

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра патологической физиологии**

**Т. С. УГОЛЬНИК, И. В. МАНАЕНКОВА**

# **РЕАКТИВНОСТЬ. ИММУНОПАТОЛОГИЯ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 3 курса всех факультетов  
медицинских вузов**

**Гомель  
ГомГМУ  
2017**

УДК 616-092-097(072)

ББК 52.5я73

У 26

**Рецензенты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой патологической физиологии  
Белорусского государственного медицинского университета

***Ф. И. Висмонт;***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д. А. Маслакова  
Гродненского государственного медицинского университета

***Н. Е. Максимович***

**Угольник, Т. С.**

У 26 Реактивность. Иммунопатология: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех факультетов медицинских вузов / Т. С. Угольник, И. В. Манаенкова. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 64 с.

ISBN 978-985-506-950-9

В учебно-методическом пособии в соответствии с типовой учебной программой по специальностям «Лечебное дело» и «Медико-диагностическое дело» содержатся сведения о показателях и основных видах реактивности организма, а также об этиологии, патогенезе, классификации, диагностике и принципах терапии типовых иммунопатологических процессов.

Предназначено для студентов 3 курса всех факультетов медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 29 декабря 2016 г., протокол № 6.

**УДК 616-092-097(072)**

**ББК 52.5я73**

**ISBN 978-985-506-950-9**

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений .....	4
<b>Реактивность и резистентность.....</b>	<b>5</b>
Показатели реактивности.....	5
Виды реактивности.....	6
Виды резистентности .....	12
Учение о конституции.....	13
Причины и механизмы старения организма .....	15
Ситуационные задачи.....	20
Тестовые задания .....	21
<b>Иммунопатология .....</b>	<b>24</b>
Аллергия .....	24
Классификация аллергий .....	25
Аллергические реакции I типа .....	27
Аллергические реакции II типа .....	30
Аллергические реакции III типа.....	32
Аллергические реакции IV типа.....	34
Принципы диагностики аллергий .....	36
Принципы лечения и профилактики аллергий .....	36
Аутоиммунные заболевания.....	37
Классификация аутоиммунных заболеваний.....	37
Патогенез аутоиммунных заболеваний .....	38
Принципы диагностики аутоиммунных заболеваний .....	39
Реакция «трансплантат против хозяина» .....	39
Иммунодефициты .....	40
Первичные иммунодефициты .....	41
Вторичные иммунодефициты.....	50
ВИЧ-инфекция .....	51
Принципы диагностики и лечения иммунодефицитов.....	56
Ситуационные задачи.....	57
Тестовые задания .....	58
Литература .....	61

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	— антиген
АД	— артериальное давление
АПК	— антигенпрезентирующая клетка
АТ	— антитело
АШ	— анафилактический шок
ВНД	— высшая нервная деятельность
ЖЕЛ	— жизненная емкость легких
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИД	— иммунодефицит
ИК	— иммунный комплекс
ПИД	— первичный иммунодефицит
РА	— ревматоидный артрит
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СКВ	— системная красная волчанка
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
BCR	— B cellular receptors (рецепторы В-клеток)
CD	— cluster of differentiation (кластер дифференцировки)
HLA	— human leukocyte antigens (лейкоцитарные антигены человека)
Ig	— иммуноглобулин
IL	— интерлейкин
LT	— лейкотриен
MHC	— major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
PG	— простагландины
$P_aO_2$	— парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
$P_aCO_2$	— парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
Th	— Т-хелперы
TLR	— Toll-like receptors (toll-подобные рецепторы)

## РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Реактивность присуща всему живому. От реактивности в большей степени зависит адаптация организма человека к изменениям условий среды и поддержание гомеостаза.

*Возможность возникновения болезни, особенности ее развития и исходы* определяются:

- свойствами организма — реактивностью и резистентностью;
- свойствами патогенного фактора;
- условиями, в которых происходит взаимодействие организма и причинного фактора.

**Реактивность** (от лат. *reaction* — «противодействие») — свойство организма, обладающего нервной системой, дифференцированно (т. е. качественно и количественно определенным образом) *реагировать* изменением *жизнедеятельности* на воздействие факторов внешней и внутренней среды.

**Резистентность** (от лат. *resisteo* — «сопротивление») — это *устойчивость* организма к действию патогенных факторов.

### Показатели реактивности

**1. Раздражимость** — свойство организма воспринимать воздействие факторов внешней и внутренней среды и отвечать на них генерализованной, малодифференцированной реакцией (например, изменением обмена веществ, формы, размеров и др.).

Например, нейтрофилы, восприняв своими рецепторами, действие АГ, прекращают движение в кровотоке, прикрепляются к стенке капилляра и мигрируют в направлении очага воспаления.

**2. Возбудимость** (частный случай раздражимости) — свойство нервных и мышечных клеток отвечать на действие раздражителя *генерацией потенциала действия*, его проведением и, для мышечных клеток — сокращением.

**3. Порог возбудимости** — минимальная *сила раздражителя*, которая способна перевести ткань из состояния покоя в состояние деятельности.

Например, фоторецепторы глаза активируются и вызывают возбуждение в нервных окончаниях ганглиозных клеток сетчатки при поглощении 1–4 квантов света.

**4. Лабильность** — функциональная *подвижность* возбудимой ткани, характеризуется максимальным числом циклов возбуждения и длительностью каждого из них. Например, снижение лабильности нервной системы наблюдается при травматическом шоке.

**5. «Истериозис» нервных центров** — это состояние, развивающееся при длительном раздражении чувствительного нерва, что ведет к торможению в нейронах его рефлекторной дуги и повышению возбудимости других рефлекторных дуг. Слабое подпороговое раздражение другого чув-

ствительного нерва на фоне истериозиса вызывает рефлекторную реакцию большой силы. Установлено, что это явление имеет место при столбняке, бешенстве, отравлении стрихнином.

**6. Хронаксия** — это минимальное время, в течение которого должен действовать раздражитель удвоенной реобазы, чтобы вызвать возбуждение.

*Реобаза* — это наименьшее значение силы или напряжение тока, вызывающего при достаточной его длительности пороговый эффект.

Определение хронаксии используют для диагностики заболеваний мышц и нервов (возбудимость снижается, а хронаксия увеличивается). Если ткань разобщается с ЦНС, ее хронаксия удлиняется. При дегенерации нерва хронаксия удлиняется и вновь укорачивается до нормы при его регенерации. Могут иметь место и фазные изменения хронаксии: вначале она укорачивается, а потом удлиняется.

**7. Чувствительность** — способность органов чувств приходить в состояние возбуждения при минимальной силе *адекватного* раздражителя. Существуют, например, температурная чувствительность, болевая чувствительность.

### Виды реактивности

Виды реактивности классифицируют по биологическим свойствам, степени дифференцированности ответа, природе агента, выраженности реакции организма и биологической значимости (таблица 1).

Таблица 1 — Критерии классификации и виды реактивности

По биологическим свойствам	По степени специфичности ответа	По природе агента	По выраженности реакции организма ( <i>формы реактивности</i> )	По биологической значимости
Видовая групповая (возрастная, половая, конституциональная) индивидуальная	Неспецифическая специфическая	Неиммунная Иммунная	Нормергическая гиперергическая гипоергическая (положительная и отрицательная) дизергия анергия	Физиологическая ( <i>первичная</i> ) патологическая ( <i>вторичная</i> )

**Видовая реактивность** — определяется наследственными анатомо-физиологическими особенностями представителей данного вида.

В ходе эволюции видовые особенности реактивности организма формируются в результате изменчивости (в связи с мутациями), главные свойства вида наследственно закрепляются и подвергаются естественному отбору. Примерами видовой реактивности могут служить видовой иммунитет, реакция централизации кровообращения у млекопитающих.

**Групповая реактивность** — определяется каким-либо *общим признаком*, от которого зависят особенности реагирования всех представителей данной группы на воздействия внешних факторов. К таким признакам

относятся возраст, пол, конституциональный тип, группа крови, тип ВНД, одно и то же заболевание (рисунок 1).

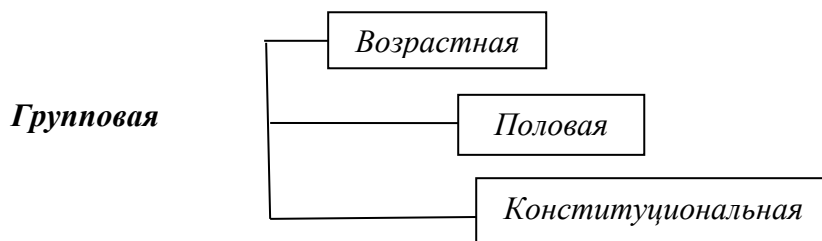


Рисунок 1 — Основные виды групповой реактивности

Например, низкое значение рН желудочного сока достигается благодаря высокому содержанию соляной кислоты, что является чрезвычайно неблагоприятной средой для большинства микроорганизмов. Так, для холерного вибриона оптимальное значение рН 7,6–8,0. Поэтому люди с нормальной кислотностью и моторикой желудка имеют низкий риск заболеть холерой. В то время как лица с гипоацидным состоянием могут заболеть при минимальной инфицирующей дозе возбудителя.

*Возрастная реактивность.* В ходе онтогенеза происходит разворачивание одних генетических программ и «выключение» других. Поэтому индивиды разного возраста обладают разной реактивностью. Например, новорожденные более устойчивы к гипоксии из-за образования фетального гемоглобина и большей устойчивости изоферментов фосфофруктокиназы к ингибирующему действию ацидоза. Но в то же время дети грудного возраста из-за недоразвития барьерной функции воспаления имеют пониженную устойчивость к гноеродной флоре. В старости отмечается снижение физиологической реактивности, чему способствуют перемены в гормональной системе, понижение реактивности нервной системы, ослабление функции барьерных систем. Этим можно объяснить повышение восприимчивости к кокковым инфекциям и вирусным (грипп) инфекциям.

*Половая реактивность.* В некоторых случаях различия в реактивности и заболеваемости удается объяснить противоположным действием андрогенов и эстрогенов. Андрогены могут подавлять активность лимфоцитов. По этой причине системная красная волчанка (аутоиммунное заболевание) поражает женщин в 13 раз чаще, чем мужчин. У женщин выше устойчивость к кровопотере (эстрогены подавляют эритропоэз, но в то же время усиливают синтез ангиотензиногена, который является субстратом для ренина, что способствует задержке воды и натрия в тканях, а также усиливают синтез факторов свертывания II, VII, IX, X в печени). Эстрогены поддерживают концентрацию холестерина в крови на более низком, чем у мужчин уровне. У мужчин выше устойчивость к физической нагрузке (андрогены усиливают эритропоэз, оказывают анаболическое влияние на скелетную мускулатуру).

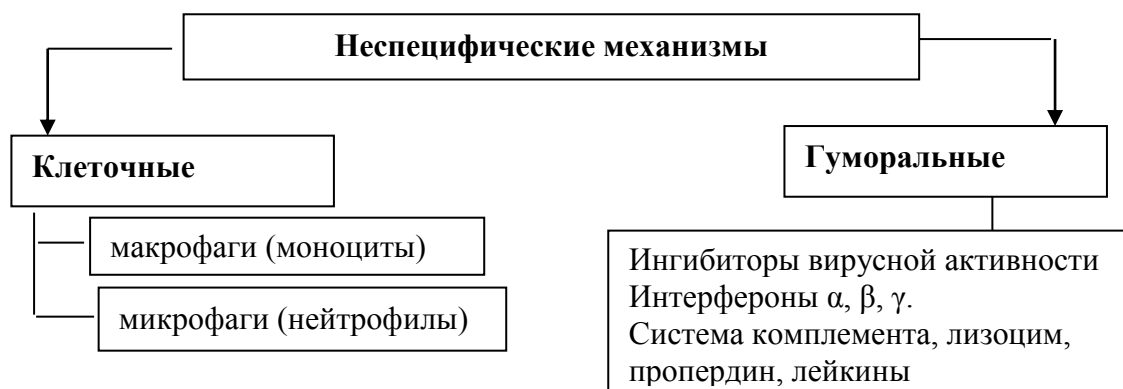
*Конституциональная реактивность.* Такой вид групповой реактивности определяется относительно стабильными морфофункциональными (в том числе психическими) особенностями организма, сложившимися на ос-

нове генотипа под влиянием факторов внешней среды. Например, гиперстеники предрасположены к желчекаменной болезни.

**Индивидуальная реактивность** — определяется наследуемой информацией, индивидуальной изменчивостью и собственным «жизненным опытом» организма. Например, воздействие какого-либо фактора (инфекционного агента) на группу людей или животных никогда не вызывает у всех индивидов этой группы совершенно одинаковые изменения жизнедеятельности.

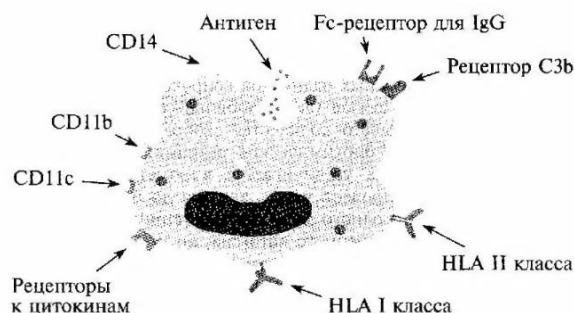
При эпидемии гриппа некоторые люди болеют тяжело, другие — легко, а третьи совсем не болеют, хотя возбудитель находится в их организме (вирусоносительство) или окружающей среде. Объясняется это индивидуальными особенностями реактивности каждого организма. Сила иммунного ответа регулируется индивидуальным набором HLA-генов (6-я хромосома у человека), белковые продукты которых способны с разной эффективностью загружать различные антигенные пептиды.

**Неспецифическая реактивность** — это механизмы, направленные на любые органические и неорганические объекты, отличающиеся от клеток организма. При возникновении заболевания неспецифическая реактивность осуществляет первую, раннюю защиту организма, давая ему время для формирования полноценного иммунного ответа (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Механизмы неспецифической реактивности**

**Клеточные механизмы реактивности (фагоцитоз)** — защитно-приспособительная клеточная реакция организма против инфекций и опухолей (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Макрофаг и его поверхностные молекулы**  
(по В. Е. Казимирчук, 2012)



Реализация механизма клеточного неспецифической реактивности предполагает определенную стадийность:

1. Чужеродный объект покрывается «метками», которые облегчают его распознавание фагоцитами. Такие метки называются *опсонинами* (например, IgG, IgM, C3, маннозосвязывающий лектин).

2. Чужеродный агент, покрытый «метками», распознается с помощью специальных рецепторов фагоцита. Например, нейтрофилы несут на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, к компоненту, а также *Toll-like*-рецепторы (*TLR*) распознающие липополисахариды клеточных стенок многих патогенов (бактерий, грибов, простейших). Далее происходит прикрепление фагоцита.

3. Деструкция агента (если целостный агент не может быть переварен). Факторы бактерицидности представлены на рисунке 4. Для предотвращения повреждения самого себя фагоцит содержит антиоксидантную систему: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионредуктазу.

4. Захват компонентов чужеродного агента, образование фагосомы, слияние фагосомы с первичной лизосомой и образование фаголизосомы (вторичной лизосомы).

5. Переваривание АГ в фаголизосоме — процессинг.

6. Переработка и *презентация* пептидов патогена в составе HLAII классана поверхности фагоцита для распознавания специфическими рецепторами иммунокомпетентных клеток.

7. *Toll-like*-рецепторы стимулируют появление на поверхности АПК специальных молекул (появляются только при инфекции — CD80 и CD86), которые активируют далее только антигенспецифические к этой инфекции Т-лимфоциты.

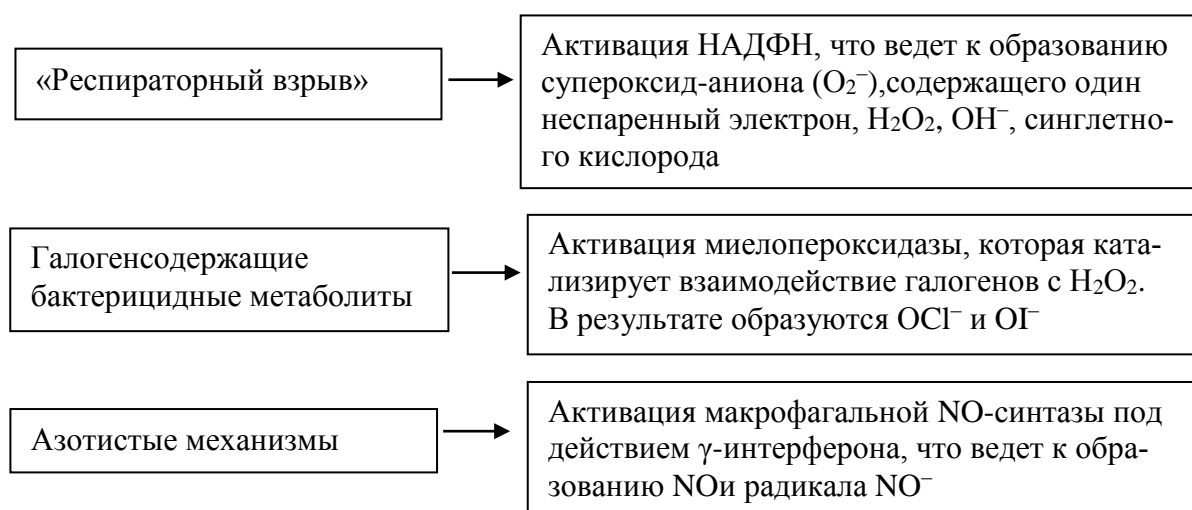


Рисунок 4 — Факторы бактерицидности фагоцитов

*Гуморальные механизмы реактивности.* Ингибиторы вирусной активности блокируют соединение вируса с рецепторами клеток. Интерфероны подавляют синтез вирусных белков; оказывают прямое цитотоксическое действие на зараженные вирусом клетки. Существуют различные типы интерферонов:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Система комплемента:  $C_{3b}$  является опсоином;  $C_{3a}$  и  $C_{5a}$  являются хемотаксинами нейтрофилов, активируют и вызывают дегрануляцию тучных клеток;  $C_{5678}$  и  $C_{56789}$  образуют мембраноатакующий комплекс. Лизоцим растворяет клеточную оболочку и вызывает распад клеток грамположительных бактерий; грамотрицательные бактерии более устойчивы к лизоциму. Пропердин способен соединяться с полисахаридами микробных клеток и необратимо связывать третий компонент комплемента. Лейкины инактивируют стафилококки и другие грамположительные бактерии.

*Специфическая реактивность* проявляется, например, развитием *иммунного ответа* на антигенное воздействие. Более тонкий механизм защиты, который берет на себя функцию прицельного различения мутировавших клеток, выявляя генетически родственные, но в чем-то отличающиеся клетки. Иммунная система обладает огромным количеством рецепторов и может распознать практически любой существующий в природе агент. Так как рецепторы генерируются случайной перестройкой генов, существует опасность связывания их со структурами своего организма, что может привести к аутоиммунной патологии. Поэтому сами лимфоциты не могут распознать АГ. По этой причине для активации лимфоцитов необходима презентация им АГ макрофагами. Однако макрофаги могут захватывать и презентировать компоненты старых или разрушенных клеток, что не исключает возможности развития аутоиммунной патологии.

*Неиммуногенная реактивность* — характеризуется изменениями жизнедеятельности организма, вызванными воздействиями различных агентов психического, физического, химического или биологического характера, не обладающих антигенными свойствами. Например, повышение концентрации  $H^+$  (ацидоз) стимулирует дыхательный центр, что ведет к увеличению минутного объема дыхания, повышению  $p_aO_2$  и снижению  $p_aCO_2$ .

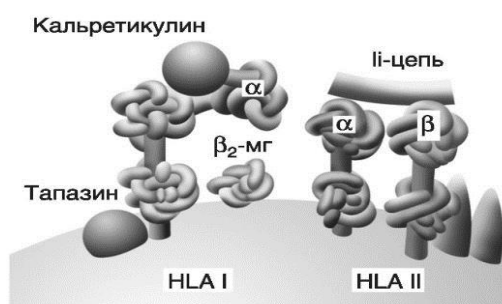
*Иммуногенная реактивность* — способность организма отвечать на действие АГ, выработкой гуморальных АТ и комплексом клеточных реакций, специфичных к данному АГ.

*Иммунный ответ включает:*

- попадание в организм чужеродного агента;
- распознавание шаблонной антигенной детерминанты (есть только у микроорганизмов);
- АГ связывается АПК;
- презентация антигена Т-хелперам;
- Т-хелперы дифференцируются в две разновидности Th1 и Th2, которые отличаются набором секретируемых цитокинов. Начинает преобла-

дать одна из популяций. Это определяет *преобладающую* форму иммунного ответа (гуморальный или клеточный).

Для реализации иммунного ответа необходимо различать «свое» и «чужое». Это свойство связано с системой генов, которые определяют синтез специфических для каждого организма молекул. Поскольку впервые они были выделены у лейкоцитов, система человеческих АГ гистосовместимости получила название HLA — Human Leukocyte Antigens (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Структура белков гистосовместимости HLA I и HLA II**  
(по Е. Д. Гольдбергу, 2009)

**Молекула HLA I** расположена на поверхности всех клеток. Состоит из α-цепи и β<sub>2</sub>-микроглобулина. Молекула HLA I включает локусы A, B, C. Локус A содержит 40 аллелей, B — 60 аллелей, C — около 20. С этим связана уникальность набора HLA у каждого человека.

**Молекула HLA II** содержит две цепи: α и β. Шапероны, кальретикулин, тапазин, I<sub>i</sub>-цепь представляют собой белки, ответственные за правильную укладку белковых молекул. Молекула HLA II включает локусы DR, DQ, DP. Белковые молекулы соответствующих локусов экспрессируются только на мембране профессиональных АПК — дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты.

Сила иммунного ответа регулируется *индивидуальным* набором HLA-генов (6-я хромосома у человека), белковые продукты которых способны с разной эффективностью загружать различные антигенные пептиды.

Большое разнообразие АТ, В- и Т-клеточных рецепторов можно объяснить наличием транспозонов и рекомбинацией генов. Транспозоны — мобильные участки генома, способные менять местоположение в хромосомах. Рекомбинация генетического материала — случайная перестройка имеющихся нуклеотидных последовательностей, включающая вырезание, перенос, стыковку и модификацию полинуклеотидных цепей. В результате образуется рецептор или иммуноглобулин с уникальной структурой антигенсвязывающих участков. Варибельная часть рецептора уникальна для каждой клетки.

**Нормергическая реактивность** — количественно и качественно адекватная реакция организма на действие какого-либо агента.

**Гиперергическая реактивность** — проявляется чрезмерной реакцией на раздражитель, чаще преобладают процессы возбуждения; бурно протекает воспаление, интенсивнее проявляются симптомы болезни с выраженными изменениями деятельности органов и систем.

Например, пневмония, туберкулез, дизентерия протекают интенсивно, бурно, с ярко выраженными симптомами, с высокой лихорадкой, резким повышением СОЭ, высоким лейкоцитозом. Примером также может служить развитие анафилактического шока на повторное попадание в кровь АГ.

**Гипоергическая реактивность** — характеризуется неадекватно слабой реакцией на воздействие, преобладают процессы торможения. Гипоергическое воспаление протекает вяло, симптомы заболевания стерты, мало заметны. Примером гипоергии может служить, неэффективный иммунный ответ на АГ при развитии иммунодефицитного состояния.

*Различают следующие виды гипоергии:*

— *положительная гипоергия* — внешние проявления реакции снижены (или отсутствуют), так как развиты активные реакции защиты (например, развитие антимикробного иммунитета);

— *отрицательная гипоергия* — внешние проявления реакции снижены, так как механизмы, регулирующие реактивность организма, заторможены, угнетены, истощены, повреждены (например, медленное течение раневого процесса с вялыми бледными грануляциями, слабой эпителизацией после длительной и тяжелой инфекции).

**Анергия** характеризуется отсутствием реакции на воздействие, что свидетельствует о грубых нарушениях системы организма, формирующей ответ (например, отсутствие реакции на болевой раздражитель при коме).

**Дизергия** — это нетипичное (извращенное) реагирование на какое-либо лекарство, действие холода (расширение сосудов и увеличение потоотделения).

**Физиологическая реактивность** — проявляется ответом, адекватным характеру и интенсивности воздействия. Важно, что этот ответ всегда имеет адаптивное значение для организма. Например, при повышении уровня глюкозы в крови повышается уровень инсулина.

**Патологическая реактивность** — характеризуется реакцией, неадекватной по выраженности и (или) характеру изменения жизнедеятельности организма. Она всегда сопровождается снижением его адаптивных возможностей. Примером может быть аллергическая реакция на продукт питания или пыльцу растения, так как развивающаяся воспалительная реакция сопровождается деструкцией собственных клеток и тканей.

## Виды резистентности

**Наследственная (первичная, естественная)** — абсолютная или относительная невосприимчивость, основой которой являются *молекулярные и морфофункциональные особенности организма*.

Благодаря наследственной резистентности структуры организма не могут служить средой обитания данного инфекционного агента, так как: на поверхности клеток отсутствуют молекулы, необходимые для фиксации

микроорганизма или в клетках отсутствуют вещества, необходимые для его развития.

Например, малярийный плазмодий не может размножаться в эритроцитах, содержащих гемоглобин S, поэтому пациенты с серповидно-клеточной анемией имеют наследственную резистентность к малярии.

**Приобретенная** (*вторичная, индуцированная*) — возникает в результате:

— перенесенных инфекционных заболеваний;

— после введения вакцин и сывороток;

— антигенной перегрузки в ответ на введение в организм большого количества белкового АГ (иммунологический паралич) либо при многократном введении малых количеств АГ.

**Пассивная** — обеспечивается *барьерными системами* (кожа, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер).

Примером может служить препятствие проникновению микробов и многих ядовитых веществ в организм со стороны кожи и слизистых оболочек, осуществляющих барьерную функцию, которая в целом зависит от их строения и свойств, полученных организмом по наследству.

**Активная** — возникает в результате *активного включения механизмов* защиты к повреждающему фактору.

Например, снижение напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемия) запускает усиление вентиляции легких и увеличение числа эритроцитов, что ведет к повышению устойчивости к гипоксии.

**Неспецифическая** — возникает по отношению к самым *различными* воздействиям.

**Специфическая** — к действию какого-либо *одного определенного* патогенного агента (например, устойчивость к определенной инфекции).

## Учение о конституции

**Конституция** (от лат. *constitutio* — «строение») — совокупность относительно устойчивых структурных и функциональных особенностей, оказывающих влияние на реактивность организма и его сопротивляемость к действию болезнетворных факторов.

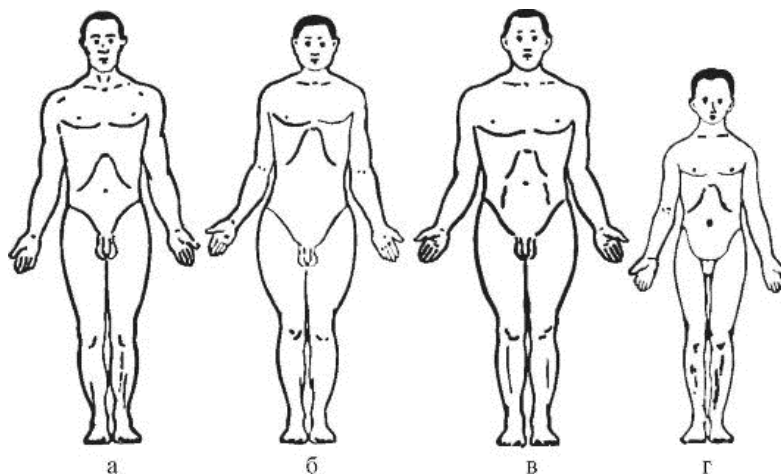
**К. Сиго** (1914 г.) предложил выделять четыре типа конституции, которые представлены на рисунке 6. Согласно представлениям *Сиго*, формирование типа конституции происходит главным образом в детском возрасте и *зависит от тренировки органов и систем организма*.

**Дыхательный тип** (респираторный) характеризуется длинной грудной клеткой с острым эпигастральным углом и умеренным развитием внутренних органов.

**Пищеварительный тип** (дигестивный) характеризуется короткой грудной клеткой, эпигастральный угол тупой, вместе с тем увеличены размеры живота, усиленно развит жевательный аппарат, имеется склонность к ожирению.

*Мышечный тип* (мускульный) — характерно усиленное развитие мускулатуры, пропорциональное телосложение, широкая грудная клетка.

*Церебральный тип* — характеризуется большим черепом с хорошо развитой лобной частью в сочетании с тонким телосложением и короткими конечностями.



**Рисунок 6 — Типы конституции по Сиго:**  
**а — дыхательный; б — пищеварительный;**  
**в — мышечный; г — церебральный**

Немецкий психиатр **Э. Кречмер** (1921 г.) выделил три типа конституции: пикнический, лептосомный, атлетический.

*Пикнический тип* (пикник) — характеризуется большой массой тела за счет избыточного отложения жира, короткой грудной клеткой, большим выступающим животом, длинным туловищем и сравнительно короткими конечностями.

*Лептосомный тип* (астеник) — высокий рост, худощавое телосложение, с длинными конечностями и относительно коротким туловищем, узкая грудная клетка.

*Атлетический тип* (атлет) — хорошо развитая мускулатура, широкая грудная клетка и плечи, узкий таз.

**Иван Петрович Павлов** (1925 г.) выделил людей с различными типами высшей нервной деятельности на основе учета силы, подвижности и уравновешенности основных нервных процессов — возбуждения и торможения:

- сильным уравновешенным подвижным типом ВНД;
- сильным неуравновешенным подвижным;
- сильным уравновешенным инертным;
- слабым типом ВНД.

Имеются также указания на более частое развитие неврозов у людей с сильным неуравновешенным и слабым типами высшей нервной деятельности.

Приведенные наблюдения указывают на важность учета типа конституции для профилактики многих заболеваний.

**В. Шелдон** (1940 г.) взял за основу классификации степень развития эктодермы, энтодермы и мезодермы и выделил соответственно три конституциональных типа: эктоморфный, эндоморфный и мезоморфный. Характеристика этих типов имеет сходство с конституциональными типами, выделенными Э. Кречмером: *эндоморфный тип* сходен с пикником, *эктоморфный* — с астеником, а *мезоморфный* — с атлетом.

Особенность классификации **М. В. Черноуцко** (1928 г.) заключается в том, что наряду с описанием строения тела он изучил особенности обмена веществ и состояние некоторых внутренних органов у выделенных им конституциональных типов (таблица 2).

Таблица 2 — Типы конституции человека и их характеристика

Тип конституции	Конституция	Особенности обмена веществ	Предрасположенность к заболеваниям
<b>Астеник</b>	Относительно короткое туловище, длинные конечности, узкая, плоская и длинная грудная клетка с острым эпигастральным углом, узкие плечи, тонкая длинная шея, небольшой объем живота, продольные размеры тела значительно превалируют над поперечными	Преобладание процессов диссимиляции над ассимиляцией; склонность к повышению основного обмена и алкалозу; ускоренная утилизация глюкозы при сахарной нагрузке; содержание холестерина и липидов в крови в пределах нормы или снижено	Птоз органов брюшной полости, язвы ЖКТ, тяжелое течение туберкулеза легких, гипотония, патологическая аменорея
<b>Гиперстеник</b>	Относительно длинное туловище, короткие конечности, короткая шея, широкая короткая грудная клетка с увеличенным переднезадним размером, большой, часто выступающий вперед живот; имеется нарастание поперечных размеров тела	Преобладание процессов ассимиляции, склонность к понижению основного обмена и ацидозу; нарушение толерантности к глюкозе при сахарной нагрузке; повышенное содержание в крови липидов и холестерина	Заболевания ССС (атеросклероз, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия), сахарный диабет 2 типа, ожирение, желчекаменная болезнь
<b>Нормостеник</b>	Пропорциональное телосложение, широкий плечевой пояс и выпуклая грудная клетка, хорошее развитие мускулатуры	Равновесие процессов ассимиляции и диссимиляции; показатели обмена веществ и физиологических процессов близки к средней норме	Заболевания верхних дыхательных путей, заболевания опорно-двигательного аппарата

### Причины и механизмы старения организма

В современной литературе не существует общепринятого определения процесса старения. В зарубежной литературе используются различные термины для описания изменений, которые развиваются в ходе нормально-

го (физиологического) старения, а также для описания дегенеративных изменений, развивающихся в результате патологического старения.

**Старение** — физиологический процесс, сопровождающийся закономерно возникающими в организме возрастными изменениями, характер которых запрограммирован наследственно.

**Старение** — биологический разрушительный процесс, неизбежно развивающийся с возрастом, приводящий к ограничению адаптационных возможностей.

Существует более 200 различных гипотез старения. Большинство из них постепенно утратило свое значение. В настоящее время можно говорить лишь о двух принципиальных подходах к проблеме старения: вероятностном и детерминированном (программном).

**Первая группа гипотез** рассматривает старение как результат накопления повреждений, вызванных действием внешних повреждающих факторов и нарастанием со временем *дисрегуляторной* патологии:

- накопление соматических мутаций и появление измененных белков;
- нарушение системы репарации и нарушение работы генов клетки;
- нарушения транскрипции и трансляции и образование дефектных белков;
- накопление свободных радикалов, повреждение ими генома клетки;
- образование мостиков между молекулами коллагена, ДНК, вызывающие нарушение структуры и функции этих молекул;
- избыточное накопление кальция в головном мозге и сердце, липофусцина и др., приводящее к нарушению функций этих жизненно важных органов;
- нарушение узнавания «чужого» приводит к подавлению активности участков хроматина, контролирующих синтез АТ;
- накопление повреждений в клетках гипоталамуса вызывает необратимые изменения гомеостаза, нарушает способность к адаптации, энергетическому обеспечению функций — нарушается саморегуляция, передача информации и реализация генетических программ.

**Вторая группа гипотез** рассматривает старение как генетически запрограммированный процесс, один из этапов онтогенеза, итог хода биологических часов.

В пользу такого подхода говорят следующие факты:

- строгая *закономерность* развития старения;
- появление *новых разновидностей РНК*;
- включение в ходе старения активных *запрограммированных механизмов гибели клеток (апоптоза)*;
- различия в *максимальной продолжительности жизни животных разных видов* (обеспечивает смену поколений);
- укорочение *теломерных участков* хромосом стареющих клеток.



Исследования последних лет выявили два основных механизма участия апоптоза в процессе старения:

- устранение поврежденных и стареющих клеток с последующей заменой путем клеточной пролиферации;
- удаление постмитотических клеток (нейроны и кардиомиоциты), которые не могут быть замещены, что приводит к патологии.

Выявлено, что при старении происходит дисрегуляция апоптоза, а старение многих видов клеток связано с ускоренной апоптотической гибелью клеток. В настоящее время идентифицированы гены, участвующие в апоптозе, ингибирующие и провоцирующие его (1-я и 4-я хромосомы).

Гибель клеток в жизненно важных органах с ограниченными пролиферативными возможностями может оказать ограничивающее влияние на срок жизни. Не исключено, что *апоптоз* — не только процесс, претерпевающий связанные с возрастом изменения своей регуляции, но и один из центральных механизмов старения, наряду с генетической нестабильностью, накоплением ошибок и клеточно-тканевым повреждением.

**Теломерная теория клеточного старения.** В 1961 г. американский врач *Леонард Хейфлик* наблюдал, как клетки человека, делящиеся в клеточной культуре, умирают приблизительно после 50 делений. Предельное число делений соматических клеток было названо — лимит/барьер Хейфлика.

В 1971 г. *Алексей Матвеевич Оловников* выдвинул предположение о том, что в нормальных делящихся соматических клетках вслед за укорочением теломерной (концевые участки) ДНК наступает потеря информационно значащих последовательностей, что может привести к старению. Таким образом, А. М. Оловников предсказал существование ферментателомеразы, компенсирующего укорочение теломер при репликации ДНК.

Через 10–15 лет группа американских геронтологов экспериментально подтвердила предположения Оловникова. В 2009 г. за открытие ферментной защиты хромосом и теломеразы *Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдеруи Джеку Шостаку* была присуждена Нобелевская премия.

Деструктивные и приспособительные изменения при старении в клетке представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Изменения в организме при старении на клеточном уровне

Деструктивные изменения	Приспособительные механизмы
<p><b>1.</b> Накопление веществ, которые в молодом возрасте встречаются только при патологии (липофусцин; в макрофагах — гемосидерин; между клетками скапливается амилоид и развивается старческий амилоидоз мозга, сердца, печени, панкреатических островков).</p>	<p><b>1.</b> Включение максимального количества клеток в процесс реализации функции органа.  <b>2.</b> Гипертрофия и гиперфункция отдельных клеток или отдельных органоидов в них.  <b>3.</b> Увеличение числа многоядерных или полиплоидных клеток, что обеспечивает поддержание определенного уровня биосинтеза белка.</p>

<b>Деструктивные изменения</b>	<b>Приспособительные механизмы</b>
<p><b>2.</b> Уменьшается количество активного хроматина, растет прочность связи гистонов с ДНК, что ограничивает возможность генетической активности.</p> <p><b>3.</b> Уменьшается число митохондрий и энергообеспечение клетки.</p> <p><b>4.</b> Уменьшается число синтезируемых РНК, образуются виды, не встречающиеся у других животных.</p> <p><b>5.</b> В клеточных мембранах увеличивается содержание холестерина, уменьшается число ионных каналов, снижается доставка кислорода в клетку.</p>	<p><b>4.</b> Активация определенных генов-регуляторов, усиление синтеза некоторых определенных ферментов, в том числе ферментов репарации.</p> <p><b>5.</b> Усиление интенсивности гликолиза на фоне ослабления тканевого дыхания.</p> <p><b>6.</b> Синтез особых белков антистарения — <b>шаперонов</b> (разновидность белков теплового шока, которые поддерживают целостность нативной структуры белка, сопровождают белковые молекулы после трансляции в разные отсеки клетки)</p>

Изменения в различных системах организма в процессе старения представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Изменения в органах и системах при старении

<b>Система органов</b>	<b>Изменения в системе органов</b>
<b>Нервная система</b>	Снижается масса мозга, уменьшается количество нейронов в коре головного мозга, мозжечке и ядрах подкорки; увеличивается количество клеток глии. В нейронах изменяется активность ряда ферментов, нарушается синтез и обмен нейромедиаторов. Снижаются память, скорость образования условных рефлексов, познавательные способности
<b>Органы чувств</b>	Снижается острота зрения и слуха, нарушаются обоняние и вкусовая чувствительность
<b>Эндокринная система</b>	Уменьшается секреция гормонов щитовидной, поджелудочной и половых желез, корой надпочечников, аденогипофизом и эпифизом. Снижается реакция $\beta$ -клеток поджелудочной железы на гипергликемию и чувствительность тканей к действию инсулина
<b>Сердечно-сосудистая система</b>	Уменьшаются минутный объем и сердечный индекс, максимальная частота сердечных сокращений, скорость кровотока. Повышаются периферическое сопротивление сосудов и системное АД. Нарастает риск развития ИБС в связи с повышенным содержанием в крови холестерина, ЛПНП и ЛПОНП
<b>Органы дыхания</b>	Снижаются максимальная вентиляция легких и ЖЕЛ, увеличивается остаточный объем воздуха в легких
<b>Система органов пищеварения</b>	Снижаются секреция пищеварительных ферментов и НСІ, объем пищеварительных соков, двигательная функция желудка и кишечника; иногда возникают нарушения глотания.
<b>Мочевыделительная система</b>	Уменьшаются количество функционирующих нефронов, клубочковая фильтрация, концентрационная способность почек; замедляется выведение с мочой лекарственных препаратов; ночной диурез превалирует над дневным (никтурия). У женщин нередко возникает недержание мочи, у мужчин — затруднение мочеиспускания в связи с аденомой предстательной железы

Окончание таблицы 4

Система органов	Изменения в системе органов
Система гемостаза	Повышаются как прокоагулянтная, так и антикоагулянтная активность крови, однако последняя возрастает в меньшей степени, чем первая: снижается антиагрегационная способность стенок сосудов, что способствует образованию тромбов
Иммунная система	Ослабевает клеточный и гуморальный иммунитет. Возможно развитие иммунодефицита. Усиливаются аутоиммунные реакции

**Прогерии** — наследственные болезни преждевременного старения. Частота встречаемости менее 1: 1–10 миллионов.

Выделяют две основные формы прогерий, характеристика которых приведена ниже в таблице 5.

Таблица 5 — Характеристика основных форм прогерий

Прогерия	Синдром Хатчинсона-Гилфорда (прогерия детей)	Синдром Вернера (прогерия взрослых)
Манифестация	В возрасте 5–8 месяцев, иногда — в 3–4 года	В 20–30 лет
Средняя продолжительность жизни	~13 лет	~ 50 лет
Характер наследования	Мутация возникает <i>denovo</i> на ранних этапах эмбриогенеза	Аутосомно-рецессивный
Гены	LMNA (управляет образованием ламин А и С)	WRN (кодирует белок Вернера)
Дефект белков	Ламины ( <i>lamine</i> ) А и С образуют компонент внутренней оболочки клеточного ядра, обеспечивают стабильность ядра и транскрипцию	ДНК-геликаза (RecQ*), обладает эндонуклеазной активностью
Теломерные участки хромосом	Укорочены	Укорочены
Проявления	Резкое замедление физического развития. Кожа становится морщинистой и сухой (пергаментная). Отмечается поседение, облысение. Гипогонадизм. Остеопороз. Мускулатура слабо развита. Отсутствует подкожная жировая клетчатка. Развивается генерализованный атеросклероз, тромбоз коронарных артерий, инфаркт миокарда. В головном мозге, печени, почках, эндокринных органах развивается склероз. На поздней стадии заболевания при прогрессировании атеросклероза снижается интеллект. Развиваются неврологические нарушения. Пациенты погибают от истощения, инфаркта миокарда, интеркуррентных заболеваний	

\* — Семейство геликаз RecQ — ферменты отвечающие за поддержания целостности генома.

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача 1

В зимний период года во время эпидемии гриппа в студенческой группе 25 % студентов перенесли тяжелую форму заболевания, 55 % — средней тяжести, а 20 % студентов были не чувствительны к вирусу. При лабораторном обследовании в их организме был обнаружен вирус гриппа.

#### Вопросы:

1. Какой вид реактивности исследовался?
2. Назовите форму реактивности каждой группы студентов. Дайте характеристику степени выраженности симптомов для каждой группы студентов.

#### Ответы:

1. Исследовалась групповая реактивность.
2. По форме реактивности выделено 3 группы людей. У 55 % студентов, перенесших заболевание средней степени тяжести, ответ организма на вирус адекватный, следовательно, реактивность нормергическая. У 25 % студентов, перенесших тяжелую форму, которая характеризуется высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, развитием осложнений, реактивность гиперергическая. У 20 % студентов, которые не заболели, положительная гипоергия, которая может быть связана с наличием антител к вирусу гриппа или усилением функции неспецифических барьеров.

### Задача 2

На 3 мышах проведен следующий эксперимент. Мышь №1 подвергают физической нагрузке (плавание в аквариуме, температура воды около 30 °С); через 5 мин в тот же аквариум помещают мышь № 2; спустя 5–10 с обоих животных извлекают из воды, помещают в барокамеру вместе с мышью № 3 (интактной) и откачивают из барокамеры воздух. Интактная мышь погибает спустя 3–4 мин, мышь № 2 — спустя 6–7 мин, мышь № 1 выдерживает пребывание в разреженной атмосфере в течение 15 мин, после чего опыт прекращают, и извлеченная из барокамеры мышь не проявляет каких-либо признаков нарушения жизнедеятельности.

#### Вопросы:

1. Какие различия в устойчивости животных к гипоксии установлены в данном эксперименте?
2. Какие механизмы могут лежать в основе наблюдаемых различий реактивности животных в отношении гипобарической гипоксии?
3. Влияет ли гипотермия, возникающая при испарении воды со смоченной поверхности тела в условиях гипобарии, на устойчивость к гипоксии?

### Задача 3

Эксперимент проведен на 3 мышах. Мышь № 1 наркотизируют п/к введением уретана в дозе 1,5 г/кг. Это животное используют в опыте после развития у него глубокого наркоза. Мыши № 2 за 10 мин до опыта вводят стимулятор ЦНС фенамин в дозе 0,0025 г/кг. Мышь № 3 служит контролем. Всех трех животных помещают в барокамеру и откачивают воздух. Мышь № 2 погибает на второй минуте пребывания в барокамере, в которой атмосферное давление 170 мм рт. ст., мышь № 3 — на четвертой минуте; мышь № 1 выдерживает 15 мин гипобарии, после чего ее извлекают из барокамеры. У этого животного после пробуждения от наркоза признаков нарушения жизнедеятельности не обнаруживается.

#### **Вопросы:**

1. Каковы особенности изменения резистентности организма подопытных животных по отношению к гипобарической гипоксии при действии наркотических и возбуждающих ЦНС средств?
2. Каковы возможные механизмы изменения реактивности подопытных животных?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

*Укажите все правильные ответы*

#### **1. Особенности реактивности старческого возраста определяются:**

*Варианты ответа:*

- а) необратимыми регрессивными изменениями структуры и функций на всех уровнях: молекулярном, клеточном, органном, организменном;
- б) изменением интенсивности и нарушением обмена веществ;
- в) суммацией изменений в организме, накапливающихся в процессе формирования приобретенной реактивности.

#### **2. Особенности реактивности раннего детского возраста определяются:**

*Варианты ответа:*

- а) незавершенностью функционального и морфологического развития нервной системы;
- б) незрелостью эндокринной системы;
- в) неполным развитием иммунной системы;
- г) несовершенством внешних и внутренних барьеров;
- д) особенностями обмена веществ;
- е) преобладанием пассивной резистентности над активной;
- ж) преобладанием активной резистентности над пассивной.

**3. Выберите правильные утверждения:**

*Варианты ответа:*

- а) высокая реактивность организма всегда сопровождается высокой резистентностью;
- б) высокая реактивность может сопровождаться низкой резистентностью;
- в) низкая реактивность может сопровождаться высокой резистентностью;
- г) низкая реактивность может сопровождаться низкой резистентностью.

**4. К компенсаторным изменениям при старении относят:**

*Варианты ответа:*

- а) уменьшение количества активного хроматина;
- б) увеличение числа многоядерных или полиплоидных клеток;
- в) синтез видов РНК, которые не встречаются у других животных;
- г) гипертрофия и гиперфункция клеток и органоидов в них.

**5. Укажите, какие типы конституции соответствуют классификации по М. В. Черноруцкому:**

*Варианты ответа:*

- а) астенический;
- б) пикнический;
- в) гиперстенический;
- г) нормостенический;
- д) атлетический.

**7. Укажите соответствие между типом конституции по М. В. Черноруцкому и предрасположенностью к заболеванию:**

*Варианты ответа:*

Тип конституции по М. В. Черноруцкому	Заболевание
1. Астеник 2. Гиперстеник	а) язва желудка и дуоденальная язва; б) грыжи брюшной стенки; в) аддисонова болезнь; г) сахарный диабет; д) желчнокаменная болезнь; е) АГ

**7. Критериями классификации И. П. Павлова послужили:**

*Варианты ответа:*

- а) степень тренированности органов и систем организма;
- б) сила, подвижность и уравновешенность основных нервных процессов;
- в) степень развития экто-, эндо- и мезодермы.

**8. Укажите соответствие между формой реактивности и ее проявлениями**

*Варианты ответа:*

<b>Форма реактивности</b>	<b>Проявления</b>
1. Гипоергическая реактивность 2. Гиперергическая 3. Реактивность	а) преобладают процессы торможения; б) симптомы заболевания стерты; в) чрезмерная реакция на раздражитель; г) чаще преобладают процессы возбуждения; д) характеризуется неадекватно слабой реакцией на воздействие; е) воспаление протекает бурно; ж) симптомы болезни проявляются интенсивно с выраженными изменениями деятельности органов и систем; з) воспаление протекает вяло

**Ответы к тестовым заданиям**

1) а, б, в; 2) а, б, в, г, д; 3) б, в, г; 4) б, г; 5) 1 — а, б, в,; 2 — г, д, е;  
6) в, г, д; 7) б, г; 8) 1 — а, б, з, д; 2 — в, г, е, ж.

## ИММУНОПАТОЛОГИЯ

Характер нарушения иммунного ответа, патологические формы иммуногенной реактивности и механизмы, лежащие в их основе, представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Патологические формы иммунной реактивности

Характер нарушения иммунного ответа	Патологическая форма иммуногенной реактивности	Механизм нарушений
Иммунный ответ на АГ чрезмерен с явлением повреждения тканей	Аллергия	Повышена чувствительность к АГ после его первичного воздействия
	Аутоиммунное заболевание	Иммунная система «ошиблась» из-за ее дефектности (мутации, нарушения в системе ауторегуляции иммунного ответа, дефект апоптоза); антигенной идентичности «своего» и «чужого»; срыва естественной иммунной толерантности (к ряду тканей)
Иммунный ответ на АГ отсутствует	Патологическая иммунная толерантность	Снижена чувствительность иммунной системы после первичного воздействия АГ или он <i>недоступен</i> иммунной системе
	Иммунодефицит	Иммунная система <i>несостоятельна</i> вследствие ее нарушения (наследственного, приобретенного); истощения

**Роль апоптоза в иммунопатологии.** Согласно современным представлениям развитие аутоиммунных заболеваний может быть результатом принципиальных недостатков апоптоза — генетически запрограммированной элиминации аутореактивных лимфоцитов. Напротив, апоптоз, индуцированный негативными воздействиями, служит причиной иммунодефицитов. Апоптоз «по умолчанию» развивается в тех случаях, когда лимфоцит получает лишь один из двух сигналов, необходимых для участия в иммунном ответе: сигнал отбора (дифференцировки) или сигнал пролиферации.

### Аллергия

**Аллергия** — это типовой иммунопатологический процесс, развивающийся при контакте с АГ или гаптеном и сопровождающийся повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов.

#### **Классификация аллергенов:**

##### **1. Неинфекционные:**

— бытовые (домашняя пыль — главным фактором, определяющим развитие аллергии, являются микроскопические клещи семейства *Dermatophagoides*);



- пыльцевые (пыльца трав, деревьев);
- пищевые (растительного и животного происхождения);
- эпидермальные;
- лекарственные;
- химические вещества, металлы.

## 2. Инфекционные:

- бактериальные (продукты жизнедеятельности бактерий);
- вирусные (вирусы и продукты их взаимодействия с клетками);
- грибковые;
- паразитарные (продукты жизнедеятельности простейших и гельминтов).

Чаще других вызывают аллергию:

- белки (пищевые — яйца, молоко, орехи, ракообразные, бобовые; яды ос и пчел; компоненты вакцин кори, гриппа, столбнячного токсина; гормоны: инсулин, АКТГ; сыворотки и препараты крови; ферментные препараты; латекс; белковые компоненты клещей; пыльца трав);
- гаптены\* (антибиотики пенициллин, цефалоспорины; миорелаксанты; витамины; нестероидные противовоспалительные препараты; опиаты);
- полисахариды (декстран, декстран-железо).

\* Гаптены — низкомолекулярные неполные АГ е могут обладать аллергенными свойствами только после соединения с белками тканей организма.

## Классификация аллергий

**1. В зависимости от времени** появления реакции после повторного контакта с аллергеном (*по Cooke*) выделяют аллергические реакции:

- немедленного типа (развиваются через 15–20 мин);
- замедленного типа (развиваются через 24–48 ч и более).

**2. С учетом особенностей патогенеза** (*по А. Д. Адо*) аллергические реакции делятся на:

- истинные;
- ложные (псевдоаллергические).

**3. Патогенетическая классификация**, учитывающая особенности иммунного повреждения (гиперчувствительности), предложенная *Gell* и *Coombs* выделяет следующие виды аллергических реакций:

- I типа — реактиновые/анафилактические;
- II типа — цитотоксические/цитолитические;
- III типа — иммунокомплексные;
- IV — клеточноопосредованные.

\**Gell* и *Coombs* выделили пять основных типов иммунного повреждения (гиперчувствительности), развивающихся при аллергии и аутоиммунных заболеваниях. Названия пяти типов гиперчувствительности, а также проявления аллергии и примеры аутоиммунных заболеваний приведены в таблице 7.

Одно и тоже клиническое проявление может развиваться по разным типам иммунного повреждения. Например, анафилактический шок может развиваться как по первому, так и по третьему типу реакций гиперчувствительности.

Таблица 7 — Классификация реакций гиперчувствительности (по P. G. H. Gell и P.R.A. Coombs)

Тип иммунного повреждения	Проявления аллергии	Аутоиммунные заболевания
I реагиновый/ анафилактический	Атопическая бронхиальная астма, аллергические риниты, конъюнктивиты, анафилактический шок (АШ), аллергическая крапивница, отек Квинке	Не развиваются
II цитотоксический/ цитолитический	Лекарственная тромбоцитопеническая пурпура, аллергический лекарственный агранулоцитоз, гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови	Миастения гравис, аутоиммунная гемолитическая анемия
III иммунокомплексный	Экзогенный аллергический альвеолит, сывороточная болезнь, феномен Артюса	Системная красная волчанка, системные васкулиты
IV клеточноопосредованный	Аллергия при туберкулезе, лепре, бруцеллезе, сифилисе; аллергический контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата	Ревматоидный артрит, рассеянный склероз
V антирецепторный	Не развиваются	Иммунный тип сахарного диабета, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гипофиза

**Истинные аллергические реакции** — при *первичном* контакте с аллергеном развивается сенсibilизация, при *повторном* воздействии на уже сенсibilизированный организм аллерген соединяется с образовавшимися антителами или лимфоцитами (иммунологический компонент).

**Ложные аллергические реакции (псевдоаллергические)** — возникают при первом контакте с аллергеном без предшествующей сенсibilизации. По проявлениям напоминают аллергические реакции, но *не имеют иммунологического механизма*. Механизмы и причины высвобождения медиаторов аллергии приведены в таблице 8.

Таблица 8 — Механизмы и причины псевдоаллергических реакций

Механизмы	Причины
Провоцируют высвобождение или нарушают инактивацию гистамина	Антибиотики, рыба, томаты, яичный белок, клубника, шоколад
Активируют комплемент	Липополисахариды Gr (-) бактерий, кинины
Угнетают активности циклоксигеназы, увеличивая в результате синтез лейкотриенов	Нестероидные противовоспалительные препараты, например аспирин

## Аллергические реакции I типа (реагиновые, анафилактические)

Если аллергическая реакция развивается по механизму первого типа, то такую реакцию называют атопией. Например, атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма. **Атопия** — генетически обусловленный (наследственный) вариант немедленной аллергической реакции, обычно зависимой от наличия IgE-антител. Известно, что поллинозы ассоциированы с HLA-A1, B8; атопический дерматит — с HLA-B35.

**1. Иммунологическая стадия.** В ходе сенсибилизации происходит взаимодействие следующих клеток: дендритных, Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа и В-лимфоцитов. В результате В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки и синтезируют IgE и IgG<sub>4</sub>. Иммуноглобулины фиксируются на клетках-мишенях (тканевые базофилы и базофилы крови). При повторном проникновении антигенов в организм он связывается с IgE, фиксированными на этих клетках, вызывая их дегрануляцию (рисунок 7).

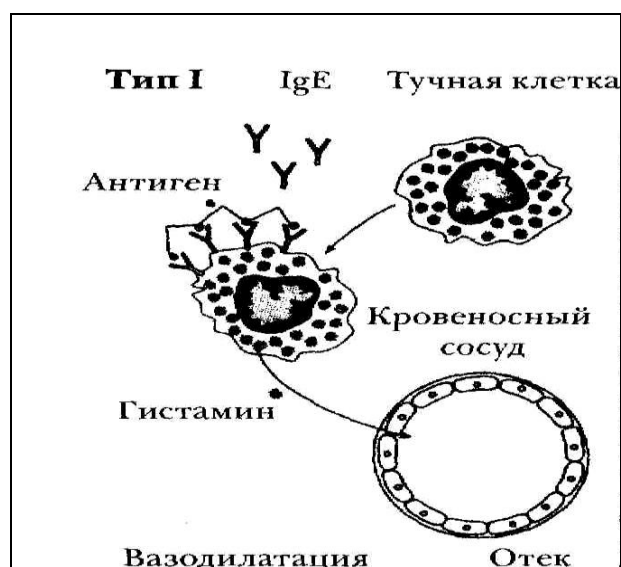


Рисунок 7 — Схема патогенеза аллергической реакции I типа  
(по И. Домианову, 2006)

**2. Патохимическая стадия.** Тучные клетки (тканевые базофилы) — это клетки соединительной ткани. Они обнаруживаются преимущественно в коже, дыхательных путях, по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Гранулы тучных клеток и базофилов крови содержат медиаторы: гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ), фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН). Эффекты этих медиаторов характеризуют стадию биохимических реакций. Медиаторы аллергических реакций I типа

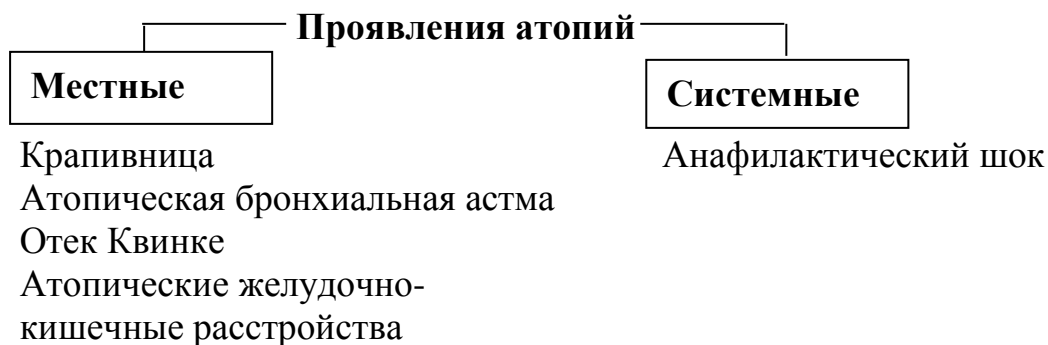
представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Медиаторы аллергической реакции I типа и их эффекты (по Е. Д. Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
<i><b>Первичные. Предсуществующие</b></i>	
Гистамин	Действуя через H <sub>1</sub> рецепторы приводит к повышению проницаемости сосудов (венул), расширению артериол и прекапилляров, сокращению гладкой мускулатуры, увеличению секреции слизи. Воздействие на H <sub>2</sub> рецепторы приводит к снижению проницаемости сосудов, спазму артериол и прекапилляров, расслаблению гладкой мускулатуры, снижению секреции слизи.
Факторы хемотаксиса (ФХЭ-А и ФХН-А)	Хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов
Базофильный калликреин	Образование брадикинина из кининогена
Гепарин	Антикоагулянт, антикомплементарная активность
<i><b>Первичные. Вновь синтезируемые</b></i>	
Лейкотриены C <sub>4</sub> и D <sub>4</sub>	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов
Лейкотриен B <sub>4</sub>	Хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов
Простагландин D <sub>2</sub>	Сокращение гладкой мускулатуры, снижение АД
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Агрегация тромбоцитов, высвобождение медиаторов из тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры, может сужать и расширять просвет сосудов (часто выступает как вазодилатор), повышает проницаемость сосудов, повышает активность фосфолипаз A <sub>2</sub> и C, факторов свертывания крови
Тромбоксан A <sub>2</sub>	Сокращение гладкой мускулатуры, агрегация тромбоцитов
<i><b>Вторичные</b></i>	
Простагландин F <sub>2α</sub>	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, стимуляция высвобождения медиаторов из тучных клеток
Простагландин E <sub>2</sub>	Расслабление гладкой мускулатуры бронхов, торможение высвобождения медиаторов из тучных клеток
Арилсульфатаза	Разрушает лейкотриены
Гистаминаза	Разрушает гистамин
Брадикинин	Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов
Серотонин	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, спазм сосудов почек, сердца, мозга, легких, расширение сосудов скелетных мышц
Лизосомальные ферменты гранулоцитов и оксиданты	Повреждение клеток

**3. Патофизиологическая стадия.** В результате действия медиаторов повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается развитием отека и серозного воспаления. При локализации

процесса на слизистых оболочках возникает гиперсекреция. В органах дыхания развивается бронхоспазм, отек стенки бронхиол и гиперсекреция мокроты. Возникает резкое затруднение дыхания. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступов бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, кожного зуда, местного отека, диареи и др. (рисунок 8). Очень часто I тип аллергии сопровождается увеличением количества эозинофилов в крови, мокроте, серозном экссудате, так как одним из медиаторов является ФХЭ.



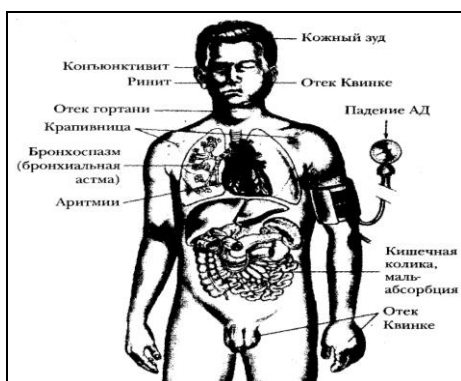
**Рисунок 8 — Проявления атопических аллергических реакций**

**Анафилактический шок** — острый системный аллергический процесс, наступающий в результате реакции «антиген — антитело» в сенсibilизированном организме.

### *Клинические эффекты медиаторов при АШ*

1. Спазм гладкой мускулатуры бронхов (стридорозное дыхание, удушье).
2. Спазм гладкой мускулатуры кишечника (рвота, понос).
3. Расширение периферических сосудов (сосудистый коллапс).
4. Венозный и артериальный стаз и гемолиз эритроцитов (нарушение мозгового и коронарного кровообращения, гипоксия мозга).
5. Повышение сосудистой проницаемости (отек гортани, мозга, легких).

При АШ в течение 3–5 мин объем циркулирующей крови может снизиться на 20–40 %. Проявления АШ приведены на рисунке 9.



**Рисунок 9 — Основные проявления анафилактического шока  
(по И. Домианову, 2006)**

**Бронхиальная астма** — хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит IgE-зависимое воспаление дыхательных путей при действии аллергенов (пищевых, промышленных, лекарственных, эпидермальных, пыльцы растений, антигенов клещей и др.), проявляющееся гиперреактивностью бронхов, обратимым сужением их просвета, хрипами в легких, кашлем, одышкой и приступами удушья.

**Поллиноз** (от лат. *pollen* — «пыльца», устар. — «сенная лихорадка») — аллергическое (IgE-зависимое) заболевание, развивающееся при контактах с пыльцой растений, характеризующееся острым воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз и кожи.

**Крапивница** — группа заболеваний, характеризующаяся воспалительными изменениями кожи и (или) слизистых оболочек. Клинически проявляется зудящими папулами и волдырями с выраженной зоной эритемы. Выделяют анафилактическую (IgE-опосредованную — в ответ на продукты питания, лекарственные средства, яды насекомых) и псевдоаллергическую — в ответ на продукты питания содержащие гистамин или способствующие его высвобождению, лекарственные, рентгеноконтрастные вещества, анестетики, предметы бытовой химии, действие ультрафиолетового излучения, высокой или низкой температуры, воды, в местах давления одежды, при физической нагрузке или эмоциональном перенапряжении.

**Отек Квинке** отличается от крапивницы вовлечением в патологический процесс подкожной клетчатки.

**Атопический дерматит** — хроническое рецидивирующее аллергическое (IgE-зависимое) воспаление кожи. Характеризуется в период обострения: эритемой, отеком, папулезновезикулярными высыпаниями, экссудацией. В период ремиссии проявляется сухостью, шелушением, экскориацией, лихенификацией.

**Аллергические реакции II типа  
(цитотоксические)**

Примерами аллергических заболеваний, развивающихся по механизму аллергической реакции II типа являются лекарственная тромбоцитопеническая пурпура, аллергический лекарственный агранулоцитоз, гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови.

**1. Иммунологическая стадия.** Причиной цитотоксических реакций является возникновение в организме клеток с измененными компонентами цитоплазматической мембраны. Появление аутоаллергенов запускает процесс сенсибилизации (выработка аутоантител IgG- и IgM). Они обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать его активацию. Часть

АТ обладает *опсонизирующими* свойствами (усиливают фагоцитоз) и обычно не фиксирует комплемент.

**2. Патохимическая стадия** — стадия выделения медиаторов. Медиаторы и их эффекты представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Медиаторы аллергических реакций II типа (по Е. Д. Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
1. Активированные компоненты комплемента C4в2а3в	Усиление фагоцитоза, экзоцитоз гранул нейтрофилов
C3а-, C5а-анафилатоксины	Хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, освобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов, стимуляция высвобождения гистамина из тучных клеток, повышение проницаемости сосудов, непосредственное действие на гладкую мускулатуру и микроциркуляцию
C567	Селективный хемотаксис нейтрофилов
C5678	Медленное повреждение клеточных мембран, высвобождение лизосомальных ферментов
C56789	Быстрое повреждение клеточных мембран, высвобождение лизосомальных ферментов
2. Оксиданты: O <sub>2</sub> <sup>-</sup> — супероксидный анион-радикал OH <sup>-</sup> — гидроксильный радикал	Инициирование перекисного окисления липидов, повреждение клеточных мембран
3. Лизосомальные ферменты	Повреждение опсонизированных клеток

Выделяют 3 механизма реализации этой стадии (рисунок 10).

**Комплементзависимый цитоллиз** — комплексы АГ и АТ, фиксированные на поверхности измененной клетки, присоединяют и активируют комплемент. Конечным этапом этой активации является образование медиаторов — компонентов комплемента: C4в2а3в; C3а; C5а; C567; C5678; C56789, лизирующих клетки.

**Фагоцитоз** — фиксированные на измененных клетках организма IgG, IgM и C3в-компоненты комплемента оказывают опсонизирующее действие, т. е. способствуют связыванию фагоцитов с поверхностью клеток-мишеней и их активации. Активированные фагоциты поглощают клетки-мишени и разрушают их при помощи лизосомальных ферментов.

**Антителозависимая клеточная цитотоксичность** — присоединение клетки-киллера к Fc-фрагменту IgG и IgM, покрывающих измененные клетки-мишени с последующим их лизисом с помощью перфоринов и продукции активных форм кислорода. Антитела служат «мостиком» между клеткой-мишенью и эффекторной клеткой. К эффекторным К-клеткам относят гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки.

**3. Патофизиологическая стадия.** В мембране клетки образуются

цилиндрические поры, что вызывает ее повреждение. Усиливается осмотический ток воды в клетку. Клетка набухает и погибает. Компоненты разрушенной клетки удаляются путем фагоцитоза.

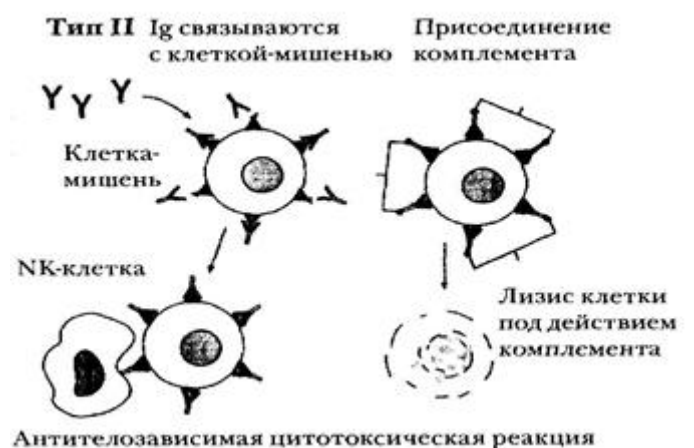


Рисунок 10 — Схема патогенеза аллергической реакции II типа  
(по И. Домианову, 2006)

### Аллергические реакции III типа (иммунокомплексные)

Примерами аллергических заболеваний, развивающихся по механизму аллергической реакции III типа, являются экзогенный аллергический альвеолит, сывороточная болезнь, феномен Артюса.

**1. Иммунологическая стадия.** В ответ на появление аллергена или АГ начинается синтез АТ, преимущественно IgG<sub>1-3</sub> и IgM-классов. В отличие от аллергической реакции II типа эти ИК преципитируют в тканях или кровотоке, а не фиксированы на клетках-мишенях. В норме ИК удаляются из организма с помощью системы комплемента (компонентов C1-C5), эритроцитов и макрофагов. Наследственные и приобретенные дефекты компонентов комплемента, а также рецепторного аппарата макрофагов и эритроцитов приводят к накоплению и циркуляции в организме иммунных комплексов с последующей их фиксацией на сосудистой стенке и в тканях, провоцируя воспаление (рисунок 11).



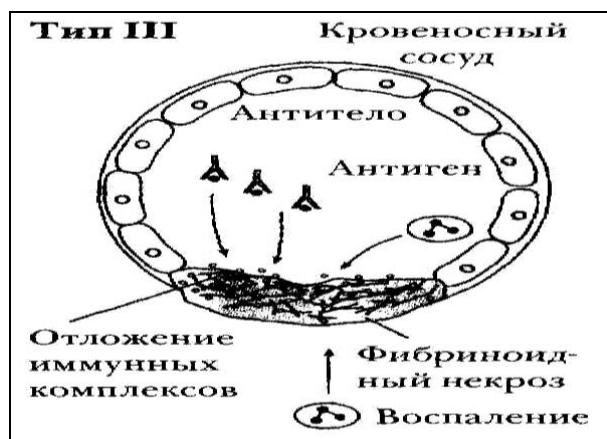


Рисунок 11 — Схема патогенеза аллергической реакции III типа  
(по И. Домианову, 2006)

**2. Патохимическая стадия.** При чрезмерном процессе образования медиаторов они оказывают повреждающее действие. Действие всех перечисленных основных медиаторов характеризуется усилением протеолиза (таблица 11).

Таблица 11 — Медиаторы аллергических реакций III типа (по Е. Д. Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
C5678, C56789, C3b56789	Мембраноатакующие комплексы
Ферменты фагоцитов, активные формы кислорода	Разрушение клеток и межклеточного матрикса
C3a, C5a (анафилотоксины)	Хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, освобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов, стимуляция высвобождения гистамина из тучных клеток, повышение проницаемости сосудов, непосредственное действие на гладкую мускулатуру и микроциркуляцию
Фактор Хагемана	Стимулирует синтез брадикинина
Брадикинин	Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов
Лейкотриен B4	Хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов
Лейкотриены C4, D4	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов
Гистамин	Действуя через H <sub>1</sub> рецепторы приводит к повышению проницаемости сосудов (венул), расширению артериол и прекапилляров, сокращению гладкой мускулатуры, увеличению секреции слизи. Воздействие на H <sub>2</sub> рецепторы приводит к снижению проницаемости сосудов, спазму артериол и прекапилляров, расслаблению гладкой мускулатуры, снижению секреции слизи

**3. Патопатфизиологическая стадия.** В результате появления медиаторов развиваются воспаление с альтерацией, экссудацией и пролиферацией, васкулиты, приводящие к появлению узловой эритемы, узелкового периартериита. Вследствие активации фактора Хагемана и (или) тромбоцитов иногда происходит внутрисосудистое свертывание крови. Третий тип аллергических реакций является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, аутоиммунных заболеваний (например, системная красная волчанка). При значительной активации комплемента развивается системная анафилаксия в виде шока.

#### ***Проявления аллергических реакций III типа***

**Сывороточная болезнь** — иммунокомплексное аллергическое заболевание, возникающее при парентеральном введении с лечебной или профилактической целью сывороток или их препаратов, содержащих большое количество белка. Оно характеризуется образованием ИК, которые откладываются в эндотелии кровеносных сосудов и тканях. Проявляется лихорадкой, болью в суставах, эритемой и увеличением лимфатических узлов. Имеется взаимосвязь между количеством введенной сыворотки и тяжестью болезни.

**Феномен Артюса** — местная гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей, опосредованная IgG-антителами и образованием ИК, преципитирующих в сосудистой стенке и тканях. Может возникать как осложнение при введении различных сывороток, вакцин и лекарственных препаратов (например, антибиотиков).

#### **Аллергические реакции IV типа** *(клеточноопосредованные)*

Примерами аллергических заболеваний, развивающихся по механизму аллергической реакции IV типа, являются аллергия при туберкулезе, лепре, бруцеллезе, сифилисе; аллергический контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата.

**1. Иммунологическая стадия.** Поступающий в организм АГ чаще всего контактирует с макрофагом, обрабатывается им, а затем в переработанном виде передается Т-хелперу, имеющему на своей поверхности рецепторы для АГ. Они распознают АГ, а затем с помощью ИЛ запускают пролиферацию эффекторных Т-клеток воспаления с фенотипами CD4+ и CD8+, а также клеток памяти, позволяющих сформировать быстрый иммунный ответ при повторном попадании АГ в организм. После одновременного связывания Т-клетки с АГ начинается пролиферация лимфоцитов

и их трансформация в бласты (рисунок 12).

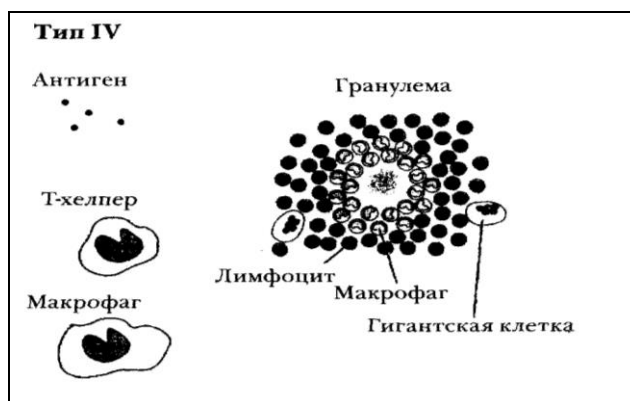


Рисунок 12 — Схема патогенеза аллергической реакции IV типа  
 (по И. Домианову, 2006)

**2. Патохимическая стадия.** Антигенная стимуляция и бласттрансформация лимфоцитов сопровождаются образованием и выделением медиаторов — цитокинов (лимфокинов и монокинов). Медиаторы действуют на клетки-мишени (макрофаги и нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки костного мозга, опухолевые клетки, остеокласты и др.), несущие на своей поверхности рецепторы к медиаторам. Биологический эффект медиаторов разнообразен и представлен в таблице 12. Они изменяют клеточную подвижность, активируют клетки, участвующие в воспалении, способствуют пролиферации и созреванию клеток, регулируют кооперацию иммунокомпетентных клеток.

Таблица 12 — Медиаторы аллергических реакций, опосредованных Т-клетками (по Е. Д. Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
Фактор переноса (ФП)	Ответствен за перенос гиперчувствительности замедленного типа, усиление цитотоксического действия, увеличение бласттрансформации
Факторы трансформации лимфоцитов (ФТЛ): митогенный (Мф) бластогенный	Определяют бласто- и митогенную активность, неспецифическое вовлечение лимфоцитов в аллергическую реакцию
Интерлейкин-1 (ИЛ-1) (продуцируется макрофагами)	Усиливает ответ тимоцитов и Т-лимфоцитов на антиген, активирует В-лимфоциты
Интерлейкин-2 (ИЛ-2) (продуцируется Т-лимфоцитами)	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов под влиянием митогенов и антигенов, способствует дифференцировке предшественников Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-лимфоциты, проявляет хелперную активность в отношении В-лимфоцитов
Макрофагальный хемоаттрактантный белок (МХБ)	Способствует накоплению макрофагов в области аллергической альтерации

Макрофагальный воспалительный белок (МВБ)	Превращает макрофаги (моноциты) в активную форму, активирует эндотелий
Факторы хемотаксиса (ФХ)	Способствует хемотаксису макрофагов и гранулоцитов
Лимфоцитотоксин (ФНО- $\beta$ )	Оказывает цитотоксический эффект
Интерферон- $\alpha$	Оказывает противовирусное действие, усиливает цитотоксичность лимфоцитов, активирует макрофаги и естественные киллеры
Интерферон- $\gamma$	Оказывает противовирусный эффект, стимулирует иммунные реакции (усиление выработки АТ, цитотоксичности лимфоцитов, фагоцитоза макрофагами)
Фактор, ингибирующий пролиферацию (ФИП)	Вызывает торможение деления клеток
Фактор, ингибирующий клонирование (ФИК)	Подавляет клональный рост клеточных культур

**3. Патофизиологическая стадия** зависит от природы этиологического фактора и той ткани, где разворачивается патологический процесс. Это могут быть патологические процессы в коже, суставах, внутренних органах. В воспалительном инфильтрате преобладают мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты/макрофаги). Нарушение микроциркуляции в очаге повреждения объясняется повышением проницаемости сосудов под влиянием медиаторов (кинины, гидролитические ферменты), а также активацией свертывающей системы крови и усилением образования фибрина. Отсутствие значительного отека, так характерного для иммунных поражений при аллергических реакциях немедленного типа, связано с весьма ограниченной ролью гистамина.

### Принципы диагностики аллергий

Сбор аллергологического анамнеза.

Клинико-лабораторное обследование — проводится с целью уточнения нозологии, установления локализации процесса и фазы заболевания.

Аллергологическое обследование включает:

- кожные пробы;
- провокационные тесты;
- лабораторные исследования (определение содержания общего и аллергенспецифического IgE, реакция дегрануляции тучных клеток (прямая и непрямая), тест на эозинофильный катионный белок (ЕСР), выявление специфических антител, определение циркулирующих иммунных комплексов и их отложений в пораженных органах, проведение реакции бластной трансформации на соответствующий АГ и др.).

### Принципы лечения и профилактики аллергий

Лечение аллергий включает этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы.

**1. Этиотропный** — заключается в устранении или предотвращении контакта организма с аллергеном.

**2. Патогенетический** — методы, приводящие в конечном итоге к состоянию гипо- или десенсибилизации организма. Это состояние достигается путем формирования толерантности к аллергену, снижения продукции АТ и медиаторов аллергии, их разрушения и выведения:

— *аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)* — введение препарата, вызывающего аллергическую реакцию, через небольшие промежутки времени в течение нескольких часов в нарастающей дозе (только в условиях стационара);

— *неспецифическая терапия* заключается в применении антигистаминных препаратов, иммунодепрессантов, мембраностабилизаторов.

**3. Симптоматическая терапия** — предотвращение, устранение неприятных, тягостных ощущений у пациента. Применяют отвлекающую терапию, сеансы внушения, обезболивающие, седативные и психотропные средства.

**4. Саногенетическая терапия** — активация адаптивных реакций и процессов (в том числе репарационно-регенеративных). Для этого используются фитоадаптогены, микроэлементы, витамины, ферменты и другие лекарственные средства. Немедикаментозное воздействие заключается в использовании лечебного питания или голодания, закаливания и психотерапии.

### ***Принципы профилактики аллергий***

***Первичная*** — предупреждение возникновения аллергического заболевания путем предотвращения или ограничения контакта с аллергеном.

***Вторичная*** — ранняя диагностика и адекватное лечение возникшего аллергического заболевания, что способно в дальнейшем повлиять на возникновение других форм аллергий в более позднем возрасте.

***Третичная*** — профилактика повторных обострений аллергического заболевания, чему способствует адекватное и своевременное лечение возникших обострений.

### **Аутоиммунные заболевания**

**Аутоиммунные заболевания (АИЗ)** — это заболевания, обусловленные образованием аутоантител и аутореактивных лимфоцитов против собственных тканей организма.

***Классификация аутоантигенов:***

- «секвестрированные»;
- обычные;
- модифицированные.

## Классификация аутоиммунных заболеваний

### 1. Класс А (первичные):

- органоспецифические;
- органонеспецифические;
- промежуточный тип.

### 2. Класс В (вторичные).

### 3. Класс С (связаны с дефектом системы комплемента).

### 4. Класс Д (связаны с медленными вирусными, прионовыми инфекциями).

### 5. Класс Е (комбинированные формы).

#### Класс А

*Органоспецифические* — аутоиммунизация развивается в связи с повреждением физиологических барьеров иммунологически обособленных органов и тканей. Возникает органо- или тканеспецифическая патология. Например, тиреоидит Хашимото, первичная микседема, атрофический гастрит, СД 1 типа, энцефаломиелит, полиневрит, рассеянный склероз, аддисонова болезнь, интерстициальный нефрит.

*Органонеспецифические* — аутоиммунизация развивается к АГ различных органов и тканей на фоне ранее существовавшей толерантности. Происходит срыв толерантности по отношению ко всем ауто-Аг, например, при наследственном дефекте белка-индуктора апоптоза незрелых Т-лимфоцитов. Примерами органонеспецифических заболеваний являются СКВ, РА, системная склеродермия (дерматомиозит), узелковый периартериит, миастения гравис.

*Промежуточного типа* — близки к заболеваниям I и II группы (синдром Гудпасчера, синдром Шегрена, первичный билиарный цирроз, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, глютенная энтеропатия).

Примером АИЗ **класса В** являются алкогольный цирроз печени, хроническая лучевая болезнь.

К АИЗ **класса С** относят некоторые формы наследственной гемолитической анемии.

Виллоуский энцефалит и болезнь Альцгеймера являются примером АИЗ **класса D**.

## Патогенез аутоиммунных заболеваний

**1. Индуктивный этап** — срыв механизмов иммунологической ауто-толерантности.

**2. Эффекторный этап** любого аутоиммунного процесса протекает по

одному или чаще нескольким (II, III, IV или V) типам гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу.

Понятие об иммунологической толерантности, механизмы поддержания иммунологической ауто толерантности и причинах ее отмены приведены ниже.

*Иммунологическая толерантность* — состояние специфической ареактивности к АГ. Виды иммунологической толерантности представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Виды иммунологической толерантности

Вид ареактивности	Характеристика
Полная	Охватывает все лимфоциты, способные реагировать на данный АГ
Частичная	Охватывает только часть лимфоцитов, способных реагировать на данный АГ
Естественная	Толерантность к своим АГ
Приобретенная	Искусственно индуцируемая толерантность к чужеродному АГ

Механизмы поддержания иммунологической естественной толерантности разделяют центральные и периферические. Центральные механизмы формируются в процессе лимфопоэза в центральных лимфоидных органах — тимусе и костном мозге:

— *клональная делеция* — гибель путем апоптоза в тимусе и красном костном мозге Т- и В-лимфоцитов, имеющих рецепторы к аутоантигенам.

— *клональная анергия* — ареактивность лимфоцитов, имеющих В-клеточные рецепторы к растворенным аутоантигенам в низких концентрациях; после контакта с АГ лимфоцит сохраняет жизнеспособность, отвечает пролиферацией на неспецифические сигналы (IL-2), но не на сигналы, поступающие с антиген-специфических рецепторов, — клетки функционально не активны.

Периферические механизмы формируются на этапе иммуногенеза в периферических органах и тканях в отношении Т- и В-лимфоцитов избежавших негативной селекции в центральных органах иммунной системы. *Т-клеточная иммуносупрессия* — периферические аутореактивные лимфоциты подвергаются *апоптозу* или становятся *анергичными* вследствие супрессивного влияния цитокинов профиля Th2 (Т-хелперов 2).

**Основные причины отмены естественной иммунологической толерантности:**

- нарушение элиминации аутореактивных Т- и В-клеток;
- повреждение гистогематических барьеров и попадание АГ забарьерных органов в кровотоки;
- аутоиммунизация вследствие существования перекрестно-реагирующих АГ;
- ослабление гуморальных механизмов, сдерживающих иммунный ответ и обеспечивающих его прекращение после элиминации АГ;
- генетическая предрасположенность;

— аутоиммунизация организма матери клетками плода во время нормальной беременности (гипотеза зародышевых клеток).

### Принципы диагностики аутоиммунных заболеваний

- Выявление специфических аутоантител или специфической клеточной сенсibilизации (клеточные тесты — например реакция бласттрансформации лимфоцитов на соответствующий АГ).
- Обнаружение отложений иммунных комплексов в тканях.
- Специальные методы исследования.

### Реакция «трансплантат против хозяина»

*Понятие о трансплантации и трансплантационном иммунитете.* Трансплантация представляет собой пересадку органов или тканей, изъятых из организма донора в организм реципиента. Отторжение трансплантата происходит вследствие тканевой несовместимости донора и реципиента и реализуется при участии иммунной системы. Виды трансплантаций приведены в таблице 14.

Таблица 14 — Виды трансплантаций

Вид	Источник тканей
Сингенная	Ткани донора генетически идентичны реципиенту (от однояйцевых близнецов)
Аллогенная	Ткани донора того же вида, что и ткани реципиента, но генетически они не идентичны
Ксеногенная	Пересадка органов и тканей другого биологического вида
Аутотрансплантация	Пересадка органов и тканей от самого реципиента

*Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)* развивается при трансплантации костного мозга. У взрослых развивается в случае пересадки аллогенных клеток системы крови пациентам с подавленным иммунитетом, например, при иммунодефиците, химио- или радиотерапии опухолевых заболеваний.

В основе подобной реакции лежит *атака иммунокомпетентных* клеток донора на ткани реципиента. Преобладает реакция CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на продукты МНС II класса. Поэтому основной мишенью для поражения являются: клетки Лангерганса кожи, эпителиальные клетки тимуса. CD4<sup>+</sup>-лимфоциты донора размножаются и инфильтрируют ткани-мишени, вытесняя собственные лимфоидные клетки.

### Иммунодефициты



**Иммунодефицит** — генетический и (или) лабораторный признак дефекта (*недостаточности*) звена иммунитета с клиническими или без клинических проявлений.

*ИД не всегда проявляется клинически как болезнь из-за высоких компенсаторных возможностей иммунной системы.*

ИД могут быть *первичными* (основная причина-мутации в соответствующих генах) и *вторичными* (в результате действия факторов экзо- и эндогенной природы на нормальную иммунную систему).

Основной клинический признак ИД — наличие и конкретные клинические формы инфекционного синдрома — рецидивов и обострений инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, вирусами, бактериями, грибами, паразитами. Инфекционные синдромы могут сочетаться с синдромами гиперактивации иммунной системы: с разнообразными аллергическими реакциями и аутоиммунными заболеваниями. Другими проявлениями ИД могут быть лимфопролиферативные процессы (лимфоаденопатии, тимомегалия, лимфомы и др.)

### **Первичные иммунодефициты**

**Первичные иммунодефициты** — заболевания, обусловленные дефектами в *гене/группах генов, ответственных за синтез белковых молекул иммунной системы*, что приводит к нарушению развития и созревания клеток иммунной системы. ПИД являются относительно редкой патологией.

В среднем, частота встречаемости ПИД составляет 1:25 000–1:100 000. Исключением является селективный дефицит IgA, который встречается у представителей европеоидной расы с частотой 1:100–1:700 человек.

Большинство ПИД дебютирует в раннем детском возрасте повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям. Многолетние наблюдения за пациентами с ПИД показали, что ведущим клиническим проявлением является снижение противоинфекционной защиты, приводящей к развитию хронического воспаления, устойчивого к традиционной и противовоспалительной терапии.

Патогенез ПИД становится ясным после выделения гена/группы генов, ответственных за его развитие. Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИД позволяет достичь стабильного общего состояния пациентов при большинстве этих заболеваний.

***По уровню нарушения и локализации дефекта выделяют следующие ПИД, которые могут быть связаны с:***

— недостаточностью лимфоидной системы: (В-клеточного звена иммунитета и АТ; Т-клеточного звена иммунитета; комбинированная недостаточность обоих звеньев);

— дефектами фагоцитоза;

— дефектами факторов комплемента.

— недостаточностью нескольких звеньев иммунной системы и ство-

ЛОВЫХ КЛЕТОК.

**ИД с недостаточностью В-клеточного звена иммунитета и антител.** Эта группа ПИД, которые развиваются вследствие неспособности В-клеток продуцировать Ig.

Характеризуются появлением симптомов в *возрасте 7–9 мес.*, после исчезновения материнских АТ; *повторными* инфекционными заболеваниями, вызванными инкапсулированными бактериями; *хроническими* очагами инфекции (синуситы, бронхиты, пневмонии), гнойными лимфаденитами, абсцессами; менингитами, септицемией, остеомиелитом, возникающими в результате гематогенного распространения патогена; редкой заболеваемостью грибковыми и вирусными инфекциями (за исключение энтеровируса); *выживаемостью до зрелого возраста при адекватном лечении*; повышенной частотой аллергических и аутоиммунных заболеваний; *гипоплазией* периферических лимфатических узлов и назофаренгеальной лимфоидной ткани (характерно для синдрома Брутона); *лимфоидной гиперплазией* (гепатоспленомегалия при общем вариабельном иммунодефиците (ОВИД)).

**Болезнь Брутона** (*сцепленная с полом агаммаглобулинемия у детей*) — наследственная гипогаммаглобулинемия, развивающаяся при нарушении созревания В-лимфоцитов.

*Тип наследования «классической» \* формы* — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Заболевание наблюдается только у мальчиков. Частота 1:50 000 новорожденных. Встречается с сопоставимой частотой среди всех рас и этнических групп.

\* Кроме X-сцепленного варианта с дефектом *Vtk* выделяют также аутосомно-рецессивные формы заболевания и агаммаглобулинемию с дефицитом гормона роста.

**Генетический дефект и патогенез.** Дефектный ген (Xq 22) кодирует цитоплазматическую тирозинкиназу В-клеток (*Vtk*). Ген *Vtk* экспрессируется во всех гемопоэтических клетках, кроме плазматических и Т-лимфоцитов. В результате дефекта нарушено превращение преВ-клеток в зрелые В-клетки.

**Клинические проявления.** Заболевание проявляется с 7–8 мес. жизни (это связано с постепенным снижением количества IgG полученных от матери). При этом заболевании снижена резистентность организма к стафилококку, стрептококку, пневмококку, а также к некоторым грамотрицательным микроорганизмам (кишечной палочке, сальмонеллам, протее, клебсиелле), часто наблюдаются грибковые заболевания, а также паразитарные (пневмоцистные) пневмонии. Дети *часто* болеют рецидивирующими пневмониями, отитом, синуситом, конъюнктивитом, пиодермией, которые нередко приводят к развитию сепсиса

Низкая сопротивляемость к бактериальным инфекциям не сочетается со снижением резистентности к вирусам. Некоторые вирусные заболевания (краснуха, корь, вирусный гепатит) протекают даже легче, чем у детей

с сохраненной иммунологической реактивностью.

*Диагностика.* Выявление мутации в Btk-гене. Суммарная сывороточная концентрация иммуноглобулинов M, G, A составляет менее 2 г/л. Особенно резко снижено содержание IgG и IgA. Содержание в периферической крови В-клеток < 1 %. При антигенной стимуляции (например, при вакцинации АКДС) отсутствует нарастание титров соответствующих АТ. Показатели, характеризующие клеточный иммунитет, не отличаются от таковых в норме.

*Прогноз:* при раннем выставлении диагноза и непрерывной заместительной терапии — благоприятный, при поздней диагностике и неадекватной заместительной терапии — неблагоприятный.

**Селективный дефицит IgA** является самой частой формой аномалии иммунной системы. Изолированный дефицит IgA у европейских народов встречается с частотой 1: 100–700 человек.

*Генетический дефект и патогенез.* Причины патологии не известны. Патогенетической основой является нарушение процессов терминальной дифференцировки В-клеток. Существенным фактором является уменьшение CD40 на В-лимфоцитах, что снижает возможности их кооперирования с Т-хелперами и АПК в инициации синтеза IgA.

*Клинические проявления.* Основными клиническими проявлениями селективного дефицита IgA являются рецидивирующие заболевания верхних и нижних дыхательных путей и ЖКТ (целиакия, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

*Диагностика.* Низкий сывороточный IgA (до 5 мг/дл) в динамике при нормальном содержании других Ig. Количество Т- и В-клеток в норме. Пролиферативная активность В-клеток в ответ на полисахариды, как правило, снижена.

*Прогноз* зависит от наличия дефекта специфических АТ, аллергии или аутоиммунного заболевания. Существуют наблюдения, что, начиная со школьного возраста пациенты с селективной недостаточностью IgA незначительно отличаются по инфекционной заболеваемости от иммунокомпетентных сверстников.

**ОВИД** — это тотальный дефицит АТ, характеризующийся стойким снижением суммарной концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgG и (или) IgM) в сыворотке крови и нарушением поздних стадий дифференцировки В-клеток. В популяции встречается с частотой 1: 25 000 человек.

*Генетический дефект и патогенез.* Дефектными при этой патологии являются ICOS — молекула семейства иммуноглобулинподобных костимуляторов Т-клеток и белок CD19, участвующий в антигензависимой активации В-лимфоцитов. Заболевание сцеплено с АГНЛА: В8 и DR3. Основным фактором патогенеза считается нарушение взаимодействия между Т- и В-клетками. Нарушается активация, антигензависимая дифференцировка В-клеток и переключение синтеза Ig.

*Клинические проявления.* Проявляется рекуррентными бактериальными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, тяжелой диарей, могут развиваться аутоиммунные заболевания.

*Диагностика.* Снижение сывороточной концентрации IgA, IgG, IgM. Число В-лимфоцитов не изменено или несколько снижено. Снижена способность к выработке АТ в ответ на иммунизацию.

*Прогноз* зависит от частоты инфекций и своевременного выявления их ранних симптомов, а также структурных изменений легких.

**Дефицит субклассов IgG** — иммунодефицит развивается при нарушении продукции любого субкласса IgG. При этом компенсаторно увеличивается синтез других субклассов, а суммарное количество IgG может оставаться в норме.

*Генетический дефект и патогенез.* Генетический дефект переключения изотипов Ig.

*Клинические проявления.* Наиболее часто встречается селективный дефицит IgG<sub>4</sub>. Он может протекать бессимптомно. Дефицит IgG<sub>2</sub> может быть селективным или сочетаться с другими дефицитами. Характерным признаком является снижение резистентности пациентов к бактериальным инфекциям, поражающим преимущественно респираторный тракт. Одновременный дефицит IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>3</sub> имеет высокую степень ассоциации с ювенильным диабетом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, СКВ и атопической патологией. Для селективного дефицита IgG<sub>1</sub> характерна высокая частота респираторных инфекций.

*Прогноз* благоприятный.

**Агаммаглобулинемия с гиперпродукцией IgM (гипер-IgM синдром)** — это гетерогенная группа заболеваний, различающихся по характеру наследования и клинической форме, характеризующаяся нарушением механизмов переключения изотипов Ig.

*Тип наследования.* В 70 % случаев наследуется по сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу.

*Генетический дефект и патогенез.* В основе заболевания лежит дефект гена CD40-лиганда на Т-лимфоцитах, что нарушает их взаимодействие с В-клетками. В результате нарушается переключение с синтеза IgM на образование других Ig.

*Клинические проявления.* Рецидивирующие пиогенные инфекции.

*Диагностика.* Гиперпродукция IgM, на фоне снижения других классов иммуноглобулинов IgG, IgA.

**ИД с недостаточностью клеточных иммунных реакций.** Это группа ПИД, характеризующихся появлением симптомов в раннем грудном возрасте (4–5 мес.). Наблюдаются повторные инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, грибами, микобактериями; оппортунистические инфекции; *фатальные инфекционные заболевания*, развивающиеся в результате вакцинации живыми вирусными вакцинами или *после введения БЦЖ*; реакция «трансплантат против хозяина» в результате трансфузии препаратов крови, содержащих лимфоциты, или внутриутробном попадании лимфоцитов матери; увеличение риска малигнизации.

**Синдром Незелофа** (алимфоцитоз, лимфоцитарная дисгенезия) характеризуется отсутствием клеточных реакций иммунологической защиты.

*Тип наследования.* Аутомно-рецессивный.

*Генетический дефект и патогенез.* Существование конкретного генетического дефекта при данном синдроме не доказано. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются гипоплазия или атрофия вилочковой железы и лимфатических узлов.

*Клинические проявления.* Проявляется в первые недели и месяцы жизни. Отмечаются задержка развития ребенка, затяжной септический процесс с гнойными очагами в коже, легких и других органах, нередко развивается грибковый сепсис. Повышена чувствительность к грибам и вирусным инфекциям, вызываемым *Herpes simplex* и *Herpes varicellazoster*.

*Диагностика.* Типична количественная и качественная недостаточность Т-лимфоцитов. В периферической крови определяется крайне низкое содержание лимфоцитов, значительное уменьшение числа Т-клеток, при этом соотношение  $CD4^+/CD8^+$  сохраняется в пределах нормы. Резко угнетена реакция бласттрансформации лимфоцитов. Содержание Ig всех классов в периферической крови в пределах нормы или незначительно снижено, способность к образованию АТ сохранена.

*Прогноз* неблагоприятный. В большинстве случаев заболевание имеет летальный исход.

**Синдром Ди Джорджи (синдром глоточного кармана)** — изолированный Т-клеточный ПИД, характеризующийся аплазией или гипоплазией тимуса и (или) паращитовидных желез и врожденными пороками сердца. Встречается с частотой 1:400–1:6000.

*Генетический дефект и патогенез.* У большинства пациентов в локусе 22q11.2 обнаружены микроделеции ДНК. К развитию синдрома также приводят и мутации генов хромосомы 11p13. Заболевание обусловлено нарушением эмбриональной дифференцировки эпителия в области 3-го и 4-го глоточного карманов, что приводит к врожденному отсутствию вилочковой железы и паращитовидных желез или аномалиям их строения. Иммунодефицит при этом синдроме связан с отсутствием или гипоплазией тимуса, т. е. сужением плацдарма созревания Т-лимфоцитов, и бывает различной степени тяжести.

*Клинические проявления.* Типичные черты лица: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей, микрогнатия, низко расположенные уши. У новорожденных отмечаются гипокальциемические судороги. В некоторых случаях описаны расщепление язычка, врожденные пороки сердца и крупных сосудов (общий артериальный ствол, двойная дуга аорты, декстракардия, неправильное отхождение вен и т.д.), атрезия пищевода, аплазия щитовидной железы (атиреоз, гипотиреоз), нефрокальциноз. Дети отстают в общем физическом развитии. Особенно выраженные аномалии не совместимы с жизнью. Если дети переживают период новорожденности, они страдают от генерализованных инфекций — наблюдаются хронические риниты, пневмонии, абсцессы, грибковая инфекция. Отмечаются слабость, отсутствие аппетита. Смерть может наступить внезапно в первые два года жизни.

*Диагностика.* Биохимически выявляются гипокальциемия и гиперфосфатемия, иммунологическими методами — нарушение трансформации лимфоцитов под влияни-

ем ФГА и АТ (снижена функциональная активность лимфоцитов), снижение количества Т-клеток (наблюдается у 1/5 пациентов). Нарушения гуморального иммунитета отсутствуют (уровень Ig может быть снижен или нормальным при повышенном количестве В-клеток), в ряде случаев наблюдается повышение уровня IgE. Причинами этого явления могут быть отсутствие регуляторных Т-клеток и нарушение механизма обратной связи при переключении синтеза Ig.

*Прогноз* зависит от степени выраженности гемодинамических нарушений и иммунодефицита.

**Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты.** Это группа ПИД, характеризующихся *дефицитом* и *анергией Т-лимфоцитов, отсутствием антительного ответа* при нормальном (иногда) содержании В-клеток в крови. Клинически протекает очень тяжело. Возможно развитие тяжелого септического состояния. Без трансплантации наступает летальный исход.

**Синдром Вискотта — Олдрича** — первичный иммунодефицит, характеризующийся склонностью к кровотечениям (из-за врожденной или рано развившейся тромбоцитопении) сочетающимися с дерматитом и тяжелыми инфекциями.

*Тип наследования и частота.* Рецессивное X-сцепленное заболевание. Встречается с частотой 1: 250000, болеют только мальчики.

*Генетический дефект и патогенез.* Дефектный ген локализуется в 11 хромосоме и обуславливает аномальную экспрессию молекулы CD43 на тромбоцитах и лимфоцитах. Это приводит к нарушению процесса созревания и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, передвижения и активации Т-лимфоцитов. Также следствием мутации является нарушение адгезии, агрегации, освобождения АДФ тромбоцитами.

*Клинические проявления.* Проявляется классической триадой: тромбоцитопенией, экземой, возвратными инфекциями.

*Диагностика.* Дефицит и нарушение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, снижение уровня IgM при увеличении содержания и IgE в сыворотке крови. Тромбоцитопения, преобладание микроформ тромбоцитов.

*Прогноз* для жизни неблагоприятный. Причинами смерти могут быть тяжелые инфекционные заболевания, несовместимые с жизнью кровотечения, малигнизация.

**Синдром Луи-Бар** (*наследственная атаксия-телеангиоэктазия*) — первичный иммунодефицит с прогрессивной церебральной нейродегенерацией.

*Тип наследования и частота.* Аутосомно-рецессивный, 1: 500 000–1: 1 000 000.

*Генетический дефект и патогенез.* Дефектным является ген АТМ картированный в 11 хромосоме. Его продуктом является белок АТМ участвующий в контроле клеточного роста, распознавании поврежденной ДНК и ее репарации. В основе патологии лежит дефект репарации и конечной дифференцировки Т-лимфоцитов. Морфологические изменения в тканях мозжечка характеризуются потерей зернистых клеток и клеток Пуркинье.

*Клинические проявления.* Признаки: атаксия, телеангиоэктазии, реци-

дивергентные инфекции верхних дыхательных путей, уменьшение или отсутствие IgA. Патогенетическая взаимосвязь этих проявлений не ясна. Заболевание начинается в раннем детстве и проявляется в первую очередь мозжечковой атаксией. Отмечаются качание головы и туловища, нарушение походки, тремор и хореоатетоз. Характерным изменением глаз являются нарушение движения глазного яблока и косоглазие. В возрасте от 2 до 6 лет появляются телеангиоэктазии на конъюнктиве и открытых участках тела, слизистой мягкого и твердого неба. Важным признаком являются хронические респираторные инфекции (синуситы и пневмонии). У пациентов часто развиваются злокачественные новообразования, причем в 10–30 % поражается лимфоретикулярная система.

*Диагностика.* Количество и активность циркулирующих Т-клеток резко снижены. У 70 % пациентов имеется недостаточность IgA, у некоторых — дефицит IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub>.

*Прогноз* для жизни относительно неблагоприятный. В среднем пациенты доживают до 14 – 20 лет. Причинами смерти являются опухоли, а также тяжелые инфекционные заболевания с полиорганной недостаточностью.

**ТКИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит)** — это гетерогенная группа заболеваний в большинстве случаев заканчивающихся летальным исходом в раннем детском возрасте ввиду развития генерализованных оппортунистических инфекций (возбудители — пневмоцисты, вирус герпеса, ЦМВ, кандиды, аденовирусы, вирус Эпштейна — Барр).

*Тип наследования и частота.* Сцепленный с X-хромосомой, аутосомно-рецессивный. Частота встречаемости ТКИД от 1:5 000 000 до 2–4 на 100 000. ТКИД составляют до 40 % от всех первичных иммунодефицитов.

*Генетический дефект и патогенез:*

— X-сцепленный ТКИД обусловлен мутацией гена  $\gamma$ -цепи рецепторов для цитокинов. Вследствие этого нарушено взаимодействие ИЛ-7 и его рецептора, в результате стволовые клетки не получают сигналы необходимые для дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов.

— Аутосомно-рецессивный ТКИД обусловлен мутацией гена ADA (аденозиндезаминаза), JAK3 (сигнальная тирозинкиназа, передающая сигнал с цитокиновых рецепторов), IL-7RA ( $\alpha$ -цепь IL-7), RAG1 и RAG2 (рекомбиназы — белки реанжировки генов Ig), Artemis (фермент репарации ДНК после реанжировки), CD45 (трансмембранный белок лейкоцитов, обладающий свойствами тирозинфосфорилазы, регулирует сигнальную трансдукцию в лимфоцитах).

*Клинические проявления.* Манифестирует в первые месяцы жизни с задержки прибавки массы тела, анорексии, отставании в развитии. Появление с рождения кожной сыпи в виде эритродермии, обусловленной материнскими лимфоцитами, поступившими к плоду во время беременности. Тяжелые, часто летальные инфекции развиваются, начиная с периода новорожденности. Характерно инфицирование маловирулентными микроорганизмами. Развивается затяжная диарея, инфекции кожи и слизистых, тяжелые поражения верхних и нижних дыхательных путей. Иммунизация таких детей стандартными живыми вакцинами (полиомиелит, туберкулез)

может привести к прогрессирующей инфекции с летальным исходом.

*Диагностика.* Снижено количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. На рентгенограмме грудной клетки выявляется гипоплазия или отсутствие тени тимуса. Гистологически обнаруживается отсутствие в тимусе лимфоидных клеток и телец Гассала. Лимфатические узлы и миндалины маленькие или отсутствуют. Лимфоидные центры и зародышевые фолликулы не выявляются.

*Прогноз* для жизни неблагоприятный.

**Первичная недостаточность фагоцитов** проявляется рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями с поражением кожи и внутренних органов.

Основные причины и механизмы незавершенного фагоцитоза:

- уменьшение количества фагоцитов;
- качественные изменения гранулоцитов;
- нарушение распознавания объектов фагоцитоза;
- нарушения нейрогормональной регуляции фагоцитоза.

Уменьшение количества фагоцитов может быть связано с наследственным нарушением гранулоцитопоеза, приводящим к нейтропении; гипоплазией селезенки, вследствие которой развивается моноцитопения; аутоиммунной нейтропенией; нейтропенией при заболеваниях со спленомегалией.

Неэффективный гранулоцитопоез (качественные изменения) могут быть обусловлены дефектом подвижности фагоцитов из-за нарушения обратимой полимеризации актина или при снижении энергии и цАМФ в клетках; дефектом образования фаголизосом; нарушением инактивации и разрушения объектов фагоцитоза вследствие наследственного дефицита кислородзависимого и кислороднезависимого механизмов бактерицидности.

Нарушение распознавания объектов фагоцитоза возникают при наследственном дефиците/дефекте рецепторов фагоцита; приобретенном дефиците опсонинов и хемоаттрактантов (тяжелые болезни печени, интоксикации).

Нарушения фагоцитоза: избыток ацетилхолина и глюкокортикоидов снижают активность фагоцитоза, нарушая таким образом его нейрогормональную регуляцию.

**Синдром Чедиака — Хигаси** связан с нарушением формирования клеточных везикул, хемотаксиса и цитотоксической активности клеток.

*Тип наследования.* Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

*Генетический дефект и патогенез.* Из-за нарушения полимеризации микротрубочек цитоскелета (мутация гена LYST — lysosomal trafficking regulator) нарушается перемещение органоидов в клетке. В результате первичная лизосома не сливается с фагосомой. Характерен слабый ответ нейтрофилов на хемотаксические стимулы. Нарушается выход нейтрофилов из костного мозга и хемотаксис. Могут развиваться кровотечения из-за нарушения высвобождения гранул тромбоцитами. Неврологические нару-



шения, сопровождающие этот синдром (нистагм, периферические neuropatii), также могут быть связаны с патологией цитоскелета нейронов.

*Клинические проявления.* Гепатоспленомегалия, альбинизм кожи, волос, глаз, фотофобия, лимфоаденопатия, бронхиты, пневмонии, абсцессы в коже и клетчатке, ретикулярные злокачественные лимфомы.

*Диагностика.* Гранулоцитопения, нарушение хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза. Снижено количество ЕК-клеток и их функциональная активность.

*Прогноз* для жизни неблагоприятный. Продолжительность жизни больных детей не превышает 7 лет. Причины гибели — рано возникающие опухоли, тяжелые бактериальные инфекции.

**Хроническая гранулематозная болезнь** характеризуется генетическим дефектом кислородзависимых механизмов бактерицидности.

*Тип наследования и частота.* Наиболее часто встречается X-сцепленная форма (около 70 %). Частота встречаемости около 1: 200 000.

*Генетический дефект и патогенез.* Мутация одного из генов, ответственных за синтез НАДФ·Н. Вследствие этого дефекта фагоциты пациентов не способны продуцировать супероксидный радикал и перекись водорода, как следствие отсутствие кислородзависимых механизмов бактерицидности. В результате микроорганизмы внутри фагоцитов остаются жизнеспособными, персистируют внутриклеточно, вызывают иммунный ответ с формированием гранулем. Гранулемы могут нарушать функцию органов в которых располагаются (задержка мочи, обструкция кишечника).

*Клинические проявления.* Экзематозный дерматит, гнойные поражения кожи, абсцессы в различных органах, гепатоспленомегалия, лимфадениты, бронхопневмонии, дерматиты, диарея, грибковая инфекция.

*Диагностика.* Отсутствие или резкое угнетение киллинга фагоцитированных бактерий и грибов, отрицательные и сниженные НСТ-тест (фагоциты больных краситель не восстанавливают), хемилюминесценция после фагоцитоза частиц зимазана или латекса, хемотаксис нейтрофилов.

*Прогноз* для жизни сравнительно благоприятный. Пациенты в среднем доживают до 30 лет и больше.

**Наследственные дефекты молекул адгезии** (LAD — Leucocyte Adhesion Deficiency) характеризуется кожными язвами, плохо заживающими ранами и рецидивирующими бактериальными инфекциями.

*Тип наследования и частота.* Аутосомно-рецессивный, 1: 1 000 000. Выделяют следующие варианты LAD в зависимости от вида дефектных молекул: LADI, LADII, LADIII.

*Генетический дефект и патогенез.* Аномалии рецепторов адгезии CD11 / CD18 (интегрины) приводят к нарушению миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов в зону воспаления.

*Клинические проявления.* Характерной особенностью является отсутствие гноя в очаге воспаления, плохо заживающие раны, рецидивирующие бактериальные инфекции.

*Диагностика.* Массивный нейтрофильный лейкоцитоз, снижение экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах.

### ***Наследственно обусловленные дефекты системы комплемента.***

Генетически обусловленные дефекты системы комплемента описаны практически для всех ее компонентов (C1q, C1r, C1s, C2-C9, пропердина). Подразделяются на дефициты ранних и поздних компонентов комплемента. Дефекты системы комплемента являются аутосомно-рецессивными кроме X-сцепленного дефицита пропердина; сопровождаются снижением противомикробной резистентности и развитием иммунокомплексных болезней в связи с нарушением элиминации циркулирующих иммунных комплексов. Также к данной группе нарушений относятся дефициты ингибиторов комплемента (например, аутосомно-доминантный дефицит C1-ингибитора). Клинические проявления таких нарушений приведены в таблице 15.

Таблица 15 — Клинические проявления недостаточности отдельных компонентов системы комплемента (*Е. И. Соколову, 1998*)

<b>Название компонента</b>	<b>Клинические проявления</b>
C1	СКВ, гломерулонефрит, васкулиты, иммунологическая недостаточность
C2	СКВ, гломерулонефрит, геморрагический васкулит, дерматиты
C3	Рецидивирующие бактериальные инфекции (пневмония, менингиты, отиты, синуситы), сепсис
C4	СКВ

Окончание таблицы 15

<b>Название компонента</b>	<b>Клинические проявления</b>
C5	СКВ, гломерулонефрит, васкулиты, опоясывающий лишай, гоно- и менингококковый сепсис, экзема
C6	Синдром Рейно, гоно- и менингококковый сепсис
C7	Синдром Рейно, инфекции мочевыводящих путей, менингит, сепсис
C8	СКВ, стафилококковые инфекции, гонококковые инфекции, сепсис
C9	Рецидивирующая лихорадка
Ингибитор C1	Наследственный ангионевротический отек
Ингибитор C1	Рецидивирующие кокковые инфекции
Ингибитор C1	Рецидивирующий отек, крапивница

### ***Наследственный ангионевротический отек***

*Тип наследования.* Аутосомно-доминантный.

*Генетический дефект и патогенез.* Недостаточность C1-ингибитора комплемента приводит к невозможности блокирования классического пути активации комплемента, как следствие активация комплемента в результате травмы, физического перенапряжения. В результате образования брадикинина происходит повышение проницаемости стенок посткапиллярных венул, выход плазмы в ткани приводит к образованию отека.

*Клинические проявления.* Периодически возникающий ограниченный

отек кожи, слизистых оболочек без признаков воспаления.

*Диагностика.* Определение количества С1-ингибитора.

### **Вторичные иммунодефициты**

Это заболевания, формирующиеся в постнатальном периоде, вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему, не имеют наследственной природы.

#### ***Основные причины развития вторичных иммунодефицитов:***

1. Протозойные и глистные инвазии (токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез).

2. Бактериальная инфекция (туберкулез, стафилококковая, пневмококковая инфекция).

3. Вирусные острые и персистирующие инфекции (корь, краснуха, герпес, ветряная оспа, хронический гепатит В, ВИЧ).

4. Нарушение питания: белково-калорийная недостаточность, истощение, потеря белка через кишечник и почки.

Дефицит *некоторых элементов питания* может привести к развитию некоторых вторичных ИД: недостаток железа нарушает фагоцитирующую способность нейтрофилов; недостаток витамина А — снижает число некоторых субпопуляций лимфоцитов; недостаток витамина В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты нарушает клеточный иммунитет; недостаток цинка снижает соотношение Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов.

5. Злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные.

6. Аутоиммунные заболевания.

7. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечение, лимфоррея).

8. Экзогенные и эндогенные интоксикации (иммунодепрессанты, кортикостероиды, наркотики).

9. Иммунодефициты после воздействия физических факторов (ионизирующая радиация).

10. Нарушение нейрогуморальной регуляции.

11. Иммунодефицит старческого возраста.

#### ***Классификация вторичных иммунодефицитов:***

*По типу нарушения:* Т-клеточного звена; гуморального, эффекторных факторов; комбинированные дефекты.

*По течению:* острый и хронический ИД.

*По распространенности:* с преимущественным поражением местных иммунных механизмов (слизистой, кожи и др.); системный ИД.

*По тяжести:* легкий; среднетяжелый; тяжелый.

### **ВИЧ-инфекция**

Заболевание впервые описано в 1981 г. в США, когда 5 молодых мужчин

скончались от пневмонии. При этом в их крови практически отсутствовали CD4+-лимфоциты. Возбудитель ВИЧ-инфекции был открыт в 1983 г. одновременно двумя исследователями — Р. Галло (США) и Л. Монтанье (Франция).

**Этиология ВИЧ-инфекции.** Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2). ВИЧ-1 является основным возбудителем ВИЧ-инфекции. Распространен в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Центральной, Южной, Восточной Африке. ВИЧ-2 — менее вирулентный вирус. Распространен в Западной Африке.

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов. Вирус имеет геномную РНК и фермент обратную транскриптазу (ревертазу), которая после проникновения вируса в клетку-мишень обеспечивает синтез ДНК по матрице вирусной РНК. Вирусный фермент интегразы катализирует интеграцию вирусной ДНК в геном человека.

**Стадии жизненного цикла ВИЧ** представлены ниже (рисунок 13, таблица 16).

1. Связывание вириона с поверхностью клетки посредством взаимодействия:

- gp120 с молекулой CD4 на многих клетках;
- комплекса «ВИЧ-противовирусные антитела» с рецептором для Fc-фрагмента для Ig (АТ способствуют проникновению вируса в клетки);
- комплекса «ВИЧ-интерферон  $\gamma$ » большинством цитотоксических клеток;
- находясь под оболочкой другого вируса (например, герпеса).

2. Проникает в клетку (слияние мембраны вируса и клетки).

3. Высвобождается РНК вируса, запускается синтез на матрице РНК (обратная транскрипция) однонитчатой, а потом двуничей ДНК провируса с участием фермента обратной транскриптазы.

4. Интеграция провируса с помощью интегразы в геном клетки (геном вируса неактивен — латентное течение инфекции)

5. Запускается транскрипция генов провируса, синтез РНК, трансляция и формирование вирусных белков

6. Сборка, созревание и высвобождение вновь образованных вирусов (в некоторых зараженных клетках).

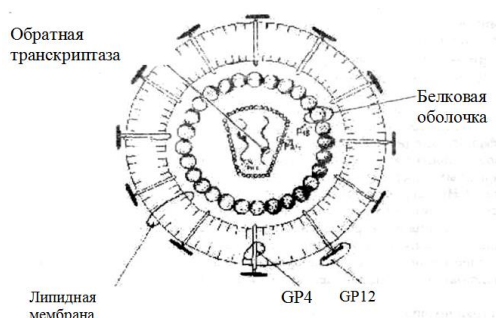


Рисунок 13 — Строение вируса иммунодефицита человека

Таблица 15 — Гены и белки ВИЧ-1

Ген	Белок	Функции
env	gp120	Наружный белок, обеспечивает связывание с клетками-мишенями. Лиганды — молекула CD4, галактозилцерамиды, рецепторы для цитокинов.
	gp41	Обеспечивает интернализацию вириона в клетку.
gag	p24	Составляет оболочку ядра вируса (нуклеокапсида).
	p17	Составляет матриксное вещество вируса.
	p9	Связан с геномной РНК.
	p7	То же
pol	p66	Обратная транскриптаза.
	p31	Интеграза.
	p10	Протеаза (расщепляет большие белковые трансляты на дефинитивные белки вируса)
tat	p14	Активирует транскрипцию с вирусных генов, стабилизирует вирусную мРНК, усиливает трансляцию с вирусной мРНК
rev	p19	Необходим для экспрессии белков оболочки
nef	p27	Предположительно может усиливать и ингибировать репликацию вируса
vif	p23	Необходим для выхода нового поколения вируса из клетки мишени

**Источники инфекции.** Источником ВИЧ-инфекции является человек. Вирусные частицы обнаружены в крови, сперме, спинномозговой жидкости, грудном молоке, влагалищном секрете и цервикальном секрете.

**Классификация ВИЧ-инфекции.** В международной клинической практике используется классификация, разработанная *центром по контролю за заболеваниями* (CDC, Атланта, США, 2008), которая учитывает клинические и иммунологические (уровень CD4+) критерии. К четвертой категории (неуточненная стадия ВИЧ-инфекции) относят пациентов, для которых не представляется возможным получить данные о количестве клеток CD4 или данные анамнеза (таблица 17). В основе классификации ВОЗ лежит клинический принцип (таблица 18).

Таблица 17 — CDC классификация ВИЧ-инфекций (2008)

Стадия	СПИД-индикаторные заболевания	Уровень клеток CD4
1	Отсутствуют	> 500/мкл или > 29 %
2	Отсутствуют	200–499/мкл или > 14–28 %
3	Документально подтвержденные СПИД-индикаторные заболевания	< 200/мкл или < 14 %
Неуточненная	Отсутствует информация	Отсутствует информация

Таблица 18 — ВИЧ-инфекция по классификации ВОЗ (2007)

<b>Клиническая стадия 1</b>
— бессимптомная;
— персистирующая генерализованная лимфаденопатия
<b>Клиническая стадия 2</b>
— необъяснимая умеренная потеря массы тела (< 10 % массы тела);
— рецидивирующие инфекции дыхательных путей (синусит, ангина, средний отит, фарингит);

- опоясывающий лишай;
- ангулярный хейлит;
- рецидивирующие язвы полости рта;
- зудящая папулезная сыпь;
- онихомикозы;
- себорейный дерматит

#### **Клиническая стадия 3**

- необъяснимая сильная потеря веса (> 10 % массы тела);
- необъяснимая хроническая диарея более месяца;
- необъяснимая персистирующая лихорадка (перемежающаяся или постоянная, длительностью более месяца);
- персистирующий кандидозный стоматит;
- волосатая лейкоплакия полости рта;
- туберкулез легких;
- тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, менингит, бактериемия);
- острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит;
- необъяснимые анемии (< 8 г/дл), нейтропения (<  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и (или) хроническая тромбоцитопения (<  $50 \times 10^9/\text{л}$ ), поддающаяся стандартной терапии

#### **Клиническая стадия 4\***

Синдром кахексии, обусловленный ВИЧ.  
 Пневмоцистная пневмония (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*).  
 Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония.  
 Хронический герпес (оролабиальный, генитальный или аноректальный длительностью более месяца или висцеральный любой локализации).  
 Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов или легких).  
 Внелегочной туберкулез.  
 Саркома Капоши.  
 Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или инфекция других органов).  
 Токсоплазмоз центральной нервной системы.  
 Внелегочной криптококкоз, включая менингит.  
 Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.  
 Прогрессирующая очаговая лейкоэнцефалопатия.  
 Хронический криптоспоридиоз.  
 Хронический изоспориаз.  
 Диссеминированные грибковые инфекции (внелегочной гистоплазмоз, кокцидиодиоз).  
 Лимфома головного мозга или В-клеточная неходжкинская лимфома.  
 ВИЧ-ассоциированная нефропатия или ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия с клиническими проявлениями.  
 Рецидивирующий сепсис (включая сальмонеллезный).  
 Инвазивный рак шейки матки.  
 Атипичный диссеминированный лейшманиоз

\* В региональные классификации могут быть включены дополнительные специфические заболевания, например, пенициллиоз в Азии, ВИЧ-ассоциированный ректовагинальный свищ в южной части Африки и реактивация трипаносомоза в Латинской Америке.

**Патогенез ВИЧ-инфекции.** Мишенями являются преимущественно клетки, несущие CD4 рецепторы: Т-хелперы, дендритные лимфоциты, мо-

ноциты/макрофаги, эозинофилы, тимоциты, нейроны, микроглиальные клетки. Выделяют несколько вариантов этого процесса:

— разрушение инфицированных клеток происходит вследствие внутриклеточной репликации вируса и выделения его из клетки;

— сохранившие жизнеспособность клетки, инфицированные *ВИЧ-1*, несут на своей мембране молекулы gp120, связывающиеся с молекулами CD4 здоровых клеток и вовлекающие их в образование межклеточного синцития; в этом конгломерате клетки теряют жизнеспособность (развивается тяжелый, быстро прогрессирующий ИД);

— связываясь с клетками-мишенями вирус блокирует своим гликопротеидом gp120 рецепторы CD4, что нарушает распознавание АГ вызывая ускорение апоптоза;

— нарушение дифференцировки лимфоцитов снижает количество Т-хелперов, что подтверждается результатами аутопсии ВИЧ-1 инфицированных (изменения в костном мозге и тимусе).

Рассматриваются и другие возможные механизмы нарушения функций Т-хелперов: роль ВИЧ в качестве суперантигена, цитотоксическое действие Т-киллеров против Т-хелперов, экспрессирующих антигены ВИЧ.

Уменьшение количества Т-хелперов, ведет к нарушению их регуляторных функций и как следствие снижению цитотоксической активности Т-киллеров; в результате появляются *оппортунистические инфекции* и СПИД-индикаторные опухоли.

У инфицированных пациентов происходит аномальная активация В-лимфоцитов, которая проявляется увеличением уровней IgG и IgA (у большинства эти Ig специфичны к ВИЧ-1). Причинами этого могут быть:

— нарушение кооперации между Т- и В-клетками, что влияет на образование АТ;

— некоторые вирусы, которые являются поликлональными В-клеточными активаторами (например, вирус Эпштейна — Барр);

— у инфицированных прогрессивно уменьшается образование цитокинов Th-1 и увеличивается секреция цитокинов Th-2 (ИЛ-4, ИЛ-10).

Нарушение синтеза цитокинов связано с манифестацией и прогрессированием заболевания. Так количество одних цитокинов снижается (ИНФ- $\gamma$ ), уровень других напротив повышается (ФНО- $\alpha$  способен снижать репликацию ВИЧ).

Вторым объектом для воздействия ВИЧ после иммунной системы является ЦНС. Предполагают, что ВИЧ не оказывает прямого цитопатогенного эффекта, а нарушение их функций связано нейротоксическим действием gp120 и появлением аутоантител против антигенов мозговой ткани.

Вследствие того, что оболочка вируса формируется из мембраны клеток хозяина (несет аутоантигены) возможен срыв иммунной толерантности

и возникновения аутоиммунного поражения здоровых клеток.

### ***Стадии развития ВИЧ-инфекции***

*Асимптомная* — острая инфекция, проявляющаяся гриппоподобными симптомами с недомоганием, мышечными болями, фарингитом. Далее наступает в бессимптомный период и (или) бессимптомная генерализованная лимфаденопатия. Длительность стадии варьирует от 3 до 10–12 лет.

*Стадия СПИД-ассоциированного симптомокомплекса или пре-СПИД, ранняя симптоматическая стадия* — снижение массы тела на 10 % и более, лихорадка на протяжении 3 мес. и более, необъяснимая хроническая диарея более 1 мес. Вторичные заболевания: рецидивирующий кандидоз; лейкоплакия языка, локализованная форма саркомы Капоши; легочный туберкулез; периферическая нейропатия; тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции. Продолжительность стадии от 3 до 7 лет.

*Стадия СПИДа, поздняя, симптомная стадия* — терминальная стадия развития ВИЧ-инфекции. Начинается, когда число CD4-лимфоцитов падает ниже 200 клеток на микролитр плазмы. Характеризуется тяжелыми, генерализованными, угрожающими жизни инфекциями и злокачественными новообразованиями. ВОЗ определила эти заболевания как СПИД-индикаторные. Поражения органов и систем носят необратимый характер.

### ***Принципы терапии ВИЧ-инфекции***

**1.** Высокоактивная антиретровирусная химиотерапия — HAART (highly active antiretroviral therapy).

**2.** Химиотерапия злокачественных новообразований и специфическое лечение вторичных заболеваний.

**3.** Патогенетическая терапия, направлена на коррекцию иммунологической недостаточности — использование иммуностропных средств (препараты интерферона), стимуляторов эритропоэза при анемиях, заместительной терапии Ig.

### **Принципы диагностики и лечения иммунодефицитов**

**1.** Устранение симптомов клинических синдромов, в том числе инфекционных.

**2.** Коррекция самого иммунодефицита.

**3.** Профилактика рецидивов и осложнений иммунодефицита.





## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача 1

На 6-й неделе пребывания пациента в клинике в связи с обширным инфарктом миокарда на фоне хороших результатов его лечения появились тупые боли и шум трения перикарда в области сердца, температура тела повысилась до 39 °С. При исследовании крови обнаружены эозинофильный лейкоцитоз, повышение титра антикардиальных АТ. Врач поставил диагноз «постинфарктный синдром (синдром Дресслера)».

#### Вопросы:

1. Известно, что синдром Дресслера имеет иммуногенную природу, с учетом этого укажите происхождение и характер АТ, вызвавших его развитие.
2. К какому типу (классификация Джелла и Кумбса) Вы отнесете развившуюся реакцию, если в крови пациента обнаружены антикардиальные АТ?
3. К Ig какого типа относятся антикардиальные АТ?

#### Ответы:

1. Синдром Дресслера возникает на фоне развившегося инфаркта миокарда. При этом некротизированные и поврежденные клетки миокарда, компоненты клеточных мембран становятся антигенно-чужеродными. К ним и образуются АТ (IgG, IgM).

2. Реакция «АГ-АТ» приводит к комплементзависимому и комплементнезависимому (клеточному, киллерному) повреждению не только некротизированных клеток, но и большого числа функционирующих клеток миокарда. Развивается картина аллергического миокардита (типа II по Джеллу и Кумбсу). Позднее может развиваться инфильтрация миокарда Т-лимфоцитами и мононуклеарными клетками с признаками аллергической реакции типа IV.

3. Антикардиальные АТ являются разновидностью IgG и IgM. Они имеют особенности: высокую специфичность и цитотоксичность для клеток миокарда.

### Задача 2

Через полтора часа после приезда в загородную зону отдыха у мужчины 30 лет покраснели и отекли веки, появились слезотечение, насморк, осиплость голоса, першение в горле, затруднение дыхания. По возвращении домой указанные симптомы сохранились, хотя их выраженность стала несколько меньшей.

#### Вопросы:

1. Как Вы обозначите патологическое состояние, развившееся у пациента? Ответ обоснуйте.
2. Как можно выявить конкретную причину, вызвавшую это состояние?
3. Каковы основные звенья механизма развития данного состояния?
4. Какие принципы и методы терапии и профилактики Вы предлагаете использовать в данном случае?

### Задача 3

Пациент К., 28 лет, обратился к врачу с жалобами на часто повторяющиеся стоматиты, ангины, трахеиты, отиты, периодически возникающие пневмонии, в том числе в летнее время. Попытки повысить активность «неспецифической сопротивляемости» организма путем закаливания эффекта не дали.

Лабораторные данные. Реакции лимфоцитов на фитогемаглютинин и туберкулин положительные. Активность факторов комплемента и уровни IgM, IgG, IgA в сыворотке крови нормальные. В общем анализе крови содержание эритроцитов и Hb в пределах нормы, число лейкоцитов снижено за счет моноцитопении, количество гранулоцитов — нормальное.

#### **Вопросы:**

1. В каком звене системы иммунобиологического надзора организма пациента имеется дефект: в системе иммунитета или в системе факторов неспецифической защиты? Ответ аргументируйте.

2. Если дефект в системе факторов иммунитета, то за счет поражения каких ее клеток: В- или Т-лимфоцитов? Как при этом объяснить происхождение симптомов, имеющих у пациента К.?

3. Если это дефект в системе факторов неспецифической защиты организма, то какого (или каких) из них именно? Как при этом объяснить механизмы симптомов, имеющих у данного пациента?

4. Как Вы обозначите форму патологического состояния, наблюдающегося у пациента?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

*Укажите все правильные ответы*

#### **1. Выберите правильные утверждения:**

*Варианты ответа:*

а) 1 стадия аллергических реакций начинается после первичного контакта организма с аллергеном;

б) 1 стадия аллергических реакций начинается после повторного контакта организма с аллергеном;

в) в 1 стадии происходит образование специфических АТ или сенсibilизированных лимфоцитов;

г) во 2 стадии происходит высвобождение и образование медиаторов аллергии;

д) 3 стадия аллергических реакций характеризуется реакцией органов и тканей на действие медиаторов аллергии.

**2. Найдите соответствие между аллергической реакцией и соответствующими процессами, играющими основную роль в патогенезе заболеваний**

*Варианты ответа:*

Аллергическая реакция	Патогенез
I типа II типа III типа IV типа	а) взаимодействие циркулирующих Ат (IgG, IgM-классов) с имеющимся в избытке Аг и с образованием иммунных комплексов при участии комплемента; б) взаимодействие сенсibilизированных лимфоцитов с АГ; в) взаимодействие циркулирующих АТ (IgG, IgM-классов) с АГ, находящимся на поверхности клеток-мишеней при участии комплемента, фагоцитов и НК-клеток; г) взаимодействие фиксированных на клетках-мишенях АТ (IgE, IgG <sub>4</sub> ) с АГ без участия комплемента

**3. Для аллергической реакции, развивающейся по I (реагиновому) типу иммунного повреждения, характерно:**

*Варианты ответа:*

- а) ведущая роль в патогенезе Ig E;
- б) реакция проявляется через 15–20 мин после повторного контакта с аллергеном;
- в) реакция проявляется через 24–48 ч после повторного контакта с аллергеном;
- г) в механизме развития проявлений заболевания основную роль играют: гистамин, ФАТ, кинины, лейкотриены;
- д) в механизме развития проявлений заболевания основную роль играют лимфокины.

**4. Для аллергических реакций, развивающихся по IV типу (гиперчувствительность замедленного типа) иммунного повреждения, характерно:**

*Варианты ответа:*

- а) ведущая роль сенсibilизированных Т-лимфоцитов в патогенезе;
- б) реакция начинает проявляться через 6–8 ч и достигает максимума через 24–48 ч после повторного контакта с аллергеном;
- в) реакция начинает проявляться через 20–30 мин;
- г) в механизмах развития проявлений заболевания основную роль играют лимфокины;
- д) в механизмах развития проявлений заболевания ведущую роль играют гистамин, ФАТ, кинины, лейкотриены.

**5. Аутоиммунные болезни могут быть вызваны:**

*Варианты ответа:*

- а) расстройствами иммунной системы, выражающимися в появлении АТ к АУ собственных нормальных клеток;

- б) денатурацией белков собственных клеток и тканей;
- в) образованием АТ к белкам клеток и органов, изолированным в онтогенезе от иммунной системы;
- г) образованием АТ, перекрестно реагирующих с чужеродными и собственными белками;
- д) действием биогенных аминов, освобождаемых тучными клетками/

**6. Укажите первичные иммунодефициты:**

*Варианты ответа:*

- а) синдром Чедиака — Хигаси;
- б) гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи);
- в) агаммаглобулинемия Брутона;
- д) синдром Кляйнфельтера.

**7. Для X-сцепленной агаммаглобулинемии Брутона характерны:**

*Варианты ответа:*

- а) встречается только у мальчиков;
- б) пациенты подвержены вирусной инфекции;
- в) число лимфоцитов в периферической крови и их реакция на фитогемагглютинин не отличаются от нормы;
- г) количество плазматических клеток в организме значительно снижено;
- д) содержание IgG в периферической крови не отличается от нормы;
- е) содержание IgG в периферической крови снижено.

**8. Для синдрома ДиДжорджи характерны следующие признаки:**

*Варианты ответа:*

- а) недоразвитие тимуса;
- б) дефекты структуры и функции паращитовидных желез;
- в) отсутствие или значительное снижение реакции гиперчувствительности замедленного типа;
- г) отсутствие гуморальных АТ;
- д) гипокальциеми.

**9. Снижение эффективности фагоцитоза наблюдается в условиях:**

*Варианты ответа:*

- а) лейкопении;
- б) активации симпатoadреналовой системы;
- в) активации системы комплемента;
- г) дефицита опсонинов.

**Ответы к тестовым заданиям**

- 1) а, в, г, д; 2) I — г; II — в; III — а; IV — б; 3) а, б, г; 4) а, б, г; 5) а, б, в, г; 6) а, б, в; 7) а, в, г, е; 8) а, б, в, г, д; 9) 1 — а, г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая физиология: учебник / под ред. проф. Ф. И. Висмонта. — Минск: Выш. шк., 2016. — 640 с.
2. Патофизиология: курс лекций: учеб. пособие / под ред. Г. В. Порядина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 592 с.
3. Патофизиология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 304 с.
4. *Казимирчук, В. Е.* Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: учебник / В. Е. Казимирчук, Л. В. Ковальчук, Д. В. Мальцев. — Киев: Медицина, 2012. — 520 с.
5. *Новикова, И. А.* Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И. А. Новикова. — Минск: Тесей, 2011. — 392 с.
6. *Ковальчук, Л. В.* Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 640 с.
7. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекций, ВОЗ, 2013. — 314 с.
8. ВИЧ 2014/15/ под ред. К. Хофмана, Ю. К. Рокштро. — Гамбург: Medezine Fokus Verlag, 2015. — 942 с.
9. *Воложин, А. И.* Патофизиология / А. И. Воложин, Г. В. Порядин. — М.: Академия, 2006. — Т. 1. — 567 с.
10. *Анисимов, В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. — СПб.: Наука, 2008. — Т. 1. — 481 с.
11. *Войнов, В. А.* Атлас по патофизиологии: учеб. пособие / В. А. Войнов. — М.: МИА, 2007. — 218 с.
12. *Домианов, И.* Секреты патологии / И. Домианов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 816 с.
13. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции / под ред. проф. В. В. Никонова, доц. А. Э. Феськова. — Донецк: Издатель А. Ю. Заславский, 2008. — 504 с.

**Учебное издание**

**Угольник Татьяна Станиславовна  
Манаенкова Ирина Валерьевна**

**РЕАКТИВНОСТЬ.  
ИММУНОПАТОЛОГИЯ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 3 курса всех факультетов  
медицинских вузов**

Редактор *Т. М. Кожемякина*  
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 12.09.2017.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Гаймс».  
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 4,07. Тираж 80 экз. Заказ № 420.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель