



Надежда Николаевна Полушкина

Диагностический справочник иммунолога

Текст предоставлен правообладателем
http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=439185

Надежда Полушкина. Диагностический справочник иммунолога: АСТ, Астрель; Москва; 2010
ISBN 978-5-4283-2169-2

Аннотация

Данный справочник посвящен важнейшим вопросам современной иммунологии. В нем подробно рассматриваются различные иммунодефицитные состояния и методы их диагностики, все известные на сегодня болезни и расстройства иммунной системы, проблемы вакцинологии, традиционные и нетрадиционные методы лечения иммунной системы. Книга адресована практикующим врачам-иммунологам, а также широкому кругу читателей.

Содержание

Введение	5
Часть I	6
Глава 1	6
Особенности функций иммунной системы	10
Основные молекулы иммунной системы	13
Антигены	13
Иммуноглобулины	15
Факторы защиты организма	16
Становление системы иммунорегуляции	17
Варианты иммунных процессов с участием иммунной системы	18
Глава 2	20
Система гистосовместимости	20
Глава 3	22
Болезнь Брутона	22
Селективный дефицит иммуноглобулина А	23
Синдром Ди Джорджи	24
Хронический слизисто-кожный кандидоз	24
Алимфоцитоз (лимфоцитарная дисгенезия, лимфоцитарная аплазия, французский тип иммунопареза, синдром Незелофа)	24
Швейцарский тип агаммаглобулинемии	25
Иммунный дефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта – Олдрича)	26
Синдром Луи – Бар (атаксия-телеангиэктазия)	26
Синдром Чедиака – Хигаси – Штайнбринка	27
Синдром Гуда (тимомы)	27
Хроническая гранулематозная болезнь	28
Наследственный ангионевротический отек	28
Глава 4	29
Диагностика	29
Лечение	29
Глава 5	31
Лечение вторичных иммунодефицитов	32
Глава 6	33
Правила подготовки пациентов к обследованию, взятие и условия хранения материала для проведения исследования	35
Некоторые методы исследования иммунного статуса	35
Применение методов группы ЭЛИ-тест	37
Преимущества метода иммуноферментного анализа	38
Глава 7	40
Часть II	44
Глава 1	44
Гемолитическая болезнь новорожденных	44
Аутоиммунные гемолитические анемии	46

Глава 2	48
Глава 3	49
Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого, генерализованная плазмочитома)	50
Конец ознакомительного фрагмента.	52

Надежда Полушкина

Диагностический справочник иммунолога

Качество файла соответствует оригиналу, переданному правообладателем.

Введение

Что такое иммунитет? Он представляет собой сложную систему защиты организма, его способность противостоять инфекциям и внешним факторам. Однако частые стрессы, плохая экологическая обстановка, нерациональное питание, редкое пребывание на свежем воздухе и гиподинамия снижают защитные силы организма. Поэтому необходимо заботиться об укреплении иммунитета.

К сожалению, универсального рецепта для этого не существует. Прежде чем начать какое-либо лечение, следует обязательно выяснить, какие именно нарушения имеются в работе иммунной системы человека, так как бесконтрольный прием иммуностимуляторов может привести к ухудшению самочувствия, а также способствовать развитию тяжелых аутоиммунных заболеваний.

Лечением нарушений в функционировании иммунной системы занимаются врачи-иммунологи. Именно им адресована данная книга.

В ней рассматриваются важнейшие вопросы современной иммунологии: строение и функции иммунной системы, иммунодефицитные состояния и их клинические проявления, современные методы общей диагностики заболеваний и исследования иммунной системы, болезни и расстройства иммунной системы, вакцинология, иммунотропные средства, связь группы крови человека и его здоровья.

Кроме того, справочник окажется полезным тем, кто заботится о собственном здоровье и здоровье своей семьи. Зная важные правила защиты организма от различных болезней, мы значительно реже будем обращаться за медицинской помощью. Ведь, как известно, болезнь проще предупредить, чем вылечить.

Часть I

Иммунная система

Глава 1

Строение и функции иммунной системы

Иммунология – наука о системе, обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить гомеостаз.

Иммунная система является одной из систем жизнеобеспечения, без которой организм не сможет существовать. Основные функции иммунной системы:

- распознавание;
- уничтожение;
- выведение из организма чужеродных веществ, образующихся в нем и поступающих извне.

Эти функции иммунная система выполняет всю жизнь человека.

Иммунная система человека может характеризоваться наличием врожденных дефектов (так называемые первичные иммунодефициты) или приобретенных в течение жизни под влиянием различных факторов, например, вредного воздействия окружающей среды, стрессовых ситуаций и т. д. Функциональные нарушения иммунной системы могут носить транзиторный характер либо приобретать хроническое течение в виде синдромов иммунологической недостаточности.

Болезни иммунной системы – это нозологические формы с конкретным развитием, четко очерченным патогенезом и клиникой, они объединены понятием иммунодефициты.

Изучение болезней иммунной системы началось в середине прошлого столетия после того, как американский врач Брутон выявил у ребенка причину мучающего его гнойного заболевания. Брутон установил, что истоки болезни кроются в имеющемся у ребенка дефекте иммунной системы – агаммаглобулинемии, названного впоследствии синдромом Брутона.

В настоящее время выделены основные разделы иммунологии, изучающие:

- функции иммунной системы в норме и патологии;
 - функции иммунной системы при различных заболеваниях человека;
 - иммунодефицитные состояния;
 - болезни иммунной системы;
- а также разделы, разрабатывающие:
- методы коррекции иммунной системы;
 - иммуностропные препараты.

Иммунитет подразделяют на 2 вида: естественный (врожденный) и приобретенный, который является специфичным.

Естественный иммунитет является неспецифическим по отношению к патогенным агентам. Он представляет собой совокупность защитных факторов, направленных на элиминацию аллергенов. Эти факторы передаются по наследству и являются универсальными, видовыми.

Естественный иммунитет составляют иммунные и неиммунные факторы.

К первым относятся барьеры, содержащие различные бактерицидные вещества: кожа, слизистые оболочки, секреты потовых, сальных, слюнных желез, железы желудка, выделяющие соляную кислоту и протеолитические ферменты, а также нормальная микро-

флора кишечника. К неиммунным естественным факторам относятся гуморальные факторы (система комплемента, лизоцим, трансферрин и др.) и клеточные факторы (фагоцитарная реакция, работа NK-клеток). Выделяют 5 групп заболеваний, характеризующихся возникновением патологии иммунной системы:

- болезни, связанные с недостаточностью иммунной системы (иммунодефициты первичные, вторичные, транзиторные);
- заболевания, связанные с избыточным реагированием иммунной системы;
- инфекции иммунной системы;
- опухоли иммунной системы.

Иммунная система человека представлена совокупностью органов и тканей, функцией которых является контроль за антигенным постоянством внутренней среды организма. Клетки иммунной системы представлены Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными и эпителиальными клетками, фибробластами. Важная роль по обеспечению функции иммунной системы принадлежит иммуноглобулинам, цитокинам, антигенам, рецепторам.

Иммунная система характеризуется многокомпонентностью, но функционирует как единое целое. Она поддерживает клеточное и гуморальное состояния организма.

Для иммунной системы характерны:

- мультивариантная регуляция;
- открытая система функционирования;
- многокомпонентность.

Защита организма посредством иммунной системы происходит за счет специфических и неспецифических элементов защиты с участием биологически активных макромолекул, иммунокомпетентных клеток, органов иммунной системы.

Биологически активными микромолекулами являются:

- медиаторы иммунных реакций (интерлейкины);
- ростовые факторы (интерфероны опухольнекротизирующих факторов, фактор роста фибробластов, факторы гранулоцитарный, колоннестимулирующий и макрофагальный колоннестимулирующий);
- гормоны (пиелопептиды, миелопептиды).

К иммунокомпетентным клеткам относятся:

- Т- и В-лимфоциты;
- цитотоксические клетки;
- предшественники иммунокомпетентных клеток.

Периферическую систему составляют:

- селезенка;
- лимфатические узлы;
- лимфоидные скопления желудочно-кишечного тракта;
- кожа;
- червеобразный отросток.

Центральные органы обеспечивают дифференцировку иммунокомпетентных клеток.

В области периферических органов происходят иммунологические процессы.

Центральные органы иммунитета с возрастом изменяются, а удаление какого-либо органа препятствует возникновению иммунного ответа.

Периферические лимфоидные органы сохраняются на протяжении жизни человека и функционируют под воздействием антигенов.

Костный мозг человека закладывается на 12–13-й недели внутриутробного развития. Костный мозг является источником стволовых клеток, из которых впоследствии развиваются клетки лимфоидной ткани (Т- и В-лимфоциты), а также моноциты и макрофаги.

В костном мозге находятся миелоидный и лимфоцитарные ростки. Костный мозг человека содержит 1,5 % ретикулярных клеток, 6–7 % лимфоцитов, 0,4 % плазматических клеток, 60–65 % миелоидных клеток, 1–3 % моноцитов, 26 % эритробластов. Стволовые клетки сначала недеференцированы, после 20 недель внутриутробного развития их количество возрастает.

После рождения ребенка костный мозг является единственным местом их образования, производными этих клеток постепенно осуществляется колонизация периферических лимфоидных органов.

В костном мозге образуются многие иммунокомпетентные клетки, кроме этого он является одним из главных источников образования циркулирующих иммуноглобулинов.

Динамика образования иммунокомпетентных клеток происходит следующим образом: в желчном мешке эмбриона человека на 2–3-й неделе развития появляется полипотентная стволовая клетка. Между 4–5-й неделями беременности стволовые клетки мигрируют в эмбриональную печень, которая является самым большим кроветворным органом. При этом происходит миграция клеток-предшественников, которые созревают в окружающих их тканях.

Одни клетки-предшественники лимфоидных клеток мигрируют в вилочковую железу, которая возникает на 6–8-й неделе беременности из третьего и четвертого жаберных карманов. Под влиянием эпителиальных клеток кортикального слоя вилочковой железы созревают лимфоциты, которые мигрируют в мозговой слой.

После рождения ребенок сразу встречается с микрофлорой окружающей его среды, перед которой новорожденные и недоношенные дети практически беззащитны. Одним из критических периодов в системе иммунорегуляции является период новорожденности, когда происходит встреча ребенка с антигенами внешнего мира.

Вторым критическим периодом является возраст 2–4 месяцев, когда завершается процесс разрушения и выведения антител, прошедших через плаценту, а собственная система В-лимфоцитов остается незрелой.

Часть антител поступает с грудным молоком матери. В этот период происходит увеличение числа клеток, синтезирующих антитела к чужеродным белкам, и главным является наследование особенностей иммунного статуса матери. Вскармливание донорским грудным молоком и искусственное вскармливание делают этот важный процесс невозможным.

В период новорожденности сывороточное содержание IgG равно взрослым нормам (10–12 г/л), а уровень IgM и IgA в 40 раз ниже, численность В- и Т-лимфоцитов существенно выше, чем у взрослых, но часть их характеризуется функциональной незрелостью.

Специфическая защита в первые месяцы жизни человека обеспечивается иммуноглобулинами, полученными от матери. Иммуноглобулины М и А поступают с молозивом через пищеварительный тракт ребенка, но в его организме образуются в недостаточном количестве. Нарастание антител происходит в возрасте 14–16 лет. Способность защиты путем иммунных реакций формируется во внутриутробном периоде развития и становится выраженной к концу первого года жизни. Т-лимфоциты превращаются в сенсibilизированные активные лимфоциты, а В-лимфоциты в плазматические клетки, создающие специфические иммуноглобулины. Способность организма отвечать иммунной реакцией на чужеродные антигены активно приобретает после перенесенных инфекций или вакцинаций и целиком зависит от работы иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов), которые образуются в вилочковой железе и костном мозге и с помощью рецепторов распознают чужеродные антигены.

Красный костный мозг располагается внутри костей. Он может находиться как в активном, так и неактивном состоянии. У детей младшего возраста все кости содержат активный

костный мозг, у детей старших возрастов и взрослых активный костный мозг располагается в плоских костях (черепе, ребрах, грудины, малом тазу).

У взрослых красный костный мозг при определенных условиях может переходить в активное состояние с образованием дополнительного числа клеток крови.

В красном костном мозге происходит постоянное воспроизводство клеток: красных кровяных телец (эритроцитов) и лейкоцитов, поскольку отмирающие клетки заменяются новыми. Каждый тип клеток имеет разную скорость образования.

Красный костный мозг рассматривается как отдельный орган, который участвует в образовании красных и белых кровяных телец и обеспечивает нормальное функционирование иммунной системы.

Другим важным органом иммунной системы является вилочковая железа (зобная железа, тимус), обеспечивающая становление и функционирование системы иммунитета. Она образуется на первом месяце внутриутробного развития. К рождению ребенка вилочковая железа состоит из двух долей, которые соединены перешейком.

В долях располагаются корковое и мозговое вещества. Корковое вещество состоит из тимоцитов, в мозговом веществе располагаются эпителиальные элементы, среди которых имеются тельца Гассала.

Масса вилочковой железы с возрастом увеличивается (к 3 годам), в возрасте 12–15 лет она достигает массы 30 г, после чего происходит ее инволюция с замещением железистой ткани железы жировой и соединительной.

Вилочковая железа – железа внутренней секреции. Она участвует в лимфопоэзе и иммунологических защитных реакциях организма, являясь центральным органом клеточного иммунитета.

В вилочковой железе происходит образование биологически активных веществ и гормонов, таких как:

- тимозин – гормон, индуцирующий экспрессию Т-клеточных рецепторов, восстанавливает иммунологическую компетентность;
- фактор со свойствами холинэстеразы, который блокирует передачу импульсов на мышечное волокно с возникновением миотопического синдрома. Снижение выработки данного фактора может привести к холинергическому кризу;
- тимоноэтин-2 – увеличивает содержание АМФ в лимфоцитах, усиливает экспрессию Т-клеточных антигенов на цитомембранах клеток костного мозга;
- убивикин принимает участие в экспрессии на Т- и В-лимфоцитах, синтез антител и других лимфоцитостимулирующих факторах;
- тимический гормон, который является антагонистом АКТГ;
- тимический гипокальциемический фактор.

Патология вилочковой железы приводит к возникновению ряда синдромов и заболеваний: аплазии, гипоплазии, гиперплазии, различных опухолей. Встречаются также люди с врожденным отсутствием тимуса.

Эти состояния сопровождаются признаками Т-клеточной иммунологической недостаточности, гипокальциемическими судорогами и другими симптомами.

Селезенка является фильтрующим аппаратом, обеспечивающим детоксикацию, удаление старых эритроцитов и других клеток, в ней происходит дифференцировка старых и поврежденных эритроцитов, лимфоцитов; образуются антитела.

В селезенке образуется тафтсин, основная функция которого заключается в повышении миграции, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Он увеличивает цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, стимулирует синтез антител. По строению тафтсин напоминает фрагмент иммуноглобулинов, в связи с этим введение иммуноглобулинов компенсирует дефицит тафтсина.

Селезенка принимает участие в образовании иммунного ответа при поступлении в организм антигенов, бактерий, возникновении интоксикации. Удаление селезенки (спленэктомия) в ряде случаев может производить положительный эффект: уменьшается разрушение эритроцитов и тромбоцитов при патологии, связанной с аутоиммунными и иммунными процессами. У некоторых спленэктомия способна привести к угнетению иммунного ответа, при этом повышается склонность к абсцессам, возникновению сепсиса, происходит усиленное отторжение трансплантатов.

Лимфатическая система обладает неспецифической барьерной функцией. Она является местом развития иммунного ответа – как клеточного, так и гуморального. У человека насчитывается около тысячи лимфатических узлов, которые обеспечивают регионарную защиту организма от попадания в него инфекционных и неинфекционных начал. В нормальных условиях лимфоузлы не пальпируются. При различных заболеваниях, опухолях, а также при наличии хронических очагов инфекции, они увеличиваются в размерах и легко пальпируются. При клеточном варианте иммунной недостаточности может возникнуть гипоплазия лимфатической системы, включая гемоплазию тимуса, небных миндалин, лимфатических узлов.

Все группы лимфатических узлов увеличиваются в случае поликлональной активации В-лимфоцитов с увеличением продукции иммуноглобулинов, в том числе иммуноглобулинов М. Для хронических инфекций с недостаточной функцией Т-лимфоцитов-хелперов, от которых зависит переключение синтеза антител с IgM класса на IgG, характерен переход в злокачественные варианты лимфопролиферативных состояний.

У детей в возрасте от 1 года до 10–12 лет часто встречается реакция в виде микрополиаденита.

Небные миндалины располагаются в полости рта и обеспечивают защиту верхних дыхательных путей от инфекции, снабжают иммунокомпетентными клетками лимфатическую систему, принимают участие в формировании микробной флоры полости рта. Небные миндалины функционируют в тесной связи с вилочковой железой, тимэктомия приводит к гипертрофии миндалин, тонзилэктомия – к атрофии тимуса. Гиперплазия миндалин может привести к клеточным вариантам иммунной недостаточности. С возрастной инволюцией тимуса происходит инволюция и атрофия миндалин. Часто увеличение вилочковой железы сочетается с гипертрофией миндалин и клеточной иммунологической недостаточностью.

Пейеровы бляшки располагаются в кишечнике, они принимают участие в созревании Т- и В-лимфоцитов и формировании иммунного ответа. В случае атрофии пейеровых бляшек происходит нарушение в процессе созревания Т-лимфоцитов. Хотя кровь не относится к лимфатической системе, лабораторные исследования крови дают сведения о наличии лимфоцитов, образующихся в лимфоидной ткани, состоящей из ретикулярных и лимфоидных клеток.

Особенности функций иммунной системы

Функции иммунной системы обеспечиваются иммунокомпетентными клетками, формирование которых происходит в костном мозге, в котором из стволовой клетки формируются основные клетки иммунной системы: Т- и В-лимфоциты, моноциты и макрофаги.

Различают 5 типов лейкоцитов, к которым относятся фагоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты) и иммуноциты (лимфоциты).

Фагоциты созревают в костном мозге и затем на несколько часов поступают в ткани; фагоциты существуют несколько дней. Нейтрофилы быстро покидают костный мозг, поступают в кровь, которая разносит их по тканям организма.

Моноциты в тканях превращаются в различные макрофаги, которые могут существовать от нескольких месяцев до нескольких лет.

Иммуноциты (лимфоциты) также образуются в костном мозге, после поступают в кровь. Они живут дольше фагоцитов и многократно могут циркулировать из лимфатической системы в кровяное русло и обратно.

Защитные функции лейкоцитов проявляются в различных реакциях. Роль фагоцитов выполняют эозинофилы и базофилы, которые находятся в очаге воспаления, а лимфоциты принимают участие в иммунологических реакциях.

Созревание клеток в красном костном мозге проходит несколько стадий. В начале, в мегалобластической стадии, образуются колонии клеток.

Созревание лейкоцитов происходит в течение 5–10 дней в митотической лакуне, а затем в течение 5 дней в зрелой постмитотической лакуне. В случае возникновения инфекционного процесса они поступают в кровоток в виде зрелых и незрелых нейтрофилов. Это проявляется сдвигом влево лейкоцитарной формулы.

Половина нейтрофилов циркулируют в крови в свободном состоянии, другая часть прикреплена к сосудам. Нейтрофилы находятся в крови в течение 6 часов, после чего поступают в ткани, где функционируют 3–6 дней.

Они накапливаются в местах тканевого повреждения и воспаления. В очаге воспаления нейтрофилы поглощают и убивают бактерии.

Нейтрофилы фагоцитируют бактерии, этому процессу содействует прикрепление бактерий к специфическому иммуноглобулину G или рецепторам комплемента на поверхности нейтрофила. Нейтрофилы снабжены F_c - и C_3 -рецепторами.

В процессе иммунных реакций нейтрофилы расщепляют иммуноглобулины до F_c и F_{ab} , которые выступают как избирательные факторы хемотаксиса В-лимфоцитов. Нейтрофилы обладают способностью выделять вещества, которые активизируют бластную трансформацию В-лимфоцитов.

Роль эозинофилов заключается в регуляции сосудисто-инфильтративной фазы воспаления путем контроля выделения гистамина и других веществ посредством нейтрализации избыточно выброшенного гистамина.

Эозинофилы живут в кровотоке не более 10 часов, после чего поступают в ткани, где осуществляют регуляцию функции базофилов и тучных клеток.

Увеличение количества эозинофилов является защитной реакцией. Защита идет по пути «эозинофил – тканевой базофил – иммуноглобулин E».

Функция базофилов сводится к выделению гистамина, серотонина, тетрапептидов. Созревшие базофилы поступают из костного мозга в кровоток, а затем в ткани. Гистамин освобождается при дегрануляции базофила. В случаях, когда дегрануляция носит чрезмерный характер, развивается резковыраженный иммунопатологический процесс в виде atopических заболеваний.

Моноцитарная система организма человека представлена моноцитами, макрофагами, эпителиальными клетками, гигантскими клетками (клетки Лангерганса), Кунферовскими клетками, альвеолярными клетками в легких.

Моноциты являются основными клетками моноцитарно-макрофагальной системы, которую раньше называли ретикулоэндотелиальной. Моноциты образуются в костном мозге, после чего происходит их дифференцировка по схеме «монобласт – промиелоцит – моноцит крови – тканевой макрофаг». Наибольшее количество макрофагов образуется во внутренних органах (перитонеальные, легочные, клетки Лангерганса, остеокласты и др.).

Данные клетки принимают участие в формировании гуморального иммунитета. Они являются секреторными клетками, выделяющими различные ферменты и биологически активные вещества. К таким веществам относят интерлейкины (ИЛ).

Макрофаги снабжены рецепторами и антигеном (F_c), C_{3b} -рецепторами, антигенами гистосовместимости. Они выполняют функции презентации антигена и в конечной стадии активируются лимфокинами.

Лимфоциты подразделяются на 0– (нулевые), Т– и В-клетки.

Т-лимфоциты представляют собой иммунокомпетентные клетки, которые подразделяются на ряд популяций клеток, имеющих различные функции. Хелперы и супрессоры обладают иммунорегуляторными клетками, а киллеры и эффекторы – эффекторными.

Т-киллеры принимают участие в разрушении инфицированных клеток и клеток опухолей.

К естественным клеткам-киллерам относятся большие гранулярные клетки, содержащие перфорин, который обладает способностью проникать в мембрану клеток-мишеней и обеспечивать осмотический взрыв и лизис клетки. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный, антивирусный, антибактериальный иммунитет.

Эти клетки (Т-клетки, тимоциты, тимусзависимые лейкоциты) мигрируют в лимфоидную ткань, заполняя пространство в органах лимфатической системы: в кортикальном слое лимфатических узлов и переартериальных зонах селезенки. Для Т-клеток характерны мобильность, возможность циркулировать из крови в лимфоидную ткань и обратно в кровь через грудной лимфатический проток, где их содержание составляет 90 %, а в периферической крови – 60–70 %. В зависимости от выполняемых функций различают:

- Т-эффекторы – участвуют в клеточном иммунитете (отторжение трансплантата, обеспечение противоопухолевого иммунитета, лизис клеток-мишеней, гиперчувствительность замедленного типа, реакции трансплантата при пересадке его хозяину);

- Т-хелперы – формируют клеточный и гуморальный иммунитет (CD_4 -позитивные клетки);

- Т-супрессоры – препятствуют формированию гуморального и клеточного иммунитета (CD_8 -позитивные клетки);

- Т-контрсупрессоры – прекращают действие супрессорных клеток (CD_{25} -позитивные клетки);

- Т-дифференцирующие клетки – производят регуляцию функции кроветворных клеток;

- Т-амплифаеры – усиливают функцию таких клеток, как стволовые, Т– и В-лимфоциты.

Т– и В-лимфоциты почти неразличимы морфологически. Они отличаются от клеточно-специфичных поверхностных молекул маркеров CD . Для В-лимфоцитов специфичны такие маркеры, как CD_{19} , CD_{20} и др.

В-лимфоциты ответственны за гуморальный иммунитет и образование антител. Предшественники лимфоидных клеток созревают в костном мозге с возможной дифференцировкой в печени и лимфоидной ткани. Они мигрируют в периферические лимфоидные органы для окончательной дифференцировки в фолликулах лимфатических узлов, селезенке и лимфоидной ткани кишечника. В-лимфоциты составляют 15–20 % от числа всех лимфоцитов, циркулирующих в крови, постепенно они превращаются в плазматические клетки, которые синтезируют антитела. В-лимфоциты неоднородны и обладают различными функциями.

В-лимфоцит превращается в плазматическую клетку в ответ на воздействие Т-независимых антигенов.

В-супрессор тормозит пролиферацию предшественников антителпродуцирующих клеток.

В-хелпер усиливает функцию Т-лимфоцитов.

К нулевым клеткам относятся 0-клетки, не входящие в группы В– и Т-клеток. Их число увеличивается при различных заболеваниях, например, ревматоидном артрите.

Среди этих клеток выделяются естественные киллеры (НК-клетки) и клетки-эффекторы антителозависимой клеточной цитотоксичности (К-клетки).

К- и НК-клетки обеспечивают главную функцию иммунной системы – сохранение генетического гомеостаза путем киллинга клеток, несущих генетическую чужеродность.

К таким клеткам относятся клетки-мутанты, образующиеся при опухолях; клетки, пораженные вирусом, и клетки трансплантата.

Число нулевых клеток может увеличиваться при образовании в костном мозге незрелых, юных форм Т- и В-лимфоцитов, которые характеризуются недостаточным количеством рецепторов. Подобная картина диагностируется при тяжелых истощающих заболеваниях, перитоните, сепсисе и др. Увеличение количества нулевых клеток сопровождается уменьшением количества Т-лимфоцитов, что также свидетельствует об утяжелении процесса.

Особенностью К-клеток является специфическое цитотоксическое действие против тех клеток, которые несут те же антигенные свойства. Эти свойства они приобретают после антигензависимой дифференцировки и действуют на клетки-мишени, покрытые антителами (IgG), которые играют роль мостика между клеткой-мишенью и К-клеткой.

В НК-клетках находятся перфорин и цитотоксический фактор, кроме этого, НК-клетки образуют интерлейкины-1, -2, интерферон, факторы роста для В-лимфоцитов в костном мозге.

На Т- и В-лимфоцитах выделены дифференцировочные антигены (CD-маркеры).

Методом клапальных антител дифференцируют иммунокомпетентные клетки по качественному составу антигенов на мембранах иммунокомпетентных клеток. На всех популяциях лимфоцитов выделены дифференцировочные антигены.

На определенной стадии развития В-лимфоцитов имеются дифференцировочные стадии дифференцировочных антигенов: CD₉, CD₁₀, CD₂₂, CD₂₃.

Дифференцировочные антигены имеются и на Т-клетках: CD₂, CD₃, CD₄, CD₅, CD₆, CD₇. Около 75 % Т-лимфоцитов периферической крови имеют антигены CD₄. Это способствует проникновению вирусов внутрь Т-хелперов. На 1/3 периферических лимфоцитов определяется антиген CD₈.

Основные молекулы иммунной системы

Иммунная система представлена следующими молекулами:

- антигенами;
- рецепторами;
- белками системы комплемента;
- иммуноглобулинами;
- цитокинами.

Антигены

Химические молекулы, которые находятся в мембране клеток (или встроены в нее) и способны вызывать иммунный ответ, называются *антигенами*. Они делятся на дифференцированные и детерминированные. К дифференцированным антигенам относятся CD-антигены. К главному комплексу гистосовместимости относится HLA (human leucocyte antigen).

Антигены подразделяются на:

- токсины;
- изоантигены;
- гетерофильные антигены;
- домашние антигены;

- гантены;
- иммуногены;
- адъюванты;
- скрытые антигены.

Токсины – продукты жизнедеятельности бактерий. Токсины химическим путем могут быть превращены в анатоксины, у которых при этом исчезают токсические свойства, но сохраняются антигенные. Эта их особенность используется для приготовления ряда вакцин.

A– и B-изоантигены представляют собой мукополисахаридные антигены, против которых в организме всегда имеются антитела (аглоитины).

По антителам к A– и B-изоантигенам определяются 4 группы крови.

Гетерофильные антигены присутствуют в тканевых клетках многих животных, в крови человека они отсутствуют.

К *домашним антигенам* относятся аутоантигены, к большинству которых иммунная система толерантна.

Гантены – вещества, специфически реагирующие с антителами, но не способствующие их образованию. Гантены образуются при аллергических реакциях на лекарства.

Иммуногены (вирусы и бактерии) являются более сильными в сравнении с растворимыми антигенами.

Адъювантами называют вещества, которые при введении антигена усиливают иммунный ответ.

Скрытым антигеном может быть сперма, которая в некоторых случаях действует как чужеродный белок при травматических повреждениях яичек или при изменениях, вызванных паротитом.

Антигены подразделяют также на:

- антигены, являющиеся компонентами клеток;
- внешние антигены, не являющиеся компонентами клеток;
- аутоантигены (скрытые), не проникающие к иммунокомпетентным клеткам.

Антигены классифицируют и по другим признакам:

- по типу вызывания иммунного ответа – иммуногены, аллергены, толерогены, трансплантационные;
- по чужеродности – на гетеро– и аутоантигены;
- по связанности с вилочковой железой – Т-зависимые и Т-независимые;
- по локализации в организме – 0-антигены (нулевые), термостабильные, высокоактивные и др.;
- по специфичности для микроорганизма-носителя – видовые, типовые, вариантные, групповые, стадийные.

Взаимодействие организма с антигенами может происходить по-разному. Антиген может проникать внутрь макрофага и быть элиминирован в нем.

При другом варианте возможно его соединение с рецепторами на поверхности макрофага. Антиген способен реагировать с антителом на отростке макрофага и входить в контакт с лимфоцитом.

Кроме этого, антиген может обойти макрофаг и реагировать с антительным рецептором на поверхности лимфоцита или проникнуть в клетку.

Специфические реакции при действии антигенов протекают по-разному:

- с образованием гуморальных антител (при трансформации иммунобласта в плазматическую клетку);
- сенсibilизированный лимфоцит превращается в клетку памяти, что приводит к образованию гуморальных антител;
- лимфоцит приобретает свойства лимфоцита-киллера;

– лимфоцит может превратиться в нереагирующую клетку в случае, если все его рецепторы связаны с антигеном.

Антигены придают клеткам способность синтезировать антитела, что зависит от их формы, дозировки и пути проникновения в организм.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины представляют собой белки гаммаглобулиновой структуры. Молекулы иммуноглобулинов состоят из 2 цепочек: 2H (2 «тяжелые» цепочки) и 2L (две «легкие» цепочки). В свою очередь тяжелые цепи клоносpezifичны и обозначаются буквами греческого алфавита d, m, a, oI, c, легкие цепи обозначаются буквами k и l.

В иммуноглобулинах выделяются области с постоянной последовательностью образования аминокислот. К ним относятся постоянные области (sH и sL), гипервариабельные части, шарнирные области.

Существует 5 классов иммуноглобулинов: A, M, G, D, E.

Иммуноглобулины являются синтезируемыми антителами плазматических клеток.

Иммунный ответ (прил. 1) представляет собой серию молекулярных и клеточных реакций. В гуморальном ответе происходит взаимодействие 3 видов клеток: макрофагов, Т- и В-лейкоцитов.

При фагоцитозе макрофаги фагоцитируют антиген и представляют его пептидные фрагменты на своей клеточной мембране Т-хелперам. Это вызывает активацию В-лимфоцитов, превращающихся в плазматические клетки, которые начинают вырабатывать специфические к антигену антитела.

Иммуноглобулин А (JgA) составляет 10 % от числа сывороточных иммуноглобулинов. Они обнаруживаются в экстравазальных секретах (слюна, слезы, грудное молоко, секрет бронхиальных желез и кишечника, выделения из влагалища и предстательной железы).

Иммуноглобулин М (JgM) представляет собой высокомолекулярное соединение, состоящее из 5 структурных молекул, которые располагаются радиально. Своими F_c-фрагментами они направлены в центр круга, а F_{ab}-фрагментами наружу.

Иммуноглобулины класса JgM являются антигенами, появляющимися сразу после инфицирования или иммунизации, а также антителами к иммуноглобулину G при ревматоидных факторах и Холодовыми агглютинидами.

Иммуноглобулины G составляют 75 % всех сывороточных иммуноглобулинов. Основной их функцией является фиксация комплемента, иммунная защита в период новорожденности. Они нейтрализуют токсины бактерий, связывают частицы. По выполняемым функциям различают иммуноглобулины JgG₁, JgG₂, JgG₃, JgG₄.

Иммуноглобулин D находится в сыворотке в небольших количествах. Принято считать, что он способен связывать антигены.

Иммуноглобулин E содержится в небольших количествах, он фиксируется на базофилах и тучных клетках. С его помощью высвобождается гистамин и гистаминоподобные вещества с развитием аллергических реакций.

Регуляция созревания и функциональная активность клеток иммунной системы происходит под влиянием белковых гормонов и трофических факторов, объединенных названием «цитокины». К ним относятся:

- интерлейкины;
- интерфероны;
- хемокины;
- лимфопоэтины;
- факторы некроза опухолей.

Воздействие цитокинов на клетки иммунной системы обеспечивается рецепторами, которые располагаются на поверхностных мембранах клеток-мишеней.

Для цитокинов характерна высокая биологическая активность при низком содержании в сыворотке (до 10–9–10–15 г/мл). Цитокины быстро подвергаются распаду, от 1 до нескольких десятков минут, и обладают высокой биологической активностью.

Различают цитокины противовоспалительные и иммунного воспаления. К ним относятся гамма-интерферон, интерлейкин-1, -5.

Подавляют противовоспалительные реакции цитокины типа интерлейкина-4, -10, -13. Помимо этого, цитокины способны оказывать влияние на тонус сосудов, процессы сна и бодрствования, процессы обучения и памяти, регулируют терморегуляцию организма.

Лимфоциты, помимо цитокинов, могут способствовать продукции гормонов, таких как АКТН, эндофинов, гормонов пептидной природы, холцистокининов и др.

Гуморальный иммунитет обеспечивается при взаимодействии основных типов клеток – макрофагов, Т– и В-лимфоцитов. Антиген фагоцитируется макрофагами и после внутриклеточных преобразований представляет его пептидные фрагменты Т-хелперам, которые вызывают В-лимфоциты. В-лимфоциты которые превращаются в бластные клетки, а затем в плазматические, синтезирующие по отношению к специфическому антигену антитела.

Для активации Т-хелперов, некоторые способствуют формированию гуморального и клеточного иммунитета, необходимо воздействие интерлейкина-1, выделяемого макрофагами при встрече с антигеном интерлейкина-2.

Для активации В-лимфоцитов необходимо воздействие лимфокинов, вырабатываемых Т-хелперами (интерлейкины-4, -5, -6).

Плазматические клетки синтезируют иммуноглобулины А, М, G, D, F.

Таким образом, схема иммунного ответа представляет собой взаимодействие антигена с клетками иммунной системы. Антиген обычно взаимодействует с макрофагами, которые он подает Т– и В-лимфоцитам, выполняя функцию антигенподающей клетки. В-лимфоциты обеспечивают клеточный ответ.

Регуляция механизма иммунного ответа находится под многоступенчатым контролем. Уровни регуляции работы иммунной системы могут быть генетическими, клеточными и медиаторными.

Генетический уровень регуляции обеспечивается через Т-клетки, при этом активируются гены иммуноглобулинов, которые определяются многообразием специфических антигенов; и гены, определяющие высоту иммунного ответа.

Клеточный уровень обеспечивают Т-помощники (хелперы), которые стимулируют В-лимфоциты на образование антител.

При медиаторном типе регуляции включаются медиаторы костно-мозгового происхождения, которые обеспечивают созревание Т– и В-лимфоцитов.

Факторы защиты организма

Первым препятствием для проникновения чужеродного материала в организм являются естественные барьеры. К ним относятся *анатомические*, химические и биологические барьеры.

Анатомические барьеры:

- кожные покровы;
- реснички мерцательного эпителия дыхательных путей;
- секреция слизи.

Химическими и биологическими барьерами в организме человека являются:

- лизоцим;

- лактоферрин;
- кислотность желудочного сока.

Другим фактором естественной неспецифической защиты является клеточное звено:

- нейтрофилы (принимают участие в фагоцитозе);
- эозинофилы (сходны по свойствам с нейтрофилами, но обладают меньшей фагоцитарной активностью, регулируют деятельность базофилов, принимают участие в защите от гельминтов и простейших);
- фагоциты-моноциты, макрофаги, гранулоциты (мигрируют в очаг воспаления, поглощают и переваривают антиген).

Макрофаги и моноциты не распознают антигены, но выделяют ферменты, белки сыворотки, цитокины, разрушающие антигены.

К биологическим факторам относятся и такие элементы защиты, как белки системы комплемента, плазменные факторы свертывания крови, фибронектин и калликреинкининовая система.

К факторам неспецифической защиты относятся интерфероны, лизосомальные ферменты и др.

Становление системы иммунорегуляции

Становление и развитие иммунной системы есть результат реализации генетической программы онтогенеза, для завершения которой необходима внешняя и внутренняя стимуляция.

Первые лимфоциты появляются на 9-й неделе эмбрионального развития в тимусе, а на 12–15-й неделе – вокруг центральных артериол в селезенке. После 20-й недели в аппендиксе наблюдается формирование первых фолликулов.

В периферической крови эмбриона лимфоцитоподобные клетки появляются на 8–10 неделе. К моменту рождения число их достигает $3\text{--}6 \times 10^3/\text{мкл}$.

Вторичные лимфоидные органы формируются позднее. Закладка лимфоузлов у плода начинается на 4 месяце, а формирование стромы и синусов лимфоузла заканчивается в постнатальном периоде.

Фенотипические свойства организма (плода и ребенка) в большей мере зависят от биологических свойств матери, чем отца. Организм ребенка наследует индивидуальные особенности иммунного статуса матери в период внутриутробного развития. Считается, что иммунный статус ребенка на месяцы и годы жизни становится похожим на материнский. Ребенок еще до встречи с инфекционными агентами получает выраженную резистентность к инфекционным болезням.

На ранних стадиях развития плода определяются Т- и В-клетки. На 10–12-й неделях обнаруживаются лимфоциты с иммуноглобулинами на поверхности мембран, в селезенке – с 12-й недели внутриутробного периода.

В случае системных иммунных нарушений у матери могут появиться негативные нарушения у ребенка. Если мать больна системной красной волчанкой, у ребенка в возрасте 4–8 месяцев развивается «волчанка новорожденного». При наличии у матери аутоантител к инсулину или инсулиновым рецепторам (диабет I типа) ребенок до 4–6-летнего возраста находится в группе риска по заболеванию диабетом.

То же регистрируется при заболеваниях эндокринных желез, почечных, сердечных, суставных заболеваниях. Считается, что материнский организм принимает участие в пре-

натальном программировании многих важных особенностей и фенотипических свойств потомства.

Варианты иммунных процессов с участием иммунной системы

Ни один патологический процесс в организме не обходится без участия иммунной системы. Нарушения постоянства внутренней среды сопровождаются различными формами иммунологических реакций.

Они могут носить компенсаторный характер. При сбоях в иммунной системе возникает снижение ее активности, развиваются процессы воспаления, деструкции.

Патологические иммунообусловленные процессы могут иметь разнообразный характер. Существуют различные виды аутоиммунных процессов.

I тип гиперчувствительности, который может проявляться немедленной аллергической реакцией, анафилаксией, отопией. Этот тип реакции зависит от специфических антигенов класса иммуноглобулина Е.

Связывание их с иммуноглобулиновыми рецепторами на базофилах и тучных клетках приводит к выбросу ряда активных веществ гистамина, брадикинина, тромбоксаны, протеазы, представляющих собой медиаторов воспаления. Это аллергические реакции, бронхиальная астма и другие заболевания.

II тип гиперчувствительности представляет собой антителозависимую цитотоксичность, связанную с антителами класса IgG и IgM.

Они провоцируют направленную реакцию макрофагов или комплемента.

К таким заболеваниям относится гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

III тип гиперчувствительности является иммунокомплексной патологией, которая зависит от антител класса IgG и IgM. Этот тип представлен системными и локальными формами.

При данной реакции антитела разных типов образуют комплексы с антигенами.

Иммунные комплексы откладываются в ткани и приводят к воспалительным изменениям, реакциям, обусловленным активацией системы комплемента, а взаимодействие фагоцитирующих клеток с иммунными комплексами приводит к высвобождению ферментов, повреждающих окружающие ткани.

Примером описанного процесса может быть красная волчанка, которая сопровождается отложением иммунных комплексов в области почечных мембран, плевре, перикарде, сосудах почек, синовиальных оболочках.

Среди болезней иммунных комплексов диагностируются ревматоидный артрит, сыпчатая болезнь, экзогенный аллергический альвеолит, постстрептококковый гломерулонефрит и др.

IV тип гиперчувствительности представлен аллергией, обусловлен цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Выявляется при рассеянном склерозе, сахарном диабете I типа. Сенсибилизированные Т-лимфоциты превращаются в цитотоксические клетки, которые уничтожают бактерии, клетки опухолей и другие клетки-мишени.

Эти клетки с помощью медиаторов гиперчувствительности замедленного типа стимулируют к активности другие клетки (макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы).

Макрофаги могут вызывать в очаге воспаления тканевое повреждение. Эти реакции имеют место при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулезе, гепатите, герпесе и др.). Клеточные реакции определяют развитие зоба Хашимото, контактного дерматита. Про-

явлением клеточных реакций является отторжение трансплантатов при пересадке костного мозга и других органов.

Глава 2

Иммунодефицитные состояния

При нарушениях созревания, дифференцировки, функционального состояния и количества клеток, участвующих в иммунном ответе, возникают иммунодефицитные состояния.

Иммунодефициты подразделяются на первичные, вторичные и транзиторные.

К *первичным иммунодефицитам* относятся врожденные, генетически обусловленные иммунодефициты. Они проявляются недостаточностью гуморального, клеточного иммунитета, несостоятельностью фагоцитирующих клеток системы комплемента. Одним из вариантов первичного иммунодефицита является присутствие в крови нормальных уровней иммуноглобулинов, которые являются функционально неполноценными антителами.

Первичный иммунодефицит происходит при дефектах дифференцировки стволовых клеток, ограниченном поступлении нормальных стволовых клеток, отсутствии продуктов комплекса гистосовместимости.

Обычно первичные иммунодефициты проявляются в виде различных синдромов: синдрома дефицита антител, Т-лимфоцитов; синдромов с дефицитом компонентов комплемента; дефектов фагоцитов; дефектов молекул адгезии и др.

Насчитывается более 40 вариантов первичных иммунодефицитов, которые зачастую диагностируются в детском возрасте.

Вторичные иммунодефициты развиваются в результате различных внешних воздействий (облучение, действие химических веществ, инфекции бактериальные, вирусные, паразитарные воздействия, ВИЧ-инфекция) и при патологиях внутренних органов (патологии почек, сахарный диабет, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования).

На фоне острого инфекционного процесса может возникнуть *транзиторный иммунодефицит* продолжительностью до 2–3 недель, который проявляется лимфопенией и снижением содержания в сыворотке антител.

В случае транзиторного иммунодефицита возникает феномен AICD (Activacion Induced CTLLDeath), при котором активированные специфическими антигенами Т-лимфоциты секретируют и синтезируют активационные цитокины, после чего погибают путем апоптоза.

В результате такого иммунодефицита у переболевших инфекцией может возникать повторное инфицирование с возникновением осложнений.

В этих случаях показано назначение иммуностимулирующих препаратов (виферон, дибазол и др.).

Система гистосовместимости

Генетический аппарат определяет систему главного комплекса гистосовместимости, молекулы которого присутствуют во всех клетках человеческого организма (в частности молекулы иммунологической реактивности организма – HLA-система).

HLA-система представляет собой тесно сцепленные гены или локусы на 6-й хромосоме человека.

Различают молекулы главного комплекса гистосовместимости I, II и III классов, каждый из которых имеет генные продукты и функции.

К I классу относятся аллельные варианты A, B, C и их серологические выявляемые антигены.

II класс (D-регион) системы HLA состоит из 5 субрегионов (DK, DP, DQ, DM, DN), они экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках иммунной системы. Гены этого класса кодируют антигенные свойства, выявляемые серологическими и другими клеточно-опосредствованными реакциями. Они определяются на клеточной мембране В-лимфоцитов, клетках макрофагально-моноцитарной системы, активированных Т-лимфоцитами.

Многочисленные популяционные исследования подтверждают вовлечение иммунной системы в механизмы, которые определяют предрасположенность или нечувствительность организма к развитию инфекционных заболеваний, а также множества соматических, эндокринологических и неврологических заболеваний.

К III классу относятся гены, которые кодируют компоненты комплемента.

В процессах клеточного распознавания «свой – чужой» эти гены и кодируемые ими антигены определяют предрасположенность к заболеваниям с иммунологическим патогенезом, влияют на величину иммунного ответа, участвуют в процессах отторжения трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина».

Генетически программируемые наборы молекул главного комплекса гистосовместимости обеспечивают определенное реагирование на факторы окружающей среды. Наличие индивидуальных вариантов молекул главного комплекса гистосовместимости способствует повышенной предрасположенности, или резистентности, к развитию различных заболеваний. Основными звеньями в этих случаях являются этиологический фактор – активация патогенетического механизма – развитие болезни. В случае пересадки органов применяются различные трансплантаты:

- аутотрансплантаты (пересадка тканей с одного органа на другой);
- гомотрансплантаты (генетически чужеродная ткань или орган);
- изотрансплантаты (орган или ткань, генетически тождественная реципиенту, при пересадке органов от однояйцевого близнеца);
- гетеротрансплантаты (орган, пересаженный от организма другого вида).

Несовместимость возникает при внутривидовом различии тканевых или гистолейкоцитарных антигенов. В данном случае главным является совместимость донора и реципиента. При пересадке органов требуются различные обследования для иммунологического обеспечения реципиента и донора. Они заключаются в следующем:

- тканевое типирование;
- исследование иммунного статуса;
- обязательное исследование на носительство вируса СПИД или антител к нему, определение антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барра.

Глава 3

Клинические проявления первичных иммунодефицитов

Иммунологическая недостаточность первичного происхождения связана с неспособностью организма продуцировать то или иное звено иммунного ответа.

Часто первичные иммунодефициты обусловлены генетической блокадой Т- и В-лимфоцитов, при которых возможен дефект в системе антител, комплемента или фагоцитоза. При некоторых формах имеется повреждение на молекулярном уровне с дефектом формирования ферментов.

Различают около 20 форм первичных иммунодефицитных состояний.

У родившихся детей врожденные иммунодефицитные состояния часто не проявляют себя в связи с пассивным иммунитетом, полученным от матери, но по мере его исчезновения появляются первые симптомы.

Характерными проявлениями первичного иммунодефицита являются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, тяжелые бактериальные инфекции, в дальнейшем могут развиваться задержка развития, стойкий кандидоз рта, синдром нарушения всасывания, рецидивирующие пневмонии, бронхиты, гематологические изменения.

Для постановки диагноза первичного иммунодефицита проводят общеклинические исследования, определяют уровень иммуноглобулинов, иммунные комплексы, комплемент, фагоцитоз, делают биопсию тимуса, лимфоузлов.

Болезнь Брутона

К заболеваниям, которые связаны с первичной недостаточностью гуморального иммунитета, относится агаммаглобулинемия наследственная, сцепленная с полом, или болезнь Брутона (табл. 1).

Частота заболеваний составляет 1 случай на 1 млн человек. Тип наследования – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, выявляется только у мальчиков.

Такие дети развиваются нормально до возраста 2–3 лет, часто страдают пневмониями, отитами, могут наблюдаться грибковые заболевания, септическое состояние.

У детей старшего возраста могут наблюдаться полиартриты, дерматомиозит, обращает на себя внимание отсутствие реакции лимфатических узлов печени и селезенки даже в периоды обострения заболевания.

Большое значение для диагностики данного заболевания имеет анализ медицинской родословной больных, выявление аналогичных заболеваний у мальчиков.

Ученые-иммунологи предполагают, что вследствие генной мутации нарушается синтез цепей иммуноглобулинов. Обычно мутации подвергается ген-регулятор, локализующийся в X-хромосоме, в результате этого нарушается синтез иммуноглобулинов.

У больных снижены показатели уровня IgG (менее 15 г/л), IgM, IgA, В-лимфоциты обычно отсутствуют в связи с отсутствием тирозинкиназы, необходимой для их созревания (табл. 1).

Лечение проводится иммуноглобулином в течение всей жизни больного.

Таблица 1. Клиническая и иммунологическая характеристика первичной агаммаглобулинемии Брутона

Клинические и иммунологические признаки	Характеристика признаков
Возраст больного Пол Тип наследования Симптомы Течение	3–6 лет Мужской Рецессивный, сцепленный с полом Частые бактериальные инфекции Благоприятное при лечении гамма-глобулинами
Осложнения	Полиартрит, гепатит, дерматомиозит
Гуморальный иммунитет	Отсутствуют иммуноглобулины и антитела
Клеточный иммунитет: — гиперчувствительность замедленного типа; — реакция отторжения трансплантата; — реакция лимфоцитов	++ + или замедленная +
Лейкоциты в крови	В норме или имеются отклонения
Тимус	Без патологии
Лимфоидная ткань	Отсутствует
Зародышевые центры	Отсутствуют
Плазматические клетки	Отсутствуют
Тип иммунологической недостаточности	Патология плазматических клеток

Селективный дефицит иммуноглобулина А

Изолированный дефицит иммуноглобулина А диагностируется одновременно с повышенным или нормальным уровнем других иммуноглобулинов. Это может обнаруживаться у здоровых лиц при различных обследованиях. В большинстве случаев отсутствие JgA сочетается с хромосомными аномалиями 18-й пары хромосом.

Основные клинические симптомы разнообразны. Наиболее часто встречаются пульмональные инфекции, атонии, жидкий стул и аутоиммунные заболевания. Поражения пищеварительной и дыхательной систем объясняются отсутствием секреторного компонента JgA. Больные имеют склонность к образованию иммунных комплексов.

Селективный дефицит JgA выявлен при красной волчанке, сахарном диабете, болезни Аддисона, хроническом гепатите, тромбоцитопенической пурпуре, гемолитической анемии.

Лечение проводится иммуноглобулином с высоким содержанием JgA.

Однако при этом отмечаются побочные реакции, возникающие в результате выработки антител JgG против экзогенного JgA. В этих случаях применяется препарат Гаммакард (5 %-й или 10 %-й раствор).

Синдром Ди Джорджи

Этот синдром возникает при врожденной аплазии тимуса на 6–10-й неделе гестации в результате порока развития 3-го и 4-го глоточных карманов, из которого развиваются парашитовидная и зубная железы. Они подвергнуты гипоплазии или находятся в полной аплазии. Кроме этого могут поражаться и соседние органы, что проявляется в виде дистрофии лица, гипоплазии нижней челюсти, короткой верхней губы, антимонголоидно расположенными глазными щелями, низким расположением ушных раковин.

Этому заболеванию в большей степени подвержены девочки. В период новорожденности заболевание может проявляться тетанией, гипокальциемией, кандидамикозом.

Часто синдром Ди Джорджи сочетается с врожденными пороками крупных сосудов и сердца (общий артериальный проток, двойная дуга аорты, декстракардия и др.).

Клиническое проявление синдрома фиксируется сразу после рождения в виде дистрофии лица, тогда же устанавливаются врожденные пороки сердца.

В неонатальном периоде наиболее частым симптомом являются гипокальциемические судороги. Иммунодефицитный синдром развивается во втором полугодии жизни грудного ребенка и проявляется рецидивирующими инфекциями, вызванными вирусами, бактериями, условно-патогенными микробами, грибами.

Симптомы иммунодефицита различаются в зависимости от степени поражения зубной железы. Отмечаются дефекты дифференциации стволовых клеток в Т-клетки. В большинстве случаев аплазия тимуса неполная и функция Т-лимфоцитов может восстанавливаться.

В подобных случаях эффективна трансплантация тимуса плода.

Существует несколько способов трансплантации тимуса в мышцу передней брюшной стенки, внутривенное или внутрибрюшное введение клеток тимуса, внутрибрюшное введение небольших фрагментов тимуса.

Хронический слизисто-кожный кандидоз

Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В этих случаях *Candida albicans* вызывает поражение слизистой рта и влагалища, кожи, волосистой части головы, ногтей. У таких больных встречаются аутоиммунные нарушения с поражением надпочечников, щитовидной железы.

При исследовании определяется нормальный уровень иммуноглобулинов со снижением IgA, причем число и функции Т-лимфоцитов не нарушены, за исключением реакции Т-лимфоцитов на грибковые антигены.

В качестве лечения применяют противогрибковые препараты, проводят трансплантации клеток тимуса, назначают прием его экстрактов.

Алимфоцитоз (лимфоцитарная дисгенезия, лимфоцитарная аплазия, французский тип иммунопареза, синдром Незелофа)

Этот синдром относится к наследственной недостаточности иммунитета и характеризуется отсутствием реакций иммунологической защиты.

При этом заболевании отмечается количественная и качественная недостаточность лимфоцитов при нормальном содержании лимфоцитов в плазме крови, кроме того, поражаются Т-лимфоциты, однако отмечается нормальное количество В-лимфоцитов.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется в раннем детском возрасте и характеризуется злокачественным течением.

У ребенка отмечается задержка роста, развитие септического процесса с появлением гнойных очагов в коже, легких и других органах, может развиваться грибковый сепсис. В периферической крови происходит довольно резкое снижение содержания лимфоцитов, слабо выражена реакция бластной трансформации лимфоцитов.

Иммуноглобулины всех классов в периферической крови находятся на нормальном уровне. Это заболевание в большинстве случаев заканчивается летальным исходом в связи с развитием септического состояния.

Кроме комплексного лечения, в этих случаях рекомендуется пересадка костного мозга.

Швейцарский тип агаммаглобулинемии

Заболевание относится к смешанному типу иммунодефицитного состояния, при котором нарушены как клеточные, так и гуморальные типы иммунологической защиты, является редкой формой нарушения иммунитета.

Заболевание проявляется на 2–3-м месяце жизни и отмечается злокачественным течением с поражением бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Наследование может быть рецессивным, сцепленным с X-хромосомой, или аутосомно-рецессивным.

Иммунологические нарушения выражаются в снижении продукции циркулирующих антител, снижении или дефиците всех типов иммуноглобулинов, неспособности проявлять реакции замедленной гиперчувствительности и отторгать кожный трансплантат.

При швейцарском типе агаммаглобулинемии отсутствуют миндалины, аденоиды и пейеровы бляшки, может отмечаться дисплазия, гипоплазия или рудиментарный тимус. При швейцарском типе агаммаглобулинемии возможен летальный исход в первые месяцы жизни ребенка.

В табл. 2 представлены отличительные признаки различных видов агаммаглобулинемии.

Таблица 2. Сравнительный анализ признаков различных видов агаммаглобулинемии

Наименование заболевания	Гуморальная система	Клеточная система	Кальций	Гранулоцитоз
Агаммаглобулинемия Брутона	Отсутствует	W	W	W
Синдром Незелова	W	Отсутствует	W	W
Синдром Ди Джорджи	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	W
Швейцарский тип	Отсутствует	Отсутствует	W	W
Тимусная лимфоплазия	Отсутствует	Отсутствует	W	W
Атаксия — телеангиэктазия	Снижена	Снижена	W	W
Ретикулярная дисплазия	Снижена	Отсутствует	W	Отсутствует

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

Для данного синдрома характерно наследование по рецессивному, то есть сцепленному с X-хромосомой, типу.

Заболевание диагностируется у мальчиков в раннем возрасте. Этот синдром характеризуется наличием трех основных симптомов:

- тромбоцитопенией, приводящей к носовым кровотечениям;
- экземой;
- склонностью к гнойным инфекциям (дыхательные пути, отиты).

Заболевание проявляется в период новорожденности в виде кровоизлияний на коже и кровавой диареи. Спустя некоторое время появляются носовые кровотечения. В течение первых 3 месяцев жизни появляются экзема, напоминающая атопический дерматит и уртикарная сыпь с эозинофилией. В первом полугодии частыми являются тяжелые инфекции (сепсис, менингиты и др.), с возрастом явления иммунного дефицита уменьшаются.

При лабораторных исследованиях у такого рода детей определяется низкий уровень иммуноглобулина М при нормальном содержании IgG и повышенном IgA, выявляется лимфоцитопения, низкая активность Т-лимфоцитов на полисахаридные антигены.

При данном заболевании требуется контроль свертывающей системы крови. Обычно назначают переливание эритроцитарной и тромбоцитарных концентратов.

На экзему воздействуют применением гормональных препаратов. Присоединившиеся инфекционные заболевания лечат специфическими антибиотиками.

Пересадка костного мозга способствует достижению положительных результатов в лечении и существенно увеличивает продолжительность жизни больных.

Синдром Луи – Бар (атаксия-телеангиэктазия)

Этот синдром является комплексным заболеванием иммунной, нервной и эндокринной систем. Наследуется по аутосомнорецессивному типу и является типичным симптомом хромосомных разрывов из-за чувствительности к повреждающим агентам ДНК.

Основные клинические симптомы развиваются после первого года жизни. К ним относятся:

- мозжечковая атаксия;
- телеангиэктазия конъюнктивы, кожи и слизистых оболочек ротовой полости;
- рецидивирующие инфекции легких, дыхательных путей.

Мозжечковая атаксия является наиболее характерным признаком заболевания, наступает обычно в школьном возрасте. Телеангиэктазии проявляют себя в возрасте 3–6 лет: поражаются конъюнктивы, определяются расширение и извитие малых вен. Подобное расширение вен происходит и на ушных раковинах, и щеках. Помимо телеангиэктазий возможно образование кожных пятен цвета «кофе с молоком».

Кожа выглядит преждевременно постаревшей, часто встречается поседение волос в пубертатном периоде, обнаруживается склонность к инфекциям в виде поражения дыхательных путей, в виде синопульмональных воспалений. Кроме основных симптомов появляются эндокринологические расстройства: гипоплазии, аплазии яичников, снижение толерантности к глюкозе, низкорослость.

Часто повышается инсулин в плазме, возникает диабет, резистентный к инсулину, так как вырабатываются антитела против рецепторов инсулина. Развивается гипоплазия и апла-

зия тимуса, наиболее частой иммунологической аномалией являются отсутствие или низкое содержание JgA и JgE, низкое число Т-лимфоцитов.

Концентрация JgM нормальная или повышена.

У большинства больных обнаруживаются признаки нарушения клеточного иммунитета.

Общее число лимфоцитов уменьшено незначительно, при значительном понижении Т-клеток.

В качестве лечения проводится антибактериальная терапия. Внутривенно вводится иммуноглобулин.

Прогноз неблагоприятный, обычно иммунологическая коррекция оказывается неэффективной.

Синдром Чедиака – Хигаси – Штайнбринка

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Характерными клиническими симптомами являются:

- альбинизм;
- обесцвечивание радужки глаза;
- гепатоспленомегалия;
- увеличение периферических лимфоузлов;
- рецидивирующие вирусные и кишечные инфекции;
- периферические нейропатии.

Наиболее характерным является повышенная чувствительность к гнойным инфекциям, гипопигментации кожи, волос, радужной оболочки глаз.

Поражения желудочно-кишечного тракта начинаются уже в период новорожденности, отмечается повышенная чувствительность кожи больных к солнечному свету.

Дефект пигментации связан с нарушением распределения клеток, несущих меланин коже и волосам больных, а также с недостаточной деструкцией меланосом, которые обычно располагаются аномально. В связи с этим цвет кожи варьируется от кремового до серого, цвет волос – блондин или брюнет с серым оттенком.

Со стороны крови определяется нейтропения, тромбоцитопения, анемия.

В лейкоцитах обнаруживаются гигантские включения, дающие положительную реакцию на пероксидазу; в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов – гиганты-гранулы, содержащие миелопероксидазу, выделение которой происходит замедленно. В качестве лечения рекомендуют трансплантацию костного мозга и поддерживающую симптоматическую терапию. Прогноз неблагоприятный.

Если больные доживают до 20-летнего возраста, могут появиться множественные инфильтраты в органах, которые состоят из незрелых лимфоидных клеток.

Синдром Гуда (тимомы)

Характерными клиническими симптомами являются гипертрофия тимуса за счет эпителиальных веретенообразных клеток стромы, недостаток плазматических клеток. Это проявляется низким содержанием циркулирующих лимфоцитов и всех классов иммуноглобулинов. Для данного синдрома характерна повышенная заболеваемость бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, эозинопенией, эритробластемией, апластической анемией. При данном заболевании проводят удаление тимомы с последующей, симптоматической терапией возникших осложнений.

Хроническая гранулематозная болезнь

Заболевание наследуется X-хромосомой, в редких случаях по аутосомно-рецессивному типу, возможно сцепление с полом. Диагностируется в первые 2 года жизни ребенка.

Основные симптомы:

- тяжелые инфекции кожи;
- сплено- и гепатомегалия;
- заболевания легких;
- поражение лимфоузлов;
- поражение костей и др.

Для заболевания характерны многочисленные рецидивирующие инфекции, которые возникают в ранние периоды жизни. Наиболее часто поражается кожа: сначала возникают небольшие абсцессы, быстро проникающие в подлежащие ткани и не поддающиеся лечению. Поражаются лимфатические узлы, особенно шейные, которые часто абсцедируют; могут появиться шейные свищи. Со стороны легких может диагностироваться пневмония. Возможны воспалительные процессы в пищеводе, печени и средостении.

При исследовании костного мозга обнаруживается задержка созревания миелоидных элементов. Лимфоузлы не содержат зародышевых центров, хотя содержание лимфоидных клеток и плазмочитов в периферической крови повышено. Вилочковая железа гипоплазированная, но структура ее нормальная. При клиническом исследовании крови выражен лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, анемия. Иммуноглобулины в норме или определяется гипергаммаглобулинемия.

Прогноз хронической гранулематозной болезни неблагоприятный. Большая часть больных погибает в дошкольном возрасте, после 10 лет – доброкачественное течение.

Специфическое лечение данного заболевания не разработано. Рекомендуются применение гамма-интерферона, антимикробная терапия, симптоматическое лечение.

Наследственный ангионевротический отек

Заболевание обычно носит аутосомно-доминантный тип наследования. Основными провоцирующими факторами являются травмы, стресс, переохлаждение. После их воздействия могут возникнуть отеки слизистой оболочки верхних дыхательных путей, конечностей. Отеки не сопровождаются зудом. При обструкции дыхательных путей вероятно возникновение асфиксии. Иногда возникает отек кишечной стенки, которая сопровождается болями в животе, рвотой, поносом. При данной патологии выявляется дефицит ингибитора первого компонента комплемента (C_1), что приводит к активации C_2 и выделению вазоактивного вещества, вызывающего отеки.

В качестве лечебных мероприятий назначают введение ингибитора C_1 – гепарина, аминокaproновой кислоты, регулярный прием даназола (50–600 мг/сутки). При асфиксии, связанной с отеком гортани, производится трахеостомия или трахеотомия.

Глава 4

Основные принципы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов

Диагностика

При сборе анамнеза особое внимание обращают на следующие показатели и данные:

1. Изучение родословной ребенка с выявлением в данной семье случаев смерти детей раннего возраста от воспалительных заболеваний.
2. Выявление данных о прививочных реакциях, хронических, необычно текущих инфекциях, паразитарных и грибковых заболеваниях.
3. Выявление имеющихся среди родственников больного аллергических, аутоиммунных, опухолевидных процессов, патологии, связанной с полом, и др.
4. Развитие определенных синдромов в виде отставания в физическом развитии, кожных заболеваний с некротическими явлениями и др.

При оценке иммунной системы учитывают:

- 1) наличие дисплазии тимуса у детей;
- 2) отсутствие воспаления регионарных узлов при наличии воспалительных процессов в органах и системах;
- 3) наличие гипертрофии или гипоплазии миндалин, увеличение или отсутствие увеличения лимфоузлов при рецидивирующих заболеваниях.

Оцениваются также общеклинические лабораторные исследования:

- 1) выявление при производстве общего анализа крови гемолитической или гипопластической анемии, тромбоцитопении, лимфопении, отсутствие плазматических клеток при острой инфекции;
- 2) выявление при протеинограмме гипопроотеинемии, гиперальбуминемии, низкого уровня В- и Г-глобулинов.

Положительные клинические симптомы для ряда наследственных заболеваний:

- 1) атаксия и бульбарные телеангиэктазии (синдром Луи – Бар);
- 2) пороки развития магистральных сосудов, судороги при синдроме Ди Джорджи.

Лечение

Основные принципы лечения первичных иммунодефицитов:

– госпитализация с проведением углубленных иммунологических и молекулярных исследований;

- адекватная заместительная иммунотерапия;
- трансплантация костного мозга по показаниям.

Примерная схема лечения первичных иммунодефицитов:

- 1) обеспечение антибактериальной и грибковой терапии с обеспечением контроля над инфекцией;
- 2) применение иммунотерапии с содержанием антител:
 - нативная плазма;
 - иммуноглобулины для энтерального введения в виде комплексного иммуноглобулинового препарата для приема внутрь (с содержанием JgG – 50 %, JgM – 25 %, JgA – 25 %); иммуноглобулин для внутримышечного введения (ИГВМ), иммуноглобулин для внутривен-

ного введения (ИГВВ): интроглобин Ф, интроглобин человеческий, вигам-ликвид, витам-С, октам, сандоглобулин, пептаглобин и др.

Дозировки определяются в соответствии с имеющимися инструкциями.

Для заместительной терапии применяются и другие средства. При дефиците аденозиндезаминазы производятся инъекции полиэтиленгликоля. При дефиците ингибитора C_1 вводится рекомбинатный C_1 -ING.

В целях активации Т– и В-лимфоцитов применяются средства для лечения вторичных иммунодефицитных состояний.

Эффективна пересадка костного мозга, особенно при комбинированных иммунодефицитах. Американскими и европейскими специалистами в области генной терапии активно внедряются операции по пересадке аденозиндезаминазы, что в дальнейшем способно кардинально изменить подход к лечению заболеваний первичных иммунодефицитных состояний.

Глава 5

Вторичные иммунодефицитные состояния

Вторичные иммунодефицитные состояния не являются генетическими дефектами и характеризуются нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, снижением активности цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, нарушением синтеза компонентов комплемента.

Вторичные иммунодефицитные состояния – это нарушения иммунной системы, которые развиваются у детей в постнеонатальном периоде, а также у взрослых в результате самых разнообразных причин:

- хронических заболеваний;
- дефектов питания;
- воздействия некоторых лекарственных препаратов;
- возрастной атрофии вилочковой железы;
- некачественной питьевой воды;
- чрезмерных физических нагрузок;
- воздействия радиации;
- при множественных обширных травмах;
- кортикостероидной терапии;
- после вирусных и бактериальных инфекций;
- проводимой химиотерапии;
- хирургических операций;
- спленэктомиях;
- опухолях.

Вторичные иммунодефициты представляют собой изменения в системе иммунитета, развившиеся в результате различных видов патологии и внешних воздействий.

Следствием этого являются возникновение недостаточного синтеза иммуноглобулинов, блокирование образования Т-лимфоцитов и нарушение их взаимодействия с В-лимфоцитами. Помимо этого, нередко отмечается снижение факторов неспецифической защиты.

Проявлениями вторичной иммунологической недостаточности являются:

- инфекции, трудно поддающиеся лечению;
- хронические очаги инфекции;
- длительное увеличение лимфатических узлов;
- увеличение селезенки;
- затяжные лихорадочные состояния.

Клинические проявления могут быть выражены поражениями лор-органов, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, кожи, конъюнктивы глаз, мочеполового тракта, костной системы, септическим состоянием.

При диагностике иммунодефицитных состояний обращается внимание на анамнестические данные (личный и семейный анамнез), бытовые условия больных, профессиональный вред, проводятся консультации узких специалистов.

Особенно информативными являются дополнительные исследования:

- микробиологический анализ очагов хронической инфекции;
- клинический анализ крови с подсчетом лимфоцитов;
- проведение иммунограммы с показателем уровня иммуноглобулинов, числа Т– и В-лимфоцитов, их функциональной активности, субпопуляций Т-лимфоцитов и факторов защиты комплемента.

Лечение вторичных иммунодефицитов

В зависимости от причины заболевания и состояния больного назначается комплекс терапевтических мероприятий с учетом фоновых заболеваний. Из медикаментозных средств назначают витамины, адаптогены (эхинацея, элеутерококк и др.). Из лекарственных препаратов назначают курсами (2–3 раза в год):

- иммунокорректоры бактериального происхождения (рибомунил, бронхомунал);
- интерфероны (мефенамовая кислота и др.);
- вытяжки тимуса (тималин, тимоген);
- иммуномодулятор местного действия ИРС-19.

Обычно препараты назначаются в зависимости от клинических проявлений под контролем иммунологического обследования.

Глава 6

Методы общей диагностики заболеваний иммунной системы

Необходимость иммунологического обследования возникает в случае подозрения на первичную или вторичную иммунологическую недостаточность.

Обследование назначается при наличии у больного хронических бактериальных и вирусных инфекций различных органов; при отсутствии эффекта от проводимого лечения; в случае выявления иммунологических заболеваний при обследовании иммунологического статуса; при трансплантации органов и тканей. В табл. 3 указаны клинические показания для проведения лабораторных иммунологических исследований.

Таблица 3. Клинические показания к постановке лабораторных иммунологических тестов

Предположительный диагноз	Иммунологический тест, рекомендуемый для подтверждения диагноза
<i>Аутоиммунные заболевания, в том числе:</i>	
Коллагенозы	Антиядерные антитела (Ат) C ₃ , C ₄
Общая диагностика	Криоглобулины
Частная диагностика	Ат к нативной ДНК
СКВ	Ат к РНК
Склеродермия	Ат к антигенам щитовидной и слюнных желез
Синдром Шегрена	Ат к поперечно-полосатым мышцам и ацетилхолиновым рецепторам
Миастения (Myasthenia gravis)	Ат к тиреоглобулину и микросомному антигену щитовидной железы
Аутоиммунный тиреоидит	Ат к коже (к межклеточному веществу и базальной мембране)
Пузырчатка и пемфигоид	Ат к антигенам коры надпочечников, щитовидной железы, слизистой оболочки желудка
Болезнь Аддисона	Ат к эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, лекарственным средствам
Аутоиммунная и гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия с холодowymi агглютинаинами, апластическая анемия	Ат к обкладочным клеткам слизистой оболочки желудка, к внутреннему фактору, к антигенам щитовидной железы
Пернициозная анемия	Ат к базальной мембране почки, линейное отложение иммуноглобулинов в клубочках почки
Синдром Гудпасчера	

<i>Аллергия/атопия</i>	
Аллергический ринит, крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма	Кожные пробы с аллергенами (реакция немедленного типа), количественное определение аллерген-специфического IgE
Контактная экзема	Накожная проба
Аллергия на яд насекомых, пищевые продукты	Кожная проба (укол, скарификация, внутрикожное введение), специфический IgE
Аллергия на лекарственные средства	Кожные пробы и тест-реакции лимфоцитов на лекарственные средства или продукты их метаболизма

<i>Иммунодефициты</i>	
Синдром недостаточности антител	Количественное определение иммуноглобулинов, иммуноэлектрофорез, изогемагглютинины
Недостаточность клеточного иммунитета и комбинированная недостаточность	Ат к антигенам вакцин, кожные пробы с антигенами, к которым в норме должна быть сенсibilизация (реакция замедленного типа)
Недостаточность фагоцитоза	CH ₅₀ , C ₃ , C ₄ , Т- и В-лимфоциты, стимуляция лимфоцитов (митогены), НСТ-тест

<i>Злокачественные новообразования</i>	
Лимфопролиферативные заболевания (моноклональные иммунопатии, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и другие лимфомы)	Иммуноэлектрофорез, определение иммуноглобулинов, определение Т/В-лимфоцитов, функциональная активность лимфоцитов
Специфические опухоли, гепатома, тератома, рак желудка, кишечника, поджелудочной железы	α-фетопротеин и КЭА

Правила подготовки пациентов к обследованию, взятие и условия хранения материала для проведения исследования

Для исследования используется венозная, капиллярная кровь, слюна, желчь и другие биологические жидкости. Забор крови производится утром натощак путем пункции локтевой вены в сухую чистую пробирку. У новорожденных применяют взятие крови из пуповины. У детей раннего возраста кровь берут из височной, лобной или яремной вены. Для исследования плазмы и форменных элементов крови используются мерные пробирки, в которые вносится антикоагулянт.

Срок хранения крови от момента забора до проведения анализа составляет 2 часа (при комнатной температуре), сыворотки – 48 часов (в холодильнике). Плазму можно хранить более длительно при температуре -20°C .

Для исследования плазмы используется также капиллярная кровь, которую берут из указательного или безымянного пальца в объеме 0,5 мл в центрифужную пробирку. Плазму получают путем центрифугирования капиллярной крови. Осадок используется для приготовления клеточной суспензии.

Перечень общих требований для исследования и транспортировки материала:

- забор крови производится утром натощак;
- материал для исследования необходимо брать в достаточном объеме;
- материал немедленно должен быть доставлен в лабораторию в специальных контейнерах. Если это невозможно, материал хранят в холодильнике в течение 48 часов;
- материал должен быть промаркирован и иметь сопроводительные документы.

В настоящее время существуют различные методы, обеспечивающие количественную и функциональную оценку иммунной системы.

Некоторые методы исследования иммунного статуса

Количественная оценка содержания иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) применяется для диагностики иммунной недостаточности и контроля за иммуномодулирующей терапией.

В случае первичных иммунодефицитов определяется снижение концентрации всех иммуноглобулинов или уровень IgA и IgG при нормальных показателях IgM (врожденная гипоглобулинемия) либо снижение IgA при селективной недостаточности.

Гипергаммаглобулинемия определяется при хронических инфекционных процессах, а также системных заболеваниях соединительной ткани. Гипергаммаглобулинемия не является специфическим симптомом и встречается при многих заболеваниях: миеломной болезни, макроглобулинемии, амилоидозе и других заболеваниях.

При миеломной болезни определяется подъем IgA или IgG.

Подъем IgM может появляться при макроглобулинемии.

Определение количества Т– и В-лимфоцитов в периферической крови

Основные функции иммунной системы выполняют 2 класса лимфоидных клеток: Т– и В-лимфоциты. Т-лимфоциты и часть В-лимфоцитов находятся в периферической крови и тканевых жидкостях организма.

Т-лимфоциты делятся на 4 группы:

- киллеры, уничтожающие чужеродные и собственные клетки;
- хелперы, которые принимают участие в дифференцировке клеток;
- эффекторы, выделяющие лимфокины и гуморальные медиаторы, которые вовлекают клетки в реакцию активации макрофагов, и т. д.;
- супрессоры, которые тормозят иммунный ответ.

Среди Т-лимфоцитов обнаружены клетки памяти, которые при повторном контакте с антигеном выполняют свои функции активнее, чем при первичном контакте.

При первичной встрече с антигеном синтезируются антитела, относящиеся к JgM (с 4-го по 7-й день), затем класса JgG, а в конце – класса JgA. При первичном контакте образуется клон В-лимфоцитов, имеющих иммунологическую память.

При вторичной иммунной стимуляции вырабатываются антитела класса G. В норме число Т-лимфоцитов составляет 70–80 % от общего числа лимфоцитов периферической крови. При первичном иммунодефиците число Т-лимфоцитов снижается. Это наблюдается и при красной волчанке, и хроническом активном гепатите. Методы выявления Т-лимфоцитов основаны на выявлении поверхностных маркеров различных типов Т-лимфоцитов. Маркерами служат специфические антигены лимфоцитов и их рецепторы.

Для выявления Т-лимфоцитов применяются специфические сыворотки. К таким методам относятся цитотоксическая реакция, реакция иммунофлюоресценции, непрямой метод выявления антигенов Т-лимфоцитов с использованием белка А стафилококка, определение Т-лимфоцитов в ходе проведения теста с эритроцитами барана.

Методы определения В-лимфоцитов основаны на определении специфических антигенов В-лимфоцитов и их рецепторов. Существуют следующие реакции выявления В-лимфоцитов: антицеллюлярная с антисывороткой против антигенов, с антиглобулиновой сывороткой, метод обнаружения иммуноглобулиновых рецепторов с использованием стафилококков, содержащих белок; метод иммунофлюоресценции с мечеными антисыворотками.

Применение радиоизотопных методов позволило установить существование 2 популяций лимфоцитов: короткоживущих (продолжительность их жизни около 4 дней) и долгоживущих (до 170 дней).

В периферической крови Т– и В-лимфоциты распределяются следующим образом:

- В-лимфоциты – 25–30 %;
- Т-лимфоциты – 60 %;
- ни В-, ни Т-лимфоциты – до 10 %.

Лимфоциты обеспечивают специфическую основу иммунитета. При первичном иммунодефиците отмечается снижение В-лимфоцитов. Повышение числа В-лимфоцитов диагностического значения не имеет.

Основные методы определения специфической реактивности

Существуют следующие методы.

1. Определение Т- и В-лимфоцитов и их популяций с эритроцитами барана или мыши.
2. Метод моноклональных антител, различающихся по CD-рецепторам, с использованием моноспецифичной сыворотки. Исследование проводится на люминесцентном микроскопе или проточном цитометре.

Определение количества иммуноглобулина

Проводится следующими методами:

1) радиальная иммунодиффузия в геле с моноспецифическими сыворотками по Манчини;

2) нефелометрический метод с моноспецифическими сыворотками по Чиркину;

3) иммуноферментные методы на ИФА.

Содержание иммуноглобулинов класса А, М, G изменяется при иммунодефицитных состояниях, определяется при вирусных гепатитах и миеломной болезни.

Особенно важно для дифференциальной диагностики и прогноза заболеваний.

Определение циркулирующих иммунных комплексов

Циркулирующие иммунные комплексы определяются при инфекционных и неинфекционных заболеваниях нефелометрическим методом.

Применение методов группы ЭЛИ-тест

Методы группы ЭЛИ-тест позволяют выявить специфические иммунные изменения, способы влияния на деятельность клеток различных типов.

Методы основаны на твердофазном иммуноферментном анализе, при котором выявляются аномалии в сывороточном содержании аутоантител класса IgG определенной антигенной специфичности.

Методы дают возможность анализировать характер изменений в сывороточном содержании аутоантител. Техника постановки методов указывается в инструкциях, прилагаемых к наборам иммунореагентов.

ЭЛИ-АИМ-тест определяет сывороточное содержание аутоантител к фрагментам ДНК, В₂-гликопротеину-1, F_c-фрагментов иммуноглобулинов (ревматоидный фактор); выявляет содержание ряда естественных антител, который указывает на изменение общей активности иммунной системы.

ЭЛИ-Гамма-тест используется для мониторинга динамики подострых и хронических тканевых деструктивных процессов. При исследовании происходит оценка сывороточного содержания аутоантител, направленных к гамма-интерферону и его рецепторам.

ЭЛИ-ДИА-тест применяется для оценки содержания аутоантител, направленных к инсулину и инсулиновым рецепторам.

Повышение уровня антител к инсулину является признаком патологических изменений в бета-клетках островков Ларгенганса, типично для развития диабета I типа.

Повышение сывороточных аутоантител выявляется у больных, страдающих диабетической ангиопатией.

ЭЛИ-Тиро-тест определяет сывороточное содержание аутоантител к тиреоглобулину при тиреоидитах аутоиммунного генеза.

Этот тест выявляет начинающиеся патологические изменения в щитовидной железе и дает возможность наблюдать за динамическими изменениями ее функции.

ЭЛИ-Кор-тест дает возможность оценить сывороточное содержание аутоантител, направленных к антигенам миокарда, а также установить имеющиеся или начинающиеся патологические изменения в миокарде.

ЭЛИ-Пульмо-тест выявляет имеющиеся или начинающиеся патологические изменения в легких и позволяет контролировать за их динамикой их при заболеваниях легких.

ЭЛИ-Гепато-тест выявляет имеющиеся или начинающиеся заболевания печени.

ЭЛИ-Нефро-тест позволяет оценить сывороточное содержание аутоантител, направленных к антигенам почек, и выявить почечные заболевания.

ЭЛИ-Гастро-Интестино-тест выявляет и оценивает сывороточное содержание аутоантител, направленных к ряду антигенов стенок желудка, кишечника, выделяемых в повышенных количествах.

ЭЛИ-Тромбо-тест выявляет аутоантитела к антигенам тромбоцитов, что позволяет диагностировать аутоиммунные тромбоцитопатии и васкулиты разной этиологии.

ЭЛИ-Н-тест определяет сывороточное содержание нейротропных аутоантител при раннем выявлении процессов, затрагивающих структуры центральной нервной системы.

ЭЛИ-ОБМ-тест выявляет демиелинизирующие заболевания.

ЭЛИ-П-комплекс рекомендуется проводить у женщин, готовящихся к беременности, или у женщин в I и II триместрах беременности.

С помощью теста определяются аутоантитела класса IgG к хорионическому гонадотропину, ДНК, гликопротеинам, коллагенам, ряду аутоантител к белкам.

Поступление к плоду избытка аутоантител может сопровождаться эмбриотоксическим и эмбриоцидным эффектами.

Ход развития эмбриона регулируют аутоантитела к белкам S-100, МР-65.

Аутоантитела к белку S-100 участвуют в регуляции гибели клеток развивающегося плода, а также в регуляции созревания нейробластов.

Антитела к белку МР-65 принимают участие в регуляции процессов морфогенеза и созревания различных органов. Недостаток продукции и поступления аутоантител к белкам S-100 и МР-65 может привести к возникновению пороков развития и даже гибели плода.

Подъем продукции аутоантител к белкам S-100 увеличивает риск остановки беременности и десятикратно повышает риск развития патологии нервной системы плода.

Часто длительное нарушение продукции аутоантител приводит к невынашиванию беременности, нарушению в закладке органов плода, бесплодию.

ЭЛИ-СПР-тест проводится у женщин, которым долгое время не удается забеременеть.

Он выявляет и оценивает содержание антиспермальных аутоантител, направленных к мембранным белкам сперматозоидов человека. При избытке последних происходит снижение фертильности.

Преимущества метода иммуноферментного анализа

Иммуноферментный анализ является иммунохимическим методом и применяется с диагностической целью. Использование этого метода включает в себя проведение следующих этапов:

1. Производится сорбция на твердую основу антигена для выявления антител к нему (в лунки полистеронового ИФА планиата).
2. Вносится антиген в лунки биопроб, в которых выявляются специфические антитела.
3. Производится инкубация системы, во время которой происходят специфические взаимодействия антител и антигена на твердой основе.

4. Производится инкубация системы в течение определенного времени после внесения в систему раствора фермента, молекулы которого конъюгированы с антивидовыми антииммуноглобулинами;

5. В систему вносится хромогенный субстрат, разлагающийся под действием фермента с антивидовыми антителами;

6. Происходит образование окрашенного продукта, этот процесс выявляется фотометрически или визуально. Метод твердофазового неконкурентно-иммуноферментного анализа, лежащего в основе методов группы ЭЛИ-тест, обладает следующими преимуществами:

- 1) возможностью использовать минимум исследуемого материала;
- 2) высокой чувствительностью;
- 3) стабильностью реагентов;
- 4) возможностью автоматизации.

Применяются и другие иммунологические методы диагностики: встречный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ), радиоиммунный анализ (РИА) и др.

Определение антител к определенным классам иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и др.) дает возможность дифференцировать заболевание с другими иммунными заболеваниями.

Глава 7

Оценка иммунного статуса

Иммунный статус организма представляет собой количественную и качественную характеристику составных частей иммунной системы на определенном этапе развития организма или определенной стадии развития заболевания. Очень часто эффективность работы иммунной системы сопряжена с уровнем сопряженности ее компонентов.

При наличии дефектов звеньев иммунной системы может произойти компенсация возникших дефектов или нарушение функций иммунной системы с возникновением различных заболеваний.

При заболеваниях, связанных с повреждениями иммунной системы, существует необходимость оценки иммунного статуса, потребность идентифицировать нарушенное звено иммунитета для выбора метода лечения, оценки его эффективности и подбора адекватного лечения. Существует несколько вариантов оценки иммунного статуса.

При двухэтапном варианте методики на первом этапе выявляют грубые дефекты фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Для этого определяют абсолютное и относительное содержание лимфоцитов периферической крови; Т- и В-лимфоциты, основные классы иммуноглобулинов, фагоцитарную активность.

На втором этапе проводятся аналитические тесты с включением методик определения функциональной активности фагоцитов, естественных киллеров, Т- и В-клеток.

В последующем была введена трехэтапная оценка иммунного статуса.

На первом этапе определяются количество и морфология лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов, производятся кожные тесты, проводится рентгенологическое обследование органов лимфатической системы.

На втором этапе проводится гистохимический анализ лимфоидных органов в проточном цитометре с использованием моноклональных антител, а также анализ цитотоксичности поверхностных маркеров мононуклеарных клеток. Третий этап включает в себя:

- 1) определение активности ферментов;
- 2) определение гормонов вилочковой железы;
- 3) анализ фагоцитов;
- 4) определение компонентов системы комплемента;
- 5) выявление иммунопродуцирующих фракций В-лимфоцитов;
- 6) проведение анализа генетических и хромосомных данных. Наиболее информативными считаются данные иммунологического обследования:

- количественная и качественная оценка иммуноглобулинов, иммунных комплексов;
- определение цитокинов;
- определение компонента комплемента;
- определение белков.

Кроме этого проводятся клеточные исследования, включающие в себя определение:

- субпопуляций лимфоцитов;
- клональности лимфоидных клеток;
- продукции иммуноглобулинов;
- функции активности лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов.

В последние годы широко применяется оценка В-звена иммунитета, способность В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины, проводится оценка способности Т-лимфоцитов продуцировать цитокины, влияющие на макрофаги, НК-клетки.

Материалом для исследования служит сыворотка крови и клетки периферической крови. По показаниям проводятся исследования костного мозга и лимфатической системы.

В различные возрастные периоды иммунологические показатели и показатели нормального уровня лейкоцитов отличаются (табл. 4–5).

Таблица 4. Нормальное содержание лейкоцитов

Возраст	Лейкоциты		Нейтрофилы			Лимфоциты			Моноциты		Эозинофилы	
	м	интервал	м	интервал	%	м	интервал	%	м	%	м	%
0	13,3	9–13	11	6–26	61	5,5	2–11	31	1,1	6	0,4	2
12 часов	22,8	13–38	15,5	0,6–28	68	5,5	2–11	24	1,2	5	0,5	2
24 часов	18,9	9,4–34	11,5	5–21	61	5,8	2–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 неделя	12,2	5–21	5,5	1,5–10	45	5	2–17	41	1,1	9	0,5	4
2 недели	11,4	5–20	4,5	1–9,5	40	5,5	2,5–16	48	1,0	9	4,4	3
1 месяц	10,8	5–19,5	3,8	1–9	35	6	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3

Воз- раст	Лейкоциты		Нейтрофилы			Лимфоциты			Моно- циты		Эозино- филы	
	м	интер- вал	м	интер- вал	%	м	интер- вал	%	м	%	м	%
1 год	11,4	6–17,5	3,5	1,5– 8,5	31	7,0	4–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 года	10,6	6–17,8	3,5	1,5– 8,5	33	6,3	3–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 года	9,1	5,5– 15,5	3,8	1,5– 8,5	42	4,5	2–8	50	0,5	5	0,3	3
6 лет	8,5	5–14,5	4,3	1,5–8	51	3,5	1,5–7	42	0,4	5	0,2	3
8 лет	8,3	4,5– 13,5	4,4	1,5–8	53	3,3	1,5– 6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 лет	8,1	4,5– 13,5	4,4	1,8–8	54	3,1	1,5– 6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 лет	7,8	4,5– 13,0	4,4	1,8–8	57	2,8	1,2– 5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 год	7,4	4,5– 11,0	4,4	1,8– 7,7	59	2,5	1,0– 4,8	34	0,3	4	0,2	3

Примечание. М – среднее значение; интервал – центральный диапазон; % – доля от числа белых клеток.

Таблица 5. Нормальные иммунологические показатели (из Nelson Textbook, 2003)

Класс иммуно- глобулинов	1 месяц	2–4 месяца	5–12 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	Взрослые
JgG	251– 906	176– 601	172– 1069	345– 1236	608– 1572	639–1349
JgM	17–105		33–173	43–243		56–352
JgA	1,3–53		4–106	14–159	33–236	70–312

Схема исследования клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической защиты (табл. 6–8):

1. Исследование венозной крови (лейкоцитограмма).
2. Идентификация Т- и В-лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции в сыворотке крови.
3. Исследование методом радиальной иммунодиффузии иммуноглобулинов сыворотки крови (по методу Манчини).
4. Исследование циркулирующих иммунных комплексов осаждением в полиэтилен-шкале.

5. Оценка активности фагоцитов путем определения фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Таблица 6. Показатели клеточного звена иммунитета в возрасте 30–50 лет

Показатели	Абсолютное число	%
Лимфоциты	1,53–1,7	20–30
CD ₃ -Т-лимфоциты	0,7–0,8	53–60
CD ₄ -Т-лимфоциты (индукторы)	0,52–0,58	60–65
CD ₈ -Т-супрессоры	0,2–0,3	25–30
CD ₄ /CD ₈ -иммуно- модуляторный индекс	2,5–2,6	—
Аутосенсibiliзи- рованные Т-лимфоциты	0,1–0,06	8–10

Таблица 7. Показатели гуморального звена иммунитета в возрасте 30–50 лет

Показатели	Значение
CD ₂₂ -В-лимфоциты абсолютное число	0,13–0,2
Иммуноглобулины	
IgG	10–14
IgM	2–5
IgA	2–3

Таблица 8. Фагоцитарная активность полиморфноядерных лейкоцитов у здоровых лиц в возрасте 30–50 лет

Показатели	Значение
Фагоцитарное число	50–60
Фагоцитарный индекс	3–4,5
НСТ-тест спонтанный	5,5–4,5
НСТ-тест активированный	7–8
Индекс активации	1–1,5
Цитохимическое число (спонтанное)	0,12–0,17
Цитохимическое число (активированное)	0,12–0,17

Примечание. Фагоцитарный индекс представляет собой процент клеток, вступивших в фагоцитоз, к их общему числу. Фагоцитарное число – среднее содержание фагоцитированных частиц в одной нейтрофильной грануле.

Часть II

Болезни и расстройства иммунной системы

Глава 1

Гемолитические иммунные анемии

Гемолитические иммунные анемии возникают в результате участия антител в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов. Антитела могут поступать извне при гемолитической болезни новорожденных, появляться после приема лекарственных препаратов, в результате бактериальных или вирусных воздействий. Антитела могут также вырабатываться против собственных неизменных эритроцитов в результате срыва иммунологических процессов.

Гемолитическая болезнь новорожденных

Гемолитическая болезнь новорожденных возникает вследствие несовместимости крови матери и плода по резус-фактору или группе крови. Болезнь развивается в тех случаях, когда во внутриутробном периоде развития эритроциты плода, попадая в организм матери, вызывают выработку антител против эритроцитов плода. Выработанные антитела, попадая в кровь плода, приводят к разрушению эритроцитов ребенка, вызывая гемолиз, развитие тяжелой гемолитической анемии.

Печень больного ребенка не может вывести из организма продукты распада эритроцитов. В результате возникают нарушения обменных процессов, что приводит к гибели печеночных клеток и повреждению клеток коры головного мозга.

На наличие гемолитической болезни новорожденных (шифр «р55» по МКБ-10) указывают определенные причины, среди которых:

- мертворождение, выкидыши, рождение детей с признаками гемолитической болезни новорожденных;
- резус несовместимости (шифр «р55.0»), когда кровь у матери резус-отрицательная, а у новорожденного резус-положительная. Антигенная структура состоит из 6 антигенов: С, с; D, d, E, e (по Фишеру);
- (шифр «р55.1») – наличие 0 (I) группы у матери и А (II) или В (III) у ребенка. Резус положительный, эритроциты содержат D-фактор или Rh0, резус отрицательный, эритроциты его не имеют.

В патогенезе гемолитической болезни новорожденного имеет значение проникновение в кровотоки эритроцитов плода, имеющих D-антиген, отсутствующий у матери, на который синтезируются Rh-антитела.

Rh-антитела относятся к классу JgG, они проникают через плаценту к ребенку, повреждают мембрану эритроцитов и вызывают гемолиз эритроцитов.

Антиэритроцитарные антитела могут поступать к ребенку с молоком матери.

Основные клинические симптомы

Обычно гемолитическая болезнь сопровождается окраской в желтый цвет околоплодных вод и родовой смазки.

Со стороны крови отмечается нормохромная анемия с наличием эритробластов, нормобластов, гепатоспленомегалии, отмечается также желтуха.

Заболевание может протекать в 3 формах:

- с общей водянкой;
- с выраженной анемией и желтухой;
- с умеренной анемией без желтухи.

Редкой является отечная форма, которая приводит к гибели плода во внутриутробном периоде. Часто при преждевременно наступающих родах дети погибают сразу после родов. В других случаях анемия развивается на первой или второй неделе жизни. Чаще всего встречается форма с гемолитической анемией и желтухой.

Течение заболевания обычно тяжелое. Со стороны крови определяется снижение эритроцитов, наличие молодых и юных форм, наличие эритроцитов различных размеров и форм. Определяются аутоантитела JgG класса.

Диагностика

При исследовании пуповинной крови выявляется гемоглобин ниже 166 г/л, наличие эритробластов и нормобластов более 10 на 100 лейкоцитов. Проба Кумбса положительная при резус-конфликте, отрицательная проба при конфликте по системе АВО, содержание билирубина более 51 мкмоль/л, снижение уровня белка крови до 40–50 г/л.

Лечение

Направлено на выведение резус-антител и билирубина из тканей ребенка, нормализацию органов и систем.

Для этого проводят:

- заменное переливание крови;
- фототерапию;
- дезинтоксикацию путем внутривенного введения кровезаменителей, альбумина.

Для того чтобы провести заменное переливание, в пуповинную вену вводят катетер, с помощью которого производятся эксфузия и трансфузия из расчета 150–180 мг/кг массы тела.

Процедура длится в течение 2–2,5 часов, за это время происходит вымывание билирубина и антител из тканей и кровяного русла.

Основным показателям для заменного переливания крови являются:

- прирост билирубина более 8,5 мкмоль/л;
- гемоглобин 110 г/л и меньше;
- гематокрит менее 35 %;
- концентрация билирубина более 342 мкмоль/л у доношенных и более 256 мкмоль/л у недоношенных.

Для профилактики гемолитической болезни женщине необходимо воздерживаться от прерывания первой беременности.

Если не проводилось заменное переливание, то кормление грудью разрешается спустя 3 недели после рождения.

Кроме заменного переливания назначается фототерапия источником синего света (450 нм).

Фенобарбитал способствует синтезу ферментных белков. Его назначают из расчета 5 мг/кг массы тела в сутки. В последующем проводят инфузионную терапию в объеме 50 мл на кг массы тела, в основу которой входит глюкоза, глюконат кальция. В период проведения курса терапии ребенок должен находиться на диспансерном наблюдении.

Аутоиммунные гемолитические анемии

У детей старше 1 года приобретенные гемолитические анемии могут быть иммунопатологическими, аутоиммунного или гетероиммунного порядка.

У детей старшего возраста и взрослых она часто возникает в результате срыва иммунологической толерантности к антигену в результате различных хронических заболеваний (лимфолейкоза, неспецифического язвенного колита и других заболеваний). Часто это симптоматическая форма.

Антитела могут повреждать эритроциты периферической крови или костного мозга.

В связи с различными типами антител аутоиммунные гемолитические анемии подразделяются на:

- аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) с неполными холодовыми агглютинаинами;
- АИГА с полными холодовыми агглютинидами;
- АИГА с тепловыми гемолизинами;
- АИГА с двухфазными гемолизинами.

Холодовые агглютинины (полные и неполные) вызывают агглютинацию эритроцитов в организме (пробирке) при понижении температуры.

В этих случаях происходит склеивание эритроцитов, повреждение их мембран. Неполные антитела фиксируются на эритроцитах, вызывая их склеивание.

Костный мозг при аутоиммунной гемолитической анемии находится в стадии раздражения костного ростка с высоким мегакариоцитозом, часто встречается ретикулоцитоз.

При этом в ходе исследования сыворотки крови определяется увеличение содержания гамма-глобулинов, кроме гипербилирубинемии морфологически эритроциты не меняются, уровень ретикулоцитов высок, могут определяться эритрокарициты. В мазках крови отмечаются эритроциты с «изъеденными» краями.

Основные клинические симптомы

Сводятся к появлению признаков анемического синдрома. В случае фонического течения заболевания наряду с анемией имеет место незначительно выраженная желтуха. При возникновении гемолиза в других случаях анемия и желтуха быстро нарастают, что часто сопровождается повышением температуры. Появляется увеличение селезенки.

При варианте с явлениями внутрисосудистого свертывания и аутоиммунной гемолитической анемии эритроциты, поврежденные аутоантителами, поглощаются макрофагальными клетками. При данной форме имеет место выделение темной мочи.

Аутоиммунные анемии могут встречаться в пожилом возрасте. Если это связано с возникновением холодовых агглютининов, заболевание развивается на фоне «полного здоровья»: внезапно возникают одышка, боли в области сердца, пояснице, повышается температура.

тура, появляется желтуха. В других случаях болезнь проявляется болями в животе, суставах, субфебрильной температурой.

Хроническое течение часто приобретает формы внутриклеточного гемолиза, вызванного Холодовыми агглютинидами, что является следствием резкого охлаждения.

В таких случаях больные плохо переносят холод, может развиться гангрена пальцев.

У больных часто встречаются непереносимость холода, при его воздействии происходит посинение пальцев, ушей, кончика носа, возникает боль в конечностях, увеличиваются селезенка и печень.

Диагностика

Строится на основании признаков гемолиза, постановке серологических реакций, прямой и непрямой пробы Кумбса, инкубации эритроцитов и сыворотки при различных температурных условиях.

Лечение

Назначаются глюкокортикоиды. При неэффективности стероидной терапии решается вопрос о脾эктомии. В случаях заболевания аутоиммунной гемолитической анемией с полными холодовыми агглютинидами наряду с кортикостероидами назначаются иммунодепрессанты (циклофосфан, метотрексат и др.). При тяжелом течении переливается кровь или «отмытые» (замороженные) эритроциты.

Глава 2

Агранулоцитоз

Иммунный агранулоцитоз характеризуется преждевременной гибелью гранулоцитов с появлением антител против них. Агранулоцитоз может возникать вследствие воздействия ряда лекарственных средств (например, сульфаниламидные препараты), а также при таких системных заболеваниях, как ревматоидный артрит, красная волчанка и др. Заболевание возникает в результате того, что под влиянием чужеродных веществ образуются антитела, которые разрушают антигены на поверхности клеток. В связи с повреждениями гранулоцитов происходит их разрушение.

Характерным для агранулоцитоза является септическое поражение органов и тканей.

Основные клинические симптомы

При агранулоцитозе возникают тяжелые инфекционные процессы. Характерны частые ангины, стоматит, септическое состояние, поражение инфекционными процессами различных органов. Возникают деструктивные процессы в легких, кишечнике. Часто при возобновлении приема лекарств, вызвавших агранулоцитоз, заболевание может закончиться гибелью больных.

Диагностика

Основывается на исследованиях крови, результаты которых показывают, что в крови отсутствуют гранулоциты и моноциты. В пунктате костного мозга исчезают клетки гранулоцитарного ростка, много плазматических клеток, мегакариоцитов.

Заболевание протекает молниеносно, иногда отмечается подострое течение. Летальный исход наступает в результате кровотечений, сепсиса.

Лечение

Лечение проводится в направлении инфекционных осложнений. Устраняются факторы, вызывающие агранулоцитоз. Производятся переливания крови, вводится лейкоцитарная масса. Рекомендуется назначение кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия. В тяжелых случаях требуется пересадка костного мозга. Прогноз заболевания неблагоприятный.

Глава 3

Гемобластозы парапротеинемические

Парапротеинемические гемобластозы представляют собой опухоли системы В-лимфоцитов, которые дифференцируются до стадии иммуноглобулинов: хронические В-клеточные лейкозы или опухолевидные заболевания, при которых сохраняется способность к дифференцировке до конечной стадии миеломы (плазмцитомы) или до Ig-секретирующих переходных лимфоидных и лимфоидно-плазмноклеточных элементов.

Наиболее часто встречаются миелома (миеломная болезнь), болезнь Рустицкого. Заболевание чаще возникает в пожилом возрасте.

Варианты миеломной болезни определяются классом иммуноглобулинов. IgG-миелома встречается в 65 % всех случаев, IgA – 25 %, IgD – 2–5%, IgE – в единичных случаях.

Основные клинические симптомы

Сначала появляются неспецифические симптомы: слабость, головная боль, головокружение. Со временем развиваются следующие синдромы:

- болевой синдром, проявляющийся болью в костях, позвоночнике, которая усиливается при движении, но отсутствует в покое. Рентгенологические отклонения определяются у большинства больных;
- почти у 10–15 % больных отмечается гепатоспленомегалия;
- отмечается снижение иммуноглобулинов, при этом определяется поражение почек с явлениями хронической почечной недостаточности; имеют место частые инфекции, связанные с синдромом недостаточности антител;
- синдром гипервязкости (кровоточивость, снижение зрения, головная боль, вязкость, парестезия);
- часто отмечается периферическая нейропатия;
- со стороны крови отмечается анемия, тромбоцитопения, высокое СОЭ. Определяется высокий уровень общего белка. У 98 % больных выявляется М-компонент.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании следующих критериев:

- увеличение содержания в костном мозге плазматических клеток свыше 15 %;
- наличие в сыворотке крови моноклонального парапротеина;
- поражение плоских костей позвоночника;

Лечение

Лечение включает в себя назначение цитотоксических средств, химиопрепаратов, стероидных и анаболических гормонов; проведение лучевой терапии; применение хирургических и ортопедических методов.

Трансплантация костного мозга производится по показаниям. В последние годы начато применение аутологичных стволовых клеток периферической крови.

Из симптоматических средств назначают:

- антибактериальное лечение в сочетании с введением гамма-глобулина;
- лечение почечной недостаточности;

- лечение синдрома повышенной вязкости путем плазмафереза;
- занятие лечебной физкультурой.

Прогноз неблагоприятный, средняя выживаемость от 1 до 3 лет.

Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого, генерализованная плазмоцитома)

Миеломная болезнь – гемобластоз, сопровождающийся злокачественной опухолевой пролиферацией плазматических клеток с повышенным образованием моноклонального иммуноглобулина.

Заболеванию в одинаковой степени подвержены мужчины и женщины, возраст больных в большинстве случаев превышает 40 лет.

При миеломной болезни происходит хроническая антигенная стимуляция В-лимфоцитов. Считается, что развитие заболевания могут провоцировать поляризующее излучение, контакты с нефтепродуктами, асбестом.

Основные клинические симптомы

Иммунохимические варианты миеломной болезни определяются по классу иммуноглобулинов и типу легких цепей, которые секретируются опухолью. На JgG-миеломы приходится 65 % всех случаев, JgA – 20–25 %, JgD-миеломы составляют 5 %. Если опухоль секретирует только легкие цепи, ее называют миеломой Бенс – Джонсона, кроме этого выделяют несекретирующую и другие типы миелом в зависимости от вида секреции цепей. По морфологическим данным анализа пунктатов выделяют следующие формы:

- диффузно-очаговую;
- диффузную;
- множественно-очаговую;
- редкие формы.

Различают 3 стадии развития заболевания: бессимптомную, развернутую клиническую и терминальную.

В начальном, бессимптомном, периоде отсутствуют клинические симптомы, но определяются ускорение СОЭ, в протеинограмме – М-компонент белков, в моче – протеинурин. Этот период может продолжаться более 5 лет.

В развернутую стадию появляются жалобы на слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности, массы тела, отсутствие аппетита, склонность к инфекциям.

Появляется выраженный болевой синдром: боли в костях (у 80 % больных), при движении боль усиливается, но отсутствует в покое. При прогрессировании заболевания боли становятся интенсивными, могут возникать в крупных суставах. Характерными являются переломы костей и опухолевидные деформации, часто рост больных уменьшается за счет уплощения тел позвонков.

Часто проявляется поражение почек, которое протекает в виде амилоидоза или белковой дистрофии и атрофии канальцев. Это выражается миеломной нефропатией (белок в моче, лейкоциты, эритроциты, цилиндр). В последующем формируется хроническая почечная недостаточность.

Развивается синдром повышенной вязкости крови, который сопровождается ощущениями онемения конечностей, мельканием мушек перед глазами, снижением остроты зрения, геморрагическим синдромом, кровоточивостью слизистых, кожными геморрагиями, носовыми кровотечениями.

Со стороны нервной системы отмечается периферическая нейропатия с появлением мышечной слабости, нарушением тактильной и болевой чувствительности, парестезиями, поражениями черепно-мозговых нервов.

Развивается синдром гиперкальциемии, который сопровождается сонливостью, тошнотой, рвотой, потерей ориентации. Поражение миокарда развивается чаще при развитии системного амилоидоза. Может развиваться сердечная недостаточность.

Характерным является внешний вид больного: кожа приобретает землисто-бледный цвет с желтоватым оттенком, появляются заостренные черты лица, в большинстве случаев выражена атрофия подкожно-жирового слоя.

Диагностика

При лабораторном исследовании в общем анализе крови определяется нормохромная анемия, нейтропения, тромбоцитопения, стойкое увеличение СОЭ. В общем анализе мочи определяются белок Бен – Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов), в стерильном пунктате – плазматические клетки (более 15 %). В сыворотке крови определяется повышенное содержание белка, снижение содержания гамма-глобулинов, наличие М-компонента на электрофорезе белков, повышение содержания кальция в крови. При рентгенограмме пораженных костей, особенно плоских, выявляются округлые участки деструкции ткани, при исследовании черепа обнаруживается синдром «пробойника», или «дырявый череп». При поражении позвоночника – синдром «рыбьи позвонки».

Возможны осложнения: острая и хроническая недостаточность, развитие вторичного иммунодефицита с частыми инфекционными осложнениями, гангрена конечностей, лимфосаркома.

Лечение

Для лечения применяются цитостатические, лучевые, химиотерапевтические средства, которые обычно назначаются при лечении хронических лейкозов.

При подборе цитостатических средств выбираются программы, соответствующие клиническим проявлениям. Выжидательная политика проводится у больных в начальных стадиях заболевания при наличии компенсаторных механизмов и вялотекущих процессах без стадии компенсации в течение нескольких лет.

При назначении цитостатиков назначаются и кортикостероидные препараты (сарколизин – преднизолон, циклофосфан – преднизолон). Обычно такое лечение эффективно в 50 % случаев.

Применяются также:

- программа по схеме М-2 (сарколизин, циклофосфан, винкристин, преднизолон);
- программа VAD (винкристин, адриабластин и дексаметазон).

Существуют и другие схемы. В случае прогрессирования заболевания на фоне лечения переходят к применению других препаратов.

К признакам прогрессирования относятся остеолиз, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, прекращение синтеза.

Как метод лечения применяется химиотерапия с последующим введением стволовых клеток периферической крови, особенно эффективен этот метод для лечения молодых людей. В некоторых случаях применяется пересадка аллогенного костного мозга.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.