого герпеса. Как правило, при СПИДе эти заболевания протекают злокачественно. Развиваются интерстициальные пневмонии, хориоретиниты (поражения глаз), гепатиты, поражения почек, мозга, желез внутренней секреции. Инфекция, вызванная опоясывающим герпесом, наблюдается в два раза реже. Опоясывающий герпес, возникающий без связи со СПИДом, поражает чаще лиц старше 60 лет. При СПИДе эта инфекция бывает у лиц в возрасте 20—30 лет. Оппортунистические состояния при СПИДе имеют ряд особенностей.

1. В качестве возбудителей часто фигурируют условно-патогенные микроорганизмы, которые в обычных условиях не вызы-

вают патологических процессов или вызывают их лишь у определенного контингента (маленьких детей, лиц старческого возраста, лечившихся гормонами или облученных).

2. В качестве возбудителей выступают микроорганизмы, длительно пребывающие в организме и в нормальном его состоянии не вызывающие патологии.

3. Оппортунистические инфекции, осложняющие СПИД, характеризуются злокачественным течением, склонностью к распространению, длительностью, высокой летальностью.

4. Нередко оппортунистические инфекции рецидивируют, возможна смена одной инфекции на другую, иногда одновременно возникают несколько оппортунистических заболеваний.

Все эти особенности обусловлены самим патогенезом заболевания — резким угнетением иммунитета.

Особенности течения СПИДа у детей. Дети составляют относительно небольшую часть больных СПИДом. Заражаются в основном внутриутробно, а также при переливаниях крови и лечении гемофилии. В среднем заболевание возникает через 5 месяцев после родов. У детей, больных СПИДом, отмечены длительное повышение температуры, недоразвитие, гипергаммаглобулинемия и нарушенный клеточный иммунитет. В качестве оппортунистических инфекций преобладают пневмоцистные и цитомегаловирусные пневмонии, сальмонеллезный сепсис. У некоторых больных детей наблюдается одновременно несколько форм инфекций и патологий, вызванных разными этиологическими факторами. Саркома Капоши у детей, больных СПИДом, встречается очень редко. В то же время инфекции, вызванные бактериальной микрофлорой, обнаруживаются у детей чаще, чем у взрослых больных. У детей до года особенно часто отмечается диарея.

Диагностика СПИДа. Поставить диагноз СПИДа является в высшей степени сложной и ответственной задачей. Совершенно недопустима гипердиагностика. Трудность диагностики СПИДа обусловлена прежде всего полиморфностью клинической картины заболевания за счет большого разнообразия оппор-

тунистических состояний. Многие из них требуют довольно сложной лабораторной диагностики. Если имеется сочетание клинических данных с иммунодефицитным состоянием, подтвержденным соответствующими тестами, то диагноз становится обоснованным. Но и в этих случаях требуется осторожность, так как иммунодефицитные состояния могут быть этиологически и патогенетически различными. Ставить знак равенства между СПИДом и иммунодефицитом, даже Т-клеточным, нельзя. В постановке диагноза большую роль играют специфические серологические тесты, но они должны проводиться неоднократно. Только сочетание эпидемиологических, клинических, иммунологических и специфических серологических методов диагностики позволяет специалистам поставить диагноз СПИДа. Тщательный сбор анамнеза, динамическое наблюдение за больным позволяют выявить симптомокомплекс, характерный для преСПИДа: лимфаденопатию, потерю массы тела, стойкую диарею, лихорадочную реакцию. Каждый из этих симптомов сам по себе малоказателен, но в комплексе с контингентом риска (наркоманы, проститутки и т. д.) позволяют заподозрить преСПИД. С момента появления оппортунистических состояний оснований для диагностики СПИДа становится значительно больше. Особенно это касается таких наиболее характерных для СПИДа оппортунистических состояний, как пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, кандидоз, цитомегаловирусная инфекция.

До разработки специфических серологических и вирусологических тестов диагноз СПИДа ставился на основании клинических данных и иммунологических тестов при условии исключения всех других факторов, которые могли быть причиной иммунодефицита (первичных иммунодефицитов, иммунодефицитов, обусловленных облучением, химиотерапией, голоданием, введением гормонов коры надпочечников — кортикостероидов).

Особенно трудна диагностика СПИДа у детей, так как в раннем детстве иммунная система еще не вполне сформирована, а у новорожденных и при отсутствии СПИДа возможны оппортунистические инфекции. У детей при диагностике СПИДа боль-

шое значение имеет сбор анамнеза (истории заболевания). Анамнез касается как самого ребенка (нет ли у него гемофилии, были ли переливания крови), так и его родителей (наркомания, многочисленные сексуальные контакты, прибытие из очагов СПИДа).

При возникновении подозрения на СПИД на основании эпидемиологических и клинических данных целесообразно изучить состояние иммунной системы и установить характер нарушений. Сложность иммунологического обследования определяется трудностями в правильной оценке полученных результатов и технической постановкой реакций, доступных далеко не для всех лабораторий. Для больных манифестными (ярко проявленными) формами СПИДа характерны изменения в виде уменьшения общего количества лимфоцитов: от $1,0$ до $1,5 \times 10^9$ /л. При лимфоаденопатии и бессимптомной инфекции в 40% случаев отмечается лимфопения. Большое значение при иммунологическом исследовании придается изменению нормального соотношения хелперов к супрессорам. У здоровых людей на хелперы приходится 60% Т-лимфоцитов. При манифестном (проявленном) СПИДе отношение хелперов к супрессорам всегда ниже 1. При лимфоаденопатии соотношение менее 1 отмечается в 55%. О степени иммунодефицита судят по соотношению хелперов и супрессоров.

Для определения клеточного иммунитета пользуются методом внутрикожного теста. Это мультитест с применением 7 антигенов и контроля. У здоровых бывает не менее двух положительных кожных реакций (с диаметром у мужчин более 10 мм, у женщин — более 5 мм). У больных манифестными формами СПИДа и у больных лимфоаденопатией почти во всех случаях имеется гиперергия или анергия. У бессимптомных носителей гиперергия бывает в 20—40%. Изменение гуморального иммунитета заключается в том, что у 50—60% больных манифестным СПИДом и у 30—40% больных с лимфоаденопатией повышено содержание JgA и JgJ. При СПИДе гуморальный ответ качественно недостаточен: на микробные антигены В-лимфоциты реагируют не-

полноценно, т. е. недостаточно продуцируют антитела. Это обстоятельство затрудняет серологическую диагностику оппортунистических инфекций. Дополнительными тестами являются повышение острофазных белков, нарастание содержания в сыворотке низкомолекулярного белка β_2 -микроглобулина. Результаты иммунологических тестов следует оценивать, учитывая особенности реакций у отдельных возрастных групп. Например, у детей изменение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров для диагностики СПИДа имеет меньшее значение, чем у взрослых. Это связано с тем, что отклонения от нормы у детей менее выражены. У детей дифференцировать СПИД от врожденных иммунодефицитов можно по поликлональной гипергаммаглобулинемии. В целом иммунологические тесты рассматриваются как один из важных компонентов комплексной диагностики СПИДа. Выделение возбудителя СПИДа (вируса иммунодефицита человека — ВИЧ) дало возможность специфической диагностики заболевания. Специфическая лабораторная диагностика идет по следующей линии:

- 1) обнаружение вируса;
- 2) обнаружение компонентов вируса (антигенов, нуклеиновой кислоты, обратной транскриптазы);
- 3) выявление антител.

Необходимо отметить, что хотя и редко (в 0,2% случаев), но возможны и ложные положительные реакции. Поэтому серологические тесты, как и другие методы диагностики, должны оцениваться только в комплексе с другими данными. Согласно мнению ученых наиболее важным для серологической диагностики СПИДа является тест энзиммеченных антител (РЭМА). Все положительные и сомнительные сыворотки обязательно должны быть проверены другими сложными тестами, которые основаны на других принципах. Совершенствование реакций энзиммеченных антител дает возможность избежать ложноположительных реакций, следовательно, позволяет предотвратить ошибки при постановке окончательного диагноза СПИДа.

Рассмотрев обширную группу иммунодефицитных состояний, следует сделать вывод о том, что при всей универсальности защитной системы организма, которую создала природа, она не абсолютна, а только приспособлена к определенной совокупности природных условий, уровню и образу жизни конкретного человека, которые соответствуют индивидуальной норме адаптации. Так как условия жизни человека меняются, появляются новые факторы среды, то организм вынужден приспосабливаться. Приспосабливание идет даже тогда, когда изменения условий соответствуют пределам адаптации, заложенным в генотип. А такое приспособление обязательно включает механизмы адаптации и компенсации, т. е., другими словами, может вызвать патологическую реакцию организма.

ЛЕКЦИЯ № 5. Патологические иммунные реакции организма. Аллергические заболевания

Возможность патологической реакции особенно высока в случаях, когда изменение условий жизни человека происходит в короткий срок. Такими примерами являются перемена климата, смена режима питания, смена режима физических нагрузок и т. д. Еще большую опасность представляют взаимодействия с факторами, по качеству или количеству превышающими норму адаптации вида. В современных условиях это, в частности, связано с факторами внешней среды, которые обусловлены деятельностью человека. Нынешние масштабы воздействия этих факторов огромны, а с самими факторами человечество ранее не сталкивалось в таких количествах.

Увеличение доли городского населения по отношению к сельскому — урбанизация, лишаящая людей их природной среды обитания, химизация, которая породила громадное количество искусственных веществ, используемых во всех сферах жизни человека, изменение пищевых рационов, увеличение доли консервированных и рафинированных продуктов, применение сильнодействующих лекарственных препаратов и прочее, вызвали воздействие на организм человека таких факторов, с которыми защитные механизмы ранее не взаимодействовали. Сформировалось выражение «болезни цивилизации», которое обозначает количественный рост таких заболеваний, как сердечно-сосудистые патологии, рак, различные аллергии и т. д. Появились ранее не известные заболевания: «болезнь легионеров» (острое воспаление легких), СПИД и др. Все эти факты свидетельствуют о том, что системы защиты человеческого организма от патогенов развиваются, отвечая на изменение условий существования формированием новых элементов компенсаторной защиты. Эти

факты подтверждаются широким развитием аллергических реакций, которые приняли массовые масштабы. Аллергии известны еще с древних времен. Еще Гиппократ описывал бронхиальную астму. В настоящее время в медицине аллергология выделена в отдельную науку, которая пытается раскрыть причины возникновения аллергий и разрабатывает новые методы лечения и предупреждения их.

Термин «аллергия» обозначает повышенную чувствительность организма к действию тех или иных веществ внешней и внутренней среды. Вещества, способные вызывать эту повышенную чувствительность, называются аллергенами. Аллергены, как и антигены, вызывают образование в организме антител. Но в отличие от антигенов, имеющих биологическую природу, аллергенами могут быть разнообразные вещества, которые содержатся в пищевых продуктах, химических веществах, косметических средствах, лекарствах, лечебных сыворотках, домашней пыли, пыльце растений и т. п. Для многих людей это абсолютно безвредные вещества, но для человека, который предрасположен к аллергии, они становятся причинами бронхиальной астмы, сенной лихорадки, крапивницы, аллергического насморка, а иногда тяжелейшего анафилактического шока. Особенностью аллергической реакции является то, что первое взаимодействие аллергена с организмом никак не проявляется внешне. На него иммунная система реагирует тем, что образуются антитела к конкретному аллергену, например антитела класса Е (или реагины). Кроме того, образуются и Т-лимфоциты, чувствительные к этому аллергену. Таким образом, первое взаимодействие с аллергеном делает организм чувствительным к нему. При повторном взаимодействии с аллергеном соответствующий ему клон реактивов включает аллергическую реакцию немедленного (через 1—2-ое суток) типа. Для аллергических реакций характерно то, что:

- 1) аллерген и антитело соединяются на цитоплазматической мембране клетки-мишени;
- 2) в результате воздействия комплекса аллерген — антитело на определенные клетки (тучные клетки) выделяются хими-

чески активные вещества (гистамин, серотонин, брадикинин и др.), которые инициируют аллергическую реакцию;

3) химически активные вещества, которые образовались во второй стадии, воздействуют на организм, вызывая повреждение клеток тканей и воспаление.

Таким образом, в отличие от чисто иммунной реакции, в которой клетки организма разрушаются антигеном, а Т- и В-лимфоциты уничтожают антигены, при аллергической реакции патологическое разрушение клеток происходит под влиянием веществ, вырабатываемых самим организмом. Поэтому считается, что реакция повышенной чувствительности, аллергия, не является частью защитного механизма, а, наоборот, повреждение ткани при аллергии является неблагоприятным фактором и даже «просчетом» иммунного процесса. Но существует и другое мнение, согласно которому аллергические реакции различных типов включают неспецифические защитные механизмы, которые являются типовым патологическим процессом и направлены на локализацию, уничтожение и удаление любых патогенов, в том числе антигенов. Это свидетельствует о защитной роли аллергии. Но при аллергической реакции воспалительный процесс повышенно активен и значительно повреждает ткани. Кроме воспаления, при аллергии возникают такие реакции, как бронхоспазм, отек, шок и т. д. Эти повреждения вызваны иммунной реакцией, так как в аллергическом процессе участвуют и другие компоненты иммунной системы, оказывающие, безусловно, вредное воздействие. Согласно мнению ученых аллергия — это реакции, имеющие и разрушительные, и защитные черты. В норме иммунологическое повреждение и уничтожение клеток осуществляются организмом постоянно и являются одним из элементов жизнедеятельности и важным компонентом сохранения генетической индивидуальности организма. Т-киллеры постоянно разрушают мутантные клетки, которые имеют нарушенный генный состав, в том числе опухолевые и отмирающие клетки.

В организм постоянно поступают извне вещества антигенной природы: через кожу, дыхательную систему, желудочно-кишеч-

ный тракт. В самом организме в процессе метаболизма образуются вещества антигенной природы, которые уничтожаются механизмами гуморальной и клеточной неспецифической и иммунной (специфической) защиты. Чужеродные клетки и антигены, постоянно образующиеся или поступающие в организм, сами по себе не вызывают повреждения или же не успевают их вызвать, потому что механизмы защиты ограничивают их количество минимальным уровнем, который не превышает порога. Выше этого порога начинается патологическая реакция.

Таким образом, для развития патологических реакций имеют значение не наличие разрушений, а их масштабы и сила. В одних случаях иммунный механизм обеспечивает защиту организма, а в других — разрушение. Один и тот же антиген может вызвать иммунную или аллергическую реакцию у разных людей. Однако многие антигены вызывают преимущественно аллергию, например растительная пыльца, пищевые продукты, перхоть, шерсть животных, комнатная пыль и т. д. При попадании в организм через кожу и слизистые они вызывают образование иммуноглобулина Е и вследствие этого аллергию. Но введение их в пищевод даже в больших количествах приводит к образованию иммунных антител, которые, соединяясь с аллергеном, не вызывают повреждения тканей.

Таким образом, антиген может проявлять и не проявлять аллергенных свойств в зависимости от количества и путей проникновения. В механизме ответной реакции большое значение имеет также реактивность организма, т. е. его способность в качественном и количественном отношении реагировать на антигенное раздражение. От реактивности организма во многом зависит способность организма формировать иммунитет или при несостоятельности иммунитета формировать аллергическую реакцию, т. е. патологический процесс, имеющий черты защиты и разрушения. При аллергической реактивности более вероятно, что антиген будет проявлять аллергические свойства, т. е. при повторном его введении возникнет реакция, приводящая к повреждению ткани. Условиями, которые способствуют переводу

иммунной реакции в аллергическую, являются повышение проницаемости покровных тканей, что способствует поступлению антигенов в организм, изменение характера иммунного ответа, нарушение соотношения разных классов иммуноглобулинов и их количества, увеличение образования медиаторов аллергических реакций и уменьшение их инактивации.

Аллергия является предметом изучения иммунологии, которая изучает неадекватную реакцию иммунного механизма на внедрение антигена, приводящую к повреждениям в организме. Увеличение числа аллергических заболеваний обусловлено несколькими причинами. Во-первых, снижение уровня или даже полная ликвидация эпидемических заболеваний уменьшило контакт человека с сильными аллергенами их возбудителей, которые тормозили реакцию на преимущественно слабые аллергены окружающей среды. Во-вторых, введение вакцин, сывороток и других веществ антигенной природы вызывает повышенную чувствительность (сенсбилизацию) предрасположенных к этому организмов. В-третьих, резко возросло число новых химических веществ, которые даже не встречаются в природе. К этим веществам относятся лекарственные препараты, бесконтрольный прием которых вызывает изменение реактивности организма, действует на нейроэндокринную систему. В-четвертых, изменение условий образа жизни и питания. Нарушение контакта с природой, городские условия жизни приводят к тому, что естественные продукты природы (пыльца растений, перхоть, шерсть животных и т. п.), с которыми человек раньше встречался с момента рождения, становятся чужеродными, а бесконтрольная химизация сельского хозяйства приводит к повышению содержания в продуктах питания химических веществ. Каждый класс иммуноглобулинов предназначен для защиты организма от определенных групп антигенов, поэтому можно предположить, что иммунная система формирует новый элемент защиты — реагены для борьбы с необычными антигенами-аллергенами, так как иммуноглобулины других классов не вызывают универсальную защитную реакцию с этими антигенами — воспаление, т. е.

иммунная система проходит эволюцию, приспосабливаясь к новым условиям среды, усиливая соответствующий элемент защиты. Результатом адаптации является повышенная реактивность отдельных людей, вызванная индивидуальными особенностями их иммунной системы.

1. Общая этиология аллергических заболеваний

Таким образом, причинами аллергических заболеваний являются аллергены. Условия возникновения аллергии — определенные особенности внешней среды и состояние реактивности организма. Несмотря на множество окружающих человека аллергенов, заболевает определенный процент людей, а не все, так как в развитии аллергических болезней значительная роль принадлежит тем конкретным неблагоприятным условиям, которые складываются в данный момент и способствуют реализации действия аллергена на организм. Аллерген — это вещество, вызывающее развитие аллергической реакции. Чем отличается аллерген от антигена? Главным отличием является конечный результат действия. Если вещество вызывает аллергическую реакцию, то оно называется аллергеном, если ведет к развитию иммунной реакции — антигеном. Получается, что аллергены обладают всеми свойствами антигенов (это преимущественно белковая природа, макромолекулярность, чужеродность для данного организма и др.).

Но аллергические реакции могут вызывать не только вещества антигенной природы, но и вещества, которые обладают этими свойствами. К ним относятся многие микромолекулярные соединения, например лекарственные препараты, простые химические вещества (бром, йод, хром, никель и др.), а также более сложные продукты небелковой природы (некоторые микробные продукты, полисахариды и др.). Эти вещества называют гаптенами. При попадании в организм они не включают иммунных механизмов, а становятся антигенами (аллергенами) только после соединения с белками тканей организма. При этом образуются так называемые конъюгированные (или комплексные) антигены, которые

и сенсibiliзируют организм. При повторном поступлении в организм эти гаптены (аллергены) часто могут соединяться с образовавшимися антителами и (или) сенсibiliзированными лимфоцитами уже самостоятельно, без предварительного связывания с белками.

Специфичность комплексного антигена определяется специфичностью гаптена. При этом изменения свойств белка (носителя) могут быть различными. В одних случаях его пространственная конфигурация (т. е. конформация) не меняется или меняется незначительно. Она не становится для организма чужеродной, поэтому сенсibiliзация идет только к гаптену. В других случаях присоединение гаптена вызывает значительные изменения конформации носителя. Происходит денатурация белковых молекул. Это наблюдается при присоединении галогена, нитрировании, ацетилировании, присоединении хрома и др. В этих случаях развивается сенсibiliзация не только к гаптену, но и к измененным участкам белковой молекулы.

Таким образом, обобщая вышесказанное, следует сделать вывод: если конформация носителя не изменяется, то развиваются аллергические реакции, протекающие по типу реакций на экзогенный (внешний) аллерген, т. е. с развитием аллергических заболеваний, при изменении конформации носителя присоединяются аутоаллергические реакции, которые при своей крайней выраженности могут развиваться в аутоаллергические заболевания. Однако не каждое соединение химического вещества с белком приводит к образованию антигена. Многие лекарственные препараты в организме соединяются с сывороточными белками, но образовавшиеся комплексы не всегда становятся для организма антигенами. Сывороточные белки соединяются и со многими эндогенно образующимися микромолекулярными соединениями (например, стероидными гормонами, ионами меди, железа, продуктами метаболизма), выполняя по отношению к ним транспортную функцию. Но это также не ведет к появлению антигенности. Соединение транспортных белков с соответствующим эндогенным продуктом или метаболитом может менять конфор-

мацию носителя, но не приводит к его денатурации, так как эти структурные изменения, выработанные в процессе эволюции, для организма являются «своими», к ним имеется иммунологическая толерантность, т. е. они не воспринимаются как чужеродные.

Другое дело, если в организм поступают химические соединения извне, которые не являются продуктами естественного обмена веществ и попадают иногда не через желудочно-кишечный тракт, а через кожу или дыхательные пути. Все эти вещества в организме обычно подвергаются метаболизму (чаще всего в печени) и выводятся. Но если среди этих веществ или их метаболитов встречаются такие, которые имеют активный, реакционный участок в структуре молекулы или жесткое строение, то такие вещества соединяются с белком-носителем химическими связями. Это ведет к образованию комплексного аллергена.

Однако нужно учитывать, что роль гаптена иногда может выполнять не все химическое вещество, а определенная его часть, группировка. Одинаковые группировки могут находиться в составе различных химических веществ. Поэтому при сенсибилизации к одному химическому веществу возможны аллергические реакции и на другие химические вещества, имеющие аналогичные группировки. Это имеет особое значение при делении аллергических реакций на лекарственные и промышленные аллергены. Аллергены бывают экзогенными, попадающими в организм извне, и эндоаллергенами, образующимися в самом организме.

Существует классификация, в основе которой лежит способ попадания аллергена в организм:

- 1) воздушные, ингаляционные аллергены (бытовая и производственная пыль, пыльца растений, эпидермис и шерсть животных и др.);
- 2) пищевые аллергены;
- 3) контактные аллергены, проникающие через кожу и слизистые оболочки (химические вещества, лекарства);
- 4) инъекционные аллергены (лекарства, сыворотки);
- 5) инфекционные аллергены (бактерии, вирусы);
- 6) лекарственные аллергены.

В каждую группу этой классификации входят аллергены различного происхождения. Существует и более удобная классификация, которая основана на происхождении экзогенных аллергенов. Они разделяются на следующие группы:

- 1) аллергены неинфекционного происхождения — бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, промышленные;
- 2) аллергены инфекционного происхождения — бактериальные, грибковые, вирусные.

Бытовые аллергены

Главную роль среди них играет домашняя пыль. Это сложный по своему составу аллерген, в который входят пылевые частички (с одежды, постельного белья, матрацев), грибы (в сырых помещениях), частички домашних насекомых, бактерии (непатогенные стафилококки и др.). Главными аллергенами в домашней пыли являются клещи и продукты их жизнедеятельности. Они обитают в постелях, подушках, где питаются частичками эпидермиса человека. При перетряхивании постели клещи, их частички и экскременты попадают в дыхательные пути. Этот вид клещей распространен очень широко. Большой аллергенностью обладают дафнии, входящие в корм аквариумных рыбок. Бытовые аллергены вызывают чаще всего аллергические заболевания органов дыхания.

Инсектные аллергены

Это аллергены яда жалящих, слюны кусающих и частичек покрова тела насекомых. Эти аллергены вызывают как местные, так и общие аллергические реакции. У людей с повышенной чувствительностью к одному насекомому имеется такая же повышенная чувствительность и к другим насекомым в пределах отряда и семейства, так как у них имеются общие антигены.

Эпидермальные аллергены

К этой группе относятся перхоть, шерсть животных, перья птиц, чешуя рыб. Одним из особых аллергенов является перхоть лошади. Этот вид аллергенов вызывает профессиональную аллергию у работников вивариев, овцеводов, работников птицеферм,

коневолов, парикмахеров. Проявляется ринитом, бронхиальной астмой, крапивницей.

Лекарственные аллергены

Практически любой лекарственный препарат может привести к развитию лекарственной аллергии. Лекарства или их метаболиты являются, как правило, гаптенами и становятся полноценными аллергенами только после связывания с белками тканей. Молекула лекарства имеет участок, в котором идет образование антители, т. е. этот участок (а не вся молекула целиком) выполняет роль антигенной детерминанты. Такие участки могут оказаться одинаковыми у различных лекарственных препаратов и называются общими, перекрестно-реагирующими детерминантами. Поэтому при сенсibilизации к одному препарату будут возникать аллергические реакции и на все другие лекарства, имеющие ту же детерминанту.

Таким образом, необходимо при аллергии на один препарат исключить применение всех препаратов, которые имеют общую с ним детерминанту.

Пыльцевые аллергены

Аллергические заболевания вызывает пыльца не всех видов растений, а только достаточно мелкая (диаметром не более 35 мкм), а также обладающая хорошим летучим эффектом. Чаще всего это пыльца различных видов ветроопыляемых растений. Аллергия, вызванная пылью растений, называется поллинозом. Антигенный состав пыльцы довольно сложен и состоит из нескольких компонентов. Например, в состав пыльцы амброзии входят 5—10 антигенов, а пыльца тимфеевки содержит до 7—15 антигенных компонентов. Различные виды пыльцы могут иметь общие аллергены, поэтому у людей, чувствительных к одному виду пыльцы, возможна реакция и на другие ее виды. Найдены общие аллергены в пыльце злаковых трав (тимфеевки, ржи, овсяницы, мятлики). В каждой климатогеографической зоне имеются свои виды растений, пыльца которых чаще всего вызывает развитие поллиноза. В Краснодарском и Ставропольском

краях это пыльца сорняка амброзии и дикой конопли, в Москве — пыльца луговых трав и т. д.

Пищевые аллергены

Аллергенами могут быть многие пищевые продукты. Но чаще всего ими являются рыба, мясо (особенно свинина), яйца, молоко, шоколад, пшеница, бобы, томаты. Кроме того, аллергенами могут быть и пищевые добавки, входящие в продукты и являющиеся химическими веществами. Это антиокислители, красители, ароматические и другие вещества.

Промышленные аллергены

Бурное развитие химической промышленности значительно увеличило количество различных химических веществ на производстве и в быту, следовательно, и контакт с ними людей. Это вызвало появление различных по характеру аллергических реакций. Промышленные аллергены в подавляющем большинстве являются гаптенами, которые соединяются с белками через свою реакционно-способную группу. Например, через атом галогена происходит присоединение ароматических нитросоединений, меркаптогруппы ряда пестицидов реагируют с HS-группами белков и т. д. Считается, что чем выше способность гаптена образовывать химическую связь с белком, тем выше его аллергенная активность. Наиболее частые промышленные аллергены — это скипидар, масла, никель, хром, мышьяк, деготь, смолы, дубильные вещества, многие красители и т. д. В парикмахерских и косметических салонах аллергенами могут быть красители для волос, бровей и ресниц, жидкость для химической завивки и т. д. В быту аллергенами могут быть мыло, стиральные средства, синтетические ткани и т. д.

Аллергены инфекционного происхождения

Аллергические процессы могут вызывать самые различные возбудители инфекционных болезней, а также продукты их жизнедеятельности. Эти процессы становятся составной частью патогенеза заболевания. Те инфекционные болезни, в патогенезе которых аллергия играет ведущую роль, называются инфекционно-аллергическими заболеваниями. К ним относятся все

хронические инфекции (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, ревматизм, хронические кандидозы и др.). По мере ликвидации эпидемических заболеваний стали приобретать все большее значение аллергические процессы, которые вызываются условно-патогенной и сапрофитной флорой. Источником сенсибилизации обычно является флора хронических очагов воспаления в области придаточных пазух носа, среднего уха, миндалин, кариозных зубов, желчного пузыря и др. При этом могут развиваться некоторые формы бронхиальной астмы, отека Квинке, крапивницы, ревматизма, неспецифического язвенного колита и других заболеваний. Очень распространенными аллергенами являются грибы. Около 350 видов грибов обнаруживают аллергенную активность. Среди них имеются патогенные для человека виды, которые вызывают заболевания с аллергией в основе патогенеза. Такими заболеваниями являются, например, аспергиллез, актиномикоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз и др. Однако многие не патогенные для человека грибы при попадании в организм вызывают сенсибилизацию и развитие различных аллергических заболеваний (бронхиальной астмы и др.). Такие грибы содержатся в атмосферном воздухе, жилищах, домашней пыли, заплесневелых пищевых продуктах и т. д. Их концентрация зависит от времени года, влажности, температуры и других условий.

2. Патогенез аллергических процессов

Существуют различные классификации аллергических реакций. Наиболее распространенная делит все аллергические реакции на аллергические реакции немедленного типа и аллергические реакции замедленного типа. В основу этой классификации положено время появления реакции после контакта с аллергеном. Реакция немедленного типа развивается в течение 15—20 мин, замедленного типа — через 1—2 суток. Но эта классификация не охватывает всего разнообразия проявлений аллергии. Например, некоторые реакции развиваются через 4—6 или 12—18 ч, т. е. их нельзя отнести ни к реакциям замедленного, ни к реакциям немедленного типов. Поэтому различия между

аллергическими реакциями стали связывать с разными механизмами их развития и составили классификацию, основанную на патогенетическом принципе. Все аллергические реакции делят на истинные, или собственно аллергические, и ложные, или псевдоаллергические (неиммунологические). В свою очередь истинные, или собственно аллергические, делятся на химергические (В-зависимые) и китергические (Т-зависимые).

Истинные, собственно аллергические, реакции имеют иммунологическую стадию в своем развитии, ложные ее не имеют. Деление истинных реакций на два вида основано на характере иммунологического механизма. Химергические вызываются реакцией аллергена с антителами (от греч. himos — «сок»), а китергические вызываются соединением аллергена с сенсibilизированными лимфоцитами (от греч. citos — «клетка»). Далее эта классификация была усовершенствована. В ней были детализированы иммунологические механизмы. Химергические реакции стали называться В-зависимыми, так как именно с В-лимфоцитами связано образование антител. В зависимости от класса иммуноглобулинов, к которым принадлежат образовавшиеся антитела, в В-зависимых аллергических реакциях выделены А, J, Е и М-глобулиновые реакции. Китергические реакции получили название Т-зависимых, среди них выделены реакции туберкулезного типа, типа контактного дерматита и отторжения трансплантата. Существует еще одна широко распространенная классификация, также основанная на патогенетическом принципе. В ее основу положены особенности иммунных механизмов. В соответствии с этой классификацией выделены 4 типа аллергических реакций:

- 1) анафилактический (JgE- и реже JgJ-антитела);
- 2) цитотоксический (JgJ- и JgM-антитела);
- 3) тип Артюса — повреждение иммунным комплексом (JgJ- и JgM-антитела);
- 4) замедленная гиперчувствительность (сенсibilизированные лимфоциты).

Несмотря на то что в развитии того или иного аллергического заболевания принимают участие несколько иммунологических механизмов, возможно выделение главного, ведущего механизма, что крайне необходимо для патогенетически обоснованного лечения.

Стадии развития аллергии

Антиген при попадании в организм вызывает его сенсибилизацию. Сенсибилизация — это иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к антигенам (аллергенам) экзогенного или эндогенного происхождения. Понятия сенсибилизации и аллергии различаются между собой. Аллергия включает в себя не только повышение чувствительности к какому-либо антигену, но и реализацию этой повышенной чувствительности в виде аллергической реакции. Вначале повышается чувствительность к антигену, и только тогда, если аллерген (антиген) остается в организме или попадает в него вновь, развивается аллергическая реакция, т. е. сама аллергическая реакция имеет две составляющие части. Эти части разделены во времени. При этом сенсибилизация является первой (или подготовительной) частью, а вторая часть является собственно аллергической реакцией.

Таким образом, аллергическая реакция — это реализация состояния сенсибилизации в какую-либо клиническую форму аллергического заболевания. Очень часто человек, организм которого сенсибилизирован к какому-либо аллергену, является практически здоровым до тех пор, пока в его организм не попадает этот аллерген, например пыльца растений при поллинозе, лекарственный препарат и т. д. Из этого следует, что повышение чувствительности является специфическим, т. е. только к тому антигену, который ее вызывает. По способу получения различают активную и пассивную сенсибилизации. Активная сенсибилизация развивается при искусственном введении или естественном попадании аллергена в организм. Пассивная сенсибилизация воспроизводится в эксперименте при введении сыворотки крови или лимфоидных клеток пассивному реципиенту от

активно сенсibilизированного донора. Если возникает сенсibilизация плода во время его внутриутробного развития, то такую сенсibilизацию называют внутриутробной. Сенсibilизация может быть моновалентной, когда имеется повышенная чувствительность к одному аллергену, и поливалентной при сенсibilизации ко многим аллергенам. Существует и так называемая перекрестная сенсibilизация, когда имеется повышение чувствительности сенсibilизированного организма к другим антигенам, имеющим общие детерминанты с тем аллергеном, который вызвал сенсibilизацию.

По характеру механизмов, которые участвуют в развитии аллергии, выделяют III стадии.

I — иммунологическая стадия. Она охватывает все изменения в иммунной системе, возникающие с момента поступления аллергена в организм, образование антител и сенсibilизированных лимфоцитов и соединение их с повторно поступившим или существующим в организме аллергеном.

II — патохимическая стадия. На этой стадии образуются биологически активные медиаторы. Медиаторы образуются при соединении аллергена с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами в конце иммунологической стадии.

III — патофизиологическая стадия, или стадия клинических проявлений. Она характеризуется тем, что образовавшиеся медиаторы оказывают патогенное действие на клетки, органы и ткани организма.

Различают несколько типов повреждения тканей при аллергических реакциях:

- 1) *реагиновый тип повреждения тканей*. Название этого типа происходит от названия антител-реагинов, принимающих участие в его развитии. Реагины относятся главным образом к JgE-классу, но среди них есть и реагины JgJ-класса. Этот тип имеет синонимы: атонический (от греч. atonos — «необычный», «чуждый»), анафилактический, аллергическая реакция немедленного типа. В ответ на попадание в организм аллергена образуются реагины. Они фиксируются главным образом

на тучных клетках и их аналогах в крови — базофилах. В результате возникает состояние сенсibilизации. Повторное попадание в организм одного и того же аллергена приводит к соединению его с образовавшимися реакинами, что вызывает выброс из тучных клеток и базофилов целого ряда медиаторов, а также их образование другими клетками. Образовавшиеся и освобожденные медиаторы оказывают как защитный, так и патогенный эффекты. Патогенное действие проявляется симптомами различных заболеваний. Медиаторами реакций реакинового типа являются гистамин, серотонин, медленно действующее вещество (МДВ), простагландины;

2) *цитотоксический тип повреждения тканей*. Цитотоксическим его называют потому, что образовавшиеся к антигенам клеток антитела соединяются с клетками и вызывают их повреждение и даже лизис (цитологическое действие). Антигеном является клетка, а точнее — те антигенные детерминанты, которые имеются на клетках. Против этих детерминант образуются антитела, которые затем соединяются с ними. Повреждение может идти тремя путями:

- а) за счет активации комплемента образуются активные фрагменты комплемента, которые повреждают клеточную мембрану;
- б) за счет активации фагоцитоза клеток, покрытых антителами;
- в) через активацию антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Роль медиаторов повреждения при втором типе играют лизосомальные ферменты, которые выделяются фагоцитами. Действие цитотоксических антител не всегда заканчивается повреждением клеток. При этом имеет значение их количество. При малом количестве антител вместо повреждения можно получить феномен стимуляции;

3) *повреждение иммунными комплексами*. При этом типе аллергических реакций повреждение вызывается иммунными комплексами. Синонимами являются иммунокомплексный

тип и тип Артюса. Представления об этом типе сформировались на основе наблюдений за местным токсическим действием на ткани комплекса антиген — антитело, образованного в избытке антигена. На попадающий в организм антиген, имеющий растворимую форму, идет образование антител. Наибольшую роль в этом случае играют антитела JgJ- и JgM-классов. При определенных условиях комплекс антиген — антитело может вызвать повреждение и развитие заболевания. В этих случаях повреждающее действие комплекса реализуется главным образом через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, активацию кининовой системы. Данный тип аллергических реакций является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, при некоторых случаях лекарственной и пищевой аллергии, в ряде аутоаллергических заболеваний (таких, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.). При значительной активации комплемента может развиваться системная анафилаксия в виде анафилактического шока. Некоторые из образующихся медиаторов (кинины, серотонин, гистамин) могут вызывать бронхоспазмы, которые являются главным симптомом бронхиальной астмы;

4) *аллергическая реакция замедленного типа*. Этим термином обозначают группу аллергических реакций, которые развиваются у сенсibilизированных людей через 24—48 ч после контакта с аллергеном. Типичным примером такой реакции является положительная кожная реакция на туберкулин сенсibilизированных к антигенам туберкулезных микобактерий. Вначале характерным признаком являлось время развития реакции. Затем было установлено, что в механизме их возникновения основная роль принадлежит действию сенсibilизированных лимфоцитов на аллерген. Синонимы этого типа:

- а) гиперчувствительность замедленного типа;

- б) клеточная гиперчувствительность (в связи с тем, что роль антител выполняют так называемые сенсibilизированные лимфоциты);
- в) клеточно-опосредованная аллергия;
- г) туберкулиновый тип;
- д) бактериальная гиперчувствительность.

В ответ на попадание в организм аллергена образуются так называемые сенсibilизированные лимфоциты. Они относятся к Т-популяции лимфоцитов, и в их клеточную мембрану встроены также структуры, которые играют роль антител, способных соединиться с соответствующим антигеном. При повторном попадании аллергена он соединяется с сенсibilизированными лимфоцитами. Это ведет к ряду морфологических биохимических и функциональных изменений в лимфоцитах. Они проявляются в виде усиления синтеза ДНК, РНК и белков, секреций различных медиаторов, которые называются лимфокинами. С помощью лимфокинов происходит мобилизация различных клеток. Под влиянием одних лимфокинов несенсibilизированные лимфоциты приобретают повышенную чувствительность к аллергену. Особый вид лимфокинов оказывает цитотоксическое и угнетающее активностью клеток действие. Сенсibilизированные лимфоциты оказывают и прямое действие на клетки-мишени (цитотоксическое действие). Накопление клеток, клеточная инфильтрация области, где происходит соединение лимфоцита с соответствующим аллергеном, развиваются на протяжении нескольких часов и достигают максимума через 1—3 суток. В этой области отмечают разрушение клеток-мишеней, их фагоцитоз, повышение проницаемости сосудов. Все это проявляется в виде воспалительной реакции продуктивного типа. Если не происходит инактивации аллергена или иммунного комплекса, то вокруг них начинают образовываться гранулемы, с помощью которых идет отграничение аллергена от окружающих тканей. В состав гранулем могут входить различные мезенхимальные клетки-макрофаги, эпителиоидные клетки, фибробласты, лимфоциты. Судьба гранулемы различна. Обычно в центре ее развивается некроз

с последующим образованием соединительной ткани и склерозированием.

Основными медиаторами четвертого типа аллергических реакций являются лимфокины, которые представляют собой макромолекулярные вещества полипептидной, белковой или гликопротеидной природы, образованные в процессе взаимодействия Т- и В-лимфоцитов с аллергенами. Лимфокины действуют на различные клетки (макрофаги, лимфоциты, фибробласты, эпителиальные клетки и др.) через соответствующие рецепторы на этих клетках. Наиболее изученными лимфокинами являются следующие:

- 1) фактор, угнетающий миграцию макрофагов. Способствует накоплению макрофагов в области аллергической реакции и может усиливать их активность и фагоцитоз. Участвует также в образовании гранул при инфекционно-аллергических заболеваниях и усиливает способность макрофагов разрушать определенные виды бактерий;
- 2) фактор, стимулирующий образование эндогенных пирогенов. Стимулирует образование макрофагами эндогенных пирогенов;
- 3) митогенные факторы. Представляют собой совокупность нескольких действующих факторов. Это лимфоцитарный митогенный фактор, интерлейкин-1 макрофагального происхождения и Т-ростковый фактор, или интерлейкин-2, выделяемый Т-хелперами;
- 4) хемотаксические факторы. Существует несколько видов этих факторов, каждый из которых вызывает хемотаксис соответствующих лейкоцитов-макрофагов, нейтрофильных, эозинофильных и базофильных гранулоцитов;
- 5) лимфотоксины. Вызывают повреждение или разрушение различных клеток-мишеней. В организме могут повреждать клетки, которые находятся в месте образования лимфотоксинов. В высоких концентрациях они вызывают повреждение самых различных клеток-мишеней, а в малых их активность зависит от вида клеток;

6) интерферон выделяется лимфоцитами под влиянием специфического аллергена (так называемый иммунный интерферон) и неспецифических митогенов. Обладает видоспецифичностью;

7) кожно-реактивный фактор. В эксперименте после внутрикожного введения животному через 4—6 ч развивается воспалительная реакция, которая достигает максимума через 16—24 ч. Гистологически в месте воспаления определяется инфильтрация незернистыми клетками с примесью значительного количества зернистых лейкоцитов. Выраженность воспаления зависит от источника кожно-реактивного фактора. Фактор видонеспецифичен. Снижение выделения кожно-реактивного фактора лимфоцитами крови свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета;

8) фактор переноса. Выделен из диализата лимфоцитов sensibilizированных морских свинок (в эксперименте) и человека. Этот фактор при введении интактным свинкам или человеку передает «иммунологическую память» о sensibilizующем антигене и sensibilizует организм к данному антигену. Кроме лимфокинов, в повреждающем действии участвуют лизосомальные ферменты, которые освобождаются во время фагоцитоза и разрушения клеток.

Рассмотрев типы аллергических реакций, нужно сделать следующее заключение. Включение того или иного типа аллергической реакции определяется многими факторами, но их можно свести к двум основным. Это свойства антигена и реактивность организма. Среди свойств антигена важную роль играют его химическая природа, физическое состояние и количество. Слабые антигены, которые находятся в окружающей среде в небольших количествах (пыльца растений, домашняя пыль, перхоть и шерсть животных), чаще дают атонический тип аллергических реакций. Нерастворимые аллергены (бактерии, споры грибов и др.) чаще приводят к аллергической реакции замедленного типа. Растворимые аллергены (антитоксические сыворотки, γ -глобулины, продукты лизиса бактерий и др.), особенно в боль-

ших количествах, обычно вызывают аллергическую реакцию иммунокомплексного типа.

Аллерген как причина аллергического заболевания действует на организм в определенных условиях, которые могут либо способствовать его действию, что приведет к развитию заболевания, либо затруднять его действие и тем самым не допускать развития заболевания. Поэтому, несмотря на наличие в окружающей среде большого количества потенциальных аллергенов, аллергические заболевания развиваются только в определенном проценте случаев. Условия могут быть внешними (количество аллергена, длительность и характер его действия) и внутренними. Внутренние условия — это реактивность организма.

Реактивность организма — это свойство организма как целого отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействие окружающей среды. Она зависит от наследственных особенностей строения и функционирования систем организма и тех свойств, которые организм приобретает в процессе своей жизни. Эта совокупность врожденных (наследственных) и приобретенных свойств и представляет те внутренние условия, от которых в значительной степени зависит возможность развития или неразвития заболевания. Этот факт имеет большое значение, так как возможно целенаправленно изменять реактивность организма в направлении, затрудняющем реализацию действия потенциальных аллергенов. Любой раздражитель оказывает двойное действие на организм: специфическое и неспецифическое. Первое связано с качеством раздражителя, его способностью вызывать развитие определенных изменений в организме. Специфическая сторона действия аллергена влияет на иммунную систему, которая имеет соответствующие рецепторы для него. Иммунная система отвечает на воздействие аллергена определенной реакцией в соответствии с той программой, которая имеется в ней. Действие программы определено наследственными и приобретенными свойствами. Установлено, что иммунный ответ на каждый антиген предопределен генетически. От особенностей функционирования структурных генов иммуноглобулинов зави-

сят класс и типы образующихся антител. Гены иммунного ответа определяют интенсивность иммунного ответа по количеству образующихся антител и выраженности аллергической реакции замедленного типа с участием сенсibilизированных лимфоцитов. Наследственные или приобретенные дефекты в работе некоторых звеньев иммунной системы могут способствовать развитию аллергических реакций. Например, при недостаточной активности определенной субпопуляции Т-супрессоров увеличивается образование JgE, что может привести к развитию атонического типа сенсibilизации. Дефицит секреторного JgA способствует проникновению через слизистые оболочки дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта аллергенов и развитию атонического, иммунокомплексного или других типов аллергических реакций. Неспецифическая сторона проявляется в действии аллергена (антигена) как стрессора. Поэтому в первое время после введения самых различных антигенов выявляются более или менее однотипные изменения активности некоторых звеньев нейроэндокринной системы в виде активации симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и других систем.

Иммунная система, так же как и любая другая система организма, действует и регулируется в интересах целого организма, несмотря на то что функционирует по своим внутренним закономерностям и программам. На функцию иммунной системы оказывает влияние нейроэндокринная система. Через эту систему осуществляется приспособление организма к постоянно меняющимся условиям внешней среды, действию различных ее факторов. Возможность влияния на иммунную систему обеспечивается наличием на составляющих ее клетках соответствующих рецепторов для медиаторов нервной системы и гормонов. Клинические наблюдения показывают, что состояние высших отделов центральной нервной системы может оказать влияние на течение и развитие аллергических заболеваний. Хорошо известны факты обострений течения аллергических заболеваний на фоне напряжения психоэмоциональной сферы под влиянием отрицательных

эмоций. Описаны случаи появления этих заболеваний после отрицательных эмоций и развития острых аллергических реакций на ряд пищевых и других аллергенов после повреждения мозга. Выраженное влияние высшие отделы центральной нервной системы оказывают на проявления бронхиальной астмы. Значительную роль в иммунных реакциях и аллергических процессах играет вегетативная нервная система. Активация симпатического и парасимпатического отделов по-разному отражается на образовании антител.

Анализ клинической картины аллергических заболеваний больше указывает на роль локальной, а не генерализованной дистонии обоих отделов вегетативной нервной системы. Наибольшая возбудимость парасимпатикуса в соответствующих тканях независимо от состояния симпатикуса обнаружена при бронхиальной астме, крапивнице, мигрени. Влияние нервной системы реализуется в тканях как непосредственно через холинергические и адренергические рецепторы, которые имеются на клетках, так и через изменение активности желез внутренней секреции, центры регуляции которых располагаются в гипоталамусе. Клинические и экспериментальные наблюдения показали, что изменения гормонального равновесия организма могут оказывать существенное влияние на возникновение и течение аллергических процессов. В свою очередь сами аллергические процессы нарушают функции желез внутренней секреции. Активация гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем при стрессовых состояниях тормозит в ряде случаев возникновение воспалительных и аллергических реакций. Например, в эксперименте на фоне удаления надпочечников у животных анафилактический шок и ряд других аллергических реакций протекают более тяжело. Аллергические процессы вызывают активацию гипофизарно-надпочечниковой системы. Эта активация неспецифична, вторична и является реакцией на повреждение. Одновременно аллергические процессы, протекающие в самих надпочечниках, в различной степени блокируют синтез кортизола, который нередко усиливает образование кортико-

стерона. Повторные обострения аллергических процессов приводят к истощению этой системы. Поэтому у больных с длительно протекающими аллергическими заболеваниями всегда выявляется определенная степень недостаточности коры надпочечников. Также имеются указания на большую роль половых гормонов в возникновении и течении аллергических процессов. Известно, например, что в ряде случаев развитие аллергических заболеваний имеет связь с изменениями в менструальном цикле или наступлением климакса. Дисфункция щитовидной железы является фактором, способствующим развитию аллергии, причем гиперфункция играет более выраженную роль. Отмечено, что на фоне гипертиреоза применяемые лекарственные средства нередко вызывают развитие лекарственной аллергии. Вместе с тем введение большого количества тиреоидных гормонов тормозит развитие аллергических реакций. Определенное влияние оказывает инсулин и имеющие с ним тесную связь состояния гипер- и гипогликемии. Считается, что гипергликемия угнетает реакции замедленного типа, развитие анафилактического шока, а гипогликемия усиливает их. О роли паращитовидных желез свидетельствуют развитие некоторых признаков гипопаратиреоза (кратковременных тетанических судорог конечностей) у больных бронхиальной астмой и благоприятное терапевтическое действие паратгормона при бронхиальной астме и крапивнице. Таким образом, аллергические заболевания играют важную роль в возникновении целого ряда патологических состояний организма. Проявления аллергии могут носить самый различный характер.

3. Аллергия лекарственная

Это собирательное обозначение различных заболеваний, этиологическим фактором которых являются лекарственные препараты, а патогенез — аллергический. Лекарственная аллергия является частным разделом клинической аллергологии, следовательно, иммунологические принципы классификации различных аллергических заболеваний применимы и к класси-

кации лекарственной аллергии. Практически любое (кроме поллинозов) аллергическое заболевание могут вызывать различные лекарственные препараты, в то же самое время каждая из нозологических форм аллергического заболевания может быть спровоцирована другими аллергенами.

Классификация лекарственной аллергии

Существует следующая классификация.

1. Аллергические осложнения и заболевания, связанные с циркулирующими гуморальными антителами (реакции немедленного типа):

- 1) системные:
 - а) анафилактический шок;
 - б) острая крапивница и отек Квинке;
 - в) сывороточная болезнь и сывороточноподобные реакции;
 - г) бронхиальная астма, аллергическая риносинусопатия (атоническая форма);
 - д) обострения основного заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница и отек Квинке, атонический дерматит — нейродермит);
 - е) агранулоцитоз, пурпура, приобретенная гемолитическая анемия;
- 2) местные: реакции типа феномена Артюса—Сахарова.

2. Аллергические осложнения, связанные с клеточными антителами (реакции замедленного типа):

- 1) местные: осложнения контактного типа (дерматит, дерматоконъюнктивит, кератит, фарингит, глоссит и др.);
- 2) системные:
 - а) генерализованные, распространенные дерматиты;
 - б) грибковоподобные реакции (эритемовезикулезные дерматиты);
 - в) осложнения гиперергического типа (васкулиты, эритродермии, буллезный, эксфолиативный и геморрагиче-

ский дерматиты, синдромы Лайелла, Стивенса—Джонсона и др.);

г) обострение основного заболевания (коллагенозы, некоторые формы экзем и нейродермитов и др.).

Осложнения первой группы отличаются тем, что в их механизме задействованы биохимически активные субстанции реакции антиген — антитело, а аллергические антитела (реагины) обнаруживаются в сыворотке крови больных. Положительные кожные или провокационные пробы при аллергических осложнениях с подобным механизмом возникают, как правило, в течение 15—20 мин. Вторую группу осложнений составляют реакции, в механизме которых ведущее значение имеют процессы раздражения аллергическими компонентами эпидермальных и соединительно-тканых структур и формирование различных видов воспалений (в том числе и после кожных и провокационных проб) через 12—24 ч и более. Классические биохимические субстанции в этих реакциях, как правило, не принимают участия.

Реакции немедленного типа

Анафилактический шок

Является самым грозным аллергическим осложнением. Анафилактический шок могут вызвать практически все применяемые в настоящее время лекарственные препараты, сыворотки и вакцины, пыльцевые аллергены в период неправильных провокационных проб, пищевые продукты, особенно рыба, молоко, яйца и другие, алкогольные напитки, купание в холодной воде при холодовой аллергии, ужаление ос, пчел, шмелей, шершней. Анафилактический шок относится к аллергическим осложнениям, протекающим с циркулирующими гуморальными антителами, основной характеристикой которых является их влияние на механизм биологически активных субстанций реакции антиген — антитело в тканях и жидких тканевых средах, а в качестве промежуточного звена процессы возбуждения центральной нервной системы. В патогенезе анафилактического шока (и других видов

аллергии гуморального, немедленного типа) различают три стадии: иммунологическую, патохимическую (биохимическую) и патофизиологическую. Начальным этапом иммунологической стадии является сенсibilизация, т. е. процесс возникновения повышенной чувствительности. Сенсibilизация возникает приблизительно в течение 7—8 дней (в эксперименте), а у человека этот период может длиться многие месяцы и годы. Фаза сенсibilизации характеризуется иммунологической перестройкой организма, выработкой гомоцитотропных антител (или реагинов). Взаимодействие аллергена с антителами происходит в органах и клетках, где фиксированы антитела, т. е. в шоковых органах. К этим органам относятся кожа, гладкие мышцы внутренних органов, клетки крови, нервная ткань, соединительная ткань. Особенно важна реакция в тучных клетках соединительной ткани, которые расположены вблизи от мелких кровеносных сосудов под слизистыми оболочками, а также на базофильных лейкоцитах. Во время патохимической стадии комплекс аллерген — антитело ведет к подавлению активности ингибиторов тканевых и сывороточных ферментов, что вызывает интоксикацию и освобождение одних биологически активных веществ (гистамина, серотонина, гепарина, ацетилхолина и др.) и образование других биологически активных веществ (брадикинина, медленно действующей субстанции анафилаксии, ответственной за бронхоспазм, и др.). Патофизиологическая стадия дает комплекс патофизиологических расстройств, лежащих в основе клинической картины. Характерными являются бронхоспазм, спазмы гладких мышц кишечника, мочевого пузыря, матки, нарушение сосудистой проницаемости. В эту фазу происходит и аллергическое воспаление, которое развивается на коже, слизистых оболочках и во внутренних органах. Патоморфологическую основу анафилактического шока составляют полнокровие и отечность мягких мозговых оболочек и мозга, легких, кровоизлияния в плевру, эндокард, почки, надпочечники, слизистую оболочку желудка

и кишечника, эмфизема легких. Лекарственный анафилактический шок, как правило, развивается у больных, которые принимали данный медикамент повторно, причем нередко с аллергическими осложнениями, у лиц с лекарственной сенсibilизацией, развившейся в результате профессионального контакта (медсестер, врачей, фармацевтов и др.), у больных, имеющих аллергические заболевания (поллинозы, бронхиальную астму, крапивницу, нейродермит — атонический дерматит и др.).

Скорость возникновения осложнения — от нескольких секунд или минут до 2-х ч. Симптомы шока многообразны, степень выраженности их варьирует у разных больных. По степени тяжести делится на четыре стадии: легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую (смертельную). Большинство больных жалуются на внезапную слабость, одышку, сухой кашель, головокружение, снижение зрения, потерю слуха, резчайший зуд кожи или чувство жара во всем теле, озноб, боли в животе, сердце, тошноту, рвоту, позывы на стул и мочеиспускание. Может наступить потеря сознания. Объективно определяются тахикардия, нитевидный пульс, низкое или совсем неопределяемое артериальное давление, холодный пот, цианоз или резкое покраснение кожи, глухие тоны сердца, расширение зрачков, судороги, пена изо рта, иногда резкий отек языка, отек лица (отек Квинке), гортани, непроизвольная дефекация, задержка мочеиспускания, распространенная сыпь. Длительность симптомов анафилактического шока зависит от степени сенсibilизации, правильности и своевременности лечения от сопутствующих заболеваний и т. д. В одних случаях смерть больных наступает в течение 5—30 мин от асфиксии, в других — через 24—48 ч или несколько дней от тяжелых изменений в почках (за счет гломерулонефрита), печени (гепатита, некроза печени), желудочно-кишечном тракте (профузных желудочно-кишечных кровотечений), сердце (миокардита) и других органах. После перенесенного анафилактического

шока наблюдаются лихорадка, заторможенность, боли в мышцах, животе, пояснице, рвота, понос, кожный зуд, крапивница или отек Квинке, приступы бронхиальной астмы и т. д. В число осложнений анафилактического шока, кроме указанных выше, входят инфаркт, пневмония, гемипарезы и гемипараличи, обострение хронического колита с длительным кишечным кровотечением. Летальность при анафилактическом шоке колеблется от 10 до 30%. Все больные, которые перенесли анафилактический шок, нуждаются в диспансерном наблюдении аллерголога. Важнейшими профилактическими мерами являются целенаправленный сбор аллергологического анамнеза, а также устранение необоснованных назначений лекарств, особенно больным, страдающим той или иной формой аллергического заболевания. Лекарственное средство, на которое была аллергическая реакция любого вида, должно быть полностью исключено из контакта с больным в любой фармакологической форме.

Острая крапивница и отек Квинке (ангионевротический отек, гигантская крапивница)

Это классическое аллергическое заболевание кожи, которое связано с нарушением проницаемости сосудистой стенки и развитием отека, часто сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы и других систем организма. Этиологическими факторами, способными вызвать отек Квинке, являются многие лекарственные препараты, пищевые продукты, бытовые, бактериальные и грибковые аллергены и т. д. По патогенезу отек Квинке относится к аллергическому заболеванию, протекающему с гуморальными, циркулирующими антителами. Основным медиатором аллергической реакции является гистамин. Медиаторы вызывают расширение капилляров и повышение проницаемости кровеносных сосудов, что приводит к гиперемии, образованию волдырей и отека. В клинике острой крапивницы преобладают жалобы на мучительный локальный или распространенный кожный зуд, озноб, тошноту, боль в животе, рвоту.

При отеке Квинке кожного зуда нет, отмечаются ощущение напряжения в коже, увеличение размеров губ, век, ушей, языка, мошонки и прочее, при отеке гортани — затрудненное глотание, осиплость голоса. Отек Квинке рассматривается как одна из форм крапивницы. В отличие от крапивницы при отеке Квинке захватываются более глубокие отделы кожи и подкожной клетчатки. Часто эти заболевания сочетаются. Острая крапивница может протекать с осложнениями, такими как миокардит, гломерулонефрит, а также отек гортани, который может привести к тяжелой асфиксии, требующей срочной трахеотомии.

Сывороточная болезнь и сывороточноподобные реакции

Это классические системные аллергические заболевания, которые возникают после введения чужеродных лечебных сывороток и многих лечебных препаратов. Заболевания относятся к аллергическим реакциям, которые протекают с гуморальными, циркулирующими антителами. В клинической картине выделяют инкубационный период от 7 до 12 дней, который в зависимости от степени сенсибилизации может уменьшаться до нескольких часов или увеличиваться до 8 недель и более. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Больные жалуются на кожный зуд, озноб, головную боль, потливость, боли в животе, иногда тошноту, рвоту, боли в суставах. При обследовании определяются высыпания на коже, отек Квинке, повышение температуры от субфебрильных цифр до 40 °С, увеличение лимфатических узлов, припухлость суставов, тахикардия, гипотония. Может быть отек гортани с угрозой асфиксии. Длительность течения болезни — от нескольких дней до 2—3-х недель, иногда наблюдается анафилактическая форма сывороточной болезни, которая по своему течению напоминает анафилактический шок. Сывороточная болезнь может давать осложнения: миокардит, гломерулонефрит, гепатит, полиневриты, энцефалит. Прогноз в значительном количестве случаев благоприятный, если не воз-

никли поздние тяжелые осложнения со стороны внутренних органов, указанные выше.

Аллергические реакции типа феномена Артюса—Сахарова

Другое название этих реакций — «ягодичные реакции», так как они возникают на месте введения лекарственного препарата. Причинами возникновения этих реакций являются чужеродные сыворотки, антибиотики, витамины (например, В₁), алоэ, инсулин и многие другие препараты. Патогенетический механизм заключается в том, что происходит местное взаимодействие антигена (или гаптена) с антителами в стенке мелких сосудов, антитело подходит к стенке сосуда, но не внедряется в ткани. Комплекс антиген — антитело формируется в субэндотелиальном слое стенки кровеносного сосуда, в которой он раздражает ткани, вызывая некротические изменения. В данных реакциях гистамин участия не принимает. В мягких тканях образуется гранулема, сложная по морфологическому строению. На повышенную чувствительность указывают следующие факторы: первичное развитие некроза по типу феномена Артюса, быстрое образование вокруг очага капсулы, выраженные сосудистые и клеточно-пролиферативные реакции вокруг некроза с формированием гранулематозных структур и гигантских форм макрофагов. Характерным признаком морфологической гранулемы является развитие туберкулоидных структур, имеющих большое сходство с картиной туберкулезного процесса. Срок возникновения реакции — от 2—3 дней до 1 месяца и более. Больные жалуются на резкую болезненность в месте инъекций, местный кожный зуд. Объективно отмечаются гиперемия, уплотнения, болезненные при дотрагивании. Если своевременно не прекратить инъекции, то инфильтраты увеличиваются в размерах, становятся резко болезненными, может образоваться местный некроз. Гранулема в мягких тканях имеет склонность к асептическому абсцедированию и образованию свищей. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма — это аллергическое заболевание, в клиническом течении которого центральное место занимают приступы удушья экспираторного типа (затруднен выдох), вызванные бронхоспазмом, гиперсекрецией и отеком слизистой оболочки бронхов. Причин, из-за которых может развиваться бронхиальная астма, достаточно много. Ими могут быть аллергены инфекционного и неинфекционного происхождения. Из инфекционных аллергенов на первом месте стоят золотистый стафилококк, белый стафилококк, клебсиелла, кишечная палочка и другие, т. е. условно-патогенные и сапрофитные микроорганизмы. К неинфекционным относятся бытовые аллергены (домашняя пыль и перья, клещи), книжная и библиотечная пыль, пыльца деревьев, трав, сорняков, шерсть и перхоть животных, корм для аквариумных рыбок. Пищевые аллергены — рыба, хлебные злаки, молоко, яйца, мед и другие — имеют значение в качестве причины возникновения бронхиальной астмы преимущественно у детей, а у взрослых — при поллинозах. Аллергенами могут быть патогенные и непатогенные грибы, лекарственные вещества. Бронхиальную астму делят на атоническую (неинфекционно-аллергическую) и инфекционно-аллергическую. Соответственно этим двум формам рассматривается и патогенез заболевания, при этом учитываются патогенез приступа и патогенез болезни. Результатом аллергической реакции, происходящей в тканях бронхиального дерева, всегда является приступ бронхиальной астмы. При атонической форме приступ является результатом аллергической реакции с циркулирующими, гуморальными антителами (реагинами, которые относятся преимущественно к JgE), фиксированными на сенсibilизированных тучных клетках, большое количество которых находится в соединительной ткани бронхолегочного аппарата.

При бронхиальной астме выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. В формировании приступа принимает участие медленно действующее

вещество анафилаксин, гистамин, ацетилхолина и других биологически активные вещества, освобождающиеся при образовании комплекса антиген — антитело. В патофизиологической стадии атонической формы бронхиальной астмы развивается спазм гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол, увеличивается проницаемость сосудов, происходят повышение слизиобразования в слизистых железах, возбуждение нервных клеток.

Аллергические механизмы являются основным звеном патогенеза бронхиальной астмы, однако на каком-то этапе заболевания включаются механизмы второго порядка, в частности неврогенные и эндокринные. Существует и генетическая предрасположенность к атоническим заболеваниям (около 50%). Одним из конституциональных генетических признаков является снижение β -адренергической рецепторной чувствительности, что вызывает увеличение чувствительности гладкой мускулатуры бронхиол к действию гистамина, ацетилхолина и тем самым ведет к бронхоспазму. При инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы патогенез связан с аллергией клеточного (замедленного) типа. В механизме данного вида аллергии ведущую роль играют процессы раздражения аллергенами кожных и соединительно-тканых структур и формирование различных видов воспалений. Начальным этапом аллергической реакции клеточного типа является непосредственный специфический контакт сенсибилизированных лимфоцитов с аллергическими агентами на поверхности сенсибилизированных клеток. В гистологической картине наблюдаются черты пролиферации гистиомоноцитарных элементов, создающих структуры туберкулоидного типа, массивная околососудистая инфильтрация мононуклеарными клетками типа средних и малых лимфоцитов. При развитии аллергической реакции клеточного типа, помимо фактора торможения миграции макрофагов, выделяются другие гуморальные факторы (проницаемость лимфатических узлов, лимфотоксин, хемотаксис, кожно-реактивный фактор и др.). Объектами воз-

действия гуморальных факторов, которые являются биохимическими медиаторами аллергической реакции клеточного типа, могут быть, кроме макрофагов и фибробластов, эпителиальные клетки, эндотелий стенок сосудов, неклеточные элементы (миелин) и др. Аллергическая реакция клеточного типа развивается как ответная реакция на антигены микроорганизмов, но может также возникать по отношению к очищенным белкам и простым химическим веществам в комплексе с аутологичным белком.

В клинической картине бронхиальной астмы ведущую роль играют периодически повторяемые приступы удушья. Они обычно начинаются ночью или рано утром. У ряда больных отмечаются некоторые предвестники: вялость, зуд в носу, заложенность носа или чихание, чувство стеснения в груди. Начинается приступ с мучительного кашля, как правило, сухого (без выделения мокроты), затем появляется типичная одышка экспираторного типа (затруднен выдох). С самого начала приступа дыхание изменяется, становится шумным и свистящим, слышным на расстоянии. Больной старается сохранять состояние покоя, часто принимает сидячее положение в постели или даже на коленях, рефлекторно стараясь увеличить объем легких. Число дыхательных движений урежается до 10 и менее в минуту. На высоте приступа вследствие большого напряжения больной весь покрывается потом. Пауза между вдохом и выдохом исчезает. Грудная клетка находится в положении глубокого вдоха, дыхание становится возможным в основном за счет участия межреберных мышц. Отмечается напряжение мышц брюшного пресса. Во время приступа кожа лица бледнеет, часто отмечается цианоз. При выслушивании над всей поверхностью легких определяются сухие свистящие хрипы. Заканчивается приступ чаще всего кашлем с отделением светлой, вязкой или густой и гнойной мокроты.

Приступы удушья могут быть легкими, средней тяжести и тяжелыми в зависимости от их длительности, возможностей купирования (прекращения) с помощью лекарственных средств,

формы бронхиальной астмы, длительности ее течения и наличия сопутствующих заболеваний бронхолегочного аппарата. Бывают случаи, когда приступ бронхиальной астмы не удается купировать в течение 24 ч обычными противоастматическими препаратами. Тогда развивается так называемое астматическое состояние, или астматический статус. В патогенезе астматического состояния при атонической форме бронхиальной астмы основную роль играют отек слизистой оболочки и спазм гладких мышц мелких бронхов. При инфекционной форме наблюдается механическая обструкция просвета бронхов густой вязкой слизью.

Клиническим проявлением при астматическом состоянии является тяжелая экспираторная одышка с очень редким поверхностным дыханием. Кожа становится влажной, цианотичной, с сероватым оттенком. Положение больного вынужденное — сидячее. Дыхательные шумы (хрипы со свистом) ослабевают вплоть до их полного исчезновения («немое легкое»), создавая обманчивое впечатление благополучия. При тяжелом течении астматического статуса развивается гипоксическая кома, которая бывает двух видов: быстро и медленно наступающей. Для быстро протекающей комы характерны ранняя потеря сознания, исчезновение рефлексов, цианоз, частое поверхностное дыхание. Перестают выслушиваться хрипы над легкими, тоны сердца становятся громкими, пульс частый, артериальное давление падает. При медленно протекающей коме все признаки растянуты во времени. Астматическое состояние может осложниться пневмотораксом, ателектазом легочной ткани вследствие закупорки бронхов вязкой мокротой. Прогноз при атонической форме благоприятный. При инфекционной форме он значительно хуже, в этом случае заболевание довольно часто приводит к инвалидности. Причинами летальных исходов являются злоупотребление некоторыми лекарственными препаратами, лекарственная аллергия (анафилактический шок), синдром отмены

у больных, которые длительно получали глюкокортикоидные гормоны, сильные седативные средства.

Данные иммунологических исследований при бронхиальной астме. Аллергические кожно-сенсibilизирующие антитела (или реагины) — это различные виды иммуноглобулинов, обладающих свойствами специфически реагировать с аллергенными субстанциями. Они являются важнейшими видами антител, которые участвуют в механизмах аллергических реакций у человека. Отличиями аллергических антител от «нормальных» глобулинов являются их иммунологическая специфичность и биологические свойства различные аллергические реакции. Аллергические антитела разделяются на повреждающие (агрессивные) антитела-свидетели и блокирующие, которые обуславливают переход состояния аллергии в иммунитет. Наиболее достоверным методом обнаружения реагинов в сыворотке крови больных аллергическими заболеваниями гуморального типа является метод Прауснитца—Кюстнера. При атонической форме астмы получены положительные результаты с бытовыми, пылевыми, пищевыми, грибковыми и рядом других аллергенов, а также в ряде случаев при инфекционной форме с бактериальными моновакцинами. Реагины гетерогенны в иммунологическом отношении, часть их связана с JgA и JgJ, но основная масса связана с типом JgE. При бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях в сыворотке крови содержание JgE увеличивается в 4—5 раз. JgE также в очень небольшой концентрации обнаруживаются в слизи носа, бронхов, слюзне и моче. Осложнениями бронхиальной астмы являются эмфизема легких, пневмосклероз, хроническое легочное сердце, легочно-сердечная недостаточность.

Поллинозы (сенная лихорадка)

Это классическое заболевание, которое вызывается пылью ветроопыляемых растений. Имеет ярко выраженную сезонность, т. е. обостряется в период цветения растений. Поллинозы вызываются пылью деревьев и кустарников (таких, как береза,

акация, ольха, орешник, клен, ясень, тополь и др.), луговых, злаковых трав (таких, как тимофеевка, овсяница, мятлик и др.), культурных злаков (таких, как рожь, кукуруза, подсолнечник) и сорняков (таких, как полынь, лебеда, одуванчик и др.). Патогенетически сенная лихорадка является типичным аллергическим заболеванием, протекающим с циркулирующими, гуморальными антителами. Реагины к пыльцевым аллергенам определяются в сыворотке крови, слизистой оболочке носа, мокроте, конъюнктиве.

Клиническими вариантами поллинозов являются ринит, конъюнктивит и астматический бронхит или бронхиальная астма. Возможны и другие варианты, например с нейродермитом, крапивницей. Больные в период обострения жалуются на мучительные и частые приступы чихания с обильным водянистым отделяемым из носовой полости, заложенность и зуд носа, зуд век, слезотечение, резь в глазах, зуд слизистых оболочек носоглотки, гортани, распространенный кожный зуд. Для пыльцевой бронхиальной астмы характерны приступы одышки экспираторного типа, которые сочетаются с симптомами ринита и конъюнктивита. Развиваются симптомы так называемой пыльцевой интоксикации: головная боль, слабость, потливость, озноб, субфебрильная температура. Глаза у больных припухшие, воспаленные, слезящиеся, нос опухший, голос гнусавый. Дыхание через нос затруднено. Течение заболевания может быть сравнительно легким при изолированном рините или конъюнктивите, средней тяжести — при сочетании этих заболеваний и более выраженной картине пыльцевой интоксикации, тяжелым — при присоединении бронхиальной астмы, которая может провоцироваться даже астматическим состоянием.

У больных, страдающим поллинозом, могут возникать продолжительные обострения и вне периода цветения растений после приема пищевых продуктов, которые имеют общие антигенные свойства с пыльцой деревьев (орехов, березового, вишневого, яблочного соков и других продуктов). Также нетя-

желые обострения сенной лихорадки у больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта вызывает употребление в пищу злаков в виде хлеба, различных круп, спиртных напитков. Также для больных, страдающих сенной лихорадкой, считается очень опасным употребление в зимний период отваров различных трав для лечения простудных заболеваний. Фитотерапия у таких больных может способствовать тяжелому обострению поллиноза и вызывать приступы бронхиальной астмы.

Лабораторное исследование крови выявляет эозинофилию, лимфоцитоз. В сыворотке крови повышено содержание гистамина, серотонина, α_2 - и γ -глобулинов. В мокроте больных пыльцевой бронхиальной астмой обнаруживается скопление эозинофилов. У больных пыльцевым астматическим бронхитом и бронхиальной астмой отмечена гиперчувствительность бронхов к ацетилхолину, гистамину. При полинозе возможны осложнения в виде бактериального конъюнктивита, гайморита, фронтита, этмоидита, астматического бронхита и бронхиальной астмы. Больные сенной лихорадкой являются потенциальными астматиками, но в целом имеется достаточное число случаев длительного и довольно благоприятного течения заболевания, когда трудоспособность нарушается только в период цветения растений, а в остальные времена года сохраняется хорошее самочувствие. Больные поллинозом нуждаются в многолетнем наблюдении аллерголога.

Осложнения гиперергического типа

Тяжелейшей формой лекарственной аллергии является синдром Лайелла. Причины этого синдрома различны: прием антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, а также вирусные и бактериальные заболевания. Синдром Лайелла называют острым аллергическим эпидермальным лизисом. Он возникает внезапно и остро. Характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках розовых, красных или буроватых пятен различной величины, на фоне которых формируются вялые пузыри и отслойка

поверхностных слоев эпидермиса. Вследствие этого образуются сплошные эрозивные поверхности, которые напоминают ожог II степени. Общее состояние прогрессивно ухудшается, температура тела повышается до 39—40 °С, развивается резкая слабость, появляются нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, печени. Может развиваться коматозное состояние. Прогноз заболевания неблагоприятный, приблизительно 30% больных довольно быстро погибают.

Синдром Стивенса—Джонсона

Это злокачественная форма эксудативной эритемы. Процесс сопровождается высокой температурой, появлением сыпи на коже и слизистых оболочках полости рта, носа, половых органов, в области ануса. Сыпь нередко имеет буллезный характер (в виде пузырей). Характерны также поражения глаз в виде конъюнктивита, кератита. Осложнения при реакциях гиперергического типа: пиодермия, миокардиты, гепатит, неврит, гломерулонефрит. При синдроме Лайелла — сепсис. На основе клинических наблюдений выделены четкие факторы риска лекарственных аллергических осложнений.

Эти факторы разделяются на две группы. К первой группе относятся факторы, зависящие от больного:

- 1) отягощенная аллергическими заболеваниями наследственность (так называемая аллергическая конституция);
- 2) сопутствующие классические аллергические заболевания в прошлом или в момент наблюдения;
- 3) длительное и бесконтрольное самолечение больных разнообразными лекарственными препаратами;
- 4) профессиональные вредности у работников заводов по изготовлению лекарств, химической промышленности и др.;
- 5) длительные грибковые заболевания (трихофития, руброфития, отрубевидный лишай) создает опасность возникновения аллергии к пенициллину.

Ко второй группе относятся факторы, зависящие от врача:

- 1) необоснованное назначение антибиотиков и химиопрепаратов с профилактической и лечебной целями (особенно при вирусных заболеваниях);
- 2) неправильное проведение лечения (выбора дозы, способа введения). Опасно длительное применение антибиотиков в виде аэрозолей, капель, мазей у пациентов с аллергической конституцией, неоправданное внутривенное введение антибиотиков при отсутствии жизненных показаний (таких как: сепсис, перитонит, эндокардит и т. д.);
- 3) повторное и многократное лечение лекарственным препаратом или химическими соединениями, имеющими общие с ним антигенные свойства;
- 4) полипрагмазия. Установлено, что ряд лекарственных препаратов повышает аллергическую активность других медикаментов (например, сульфаниламиды — применяемых внутрь антибиотиков);
- 5) недооценка врачом поражения органов выделения и соответственно уровня выведения лекарственных средств при проведении лекарственной терапии;
- 6) плохо собранный аллергический анамнез перед назначением лекарственных препаратов;
- 7) одновременное применение антигистаминных препаратов, которое не тормозит возникновение лекарственных аллергических осложнений, а только маскирует начальные симптомы, которые могли бы быть предупрежденными своевременной отменой лекарства.

ЛЕКЦИЯ № 6. Пути укрепления иммунитета. Профилактическая иммунизация

В жизни человека имеется несколько критических этапов в развитии способности иммунной системы осуществлять защиту организма от чужеродных клеток и веществ. Эти этапы связаны с возрастными изменениями, во время которых иммунная система ведет себя непредсказуемо, когда внедрение антигена в организм вызывает неправильную парадоксальную реакцию. Это выражается в том, что иммунный ответ может оказаться либо недостаточным для отражения агрессии чужеродного агента, либо чрезмерным, приводящим к аллергическим реакциям разного вида.

Первым периодом повышенного риска является первый месяц после рождения. Ребенок рождается практически «стерильным». Микрофлора матери для него не представляет опасности благодаря пассивному иммунитету, который состоит из защитных антител матери, полученных ребенком через плаценту во время внутриутробного развития и с молоком при грудном вскармливании. Микробы, которые имеются в роддоме, представляют потенциальную опасность для новорожденного, так как возможностей противостоять им у него мало. Собственные антитела его организм (иммунная система) еще не вырабатывает, фагоциты недостаточно активны и т. д. Поэтому все предметы, которые соприкасаются с новорожденным ребенком, должны быть практически стерильными. Если ребенок родился здоровым, то он не должен длительно задерживаться в родильном доме или отделении. Дома новорожденного буквально атакует микрофлора членов семьи и бытовых предметов. На адаптацию к ней ребенку требуется не меньше месяца. Однако уже к концу первой недели жизни в его крови резко увеличивается количество лимфоцитов.

Второй период ослабления защитных сил приходится на 3—6-й месяцы жизни ребенка. Это связано с тем, что к этому периоду запас материнских антител, полученных через плаценту, заканчивается. Из-за этого повышается восприимчивость организма к вирусам гриппа, простуды и возбудителя детских инфекций, которые в этом возрасте протекают нетипично и не дают стойкого иммунитета. Ребенку в этот период нежелательно контактировать с детьми, которые посещают детский сад и школу. Очень важно длительное естественное кормление, так как через грудное молоко отчасти восполняется недостаток антител, способных защитить его от инфекций и уберечь от развития пищевой аллергии, которая чаще всего появляется в эти месяцы.

Третий период приходится на 2-й год жизни, когда расширяется круг контактов ребенка с окружающей средой, а местный иммунитет слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем еще не функционирует в полную силу, из-за чего существует риск повторных вирусных и бактериальных инфекций. Избегать их помогают закаливание, прогулки на свежем воздухе, правильное питание. В этом возрасте необходимо избегать посещения с ребенком людных мест.

Четвертым периодом являются 4—6-й годы жизни малыша. Это так называемый дошкольный период, когда ребенок посещает детский сад, в котором происходят постоянные контакты с детьми. В этом возрасте часто развивается хронический тонзиллит, увеличиваются аденоиды, бывают частые респираторные инфекции, появляется склонность к аллергическим реакциям.

Пятым периодом является подростковый возраст, начинающийся в 12—13 лет у девочек и в 14—15 лет у мальчиков. Это время очень бурного роста и развития организма, за которым не успевают органы иммунной системы. «Всплеск» половых гормонов снижает активность Т-лимфоцитов и ведет к повышенной выработке антител В-лимфоцитами. Это приводит к активизации воспалительных, хронических и аутоиммунных заболеваний. В то же время в этот период происходит облегчение течения аллергических заболеваний, вплоть до их полного исчезновения. Необходи-

дима санация всех очагов хронической инфекции (кариозных зубов, аденоидов, больных миндалин и т. д.). Также важным является правильное, сбалансированное по всем параметрам питание. Во все периоды роста и развития ребенка количество лекарственных средств, применяемых для лечения различных заболеваний, должно быть минимальным. Одним из методов, укрепляющих иммунную систему и предупреждающих некоторые заболевания, является вакцинация.

Вакцинация — самый эффективный метод защиты против инфекционных заболеваний, известный в настоящее время. Основным принципом вакцинации является то, что пациенту вводится ослабленный или убитый болезнетворный агент для стимуляции выработки антител, необходимых для борьбы с возбудителем заболевания. Прививки с успехом применяются для борьбы с вирусами краснухи, кори, эпидемического паротита, гепатита В, полиомиелита, ротавирусной инфекции, гриппа или бактериями (возбудителями туберкулеза, дифтерии, коклюша, столбняка). Суть вакцинации состоит в создании или усилении искусственного иммунитета. Существует понятие «коллективного» иммунитета. Чем больше людей имеют иммунитет к болезни, тем меньше вероятность у неиммунизированных заболеть и меньше риск возникновения эпидемии (т. е. при помощи вакцинации создается так называемая иммунная прослойка населения). Вакцинация бывает как однократной (от кори, паротита), так и многократной (от полиомиелита, АКДС). Кратность показывает то, сколько раз необходимо ввести в организм вакцину для образования иммунитета.

Ревакцинация — это мероприятие, направленное на поддержание иммунитета, который создан предыдущими вакцинациями. Обычно проводится через несколько лет после вакцинации. При возникновении очаговой вспышки какого-либо инфекционного заболевания для предотвращения эпидемии проводится массовая вакцинация. Она представляет собой одномоментную начальную вакцинацию, используемую для быстрого прерывания цепи передачи инфекции. Примером такой

вакцинации может служить массовый охват прививками перед надвигающейся эпидемией гриппа. Но у вакцинации есть и недостатки. Она проводится только против определенных штаммов, возможна неэффективность вследствие мутации вирусов.

Вакцины бывают различных видов:

- 1) живые вакцины, содержащие ослабленный живой микроорганизм;
- 2) инактивированные («убитые») вакцины;
- 3) химические вакцины. Они содержат компоненты клеточной стенки или других частей возбудителя;
- 4) анатоксины (содержат неактивный токсин, продуцированный бактериями);
- 5) комбинированные вакцины (содержащие несколько компонентов).

В иммунокоррекцию входит и применение препаратов для восстановления нарушенного иммунитета. Это либо монотерапия, либо применение иммуномодуляторов по определенной схеме. Для этого используют препараты, которые замещают утраченную функцию иммунитета (иммуноглобулины, интерфероны), и препараты, стимулирующие сниженную функцию иммунитета (индукторы интерферонов, растительные препараты, неспецифические иммуностимуляторы). Универсальных средств повышения иммунитета не существует. Иммунная система организма человека очень сложна, поэтому к вопросам укрепления и коррекции иммунитета нужно подходить разумно, комплексно и индивидуально, делая упор прежде всего на пропаганду здорового образа жизни. Это и полноценное, сбалансированное питание, и закаливание организма, и отсутствие стрессов, и рациональный режим дня (работа, отдых, сон), и активный образ жизни. Все это поможет укрепить иммунитет и, следовательно, здоровье организма.

Содержание

| | |
|---|----|
| ЛЕКЦИЯ № 1. Введение в иммунологию. Защитные силы организма и болезни | 3 |
| ЛЕКЦИЯ № 2. Органы иммунной системы. | 11 |
| 1. Тимус | 14 |
| 2. Лимфоузлы | 15 |
| 3. Селезенка | 15 |
| 4. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками | 16 |
| 5. Выделительная система | 16 |
| 6. Клетки иммунной системы | 17 |
| 7. Вещества с защитными комплексами | 21 |
| ЛЕКЦИЯ № 3. Иммуитет — щит здоровья. Механизмы иммунитета | 24 |
| ЛЕКЦИЯ № 4. Иммунный статус. Иммунодефицитные состояния. | 41 |
| 1. Иммунный статус | 44 |
| 2. Врожденные иммунодефициты | 48 |
| 3. Болезни клеточного иммунитета | 54 |
| 4. Частичные комбинированные иммунодефицитные состояния | 57 |
| 5. Приобретенные иммунодефициты | 60 |

| | |
|---|------------|
| ЛЕКЦИЯ № 5. Патологические иммунные реакции организма. Аллергические заболевания | 114 |
| 1. Общая этиология аллергических заболеваний | 119 |
| 2. Патогенез аллергических процессов | 125 |
| 3. Аллергия лекарственная | 137 |
| | |
| ЛЕКЦИЯ № 6. Пути укрепления иммунитета. Профилактическая иммунизация | 154 |