

**Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»
Медицинский институт
Кафедра педиатрии**

**ОСНОВЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ИММУНОЛОГИИ И
АЛЛЕРГОЛОГИИ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

Учебное пособие

Под редакцией
Д.Ю. Овсянникова

Москва, 2022

УДК 616-097+616-056.3(075.8)
ББК 52.7
О345

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

*Рецензент –
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАНПО
Н.М. Ненашева*

*Под редакцией
доктора медицинских наук Д.Ю. Овсянникова*

Авторы:
***Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Т.И. Гришина,
Т.И. Елисеева, В.Н. Ларина, Ю.Е. Лутковская,
Г.А. Филатова, Е.В. Макаренко, С.Е. Украинцев***

**Основы клинической иммунологии и аллергологии
детского возраста:** учебное пособие / Д.Ю. Овсянников, Л.Г.
Кузьменко, Т.И. Гришина, Т.И. Елисеева, В.Н. Ларина, Ю.Е.
Лутковская, Г.А. Филатова, Е.В. Макаренко, С.Е. Украинцев; под
ред. Д. Ю. Овсянникова. – Москва, 2022, 136 с.

Пособие, написанное коллективом авторов педиатров, аллергологов-иммунологов, содержит современные сведения об анатомо-физиологических особенностях иммунной системы у детей. Последовательно изложена информация о факторах врожденного и приобретенного иммунитета в детском возрасте, органах лимфоидной системы, лимфоцитах, их популяциях и субпопуляциях, иммуноглобулинах. Приведены особенности компонентов иммунной системы у детей, а также описано клиническое значение данных особенностей для повседневной педиатрической практики, семиотика поражений иммунной системы в детском возрасте. Отдельно представлена информация об иммунодефицитных состояниях, включая аутовоспалительные заболевания, аллергических заболеваниях. Предназначено для студентов V–VI курсов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», ординаторов, аспирантов, слушателей системы непрерывного медицинского образования, педиатров, аллергологов-иммунологов.

ISBN: 978-5-00202-016-4

© Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г.,
Гришина Т.И., Елисеева Т.И.,
Ларина В.Н., Лутковская Е.Ю.,
Филатова Г.А., Макаренко Е.В.,
Украинцев С.Е., 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение	6
ГЛАВА 1. ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ	9
1.1. Физические (анатомические) барьеры	9
1.2. Физиологические барьеры	9
1.3. Фагоцитоз.....	10
1.4. NK-клетки	13
1.5. Гуморальные факторы врожденного иммунитета.....	14
1.6. Комплемент	14
1.7. Белки острой фазы.....	16
1.8. Ментальная защита	18
1.9. Воспаление.....	18
1.10. Ответ острой фазы.....	20
Контрольные вопросы к главе 1.....	23
ГЛАВА 2. ОРГАНЫ ЛИМФОИДНОЙ СИСТЕМЫ	26
2.1. Костный мозг.....	27
2.2. Тимус (вилочковая железа)	27
2.2.1. Внутриутробное развитие	28
2.2.2. Постнатальное развитие.....	30
2.2.3. Акцидентальная инволюция тимуса.....	31
2.2.4. Тимомегалия (мегалотимус).....	34
2.3. Селезенка.....	36
2.3.1. Внутриутробное развитие	36
2.3.2. Постнатальное развитие.....	38
2.3.3. Спленомегалия.....	38
2.4. Лимфатические узлы	39
2.4.1. Развитие	39
2.4.2. Лимфаденопатия	40
2.5. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками.....	41
2.5.1. Лимфоидное глоточное кольцо	41
2.5.2. Аппендикс.....	42
Контрольные вопросы к главе 2	43
ГЛАВА 3. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ	45
3.1. Лимфоциты.....	45
3.2. Т-лимфоциты и их субпопуляции	48
3.3. Т-лимфоциты и их субпопуляции у детей	54
3.4. В-лимфоциты и иммуноглобулины	57
3.5. Мукозальный иммунитет.....	59
3.6. В-лимфоциты и иммуноглобулины у детей.....	61
Контрольные вопросы к главе 3	67
ГЛАВА 4. ИММУНОДЕФИЦИТЫ	75
4.1. Иммунодефицит-индикаторные инфекции.....	75
4.2. Первичные иммунодефициты	75
4.3. Аутовоспалительные заболевания (периодические лихорадки).....	83
4.4. Вторичные иммунодефициты	87
Контрольные вопросы к главе 4	89
ГЛАВА 5. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	93
5.1. Определения	93
5.2. Этиология	95
5.3. Патогенез и клиническая патофизиология.....	97
5.4. Диагностика.....	101
5.4.1. Анамнез и оценка симптомов.....	101
5.4.2. Лабораторная диагностика	105
5.4.3. Диагностические критерии аллергических заболеваний	108
5.5. Общие принципы терапии	113
5.6. Профилактика.....	114
5.6.1. Первичная профилактика.....	115
5.6.2. Вторичная профилактика.....	117
5.6.3. Третичная профилактика	121
Контрольные вопросы к главе 5	121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ И РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – атопический дерматит
АПК – антиген-презентирующая клетка
АР – аллергический ринит
АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
БА – бронхиальная астма
БЦЖ – противотуберкулезная вакцина (бацилла Кальметта-Герена)
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
СКВ – системная красная волчанка
СКК – стволовая кровяная клетка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТФР-β – трансформирующий фактор роста β
ФНО – фактор некроза опухолей
ЧГС – смеси на основе частично гидролизованных белков
CD – кластер дифференцировки
Fc – постоянный фрагмент иммуноглобулина
GINA – глобальная инициатива по бронхиальной астме
HLA – человеческие лейкоцитарные антигены
Ig – иммуноглобулин
IPEX-синдром – X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии
KREC – kappa-deleting recombination excision circle, эксцизионное кольцо В-клеточного рецептора
MALT – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками

НК-клетки – клетки естественные киллеры
Тс – цитотоксические Т-лимфоциты
Th – Т-хелперы
TLR – toll-подобный рецептор
TREС – T-cell receptor excision circles, эксцизионное кольцо
Т-клеточного рецептора
Treg – Т-регуляторные лимфоциты

ВВЕДЕНИЕ

Термин «иммунитет» происходит от латинского слова «*immunis*», так в Древнем Риме называли гражданина, свободного от определенных государственных повинностей. Первоначально этот термин использовался для обозначения резистентности организма к инфекции, а иммунология составляла дисциплину, изучающую феномен иммунитета. В настоящее время это определение существенно расширено и касается множества реакций, направленных на элиминацию из организма любого генетически чужеродного материала и сохранению в течение всей жизни человека его генетической индивидуальности. Во всем мире учение об иммунитете занимает одно из центральных мест в подготовке врачей всех специальностей.

Иммунная система является одной из трех интегративных систем организма, которая наряду с нервной и эндокринной системами обеспечивает поддержание гомеостаза в условиях постоянного изменения характера влияний факторов внешней и внутренней среды. Если нервная система обеспечивает немедленную адаптацию к изменениям условий, а ответ эндокринной системы может длиться месяцы и годы, то иммунная система обеспечивает перманентный контроль за поддержанием антигенного гомеостаза и генетической индивидуальности человека в течение всей жизни. Понятие антигенного гомеостаза включает контроль не только за проникновением чужеродных микроорганизмов и вирусов, но и генетической однородностью клеточных популяций самого организма, то есть противоопухолевую защиту. Многие в строении и функции иммунной системы напоминает строение и функции регуляторных систем организма – нервной и эндокринной. В то же время имеются особенности, свойственные каждой системе, что позволяет рассматривать их как дублирующие и дополняющие друг друга. В результате повышается надежность регуляции функций организма как в физиологических условиях, так и особенно при патологии.

В настоящее время накоплено большое количество доказательств взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. На основании этого высказывается предположение о возможном существовании единой нейроиммуноэндокринной системы организма. На клетках иммунной системы идентифицированы рецепторы к таким гормонам и биологически

активным веществам, как глюкокортикостероиды, инсулин, соматотропный гормон, тестостерон, эстрадиол, ацетилхолин, эндорфины, энкефалины и др. Известно, что ряд интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6) в центральной нервной системе могут выполнять функцию нейромедиаторов. Глюкокортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции, а соматотропный гормон, тироксин и инсулин их стимулируют.

Хорошо изучено влияние на состояние иммунной системы стресса и циркадных ритмов. Так, сильный стресс может индуцировать состояние транзиторного иммунодефицита: снижение активности естественных киллеров (NK-клеток), уменьшение соотношения CD4/CD8 и содержания IgA в слюне, снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на антигены и митогены и угнетение функции врожденного иммунитета.

Иммунная система состоит из двух компонентов: врожденного, или естественного иммунитета, и приобретенного, или адаптивного иммунитета. Как врожденный, так и приобретенный иммунитет осуществляют защиту организма от чужеродных агентов антигенной природы, как экзогенно проникающих (микробы), так и эндогенно возникающих (раковые клетки), но эта защита осуществляется с помощью различных механизмов. В основе защитных механизмов врожденного иммунитета лежат система комплемента, фагоцитоз, естественные киллеры и провоспалительные цитокины, продуцируемые клетками врожденного иммунитета – нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. В основе защитных механизмов адаптивного иммунитета лежат антитела, образуемые В-клетками, и антиген-специфические эффекторные Т-клетки.

Основные элементы иммунной системы человека в норме полностью закладываются к 15-й неделе внутриутробного развития, однако иммунная система ребенка является незрелой и нуждается в антигенном воздействии и «обучении» для своего окончательного формирования. Вместе с тем, становление иммунной системы – это нелинейный процесс, который не коррелирует непосредственно с какими-либо антропометрическими или функциональными характеристиками организма. У новорожденных детей и детей первых лет жизни основные компоненты как врожденного, так и приобретенного (лимфо-

цитарного) иммунитета функционально менее активны, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Этим объясняется повышенная чувствительность детей данного возраста к инфекциям. Известно, что иммунные расстройства вносят вклад в развитие практически всех заболеваний человека. Патология иммунной системы проявляется в виде аллергических (атопических), аутоиммунных заболеваний, подробно рассматриваемых в курсе частной патологии, и иммунодефицитов.

ГЛАВА 1

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Факторы врожденного иммунитета организма, ранее называвшиеся факторами неспецифической резистентности, включают в себя целый ряд компонентов (табл. 1).

Таблица 1
Факторы врожденного иммунитета

Барьерные	Клеточные	Гуморальные	Системные
Анатомические и физиологические барьеры	Фагоцитоз NK-клетки	Лизоцим Интерфероны Пропердин Лактоферрин Комплемент Белки острой фазы	Ментальная защита Воспаление Ответ острой фазы

1.1. Физические (анатомические) барьеры

Кожа, слизистые оболочки респираторного и желудочно-кишечного тракта, мерцательный эпителий, секреты слизистых, слезных и потовых желез препятствуют колонизации патогенами.

Проницаемость анатомических барьеров (кожи и слизистых оболочек) для инфекционных агентов у детей первого месяца жизни повышена. Вероятность травматизации кожи и слизистых оболочек увеличивается во время родов.

1.2. Физиологические барьеры

Этот тип защиты включает температуру тела, кислотность желудочного сока, также препятствующие колонизации патогенными микроорганизмами.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, среда желудочного сока приближается к нейтральной, что сопровождается уменьшением инфицирующей дозы инфекционных агентов, вызывающих острые кишечные инфекции. В то же время данные показатели кислотности желудочного содержимого препятствуют разрушению компонентов иммунной системы, поступающих к ребенку с грудным молоком.

1.3. Фагоцитоз

Фагоцитоз – это особый процесс поглощения клеткой крупных макромолекулярных комплексов или корпускулярных структур. Высокопрофессиональными фагоцитами у млекопитающих являются всего два типа клеток – нейтрофилы и моноциты/макрофаги. Цель фагоцитоза – полное биохимическое расщепление до мелких метаболитов содержимого фагосомы при помощи специальных ферментов. Фагоцитоз включает ряд стадий (табл. 2).

Таблица 2
Стадии фагоцитоза

Стадия	Событие	Факторы фагоцитоза
Хемотаксис	Сближение фагоцита и объекта	Рецепторы хемотаксинов, цитоскелет, лейкотриены
Прилипание	Установление контакта	Соответствующие рецепторы, интегрины
Активация мембраны	Подготовка к погружению	Интегрины, рецепторы, липиды, протеинкиназа С, кальций
Инициация фагоцитоза	Обволакивание объекта	Элементы цитоскелета, кальций, интегрины
Формирование фагосомы	Замыкание мембраны и погружение объекта	Элементы цитоскелета
Формирование фаголизосомы	Слияние фагосом и лизосом	Компоненты мембраны, цитоскелета
Киллинг и переваривание	Гибель объекта фагоцитоза, его переваривание	Продукты кислородного и азотного метаболизма
Выброс продуктов деградации	Выброс содержимого фаголизосомы из клетки	Цитоскелет, мембрана

Фагоцитоз занимает промежуточное место между врожденным и приобретенным иммунитетом, так как итогом фагоцитоза является экспрессия антигенной части молекулы возбуди-

теля для последующего развития иммунного ответа. За данный процесс ответственны антиген-презентирующие клетки (АПК), в основном дендритные клетки. Главными чертами АПК являются способность к поглощению антигена (путем фагоцитоза, пиноцитоза или макропиноцитоза), а также его обработка для предъявления Т-лимфоцитам. Более того, только эти клетки способны к первичному захвату антигена, его расщеплению на короткие пептидные фрагменты (процесс процессирования антигена), экспрессии дополнительных молекул активации Т-лимфоцитов и предъявлению антигенных молекул Т-лимфоцитам в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Все эти явления и составляют процесс презентации антигена. АПК также секретируют ряд важнейших медиаторов иммунного ответа, к которым относятся ИЛ-1, фактор некроза опухолей (ФНО) α и ИЛ-8 и многие другие. Эти медиаторы не только облегчают активацию Т-лимфоцитов, но и усиливают способность всех АПК к презентации антигенов, оказывают системное гомеостатическое действие.

Согласно современным представлениям, проникновение микроорганизмов (грам-положительных, грам-отрицательных бактерий, вирусов, грибов) в организм хозяина сопровождается взаимодействием различных структур бактериальной клетки, получивших название патоген-ассоциированные молекулярные образы, со специфическими паттерн-распознающими рецепторами, экспрессированными на эпителиальных клетках слизистых оболочек, дендритных клетках, нейтрофилах. Данные рецепторы подразделяются на эндоцитозные (маннозные и рецепторы-скавенджеры, или мусорщики) и сигнальные, включающие toll-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR) и рецепторы NOD1,2. Лигандами для указанных рецепторов являются наиболее общие (консервативные) структуры патогенов (табл. 3). Связывание микроорганизма с соответствующим сигнальным toll-подобным рецептором или NOD-рецептором приводит к передаче внутриклеточного сигнала, который достигает ядра клетки и активирует синтез цитокинов, включается врожденный иммунитет. Активация эндоцитозных рецепторов комплексом патоген-ассоциированного молекулярного образа и антигена обеспечивает презентацию антигена и последующий адаптивный иммунный ответ.

Таблица 3
Паттерн-распознающие рецепторы и их лиганды –
патоген-ассоциированные молекулярные образы

Рецептор	Лиганд	Тип патогена
Манноз-ный	Углеводы и гликопротеиды с высоким содержанием маннозы (маннаны)	Грам+/- Грибы
Скавенджер	Липополисахарид, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	Грам+/-
TLR-1	Триациллипептиды, модулин <i>Mycobacteria tuberculosis</i>	Грам+/-
TLR-2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуросовые кислоты, порины <i>Neisseria spp.</i> , атипичные липополисахариды, факторы вирулентности <i>Yersinia spp.</i> , цитомегаловирус, зимозан	Грам+/- Грибы Вирусы
TLR-3	Двунитчатая РНК	Вирусы
TLR-4	Липополисахарид, белок теплового шока HSP60, маннуросовые кислоты, флаволипиды, теихуросовые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок респираторно-синцитиального вируса	Грам+/- Вирусы
TLR-5	Флагеллин	Грам+
TLR-6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	Грам+ Грибы
TLR-7	Однунитчатая РНК	Вирусы
TLR-8	Однунитчатая РНК	Вирусы
TLR-9	Неметилированная ДНК	Грам+/-
TLR-10	Неизвестны	
TLR-11	Уропатогенные бактерии	Грам-
NOD1	Пептидогликаны	Грам+/-
NOD2	Пептидогликаны	Грам+/-

Фагоцитоз у новорожденных характеризуется ограниченным объемом резервного пула полиморфноядерных лейкоцитов, сниженной способностью к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов, сниженными показателями микробицидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами, особенно при осложненном течении неонатального периода, например, асфиксией. Причины сниженной миграционной и поглотительной функции лейкоцитов заключаются в дефиците хемотаксических факторов и опсоинов (IgG), сниженной активности ферментов (супероксиддисмутазы, миелопероксидазы, лизосомальных ферментов и катионных белков), повышенной жесткости мембран клеток вследствие преобладания насыщенных жирных кислот над

ненасыщенными в их составе. Дальнейшее подавление фагоцитоза у ряда детей может быть следствием перинатальной гипоксии и стресса. У новорожденных детей снижена экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на АПК.

1.4. НК-клетки

Естественные киллеры (НК-клетки, от nature killer) представляют собой популяцию лимфоцитов, лишенных признаков Т- и В-лимфоцитов. Их клеточными мембранными маркерами являются молекулы (кластеры дифференцировки, CD) CD16 и CD56. Участие НК-клеток в функции врожденного иммунитета состоит в способности оказывать прямое цитотоксическое действие на злокачественные и вирус-инфицированные клетки, а также клетки, поглотившие внутриклеточные бактерии.

Существует две субпопуляции НК-клеток: циркулирующие в крови и тканевые (в печени и децидуальной оболочке беременной матки). Они различаются мембранным фенотипом и функциями в организме.

“Кровяные” НК-клетки имеют фенотип CD56+(мало)/CD16+ и несут рецептор для Fc-фрагмента IgG. Благодаря наличию этого рецептора “кровяные” НК-клетки распознают инфицированные вирусами клетки, на поверхность которых сели антитела класса Ig G против вирусных антигенов, и развивают в отношении этих клеток антителозависимую клеточную цитотоксичность. Собственно механизм убийства инфицированной клетки такой же, как у цитотоксических лимфоцитов (CD8+) – выделение перфорина в месте контакта с мембраной клетки-мишени, через поры которой впрыскиваются гранзимы, обеспечивающие развитие апоптоза (запрограммированной клеточной гибели).

НК-клетки тканевых популяций имеют другой мембранный фенотип CD56+/CD16-. Возможно, что их главная физиологическая функция – киллерная в отношении активированных лимфоцитов. В печени эти НК-клетки убивают лимфоциты, принесенные из кишечника в кровь и активированные против пищевых антигенов.

Клетки, обуславливающие врожденную резистентность – НК-клетки, у новорожденных отличаются сниженной активностью. В пуповинной крови процент НК-клеток несколько ниже по сравнению со взрослыми, они характеризуются снижением уровня цитотоксичности (примерно на 1/3) и синтеза ФНО-α в ответ на активационные стимулы.

1.5. Гуморальные факторы врожденного иммунитета

Гуморальные факторы секретов – лизоцим, интерфероны, пропердин, лактоферрин. Лизоцим – гидролитический фермент секретов слизи – способен разрушать пептидогликаны клеточных стенок бактерий. Интерфероны (ИФН) – группа белков, продуцируемых вирусинфицированными или активированными клетками. Среди прочих иммунорегуляторных функций ИФН способны прямо подавлять размножение вирусов. Пропердин – один из компонентов комплемента, обладающий цитолитическим действием на бактерии. Лактоферрин – фактор секретов, связывающий железо, необходимое для пролиферации бактерий.

Содержание пропердина в момент рождения низкое, но в течение первой недели нарастает и держится на высоком уровне в течение всего детства. В то же время содержание лизоцима в сыворотке крови к рождению высокое и даже превышает уровень у взрослого человека.

1.6. Комплемент

Комплемент (to complement, англ. – дополнить) – это сложный белковый комплекс, состоящий из более 25 сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран. Основные компоненты комплемента получили обозначение от C1 до C9, остальные выполняют регуляторные функции (табл. 4). Компоненты комплемента синтезируются преимущественно макрофагами и гепатоцитами. Подобно белкам свертывания крови комплемент активируется за счет каскадного процесса, когда продукт предыдущей реакции выполняет роль катализатора следующей.

Активация системы комплемента в основном осуществляется тремя путями: при помощи иммунных комплексов (классический путь) или без участия антител (альтернативный путь, лектиновый путь).

Классический путь активации инициируется комплексами антиген-антитело. На молекулах IgM, IgG3, IgG1 есть специальные реакционно-способные участки, которые после формирования комплекса антиген-антитело способны связывать компонент C1 комплемента, а именно субкомпонент C1q. Реакция связывания C1q с антителами происходит только на поверхности микробных клеток.

Таблица 4
Компоненты комплемента, их функция и обозначения

Функции	Обозначения
Связывание с комплексом антиген-антитело	C1q
Связывание с мембраной бактерии и опсонизация к фагоцитозу	C4b C3b
Протеазы, активирующие другие компоненты системы путём расщепления	C1r C1s C2b
Медиаторы воспаления (дегрануляция тучных клеток, сосудистые реакции)	C5a C3a C4a
Мембраноатакующий комплекс (перфорация мембраны клетки-мишени)	C5b C6 C7 C8 C9
Рецепторы для белков комплемента на клетках организма	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR

Альтернативный путь активации инициируется клетками микроорганизмов. В сыворотке крови всегда имеется небольшой, но значимый уровень спонтанного расщепления C3 белка на C3a и C3b. Последний способен ковалентно связываться с поверхностными молекулами не всех, но некоторых микроорганизмов. Для него же есть рецепторы на фагоцитах. Кроме того, C3b, связанный с поверхностью микробных клеток, активирует другие компоненты системы комплемента. Так расщепляется C5 до C5a и C5b. C5a и C3a являются медиаторами воспалительной реакции и являются анафилотоксинами. Для них существуют рецепторы на тучных клетках (выброс содержимого гранул), на гладких мышцах (сокращение), они повышают активность, адгезию и экстравазацию фагоцитов. С C5b начинается реакция расщепления Cb – C9, завершающаяся формированием мембраноатакующего комплекса, с последующей перфорацией и лизисом микробной клетки. Два пути действуют одновременно, потенцируя друг друга.

Лектиновый путь активации начинается со связывания с углеводами поверхностных структур микробных клеток маннозосвязывающего лектина, что катализирует активное расщепле-

ние С4. Дальнейшие реакции лектинового пути активации полностью тождественны классическому пути активации.

По сравнению со старшими детьми, у новорожденных отмечается дефицит системы комплемента, литическая активность которой у новорожденных составляет около 50% от активности взрослых. У новорожденных ослаблены процессы активации системы комплемента и его альтернативного пути (дефицит фактора В и пропердина). Также снижены экспрессия рецепторов к компонентам комплемента, концентрация маннозосвязывающего белка и фибронектина, уровень в крови ИФН- γ . В возрасте 1 недели уровень комплемента сыворотки крови быстро нарастает и к 1 месяцу не отличается от уровня взрослых.

1.7. Белки острой фазы

Белки острой фазы – это группа белков с небольшой молекулярной массой, выполняющих роль антипротеаз, опсонинов, факторов свертывания (фибриноген). Их синтезируют клетки печени (гепатоциты). Эти белки обладают способностью связывать широко распространенные бактерии и одноклеточные грибы, попавшие в кровь. На фагоцитах есть специальные рецепторы, связывающие комплексы микроорганизмов с белками острой фазы, т.е. белки острой фазы являются опсонинами, связывающими микроорганизмы и усиливающими их фагоцитоз. Растворимые белки, способные одной своей областью связать микроб, а второй областью – специальный рецептор (к себе) на клетке-фагоците, называют опсонинами.

К острофазовым белкам относят следующие:

- С-реактивный протеин (опсонин *Streptococcus pneumoniae*),
- сывороточный амилоид А,
- α 2-макроглобулин, ингибирующий протеазы,
- α 1-антитрипсин,
- гаптоглобин, связывающий свободный гемоглобин,
- α 1-кислый гликопротеин,
- церуллоплазмин, стимулирующий заживление поврежденных тканей,
- прокальцитонин.

Повышение уровня острофазовых белков сопровождается диспротеинемией, отмечаемой в протеинограмме (увеличение α 1-глобулинов), и ускорением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в общем анализе крови.

При тяжелых бактериальных инфекциях в крови повышается концентрация белка острой фазы – прокальцитонина, продуцирующегося в клетках почти всех органов, лейкоцитах периферической крови под влиянием провоспалительных стимуляторов – цитокинов. Прокальцитонин является предшественником гормона щитовидных желез – кальцитонина. У здоровых детей старше 2-х суток жизни концентрация прокальцитонина в плазме крови не превышает 0,05 нг/мл. Повышение концентрации до 2–10 нг/мл указывает на наличие у больного бактериальной инфекции; уровень прокальцитонина выше 10 нг/мл характерен для сепсиса (табл. 5).

В родах концентрация прокальцитонина повышается, сохраняясь высокой в течение первых двух суток жизни, что ограничивает его диагностическую значимость в определении раннего неонатального сепсиса или другой бактериальной инфекции (табл. 6).

Таблица 5
Контрольные диапазоны концентрации прокальцитонина в сыворотке и плазме крови и интерпретация результатов [БРАМС, 2004]

Диапазоны концентрации прокальцитонина	Интерпретация результатов
Нормальное значение ПКТ <0,05 нг/мл Здоровый человек в возрасте старше 2 дней жизни	Нормальный уровень ПКТ Нет ССВО
ПКТ >0,05...<0,5 нг/мл Измеряемая, но незначительная концентрация ПКТ	Незначительный или недостаточный ССВО Локальная инфекция
ПКТ >0,5...< 2,0 нг/мл ССВО достоверен, но умеренной степени Инфекция возможна, но это может быть и ССВО неинфекционной этиологии	При доказанной инфекции возможен шок Рекомендованы дальнейшие определения уровня ПКТ (через 6–24 ч)
ПКТ >2,0, но <10 нг/мл Тяжелый ССВО, вероятнее всего вследствие инфекции (сепсис), если неизвестны другие причины	Высокий риск органной недостаточности При продолжительном повышении пересмотреть терапию Рекомендовано ежедневное определение ПКТ
ПКТ >10,0 нг/мл Выраженный ССВО практически исключительно всегда вследствие сепсиса	Часта полиорганная недостаточность Большой риск летального исхода Рекомендовано ежедневное определение уровня ПКТ

Примечания: ПКТ – прокальцитонин, ССВО – синдром системного воспалительного ответа.

Таблица 6

Пороговое значение прокальцитонина, свидетельствующее о бактериальной инфекции у новорожденных [по О.В. Ионову с соавт., 2014]

Возраст	Пороговое значение (cut-off)
0-6 часов	>2 нг/мл
6-12 часов	>8 нг/мл
12-18 часов	>15 нг/мл
18-30 часов	>21 нг/мл
30-36 часов	>15 нг/мл
36-42 часа	>8 нг/мл
42-72 часа	>2 нг/мл
≥3 дней	>0,5-0,95 нг/мл

1.8. Ментальная защита

Она состоит в избегании человеком контакта с патогенными, заразными микроорганизмами и выражается, например, в мытье рук, удалении от кашляющего человека и т.п. На протяжении всего периода детства ментальная защита от инфекции снижена, ее развитие совпадает с развитием гигиенических навыков.

1.9. Воспаление

Местная воспалительная реакция включает в себя усиление кровотока, повышение проницаемости капилляров, локальный отек, приток фагоцитирующих клеток. Воспаление развивается в васкуляризированных органах и тканях в ответ на любое повреждение. Оно включает медиаторный и клеточный ответ организма и состоит из трех стадий: альтерации (повреждения), экссудации и пролиферации. Динамика воспаления связана с действием медиаторов.

Альтерация. Стадия подразделяется на два этапа. При развитии инфекционного процесса после внедрения микроорганизма в организм хозяина или под действием других факторов возникает первичная альтерация, вызванная размножением микроорганизмов, их проникновением в ткани, цитопатогенным действием и действием токсинов. Затем развивается вторичное самоповреждение тканей высвобождающимися в ходе воспаления ферментами лизосом, биогенными аминами, плазменными ферментными факторами. В ответ в области повреждения возникает спазм артериол, венул, капилляров. Следствием является затруднение кровотока, краевое стояние лейкоцитов, ишемизация тканей и повреждение мембран клеток.

Экссудация. Под действием медиаторов воспаления спазм сосудов сменяется фазой дилатации. Это означает начало стадии экссудации – сосудистой реакции, выражающейся в повышении проницаемости сосудов, экстравазации жидкости из сосудистого русла и эмиграции из него лейкоцитов в ткани. Эмиграция лейкоцитов является результатом межклеточных взаимодействий на уровне специфических рецепторов адгезии. После выхода лейкоцитов из сосудистого русла в поврежденной ткани развиваются внесосудистые процессы – хемотаксис и фагоцитоз. С помощью фагоцитоза происходит санация очага воспаления.

Пролиферация. Следующей стадией воспаления, в которой происходит восстановление целостности поврежденного участка с помощью соединительной ткани (репарация тканей), является пролиферация.

Воспаление может быть экссудативным серозным, гнойным, фибринозным. Исходом острого воспаления может быть либо разрешение с развитием соединительной ткани на месте повреждения, либо формирование хронического воспалительного процесса, который возникает при особенностях и дефектах иммунной системы и(или) недостаточно адекватной терапии.

Стадийность формирования воспаления у человека хорошо прослеживается с самых ранних этапов онтогенеза. Эмбрион в ответ на воздействие повреждающего фактора, в частности, на внедрение микроорганизмов, способен ответить только альтерацией. Это приводит либо к его гибели, либо к формированию пороков развития.

При возникновении воспаления в раннем фетальном периоде плод уже может ответить не только альтерацией, но и пролиферацией. При этом пролиферативный ответ ярко выражен. Примерами диспропорциональной пролиферации (фиброза) в ответ на внутриутробное воздействие инфекционного агента могут быть врожденный фибромиксоматоз клапанов сердца, фиброэластоз эндокарда.

В позднем фетальном периоде, в наибольшей степени – в последние недели внутриутробного развития, у плода выявляются все три стадии воспаления: альтерация, пролиферация и экссудация.

Воспаление у детей первых трех месяцев жизни имеет две основные отличительные особенности. Во-первых, отмечается преобладание альтеративно-продуктивной формы воспаления с недостаточной экссудативной реакцией и тенденцией к

развитию «мезенхимоза», который выражается в избыточном развитии соединительной ткани. Примерами такого диспропорционального фиброза могут являться холангиодиспластический цирроз печени, бронхолегочная дисплазия. В данных случаях, по выражению И.М. Воронцова, микроальтераций онтогенеза, возникающих постнатально, изменения неотличимы от пороков развития желчевыводящих путей или бронхов соответственно.

Во-вторых, воспаление чрезвычайно часто имеет тенденцию принимать характер генерализованного процесса. Примером этого являются внутриутробные инфекции, принимающие генерализованный характер, а также флегмона новорожденных и сепсис, регистрируемый в неонатальном периоде с максимальной, по сравнению с другими возрастами, частотой. Способность к отграничению процесса и сохранению его как местного очага у детей первых месяцев жизни значительно снижена, что связано с незрелостью как врожденного, так и приобретенного иммунитета новорожденного ребенка, а также не выраженностью местных тромботических изменений при инфекции у новорожденных детей, гемостаз которых характеризуется склонностью как к кровоточивости, так и к тромбозу.

1.10. Ответ острой фазы

Ответ острой фазы (синонимы: преиммунный ответ, синдром системной воспалительной реакции, синдром системного воспалительного ответа, продромальный синдром) – это общая управляемая цитокинами реакция организма на повреждение. Она сопровождается координированной перестройкой обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функций различных органов и систем. Цель данной перестройки – интенсификация использования энергии, сдерживание масштабов альтерации, создание неблагоприятных условий для размножения патогенов, потенцирование действия иммунитета. Проявлениями ответа острой фазы являются лихорадка, активация гипофизарно-надпочечниковой системы (стресс), усиление катаболизма для субстратного и энергетического обеспечения иммунного ответа, синтез белков острой фазы, активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, повышение свертываемости крови.

Клинические проявления ответа острой фазы ассоциируются с симптомами продромального периода инфекционного заболевания – слабостью, вялостью, недомоганием, головной болью,

сонливостью, нарушением аппетита, иногда тошнотой, рвотой. Действием цитокинов определяются также депрессия, снижение аппетита, мышечные и суставные боли, остеопороз при хронических инфекциях и заболеваниях (происходит активация протеолиза, остеокластов), снижение массы тела. Известно, что при острых инфекционных заболеваниях потребность в энергии увеличивается на 50% и в условиях снижения аппетита, нарушения пищеварения часто не может быть удовлетворена, в особенности у госпитализированных больных. Это связано с очень важными изменениями обмена веществ при синдроме системной воспалительной реакции. В целом для него характерен катаболизм, который обеспечивает развивающийся иммунный ответ энергией и субстратами. Отмечается активация протеолиза, перераспределение белков для глюконеогенеза, синтеза белков ответа острой фазы и иммуноглобулинов в ущерб синтезу альбуминов (в гепатоцитах); увеличивается скорость продукции глюкозы гепатоцитами; усиливается липолиз, снижается утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями. Данные изменения обмена веществ, кроме действия цитокинов, объясняются также развивающимся стрессом (общим адаптационным синдромом по Г. Селье).

Под действием провоспалительных цитокинов снижается чувствительность расположенных в гипоталамусе центров терморегуляции и аппетита, что сопровождается снижением аппетита и теплоотдачи в условиях повышающейся теплопродукции, развивается лихорадка. Наиболее типичен данный эффект в разгаре инфекционного заболевания. Вместе с тем, в ряде случаев при нарушении дренирования очага инфекции и локальном накоплении цитокинов уже в исходе инфекционного заболевания с их действием может быть связан постинфекционный субфебрилитет. Данное состояние отмечается при тяжелых менингите, пневмонии, метапневмоническом фибринозном плеврите, пиелонефрите, в основном у детей раннего возраста, не требует продолжения антибиотикотерапии, хорошо контролируется назначением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Помимо клинических проявлений, также демонстративна и лабораторная картина ответа острой фазы. Она включает в себя активацию миелопоэза, сопровождающегося появлением в крови нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. С индукцией прокоагулянтной активности при синдроме системной воспалительной реакции в тяжелых случа-

ях связано развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Этот эффект, обусловленный действием провоспалительных цитокинов, связан со стимуляцией адгезии клеток крови, в том числе тромбоцитов, к сосудистому эндотелию. В последующем развивается II фаза коагуляции. Биологический смысл данной реакции заключается в том, что бактериям трудно освободиться из сети, образованной нитями фибрина. Из-за этого возникает некоторое препятствие развитию генерализации инфекционного процесса. Правда, защита в таких случаях, как и при других общих патологических процессах, легко переходит в повреждение (саногенез – в патогенез).

Наряду с повышением синтеза ряда белков в острой фазе воспаления у больных снижается уровень преальбумина и альбуминов, с чем связывают похудание инфекционных больных, также снижается уровень трансферрина. Как известно, трансферрин является переносчиком железа. Поскольку железо – это кофактор роста бактерий, то снижение уровня белка, транспортирующего железо (а следовательно, и концентрации железа в сыворотке крови), при инфекции биологически целесообразно. Это ограничивает рост микроорганизмов, но вызывает анемию. При этом состоянии не нужно назначать препараты железа. У больных с инфекционными заболеваниями по мере выздоровления от болезни признаки анемии исчезают самостоятельно. Более того, назначение препаратов железа может усилить рост бактерий, а их парентеральное введение привести к развитию гемосидероза. Поэтому, как и при железодефицитной анемии, целесообразно использовать препараты железа для перорального введения.

К развитию анемии, кроме снижения уровня трансферрина, приводит повышение во время ответа острой фазы железорегулирующего пептида гепсидина, постоянно повышенные концентрации которого в плазме при хроническом воспалении снижают биодоступность железа и приводят к развитию анемии хронического заболевания.

В целом перестройка метаболизма при развитии ответа острой фазы зависит не только от действия цитокинов, но и от активации симпатической нервной системы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. При развитии ответа острой фазы возрастает продукция катехоламинов, глюкокортикостероидов, вазопрессина, глюкагона и усиливается их действие. Стимулируют же симпатoadреналовую и кортикостероидную активность

цитокины. Глюкокортикостероиды являются мощными ингибиторами экспрессии генов интерлейкинов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, в результате действия которых сдерживаются ответ острой фазы и воспаление.

Способность плода и новорожденного ребенка к синтезу провоспалительных цитокинов мало отличается от таковой взрослых. Ответ острой фазы лежит в основе развития врожденных инфекций, с ним, в частности, связана задержка внутриутробного роста (внутриутробная гипотрофия) при них, приводящая к рождению ребенка, малого для гестационного возраста. Каскад провоспалительных цитокинов стимулирует родовую деятельность, как физиологическую, так и преждевременную. Разница заключается в сроках и концентрации действующих медиаторов. В достаточно высоких концентрациях определяются провоспалительные цитокины (в частности, ИЛ-6) и у новорожденного ребенка, в том числе при физиологическом течении неонатального периода. Это ограничивает их диагностическое значение при инфекциях неонатального периода. Ответ острой фазы лежит в основе патогенеза детских инфекций и многих других заболеваний (нервная анорексия, опухоли, заболевания сердца с развитием недостаточности кровообращения, диффузные заболевания соединительной ткани), а незрелость систем, ответственных за его ограничение, у младенцев находит свое выражение в токсических формах инфекционных заболеваний, развитии инфекционного токсикоза.

Контрольные вопросы к главе 1

Выберите один правильный ответ.

1. В понятие «иммунитет» входит:

- а) невосприимчивость организма к инфекционным болезням;
- б) способность различать свои и чужеродные структуры;
- в) обеспечение целостности внутренней структуры организма;
- г) способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности.

2. К фагоцитарной системе относятся все перечисленные клетки, кроме:

- а) нейтрофильные гранулоциты;
- б) моноциты;
- в) макрофаги;
- г) эпителиальные клетки.

3. Для оценки системы фагоцитоза исследуют:

- а) лимфоциты и базофилы;
- б) нейтрофилы и моноциты;
- в) эозинофилы и базофилы;
- г) лимфоциты и базофилы.

4. К факторам врожденного иммунитета относят:

- а) лизоцим;
- б) В-лимфоциты;
- в) иммуноглобулины;
- г) Т-лимфоциты.

5. Какой из факторов гуморального врожденного иммунитета содержится в грудном молоке?

- а) лактоферрин;
- б) трансферрин;
- в) ферритин;
- г) гемосидерин.

6. Какой из факторов гуморального врожденного иммунитета обеспечивает активацию комплемента и оказывает цитолитическое воздействие на бактерии?

- а) лизоцим;
- б) пропердин;
- в) лактоферрин;
- г) интерфероны.

7. К белкам острой фазы воспаления относятся все нижеперечисленные, кроме:

- а) прокальцитонин;
- б) интерфероны;
- в) α 1-антитрипсин;
- г) α 1-кислый гликопротеин.

8. Сепсис вероятен при концентрации прокальцитонина в крови выше:

- а) 0,05 нг/мл;
- б) 0,5 нг/мл;
- в) 1 нг/мл;
- г) 2 нг/мл.

9. По какому пути идет активация системы комплемента комплексом антиген-антитело:

- а) классический путь;
- б) альтернативный путь;
- в) лектиновый путь;
- г) классический и лектиновый пути.

10. Какие клетки врожденного иммунитета оказывают прямое цитотоксическое действие на злокачественные и вирус-инфицированные клетки?

- а) нейтрофилы;
- б) моноциты;
- в) эозинофилы;
- г) NK-клетки.

11. C3a и C5a могут вызвать:

- а) лизис бактерий;
- б) повышение сосудистой проницаемости;
- в) фагоцитоз IgE-покрытых бактерий;
- г) агрегацию C4 и C2.

12. Нейтрофилы привлекаются в инфицированную зону при помощи:

- а) IgM;
- б) C1;
- в) C5a;
- г) C8.

13. Классический путь активации комплемента инициируется взаимодействием C1 с:

- а) антигеном;
- б) фактором В;
- в) комплексом антиген-IgG;
- г) липополисахаридами бактерий.

14. Естественные клетки-киллеры представляют собой:

- а) В-клетки, способные убивать без участия комплемента;
- б) цитотоксические Т-клетки;
- в) увеличивают численность при иммунизации;
- г) способны убивать инфицированные вирусом клетки без предварительной сенситизации.

Эталонные ответы

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
1	г	8	г
2	г	9	а
3	б	10	г
4	а	11	б
5	а	12	в
6	б	13	в
7	б	14	г

ГЛАВА 2 ОРГАНЫ ЛИМФОИДНОЙ СИСТЕМЫ

Условно можно выделить несколько уровней организации иммунной системы (табл. 7).

Таблица 7
Уровни организации иммунной системы

Уровень	Компоненты
1. Органный	Органы лимфоидной системы Кровь
2. Клеточный	Лимфоциты различных популяций и субпопуляций, антиген-презентирующие клетки
3. Молекулярный	Иммуноглобулины Антигенраспознающие рецепторы Т- и В-клеток Молекулы главного комплекса гистосовместимости Цитокины Адгезины

Анатомический синоним иммунной системы – лимфоидная система. Все органы иммунной (лимфоидной) системы разделяют на центральные и периферические.

Кроветворный красный костный мозг и тимус называются *центральными органами* иммунной системы, так как на их территории происходит дифференцировка лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки до зрелого неиммунного лимфоцита – *лимфопоэз*.

К *периферическим органам* иммунной системы относятся следующие: селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные скопления по ходу слизистых оболочек, миндалины, аппендикс, Пейеровы бляшки, а также кровь. Именно здесь и происходит непосредственно иммунный ответ, а дифференцировку лимфоцита на периферии после распознавания антигена на территории периферических органов иммунной системы называют *иммуногенезом*. Фактически все периферические органы иммунной системы являются фильтрами или барьерами для захвата антигена, его расщепления и распознавания. Зрелые неиммунные лимфоциты локализуются в периферических органах иммунной системы и циркулируют между ними через кровь и лимфу. На территории периферических органов иммунной системы зрелые неиммунные лимфоциты вступают в контакт с АПК. Если антигенпредставляющий рецептор лимфоцита связывается с соответствующим антигеном на территории периферического лимфоидного органа, то

лимфоцит вступает на путь додифференцировки в режиме иммунного ответа, то есть начинает пролиферировать и продуцировать эффекторные молекулы (цитокины, перфорины и др.), В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, синтезирующие антитела.

Тимус, селезенка и лимфатические узлы относятся к *инкапсулированным лимфоидным органам*. *Не инкапсулированные лимфоидные органы* включают в себя следующее:

- лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT – mucosal-associated lymphoid tissue), в том числе лимфоидная ткань, ассоциированная с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), – это миндалины, аппендикс, Пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишечника; лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами, – лимфоциты в слизистой оболочке дыхательной системы;
- особые лимфоциты печени, которые в качестве лимфоидного барьера “обслуживают” кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества;
- лимфоидная подсистема кожи, включает в себя субпопуляцию особых диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи, а также регионарные лимфатические узлы и сосуды дренажа;
- периферическая кровь.

Клиническим выражением иммунного ответа является гиперплазия лимфоидной ткани, лимфатических узлов (лимфаденопатия), спленомегалия, лимфоцитоз в общем клиническом анализе крови.

2.1. Костный мозг

Начиная с 16–17-й недели внутриутробного развития кровотообразование переходит из печени в костный мозг, где устанавливается определенное и более постоянное количество лимфоцитов: 1,5–1,8% Т-клеток и 16–19% В-клеток. Это соотношение характерно для организма и взрослого человека.

2.2. Тимус (вилочковая железа)

Тимус (вилочковая железа), расположенный в переднем средостении, имеет две большие доли, фрагментированные на множество долек, в каждой дольке корковое и медуллярное

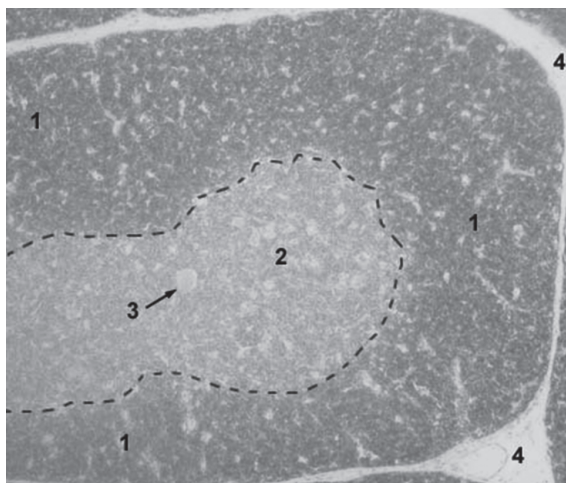


Рисунок 1

Гистология долики нормальной вилочковой железы. Окраска гематоксилин-эозином.

Обозначения: 1 - корковое вещество; 2 - мозговое вещество; 3 - тельце Гассалья; 4 - междольковая соединительная ткань (септы)

(центральное) вещество (рис. 1). Доли связаны между собой небольшой перемычкой. В корковом веществе тимуса доминируют эпителиальные клетки или клетки-няньки (nurse-cells), которые обнимают лимфоциты, а в мозговом веществе – дендритные клетки и макрофаги. Все клетки стромы тимуса обеспечивают разные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов.

2.2.1. Внутритрубное развитие

Центральный орган иммунной системы – тимус, или вилочковая железа, – закладывается раньше, чем все остальные лимфоидные органы. На 4-й неделе внутриутробного развития появляются два тяжа многослойного эпителия, образованные из III и IV пары жаберных карманов краниального отдела головной кишки. Этот отдел обладает уникально высоким формообразующим потенциалом, давая начало органам, включающим в себя качественно различные формы эпителия. Так, из него, помимо тимуса, образуются щитовидная и околощитовидные железы, а также трахеобронхиальное дерево, легкие, верхние отделы пищеварительного тракта (до желудка), слуховая труба и среднее ухо. При нарушении эмбриогенеза глоточного кармана и

IV жаберной дуги в результате делеции длинного плеча 22-й хромосомы (del 22q11.2) развивается синдром Ди Джорджи или велокардиофациальный синдром, который представляет собой триаду клинических признаков, состоящую из:

1) врожденного порока сердца (тетрада Фалло, общий артериальный ствол, атрезия дуги аорты, дефекты межжелудочковой перегородки и др.),

2) гипоплазии (аплазии) тимуса, что сопровождается нарушением продукции Т-клеток (в среднем у 67% больных), нарушением функции Т-клеток (у 19%), дефектами гуморального иммунитета (у 23%), и

3) гипокальциемии, как следствие гипоплазии паращитовидных желез.

Данный синдром встречается с частотой 1 на 4000-60000 живых новорожденных, являясь самым частым вариантом делеции хромосом. Другое название данного синдрома CAT-CH 22 от аббревиатуры: С – CARDIAC (врожденные пороки сердца, частота – 74%); А – ANOMALOUS (аномалии строения лица, 100%); Т – THYMUS (гипоплазия тимуса, иммунодефицит – 77%); С – CLEFT (аномалии строения неба – 69%); Н – HYPOCALCEMIA (гипокальциемия – 50%).

На ранней стадии эмбриогенеза (4–6-я неделя) тимус представляет собой чисто эпителиальный орган. На 6–7-й неделе тимус каудально смещается за грудину, формируется капсула, происходит вращение первых сосудов. В это время орган еще не заселен лимфоцитами. Вместе с тем, есть основания полагать, что примерно с 5-й недели эпителиальные клетки тимуса начинают секретировать дистантно действующие тимические факторы, способные вызывать дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов. Предполагается, что в это же время эпителиальные клетки тимуса начинают продуцировать хемотаксический фактор, привлекающий в орган лимфоидные клетки.

Основные структуры тимуса формируются в период с 7-й по 12-ю недели внутриутробного развития, в связи с чем этот период следует считать для развития тимуса критическим. К 12-й неделе внутриутробного развития доли тимуса человека приобретают строение дефинитивного органа с хорошо сформированными компонентами, определяется отчетливое разграничение на корковую и мозговую зоны, выявление в мозговой зоне специфических образований –

тимических телец (тельца Гассалья). В тимусе 12-недельного плода 84% клеток составляют Т-лимфоциты и около 1% – В-лимфоциты, что в целом соответствует клеточному составу тимуса взрослого человека. После 18-й недели тимус выглядит вполне сформированным органом, хотя мозговая зона в этот период превалирует (после 20-й недели масса ее постепенно уменьшается).

После образования всех структурных компонентов тимуса отмечается несколько пиков роста органа и его отдельных компонентов. Так, общая масса тимуса в 12 недель составляет примерно 24 мг, в 15 недель – 130 мг, в 30 недель – 4,5 г. К моменту рождения отношение массы (в граммах) тимуса к массе плода составляет примерно 0,004.

2.2.2. Постнатальное развитие

К моменту рождения тимус доношенного плода структурно и функционально сформирован. В течение жизни масса и объем тимуса, а также его функциональная активность не остаются стабильными. Эти возрастные изменения получили название физиологической инволюции. В настоящее время различают 4 этапа возрастной инволюции тимуса, которая приходится на следующие возрастные периоды: 1–10 лет, 10–20 лет, 25–40 лет и более 40 лет. Физиологическая инволюция тимуса фактически начинается с первых дней жизни человека. По мере прогрессивного уменьшения массы паренхимы тимуса в субкапсулярной зоне снижается число лимфобластов, однако поступление предшественников Т-лимфоцитов и их созревание сохраняются всю жизнь.

В возрасте от 1 до 10 лет атрофия паренхимы тимуса идет со скоростью 1,5% в год, однако за счет роста внутريدольковых периваскулярных пространств абсолютная масса органа в этот период увеличивается. В междольковых септах и внутريدольковых периваскулярных пространствах появляются небольшие группы липоцитов, которые в тимусе 4-летнего ребенка уже хорошо выражены. Уровень тимических гормонов в этот период максимальный.

В возрасте 10–20 лет атрофия паренхимы усиливается, однако увеличение объема внутريدольковых периваскулярных пространств имитирует увеличение тимуса, масса которого достигает максимума в период полового созревания. Несмотря на продолжающиеся процессы склероза и липоматоза междольковых септ и периваскулярных пространств, сохраняются достаточно круп-

ные паренхиматозные дольки, хотя содержание лимфобластов и Т-лимфоцитов в них уменьшается. Продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов начинает уменьшаться.

В возрасте 25–40 лет скорость атрофии паренхимы тимуса достигает 5% в год. Объем внутридольковых периваскулярных пространств начинает уменьшаться, нарастают их склероз и липоматоз. За счет прогрессирующей делимфатизации коры во многих дольках стирается кортико-медуллярная граница. Продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов резко снижается.

В возрасте старше 40 лет скорость атрофии паренхимы тимуса уменьшается и составляет около 0,1% в год. Процессы липоматоза усиливаются. Нарушается архитектура тимических долек: одна их часть представлена только корковой, другая – только мозговой зоной. Тем не менее на периферии долек всегда остается слой эпителиальных клеток, продуцирующих тимические гормоны. В возрасте 70–90 лет продукция тимических гормонов снижается более чем на 50%. После 80 лет в тимусе остаются лишь мелкие островки эпителиальных клеток с небольшим количеством лимфоцитов.

Причины возрастной инволюции тимуса не установлены. Инволюция не зависит от пола, но у разных видов физиологическая инволюция тимуса коррелирует с продолжительностью жизни. У человека расчетный предел для нее составляет 120 лет, что соответствует максимальному возможному возрасту. Возрастное снижение функции тимуса является, по-видимому, одной из главных причин развития иммунодефицита при старении. Изменения в иммунной системе, приводящие к старческому иммунодефициту, постепенно проявляются в течение всей жизни человека. Клинически значимые проявления иммунодефицита появляются обычно в возрасте старше 70 лет или могут не проявляться вовсе.

Ослабление иммунной защиты, связанное с описанными изменениями, затрагивает реакции, обусловленные Т-клетками (подавлены реакции на распространенные антигены и митогены). Полагают, что это служит одной из причин, способствующих повышению частоты опухолей в старости.

2.2.3. Акцидентальная инволюция тимуса

Наряду с возрастной инволюцией тимуса, возможна акцидентальная инволюция тимуса. В 1905–1906 гг. Д.А. Хаммар впервые описал резкое уменьшение массы тимуса, возникающее у

человека, прежде всего у детей, под влиянием различных заболеваний, травм, голодания, охлаждения, назвав это состояние акцидентальной инволюцией (от лат. *accidentis* – случайный). Позднее выяснилось, что случайной оказалась не инволюция этого органа, а причина, ее вызвавшая. Это доказал канадский патофизиолог Г. Селье, который в 1936 г. впервые обнаружил четкую связь между повышенной секреторной активностью коры надпочечников и острой инволюцией тимуса. В настоящее время патогенез акцидентальной инволюции тимуса представляется как апоптоз кортизол-чувствительных лимфоцитов преимущественно корковой зоны тимуса под действием глюкокортикостероидов коры надпочечников в ответ на стрессовое воздействие.

К кортизолчувствительным относят субпопуляцию малых Т-лимфоцитов, фенотипически и функционально незрелых и локализованных преимущественно в клетках-няньках в субкапсулярной зоне тимуса. Их число в тимусе доходит до 70-80 % общего количества всех Т-лимфоцитов органа. Условием реализации цитолитического действия глюкокортикостероидов на тимоциты являются особенности состояния хроматина разных типов тимоцитов. Для кортикальных, кортизол-чувствительных тимоцитов характерны нестабильность генома, слабость систем репарации ДНК. Это и определяет то, что нормальные активационные и дифференцировочные сигналы приводят к фрагментации ДНК и гибели клетки. Под влиянием глюкокортикостероидов, прежде всего кортизона, в таких лимфоцитах активируются определенные ферментные системы (эндонуклеазы), расщепляющие ДНК, что и обуславливает запрограммированную гибель клетки – апоптоз.

Акцидентальная инволюция тимуса является стадийным процессом. Выделяют пять ее основных фаз. На I фазе в условиях антигенной стимуляции происходит усиление пролиферации лимфобластов субкапсулярной зоны коры и увеличивается масса органа. Это доказано как в экспериментах на животных, так и в клинике (увеличение размеров вилочковой железы на рентгенограммах грудной клетки и при ультразвуковом исследовании органа). Стимулировать пролиферацию лимфобластов в тимусе в I фазу акцидентальной инволюции могут провоспалительные цитокины, продуцируемые нелимфоидными клетками тимуса – эпителиальными, интердигитирующими и макрофагами.

На II–V фазах в вилочковой железе последовательно нарастает гибель лимфоцитов – вначале в корковой, а затем

и в мозговой зонах. При этом дольки тимуса начинают коллабировать. Параллельно данному процессу в мозговой зоне увеличивается количество тимических телец. На IV фазе тимические дольки принимают вид однородных образований, состоящих из эпителиальных клеток с выраженным коллабированием. В ряде долек присутствуют немногочисленные лимфоциты, относящиеся, вероятно, к кортизол-резистентной зрелой популяции мозгового вещества.

На V фазе строма грубеет, нарастает ее замещение коллагеном. От тимических долек местами остаются лишь узкие тяжи клеточных скоплений с включенными в них тимическими тельцами, частично или полностью обызвествленными. Крупные сосуды и капсула, как правило, резко склерозированы. Среди стромы часто можно видеть островки жировой клетчатки. Склероз и липоматоз развиваются в междольковой строме и внутридольковых периваскулярных пространствах параллельно атрофии паренхимы долек. Далеко зашедшая атрофия паренхимы тимуса свидетельствует о практически полном угасании функции органа.

Таким образом, IV и V фазы представляют собой приобретенную атрофию тимуса. С функциональной точки зрения это приобретенные иммунодефицитные состояния. Полагают, что IV фаза акцидентальной инволюции является обратимой, V фаза – необратимой. Последнюю фазу акцидентальной инволюции вилочковой железы фактически приравнивают к тимэктомии.

Степень акцидентальной инволюции зависит от исходного состояния иммунной системы организма, объема и локализации инфекционного процесса, характера возбудителя. Акцидентальная инволюция может приостановиться на любом из указанных уровней фазовых изменений.

Клиническое значение акцидентальной инволюции тимуса определяется несколькими факторами. Во-первых, акцидентальная инволюция тимуса – одна из причин вторичных иммунодефицитных состояний, в особенности возникающих после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний, и, вероятно, основной механизм иммунодепрессии при стрессе. Из клинической практики хорошо известно, что дети нередко начинают повторно, часто и длительно болеть инфекционными болезнями после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний. Их причиной является тимическая недостаточность (дефицит гормонов тимуса) в результате акцидентальной инволюции. Это

определяет включение в комплекс терапии детей, перенесших инфекционные заболевания, препаратов тимуса (например, Тактивина, Тимогена).

Во-вторых, изменения в тимусе в динамике инфекционного процесса определяют течение, тяжесть и исход инфекционного заболевания, степень выраженности воспаления. Это связано с центральной ролью Т-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа. При многих инфекционных заболеваниях отмечена зависимость тяжести течения болезни от степени акцидентальной инволюции тимуса: при аутопсии детей, умерших от инфекций, масса вилочковой железы тем меньше, чем длительнее ребенок болел.

В-третьих, акцидентальная инволюция тимуса – одна из причин такого состояния как тимомегалия у детей.

2.2.4. Тимомегалия (мегалотимус)

Транзиторной тимомегалией, или мегалотимусом (увеличением вилочковой железы) будет проявляться I фаза акцидентальной инволюции, во время которой масса органа может быть увеличена (иногда до 50% от возрастной нормы) за счет повышенной пролиферации Т-лимфоцитов, преимущественно в коре, при нормальной или слегка повышенной продукции гормонов тимуса. Чаще транзиторно увеличенную вилочковую железу верифицируют в первые трое суток от начала острых заболеваний органов дыхания, пневмонии на рентгенограмме грудной клетки по кардио-тимико-торакального индексу (отношение ширины сосудистого пучка на уровне бифуркации трахеи к ширине грудной клетки на уровне купола диафрагмы, о тимомегалии свидетельствует значение кардио-тимико-торакального индекса, равное или превышающее 0,33). При этом тимомегалия сохраняется в течение 5–7 дней.

Кроме тимомегалии в начале инфекционного заболевания у ряда детей возможна тимомегалия в его исходе (в периоде реконвалесценции). С учетом важности стероидных гормонов для развития акцидентальной инволюции нарушение стероидного биосинтеза может иметь патологические последствия. В условиях относительного или абсолютного дефицита глюкокортикоидов усиливается пролиферация Т-лимфоцитов, ослабляется их апоптоз и эмиграция, при этом тимус увеличивается за счет коркового вещества, снижается содержание тимических гормонов в сыворотке крови. У части детей тимус увеличивается

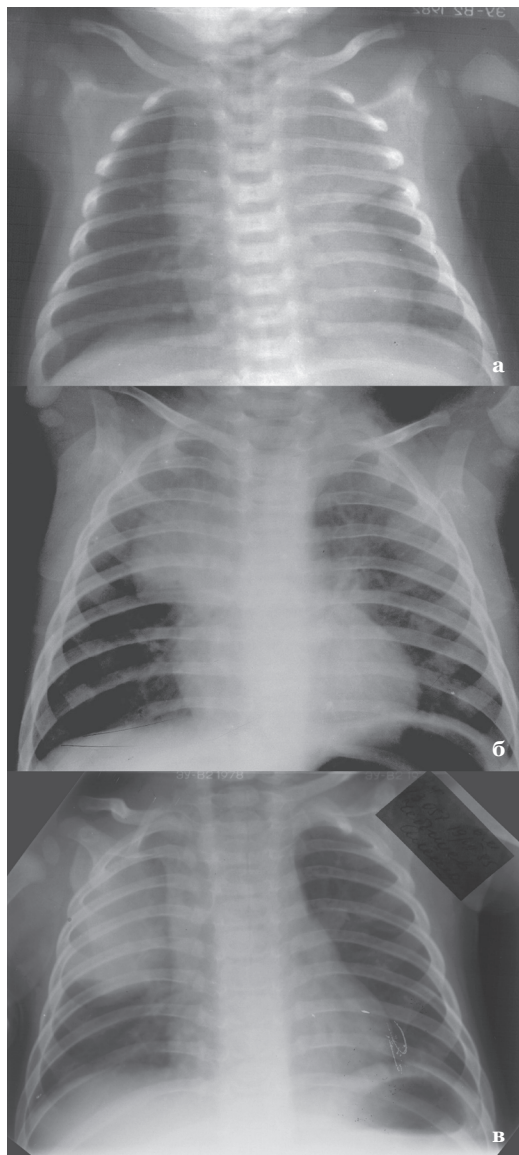


Рисунок 2. Тимомегалия на рентгенограмме органов грудной клетки:

а) в начале заболевания; б) через неделю после перенесенного заболевания;
в) через три месяца после перенесенного заболевания (у разных пациентов)

транзиторно, визуализируется в течение 2-3 недель в периоде реконвалесценции инфекционных заболеваний за счет истощения глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

У некоторых детей с лимфатико-гипопластической конституцией (аномалией конституции, диатезом) тимомегалия носит длительный, стойкий характер, определяясь на рентгенограммах длительно (рис. 2). В редких случаях тимус увеличивается за счет пролиферации присутствующих в органе В-лимфоцитов (атопические заболевания, например, бронхиальная астма; аутоиммунные заболевания).

На рис. 3 схематически представлены варианты увеличенной вилочковой железы на прямых рентгенограммах органов грудной клетки, иногда симулирующей пневмонию. Рентгенограмма в боковой проекции позволяет обнаружить тимус в переднем средостении, за грудиной. Дополнительную помощь в определении размеров тимуса может оказать ультразвуковое исследование.

2.3. Селезенка

2.3.1. Внутриутробное развитие

Селезенка развивается из мезенхимальной ткани в периферической части дорсальной брыжейки будущего большого сальника. На 4-й неделе внутриутробного развития селезенка определяется в виде скопления компактно расположенных мезенхимальных клеток на стенке желудка. На 5-й неделе среди этих клеток появляются единичные бласты и макрофаги, а также ретикулярные волокна, составляющие равномерную сеть. До конца 12–13-й недели орган имеет вид «пустой селезенки», выполняющей функцию депонирования крови. В этот период в селезенке формируются ретикулярная ткань, трабекулярный остов и сеть кровеносных сосудов. На 13–14-й неделе появляются лимфоидные фолликулы (их остов), еще не заселенные лимфоцитами. В этот период в органе имеется слабовыраженная гемопоэтическая функция.

На 14–15-й неделе, когда заканчивается формирование стромы лимфатических фолликулов, селезенка заселяется лимфоцитами. При этом сразу начинают преобладать В-лимфоциты (13% В- и 2,5% Т-лимфоцитов). До того момента, пока В-лимфоциты не появились в селезенке, они определяются в печени. К 16–20-й неделе содержание Т- и В-лимфоцитов в селезенке

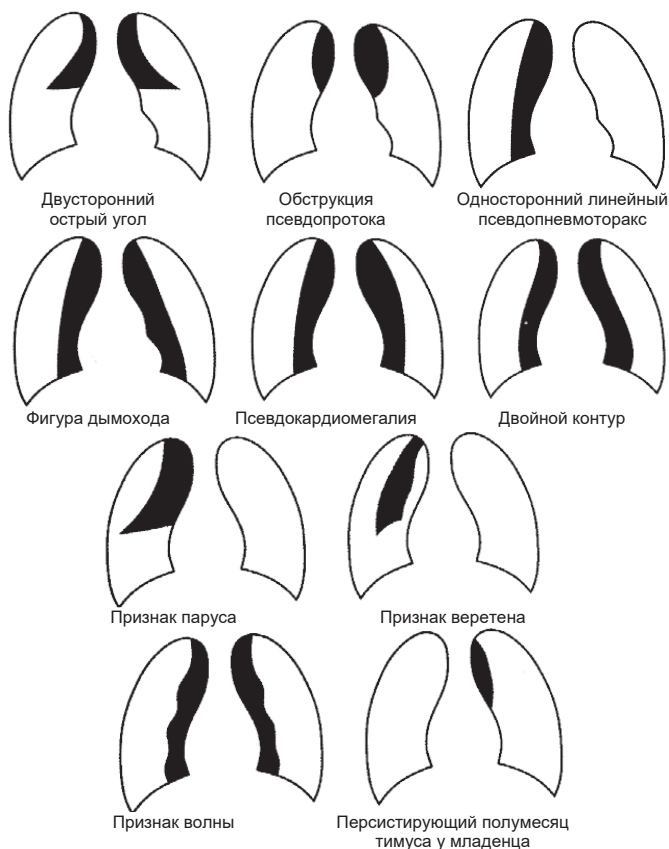


Рис. 3. Формы увеличенного тимуса на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки [Штаатц Г. с соавт., 2010]

достигает соответственно 16 и 30%. Эти значения сохраняются до момента рождения, хотя субпопуляционный состав Т-клеток меняется. В частности, постепенно нарастает число цитотоксических Т-лимфоцитов, однако к моменту рождения оно снова уменьшается. На 20–22-й неделе в лимфоидных фолликулах начинают определяться Т- и В-зависимые зоны. Это совпадает с критическим периодом в развитии селезенки. Селезенка как лимфоидный орган функционирует уже у плода, причем, как и во взрослом организме, преобладает антителообразующая функция.

2.3.2. Постнатальное развитие

Селезенка – это «таможня» для антигенов, попавших в системную циркуляцию (в кровь). К моменту рождения развитие селезенки не заканчивается. В ней еще слабо выражены капсула и трабекулы. На протяжении детского возраста отношение массы селезенки к массе тела остается постоянным – 0,25–0,3%.

2.3.3. Спленомегалия

В норме селезенка у детей не пальпируется, хотя у 3% здоровых взрослых ее можно пропальпировать. Спленомегалия, которую можно кроме пальпации подтвердить с помощью перкуссии, аускультоффрикции, при ультразвуковом или КТ-исследовании, может быть следствием ряда причин и механизмов развития:

1) смещение органа почкой, поджелудочной железой, желудком, яичником (ложная спленомегалия);

2) инфекционные заболевания (острые инфекции – инфекционный мононуклеоз, вызываемый герпесвирусами человека 4, 5, 6 типов, корь, брюшной тиф, сальмонеллез, иерсиниоз, сепсис, туляремия, чума, шистосомоз; хронические инфекции – бруцеллез, туберкулез, сифилис, инфекционный эндокардит, токсоплазмоз, малярия, висцеральный лейшманиоз, амебиаз, трипаносомоз, кокцидиомикоз, кандидоз, гистоплазмоз);

3) состояния и заболевания, сопровождающиеся выработкой антител (поствакцинальный период, лимфатизм, системные заболевания соединительной ткани, например, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, сывороточная болезнь, болезнь Грейвса);

4) застойная спленомегалия в результате тромбоза селезеночной вены, тромбоза и обструкции портальной вены (синдром Бадда-Киари), хронической сердечной недостаточности, констриктивного перикардита, недостаточности трикуспидального клапана, а также вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии (хронические гепатиты, цирроз печени, муковисцидоз, болезнь Вильсона-Коновалова);

5) гиперпластическая спленомегалия (гемолитические анемии – гемолитическая болезнь плода и новорожденного, талассемия, наследственный микросфероцитоз, мембрано- и энзимопатии, хронические анемии, полицитемия, болезнь Мошковица, экстрамедуллярный гемопоэз при остеопетрозе, миелофиброзе, лейкозе);

6) незлокачественная инфильтрация (болезни накопления, или тезауризмозы – гликогенозы, болезни Гоше, Ниманна-Пика, мукополисахаридозы, муколипидозы, ганглиозидозы);

7) злокачественная инфильтрация (лейкозы, лимфогранулематоз);

8) очаговое поражение вследствие кровоизлияния, кисты, гамартомы, метастазов, опухолей (гемангиома, лимфангиома), абсцесса.

Нередко спленомегалия сопровождается гиперспленизмом. Гиперспленизм – это патологическое состояние, характеризующееся усиленной деструкцией в синусоидах селезенки форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) в результате увеличения селезенки. Клиническая картина определяется основным заболеванием, а также цитопеническим синдромом – анемия, кровотечения, инфекции.

2.4. Лимфатические узлы

2.4.1. Развитие

В лимфатических узлах происходит фильтрация лимфы и тканевой жидкости, это множественные, симметрично расположенные по телу, инкапсулированные лимфоидные органы. Через афферентные лимфатические сосуды в лимфатический узел попадает тканевая жидкость от всех барьерных тканей. Лимфатические узлы – это «таможня» для всех антигенов, попадающих через покровные ткани во внутреннюю среду организма.

Лимфатические узлы плода закладываются и развиваются одновременно, поэтому почти невозможно проследить хронологию этого процесса. По времени развития их можно разделить на две группы. Первая группа развивается наиболее рано на основе лимфатических мешков, которые можно заметить уже у 6–7-недельного эмбриона. К этой группе относятся шейные, перитонеальные и паховые узлы. Вторая группа закладывается позднее и развивается на основе сплетения периферических лимфатических сосудов.

Процессы развития тканей лимфатического узла и дифференцировки лимфоцитов происходят по-разному в висцеральных (мезентериальных) и соматических (поверхностных паховых) лимфатических узлах. Процентное содержание Т-лимфоцитов и доля IgG+В-лимфоцитов оказались выше в мезентериальных, чем в поверхностных паховых лимфатических узлах. Оконча-

тельное формирование лимфатических узлов (фолликулов, синусов, стромы) происходит после рождения. В первые 2–3 года жизни капсула и трабекулы развиты недостаточно, поэтому узлы имеют мягкую консистенцию, что вместе с хорошо развитой жировой клетчаткой создает определенные трудности при пальпации. Максимальное количество лимфатических узлов достигается к 10 годам. У взрослого человека их количество составляет 460–500, около 1% массы тела.

На 1-м году жизни обычно определяются затылочные, задние шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. У детей 2-го года жизни обычно перестают прощупываться затылочные лимфатические узлы, а после 3 лет начинают определяться подчелюстные лимфатические узлы. Процесс созревания лимфатических узлов в основном заканчивается к 8–10-летнему возрасту.

2.4.2. Лимфаденопатия

При объективном исследовании лимфатических узлов определяются их величина, консистенция, наличие болезненности, окраска кожи над ними, спаянность между собой и с окружающими тканями, локализация измененных лимфатических узлов. В табл. 8 приведены сведения о семиотике лимфаденопатии у детей.

Таблица 8
Особенности увеличения лимфатических узлов разной этиологии
[по В.К. Таточенко, 2016]

Заболевание	Клиническая картина	Локализация	Характер, размер
Гнойный лимфаденит (стрепто- и стафилококки)	На фоне высокой температуры, чаще острого тонзиллита	Чаще шейные, подчелюстные, регионарные	Болезненный, с отеком, часто флюктуация
Синдром Маршалла	Фебрильная лихорадка, периодичность 3-4 недели, стоматит и/или тонзиллит	Подчелюстные или шейные	Быстрое увеличение до 4-6 см, безболезненные
Болезнь Kawasaki	Фебрилитет, сыпь, поражение глаз, губ, слизистой оболочки полости рта	Чаще подчелюстные или шейные	До 2-4 см, с отеком, симулирующим нагноение
Дифтерия зева	На фоне лихорадки и тонзиллита с налетами	Подчелюстные	Отек клетчатки при токсической форме, безболезненные

Заболевание	Клиническая картина	Локализация	Характер, размер
Инфекционный мононуклеоз	Лихорадка, тонзиллит с налетами, спленомегалия	Шейные, особенно заднешейные	Отек клетчатки, болезненные
Краснуха	Лихорадка, мелкопятнистая сыпь	Затылочные	Безболезненные
Болезнь «кошачьей царапины»	Часто единственное проявление, лихорадка при нагноении	Чаще аксиллярные, дистальнее – царапина, уплотнение	До 2-5 см, безболезненные, возможно нагноение
Лимфогранулема венерическая	На фоне лихорадки, общих нарушений	Паховые, феморальные, односторонние	Болезненные, флюктуируют, свищи
Лимфогранулематоз	Лихорадка длительная, спленомегалия	Шейные, часто глубокие узлы	Безболезненные, не спаянные, до 2-4 см
БЦЖит	На 1-м году, без лихорадки, иногда язва на месте введения БЦЖ	Левые аксиллярные, реже надключичные, шейные	Безболезненный, 1-3 см, возможно размягчение, свищ
Токсоплазмоз	Хроническое увеличение (несколько недель и дольше)	Заднеушные	Безболезненные
Туберкулезный лимфаденит	Лихорадка непостоянная, интоксикация	Чаще шейные	Безболезненный, спаянный, свищи
Микобактериоз нетуберкулезный	Лихорадка непостоянная, без интоксикации	Подчелюстные, шейные	Безболезненный, иногда гиперемия кожи
Туберкулез	Зависит от формы туберкулеза	Все группы лимфоузлов	Мягие, плотные, не спаянные
ВИЧ- инфекция	Первое появление инфекции, обычно без лихорадки	Все группы лимфоузлов	Безболезненные, тестоватые пакеты 1-2 см

2.5. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками

2.5.1. Лимфоидное глоточное кольцо

Миндалины, как и тимус, развиваются из краниального отдела головной кишки, эпителий которой обладает большим формообразовательным потенциалом. Небные миндалины развиваются из II пары жаберных дуг из двух источников – энтодермы и мезенхимы. Из энтодермы образуется эпителиальный покров, а из мезенхимы – лимфоидная ткань.

В антенатальном периоде выделяют три периода развития небной миндалины. Первый период (9–14-я неделя) – закладка ор-

гана, превращение эмбриональной ткани в definitive структуры, заселение органа лимфоцитами. К 14-й неделе в миндаляне определяются Т- и В-лимфоциты и некоторые их субпопуляции.

Второй период (16–19-я неделя) характеризуется развитием первичных фолликулов и криптолимфонон, представляющих собой самостоятельную функциональную единицу, которая включает в себя крипту с эпителием, прилегающим к фолликулу, и лимфоидный фолликул с кровеносными сосудами. В это время устанавливается постоянное число лимфоцитов различных популяций (60% Т- и 2% В-лимфоцитов). В это же время наблюдаются начало выхода лимфоцитов из органа и включение их в общую систему иммуногенеза.

Третий период (20–32-я неделя) характеризуется увеличением первичных фолликулов, крипт, укрупнением криптолимфонон и усилением миграции лимфоцитов на поверхность слизистой оболочки и в лимфатические сосуды. К 29-й неделе внутриутробного развития в небной миндалине появляются все структурные компоненты органа.

Хотя к моменту рождения миндалины в основном представляют зрелые органы, развитие структурных элементов лимфоидного глоточного кольца не заканчивается, обычно при осмотре ротоглотки миндалины не видны до 2-летнего возраста. В детском возрасте, особенно в период с 3 до 7 лет, оно достигает наивысшего развития, а с 12 лет начинает подвергаться неравномерной инволюции: с 12 лет постепенно уменьшается глоточная миндалина, к 16 годам она существует лишь в виде небольших остатков лимфоидной ткани, а у взрослых происходит ее полная атрофия.

2.5.2. Аппендикс

Первые скопления лимфоидной ткани в желудочно-кишечном тракте появляются в аппендиксе и тонкой кишке на 3–4-м месяце внутриутробного развития. С 4-го месяца там появляются групповые лимфатические фолликулы, количество и масса которых постепенно увеличиваются, однако к моменту рождения их число невелико. Начиная с 17-й недели внутриутробного развития в аппендиксе определяются как В-, так и Т-лимфоциты. Развитие аппендикса продолжается и в постнатальном периоде. С первых дней жизни в фолликулах появляются скопления лимфобластов, а на 15-е

сутки после рождения в лимфоидных центрах образуются светлые центры, окруженные мантийной зоной.

До 22 лет масса лимфоидной ткани в аппендиксе увеличивается, и у взрослого человека большая часть слизистой оболочки и под слизистой заняты лимфоидными фолликулами. Количество и размеры их варьируют. В среднем с 28 лет масса лимфоидной ткани начинает уменьшаться, и к 40 годам в органе возникают атрофические процессы. В старческом возрасте лимфоидная ткань аппендикса исчезает, а просвет его облитерируется.

Контрольные вопросы к главе 2

Выберите один правильный ответ.

1. Укажите расположение тимуса:

- а) в переднем средостении;
- б) на шее спереди и по бокам трахеи;
- в) в заднем средостении;
- г) в брюшной полости.

2. Тканевыми и органами структуры, составляющими иммунную систему, являются:

- а) селезенка и костный мозг;
- б) лимфатические узлы и Пейеровы бляшки;
- в) тимус;
- г) все перечисленное.

3. Центральными органами иммунной системы являются:

- а) лимфатические узлы и селезенка;
- б) селезенка и костный мозг;
- в) тимус и костный мозг;
- г) тимус и селезенка.

4. Вилочковая железа поставляет в периферическую кровь:

- а) В-лимфоциты;
- б) Т-лимфоциты;
- в) тканевые макрофаги;
- г) моноциты.

5. К периферическим органам иммунной системы относятся:

- а) лимфатические узлы и селезенка;
- б) селезенка и тимус;

- в) лимфатические узлы и костный мозг;
- г) тимус и костный мозг.

6. Основным местом дифференцировки и онтогенеза Т-лимфоцитов является:

- а) костный мозг;
- б) тимус;
- в) селезенка;
- г) лимфатические узлы.

7. Основным местом дифференцировки и онтогенеза В-лимфоцитов является:

- а) селезенка;
- б) тимус;
- в) лимфатические узлы;
- г) костный мозг.

8. Особенностью вилочковой железы у новорожденного является:

- а) преобладание мозгового вещества;
- б) преобладание коркового вещества;
- в) слабое развитие капилляров;
- г) достигает максимального развития.

9. Максимальной массы вилочковая железа достигает к возрасту:

- а) 4–5 лет;
- б) 6–8 лет;
- в) 9–12 лет;
- г) 11–15 лет.

10. Акцидентальная инволюция тимуса обусловлена:

- а) возрастом и полом ребенка;
- б) воздействием глюкокортикостероидов коры надпочечников в ответ на стрессовое воздействие;
- в) частым приемом антибиотиков пенициллинового ряда;
- г) всем перечисленным.

Эталоны ответов

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	а	г	в	б	а	б	г	б	г	б

ГЛАВА 3 АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

3.1. Лимфоциты

Основной количественной характеристикой лимфоцитарного иммунитета является общее число лимфоцитов в периферической крови. У детей, начиная с 4-5 дня после рождения («первый перекрест» лейкоцитарной формулы), после нивелирования лимфопенического эффекта родового стресса отмечается физиологический лимфоцитоз. В возрасте 4-6 лет имеет место выравнивание относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов на уровне 40-45% («второй перекрест»). Это нашло отражение в мнемоническом правиле «четырёх четверок»: относительное содержание в периферической крови лимфоцитов и нейтрофилов в 4 дня и в 4 года жизни составляет в среднем 44% (рис. 4). Далее физиологический относительный лимфоцитоз может сохраняться до 8-10 лет. При наличии дефицита железа, гипотрофии и рахита, лимфатизма возрастное преобладание лимфоцитов усугубляется и затягивается.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови детей вплоть до пубертатного возраста отражает физиологический процесс «обучения» множества клонов Т- и В-лимфоцитов, несущих рецепторы для распознавания чужеродных антигенов. К 5-7 годам лимфоциты по большей части обладают иммунологической памятью и уже не доминируют. Отражением созревания иммунной системы

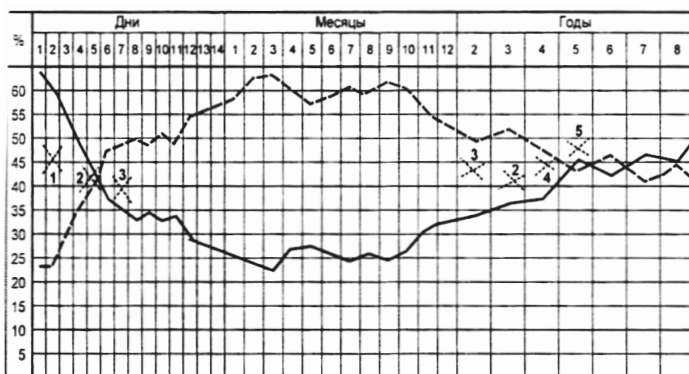


Рис. 4. Количество нейтрофилов и лимфоцитов в крови детей разного возраста. 1–5 – по данным разных исследований

у детей является иная по сравнению со взрослыми численность популяций и субпопуляций лимфоцитов, возрастная динамика экспрессии их мембранных маркеров, синтеза цитокинов.

Всего в организме взрослого человека содержится 10^{13} лимфоцитов, то есть каждая 10-я клетка тела – это лимфоцит. Лимфоциты не «сидят» постоянно в лимфоидных органах, а интенсивно циркулируют по организму между лимфоидными и не лимфоидными органами через лимфатические сосуды и кровь. Через один лимфатический сосуд в течение одного часа проходит 10^8 лимфоцитов. Миграция лимфоцитов из крови в ткань и наоборот происходит через стенку сосудов, за счет специфического взаимодействия определенных молекул на мембране лимфоцита с определенными молекулами на мембране клеток эндотелия стенки сосудов (интегрины, адгезины, хоминг-рецепторы) и строго регулируется рядом факторов. Этот процесс получил название хоминг-эффект лимфоцитов.

В развитии специфического иммунного ответа принимают участие три основных клеточных типа: В-лимфоциты, Т-лимфоциты и АПК (макрофаги, дендритные клетки). В табл. 9 представлены основные различия Т- и В-лимфоцитов.

Распределение Т- и В-лимфоцитов между периферическими лимфоидными органами неодинаково. Так, в лимфатических узлах Т-клетки составляют 60–75% всех лимфоцитов, а В-клетки – 15–20%, в селезенке на долю Т-клеток приходится 45–60%, а В-клеток – 35–45% от числа всех лимфоидных клеток. В то же время в структуре MALT содержание В-лимфоцитов возрастает до 50–70%, а Т-клеток снижается до 25–40%. В результате этого и характер иммунного ответа в периферических лимфоидных органах существенно различается. С лимфатическими узлами в основном связано развитие клеточного иммунного ответа, а со структурами MALT – гуморального ответа, при этом в селезенке оба главных пути ответа развиваются с примерно равной частотой. Однако даже в ходе гуморального иммунного ответа между периферическими лимфоидными органами возникают некоторые различия. Если в инкапсулированных лимфоидных органах (лимфатических узлах, селезенке) преимущественно синтезируются антитела классов IgG и IgM, то в не инкапсулированных органах (структуры MALT) – IgA и IgE-антитела.

В настоящее время получены доказательства клеточно-го микрохимизма – взаимного обмена клетками мате-

Таблица 9
Сравнительная характеристика Т- и В-лимфоцитов

Свойства	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
1. Дифференцировка	В костном мозге	Под влиянием тимуса
2. Поверхностные антигены CD2 (рецептор для эритроцитов барана) – CD3 – CD4 – CD5 – CD8 – CD19 – CD20 – CD21 – CD22	- - - + - + + + +	+ + + + - - - -
3. Рецепторы для антигена	Иммуноглобулиновый рецептор	Т-клеточный рецептор
4. Рецепторы для компонента	+	-
5. Fc-рецептор	++	+
6. Содержание в разных органах, %: – кровь – лимфатические узлы – грудной проток – костный мозг – тимус	15-20 15 10 10-15 3	50-80 85 90 3 97
7. Циркуляция	Слабая рециркуляция. Локализация в фолликулах вокруг зародышевых центров	Рециркуляция многих клеток. Локализация в тимусзависимых зонах
8. Продолжительность жизни	В большинстве короткоживущие, но есть и долгоживущие	Существование коротко- и долгоживущих
9. Функция: – продукция антител – гиперчувствительность – замедленного типа – отторжение трансплантата и опухоли – толерантность	секреция не участвуют продукция цитотоксических и блокирующих антител поздняя и транзиторная	регуляция клетки-эффекторы и регуляторы цитотоксические клетки-эффекторы ранняя и стойкая

ри и ребенка при беременности, в том числе лимфоцитами. Примерно 5% лимфоцитов новорожденного – материнские. Вероятная польза данного процесса для ребенка может состоять в том, что зрелые иммунокомпетентные клетки матери способствуют созреванию и «обучению» иммунной системы. Польза фетального микрохимеризма для матери может состоять в том, что клетки ребенка, проникшие в материнский организм, способствуют поддержанию толерантности матери к антигенам плода и сохранению беременности. Возможен и вред микрохимеризма как для ребенка, так и для матери. Многолетнее носительство клеток с чужим генотипом может индуцировать аутоиммунную патологию и неоплазии. Первичные иммунодефицитные состояния сопровождаются активным материнским микрохимеризмом, являющимся одним из механизмов, объясняющих аутоиммунные расстройства при первичных иммунодефицитах, развитие реакции трансплантат против хозяина (проявляется эритематозной сыпью).

3.2. Т-лимфоциты и их субпопуляции

Т-лимфоциты – основной участник так называемой клеточной формы иммунного реагирования. В отличие от В-лимфоцитов, функция которых реализуется через гуморальные продукты – антитела, Т-лимфоциты разрушают чужеродные клетки (трансплантаты, опухолевые клетки, вирус-трансформированные клетки) при непосредственном контакте с данными клеточными формами. Распознавание чужеродных клеток осуществляется антиген-распознающими Т-клеточными рецепторами, экспрессирующимися на поверхности Т-лимфоцитов. Кроме цитотоксической функции Т-лимфоциты осуществляют регуляторное воздействие на гуморальный и клеточный иммунный ответ посредством продукции цитокинов.

Самый начальный этап дифференцировки Т-лимфоцитов осуществляется в костном мозге, когда из стволовой кроветворной клетки (СКК) образуется наиболее ранний предшественник, мигрирующий в тимус. Именно в нем происходят основные события клеточной дифференцировки, приводящие к формированию субпопуляций Т-клеток: CD8+ Т-лимфоцитов (цитотоксических – Тс) и CD4+ Т-лимфоцитов (Т-хелперов, Th). Разделение Т-лимфоцитов на CD4+ и CD8+ имеет место только в тимусе, в ходе дифференцировки, но не на периферии. В норме соотношение Th/Тс составляет 2:1. При этом Т-хелперы выходят из тимуса

са не активированными клетками (“наивными” или “нулевыми” Th0) и в ходе иммунного ответа превращаются в Т-хелперы 1-ого и 2-ого типа (Th1 и Th2), опосредующие реакции клеточного иммунного ответа (Th1), протекающего по механизму хронического воспаления (“реакции гиперчувствительности замедленного типа”), либо реакции гуморального иммунного ответа, связанного с выработкой антител (Th2).

Между собой Th1 и Th2 различаются по набору секретируемых цитокинов. Главными цитокинами Th1 являются провоспалительные молекулы ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2, главными цитокинами Th2 – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также трансформирующий фактор роста β (ТФР β). Действие ИЛ-10 и ТФР β носит противовоспалительную направленность.

При активации «наивная» CD4⁺(Th0)-клетка дифференцируется либо в сторону Th1, либо Th2. В генетически здоровом организме отклонение иммунного ответа в сторону Th1 или Th2 зависит от внешних факторов: химических свойств антигена, его дозы, пути попадания во внутреннюю среду, типа адьювантов или инфекций, кратности иммунизации и др. По современным представлениям выбор пути специализации Th0 в большей степени зависит от медиаторного фона, возникающего на участке презентации антигена. Если презентация антигена происходит в присутствии ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-21 и(или) ИФН- γ , то Th0 превращаются в Th1, который в свою очередь продуцирует ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО α , ФНО β , а также ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и другие цитокины. При этом источниками ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-21 выступают АПК, а источником ИФН- γ могут быть естественные киллеры (NK-клетки).

В случае презентации антигена через молекулу главного комплекса гистосовместимости II класса в присутствии ИЛ-4 Th0 переходят в Th2, которые секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИЛ-3, ГМ-КСФ и некоторые другие медиаторы. Источниками ИЛ-4 могут быть тучные клетки, тромбоциты, активированные ранее Th2. Участие тучных клеток в этом процессе не случайно, так как проникновение антигена во внутреннюю среду организма, где расположены эти клетки, всегда сопровождается их дегрануляцией и секрецией цитокинов.

Несмотря на антагонистические отношения, и Th1, и Th2 секретируют ИЛ-3 и ГМ-КСФ. Интерлейкин-3 влияет на СКК и стимулирует образование новых клеток лимфоидного ряда (как Т-, так и

Таблица 10
Характеристика популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов

Характеристики	Т-цитотоксические	Th0	Th1	Th2	Treg	Th17	NKT
Происхождение	Из клеток предшественников в тимусе	Из клеток предшественников в тимусе	Из Th0, переход Th0→Th1 в ходе иммунного ответа в периферических лимфоидных органах	Из Th0, переход Th0→Th2 в ходе иммунного ответа в периферических лимфоидных органах	Из Т-клеток, преимущественно в тимусе.	Из активированных CD4+ лимфоцитов	Из клеток предшественников в тимусе
Основные секреторные медиаторы	ИЛ-2, ФНО α , ИФН- γ	ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- γ	ИФН- γ , ФНО α , ИЛ-2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10	ИЛ-10, ТФР β	ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-21	ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО α
Поверхностный маркер	CD8+	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+ CD25+	CD4+	CD4+ CD8+ CD16+ CD56+
Роль в иммунном ответе	Уничтожение вирусинфицированных клеток	Первичное распознавание антигена и превращение в Th1 или Th2	Клеточный иммунитет, стимуляция макрофагов при хроническом воспалении (реакция ГЗТ), торможение функций Th2	Стимуляция В-лимфоцитов к превращению в плазматические клетки и секреция антител (гуморальный иммунитет), атония, торможение функций Th1	Супрессорная функция в отношении Th1 и Th2	Антимикробная защита эпителиальных и слизистых барьеров, участие в противоопухолевом иммунном ответе	Клетки врожденного иммунитета, цитотоксическая и регуляторная функция, иммунный надзор

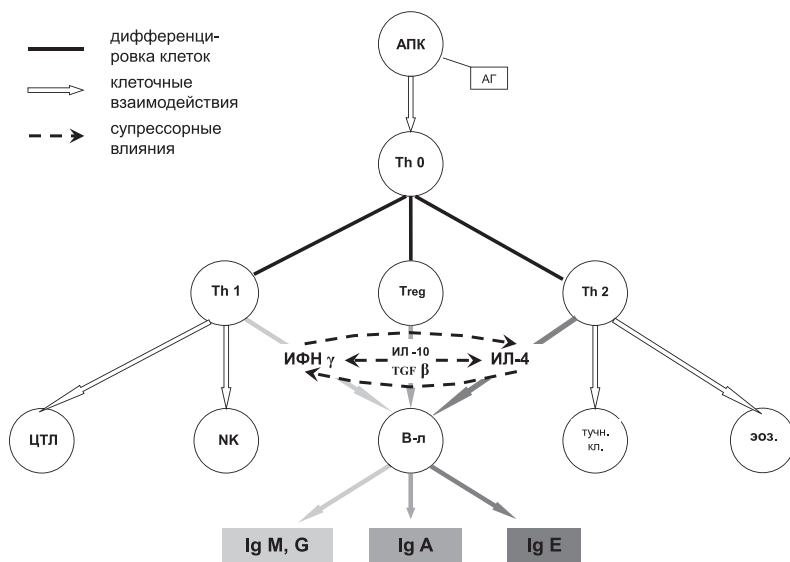


Рис. 5. Th1/Th2 - парадигма

Примечания: АПК – антиген-презентирующая клетка; АГ – антиген; Th – Т-хелперы; Treg – Т-регуляторные лимфоциты, ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; В-л. – В-лимфоциты; NK – NK-клетки; тучн. кл. – тучные клетки; эоз. – эозинофилы.

В-лимфоцитов). В свою очередь ГМ-КСФ, действуя на СКК, вызывает образование и активацию новых клеток моноцитарно-макрофагального ряда и гранулоцитов. При завершении иммунного ответа по варианту гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) развивается хроническое воспаление. Макрофаги при этом выступают в роли эффекторных клеток. При завершении иммунного ответа по гуморальному пути макрофаги и гранулоциты (главным образом, нейтрофилы) выступают в роли клеток-дворников и уничтожают разрушенные микробы и структуры тканевого дендрита.

Помимо Th1 и Th2 существует еще одна субпопуляция $CD4^+$ Т-лимфоцитов – естественные Т-регуляторные клетки (Treg, $CD4+CD25+Foxp3$), или Т-хелперы третьего типа (Th3), которые обеспечивают главным образом синтез противовоспалительных цитокинов ТФРβ и ИЛ-10, подавляющих иммунный ответ, а также синтез IgA и поддержание иммунологической толерантности. Различия субпопуляций Т-лимфоцитов представлены на рис. 5 и в табл. 10.

Различные варианты иммунного реагирования в результате кооперации лимфоцитов представлены в табл. 11.

Таблица 11
Пути и формы иммунного ответа

Характеристики	Клеточный иммунный ответ		Гуморальный иммунный ответ
	Противовирусный ответ	Хроническое воспаление (реакции ГЗТ)	
Локализация антигена	В цитозоле, между органеллами	В фагоцитарных вакуолях	Вне клетки
Антиген-презентирующие клетки	Дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты	Макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты	В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги,
Т-лимфоциты, вовлеченные в ответ	CD8+Т-цитотоксические	CD4+Т-хелперы, переход Th0→Th1	CD4+Т-хелперы, переход Th0→Th2

Деление реакций иммунной защиты на клеточные и гуморальные играет значительную роль в патогенезе различных инфекционных заболеваний. В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что целый ряд инфекционных болезней с преимущественно внутриклеточной локализацией возбудителя (вирусы, хламидии, грибы и др.) разрешаются только при наличии выраженного клеточного ответа на возбудителя, ГЗТ, стимулируемой Th1-лимфоцитами. Для разрешения других инфекционных болезней необходимы генерация Th2-лимфоцитов и полноценное антителообразование. Это относится к большинству бактериальных инфекций и гельминтозам. При гельминтозах выздоровление происходит в основном за счет развития реакций (гиперчувствительности) немедленного типа (ГНТ) с участием антител IgE, тучных клеток и эозинофилов (табл. 12).

В целом клеточный иммунитет и реакция ГЗТ, возникающие под влиянием Th1, являются наиболее эффективным, хотя и наиболее повреждающим механизмом защиты. Это связано с гибелью множества клеток в ходе иммунного ответа, а также со стимуляцией провоспалительными цитокинами ответа острой фазы. Напротив, переключение иммунного ответа на гуморальный, Th2-путь сочетается в ряде случаев с противовоспалительным эффектом при иммуносупрессивном действии продуцируемых Th2 цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

Таблица 12
Протективный фенотип Т-хелперов в экспериментальных моделях инфекций [по Mosmann T., 1996]

Инфекционные агенты	Th1-девиация, клеточный иммунитет, ГЗТ	Th2-девиация, гуморальный иммунитет, ГНТ
Вирусы	Респираторно-синцитиальный вирус Вирус гриппа Цитомегаловирус Вирус простого герпеса	Полиовирус
Бактерии	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Borrelia burgdoferi</i> <i>Pseudomonas aureginosa</i> <i>Clostridium</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Простейшие	<i>Leishmania</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Toxoplasma gondii</i>	
Грибы	<i>Candida albicans</i>	
Гельминты		<i>Schistosoma mansoni</i>

Большинство инфекционных заболеваний успешнее разрешается при иммунном ответе смешанного типа, включающем клеточную и гуморальную формы защиты в остром периоде. Это обуславливается двойной локализацией (внутри- и внеклеточной) целого ряда возбудителей. Принято считать, что если развивающийся у больного иммунный ответ совпадает с протективным для данного инфекционного агента, то инфекция протекает циклически, без осложнений. Отклонения от оптимального баланса двух форм иммунной защиты ведут к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению острой инфекции и(или) к развитию затяжных, рецидивирующих, хронических форм или аутоиммунных болезней. Доминирование несоответствующего протективному пути иммунного ответа определяет негладкое течение инфекционных заболеваний у детей.

В настоящее время к заболеваниям, ассоциированным с Th1-девиацией иммунного ответа, относятся сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, целиакия и ряд других аутоиммунных заболеваний, в то время как бронхиальная астма и

другие atopические заболевания связаны с превалированием Th2-лимфоцитов. В современной литературе значительный интерес представляет определение взаимосвязи между выраженностью аллергических и аутоиммунных заболеваний в популяциях пациентов. До сих пор остается до конца неясным, защищены ли пациенты с аутоиммунными заболеваниями от аллергических IgE-опосредствованных болезней, а также снижает ли atopический фенотип риск последующего развития аутоиммунных заболеваний. Антагонизмом между Th1- и Th2-клетками можно объяснить редкость и более легкое течение бронхиальной астмы у детей с сахарным диабетом 1-го типа. В то же время, по данным мета-анализа частота бронхиальной астмы у больных целиакией повышена, что связано с дефицитом витамина D у данных пациентов. Витамин D – фактор, необходимый для нормальной активности Treg-клеток.

Переключение иммунного ответа с Th2- на Th1-поляризацию лежит в основе аллерген-специфической иммунотерапии, используемой с 5-летнего возраста.

3.3. Т-лимфоциты и их субпопуляции у детей

Процент CD3+ Т-лимфоцитов в крови пуповины несколько ниже, чем в периферической крови старших детей и взрослых, но в силу большего общего числа лимфоцитов абсолютное количество этих клеток у новорожденных достаточно велико. Кроме того, отношение CD4+ к CD8+лимфоцитам в крови пуповины выше (3,5-4:1), чем в крови детей старшего возраста и взрослых (1,5–2:1). По некоторым данным соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов 2:1 устанавливается к 2 годам. Вместе с тем, отмечается несоответствие CD-маркеров лимфоцитов их хелперной или супрессорной направленности, имеются клетки с двойными маркерами CD4+ и CD8+. Функциональные исследования обнаруживают супрессорную направленность реакций иммунной системы новорожденных. Это связывают с тем, что супрессорную функцию осуществляют не только клетки CD8+, но и другие, в частности циркулирующие в крови незрелые тимциты с маркерами CD1, CD10, CD11, а также естественные киллеры. Биологический смысл общей супрессорной направленности реакций клеток иммунной системы (независимо от фенотипа клеток) состоит в предупреждении возможных иммунопатологических реакций при контакте с огромным числом

антигенов после рождения и интенсивного развития субпопуляций лимфоцитов-хелперов, необходимого для начала синтеза собственных антител.

В процессе противоинфекционного ответа у новорожденных отмечается замедленное формирование Т-зависимого антиген-специфического ответа. Частично это объясняется отсутствием у новорожденных клеток памяти. Кроме того, неонатальные Т-лимфоциты экспрессируют меньшее число молекул CD40-лиганда, необходимого для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. В то же время Т-лимфоциты пуповинной крови нормально реагируют на фитогемагглютинин и конквалин А и участвуют в смешанной лейкоцитарной реакции.

Практически все Т-лимфоциты пуповинной крови несут на своей поверхности незрелую изоформу CD45 – CD45RA. Преобладание CD45 RA над CD45 RO сохраняется на протяжении 2-3 лет жизни.

Соотношение Th1 и Th2 различается в зависимости от возраста. У здоровых взрослых отмечается относительное преобладание Th1-лимфоцитов; в периферической крови у здоровых взрослых соотношение Th1/Th2 равно 4:3. В пуповинной крови содержание Th2 значительно выше, и соотношение Th1/Th2 составляет 1:10–1:1000, т.е. для плода и новорожденного ребенка характерна Th2-поляризация. У новорожденных снижена продукция таких цитокинов как ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15. Th2-поляризация чрезвычайно важна для физиологического течения беременности. Доминирование в конце внутриутробной жизни выработки Th2 носит адаптивный характер и направлено на защиту плаценты от потенциальной токсичности Th1, с которой связывают большую часть форм иммунного невынашивания беременности.

Доминирование Th2-лимфоцитов продолжается еще в течение некоторого времени после рождения. Такое соотношение субпопуляций Th1 и Th2 предрасполагает к развитию атопии. В течение этого времени ребенок, предуготован к развитию атопии, отмечается феномен «открытого окна» для внешней сенсibilизации и манифестации атопических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма). Однако благодаря колонизации новорожденного лакто- и бифидобактериями, происходящей при рождении через естественные родовые пути, частому возникновению у детей первых лет жизни вирусных и других инфекций, сопровождающихся микробной стимуляцией



Рис. 6. Факторы, регулирующие соотношение между Th1 и Th2 лимфоцитами у детей [Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., 2001]

популяции Th1-лимфоцитов, постепенно происходит переключение доминирующего фетального, потенциально атопического Th2-ответа на Th1-ответ из-за антагонистического действия цитокинов разных субпопуляций Th-лимфоцитов (рис. 5). Если переключения Th2-ответа на Th1-ответ не происходит, у ребенка развиваются атопические заболевания.

Данная теория, подтверждаемая эпидемиологическими исследованиями, получила название «гигиенической». Основанием для нее послужили проспективные наблюдения за детьми, проживающими в разных гигиенических условиях. Так, частота аллергических заболеваний была ниже в странах с низким уровнем жизни, семьях с меньшим достатком и наличием младших братьев и сестер. Данная теория хорошо объясняет рост частоты атопических заболеваний и их более частое возникновение в условиях пониженной инфекционной заболеваемости, проживания в городе, западного образа жизни, меньшего числа детей в семье (рис. 6). Получены доказательства возможного протективного действия различных перенесенных в грудном и раннем детском возрасте инфекций (респираторных, кишечных, гельминтозов) на развитие атопических заболеваний. Таким образом, инфекции, перенесенные детьми в возрасте до 10-18 мес. (по разным данным), являются профилактическим мероприятием развития аллергических заболеваний у детей.

Кроме влияния перенесенных инфекций, на девиацию иммунного ответа оказывают другие факторы. Задерживают переключение иммунного ответа с Th2- на Th1-путь, тем самым повышая риск атопических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, недоношенность, роды кесаревым сечением, гипербилирубинемия в первые 2 суток жизни, прием ребенком первых лет жизни антибиотиков и антипиретиков.

Нормативные показатели формулы периферической крови, лимфоцитов различных популяций и субпопуляций в зависимости от возраста представлены в табл. 13.

3.4. В-лимфоциты и иммуноглобулины

Основная эффекторная функция В-лимфоцитов – участие в формировании гуморального иммунного ответа посредством активной продукции специфических иммуноглобулинов. Дифференцировка В-лимфоцитов происходит в красном костном мозге, при этом ведущую роль играет микроокружение созревающих В-лимфоцитов, представленное стромальными клетками красного костного мозга, дендритными клетками и макрофагами. Одной из основных характерологических особенностей В-лимфоцитов является наличие антигенраспознающего рецептора иммуноглобулиновой природы (Ig), способного к специфическому распознаванию чужеродного антигена. Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном приводит к его антигензависимой дифференцировке по двум направлениям – до активно продуцирующего антитела плазмочита (плазматической клетки) и к формированию пула В – клеток памяти. Причем, плазматическая клетка секретирует антитела той же специфичности, которую имели рецепторы В-клетки. При этом В-клетка может секретировать антитела 5 классов – IgM, IgA (представленные 2 подклассами – IgA1 и IgA2), IgE, IgG (представленные 4 подклассами – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) и IgD, который является одним из мембранных рецепторов В-лимфоцитов.

Кроме того, на поверхности В-лимфоцитов имеются характерные антигенные маркеры, к которым получены моноклональные антитела (CD19, CD20, CD22, а также CD21 – маркер зрелых В-клеток и CD23 – маркер плазматических клеток), используемые для идентификации В-лимфоцитов.

Имуноглобулины или антитела – высокомолекулярные белки, относящиеся к семейству иммуноглобулинов (Ig).

Таблица 13

Нормальное абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей разного возраста, медиана (10-90 перцентиль) [Tosato F. с соавт., 2015]

Возрастные группы	Лимфоциты, абс.	Субпопуляции лимфоцитов										Соотношение T4/T8		
		CD3+		CD4+		CD8+		CD16+56+		CD19+				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0-3 мес.	5740 (4054-7048)	4040	72,0	3079	53,2	1048	18,4	408	8,2	1032	17,0	1032	17,0	2,9 (1,93-4,19)
		(3180-5401)	(62,7-81,6)	(2330-3617)	(42,8-65,7)	(712-1361)	(15,0-23,0)	(201-870)	(4,2-14,8)	(315-1383)	(7,4-21,3)	(315-1383)	(7,4-21,3)	
3-12 мес.	5690 (3320-7006)	3833	66,8	2492	43,6	976	16,2	381	7,9	1123	23,4	1123	23,4	2,64 (1,48-3,77)
		(2284-4776)	(51,8-74,2)	(1523-3472)	(34,9-53,1)	(524-1583)	(12,8-27,1)	(230-801)	(4,0-15,1)	(776-2238)	(17,0-37,2)	(776-2238)	(17,0-37,2)	
1-2 года	4685 (3873-6141)	3133	67,5	1866	41,2	884	19,3	296	6,8	1152	24,0	1152	24,0	2,00 (1,34-3,04)
		(2542-4933)	(60,7-75,8)	(1573-2949)	(35,0-51,9)	(656-1432)	(16,1-29,4)	(186-724)	(4,0-13,8)	(733-1338)	(14,3-28,2)	(733-1338)	(14,3-28,2)	
2-6 лет	3800 (2340-5028)	2580	68,6	1448	38,0	804	21,0	299	8,0	730	22,0	730	22,0	1,77 (1,26-2,90)
		(1578-3707)	(59,7-77,6)	(870-2144)	(31,1-47,4)	(472-1107)	(16,0-26,9)	(155-565)	(4,7-16,2)	(434-1274)	(12,9-29,2)	(434-1274)	(12,9-29,2)	
6-12 лет	2500 (1662-3448)	1793	71,7	1030	39,9	595	24,0	262	9,8	403	15,6	403	15,6	1,67 (1,18-2,65)
		(1239-2611)	(63,2-77,8)	(646-1515)	(31,7-47,0)	(365-945)	(17,1-30,0)	(120-483)	(5,4-18,6)	(276-640)	(12,0-24,0)	(276-640)	(12,0-24,0)	
12-18 лет	2285 (1340-3173)	1629	73,0	887	44,0	518	23,0	230	11,7	321	14,0	321	14,0	2,05 (1,21-2,64)
		(954-2332)	(62,6-80,4)	(610-1446)	(32,6-51,5)	(282-749)	(19,0-29,0)	(87-504)	(4,3-16,2)	(173-685)	(11,9-21,0)	(173-685)	(11,9-21,0)	

Примечания: абсолютное количество – п x 106/л, или количество клеток в 1 млл крови.

Антитела присутствуют в сыворотке крови и других биологических жидкостях; они вырабатываются для связывания разнообразных антигенов. Различают 5 классов иммуноглобулинов: IgA, IgM, IgG, IgE, IgD (табл. 14).

Молекула иммуноглобулина состоит из двух тяжелых (H) и двух легких цепей (L), соединенных между собой дисульфидными связями. С помощью протеолитических ферментов молекула иммуноглобулина может быть расщеплена в области так называемого шарнирного участка. Например, с помощью папаина из одной молекулы иммуноглобулина может быть получено три фрагмента: два одинаковых Fab-фрагмента, каждый из которых обладает одним антигенсвязывающим центром, и Fc-фрагмент.

Молекулы антител отличаются исключительным разнообразием, которое связано с переменными областями, расположенными в N-концевых участках как легких, так и тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина. Константные участки тяжелых и легких цепей неизменны. Отдельные участки переменных областей (так называемые гиперпеременные участки) отличаются особым разнообразием.

Кроме молекул антител к антигену (идиотипических антител) формируются и антитела к этим антителам (анти-идиотипические антитела). Идиотип-антиидиотипические взаимодействия являются основой саморегуляции уровня и длительности иммунного ответа.

3.5. Мукозальный иммунитет

Мукозальный, или местный, иммунитет – часть иммунной системы, ассоциированной со слизистыми оболочками. Приоритет в предположении о существовании такой системы принадлежит А.М. Безредке, ученику И.И. Мечникова.

Слизистые оболочки являются крупнейшей активированной В-клеточной системой организма, основной продукт которой – димер иммуноглобулина А (IgA), всегда готовый к немедленной транспортировке на поверхность эпителия. Последовательность событий при развитии мукозального иммунитета следующая. Антиген, попадая на поверхность слизистой оболочки, поглощается эпителиальными М-клетками и транспортируется ими к мукозальным АПК, в основном дендритным клеткам, затем процессируется дендритным клеткам, которые мигрируют в области с высоким содержанием Т-лимфоцитов.

Таблица 14
Характеристика основных классов иммуноглобулинов

Свойства	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Молекулярная масса	900 000	150 000	160 000 (мономер)	185 000	200 000
Содержание в сыворотке	0,5–2 мг/мл	8–16 мг/мл	1,4–4 мг/мл	0–0,4 мг/мл	17–45 мг/мл
% от общего уровня Ig	6	80	13	0-1	0,002
Срок полужизни, суток	5,1	23	5,8	2,8	2,5
Скорость синтеза, мг/кг в сутки	6,7	33	24	0,4	0,016
Функции	Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ, защита от бактерий и токсинов	Секреторные антитела, местный иммунитет слизистых оболочек	Мембранный рецептор В-лимфоцитов	Реагины, защита от паразитов

Далее В-лимфоциты активируются мукозальными Т-лимфоцитами или напрямую АПК, происходит рециркуляция и миграция В-лимфоцитов («хоминг») как в места, где произошла первичная иммунизация антигеном, например, на слизистой оболочке ЖКТ, так и на другие слизистые оболочки (дыхательные пути). Там В-лимфоциты превращаются в IgA-продуцирующие плазматические клетки. Основную роль в переключении на синтез IgA играет ТФР-β, а также ИЛ-10, -2, -5, -6.

Целесообразность формирования механизмов иммунной солидарности слизистых оболочек состоит в том, что большое количество возбудителей респираторных инфекций проглатываются с мокротой или отделяемым носоглотки, а затем разрушаются в агрессивной среде ЖКТ, содержащей соляную кислоту, пищеварительные ферменты, желчные кислоты. При этом развивается мукозальный и системный иммунный ответ, защищающий организм от респираторных патогенов.

Стимуляция мукозального иммунитета – основа пероральной вакцинации против некоторых патогенов (ротавирус, вирус полиомиелита) и использования бактериальных лизатов для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей.

3.6. В-лимфоциты и иммуноглобулины у детей

Процент В-лимфоцитов в пуповинной крови несколько ниже, чем в крови старших детей и взрослых, но их абсолютное число значительно выше. В-лимфоциты новорожденных имеют, как правило, незрелый фенотип с повышенной экспрессией CD38 и CD10 и снижением экспрессии CD21 и CD32. С этой незрелостью связаны особенности гуморального иммунитета у новорожденных.

Имеющиеся у новорожденного антитела в основном получены от матери пренатально. Через плаценту проникают все субклассы IgG, в особенности IgG1 и IgG3, благодаря большей аффинности к ним Fc-рецепторов трофобласта, начиная с 12-й недели беременности. Слабее всего из четырех субклассов IgG проникает IgG2. Трансплацентарно поступающий к плоду IgG матери выполняет ряд функций: обеспечение специфического пассивного иммунитета и торможение активности антителообразования (поддержание иммуносупрессии через Fc-рецепторы γ на CD8 Т-лимфоцитах). С трансплацентарным переходом в патологических условиях IgG связывают развитие таких заболеваний новорожденных как:

– аллоиммунные, или изоиммунные цитопении (нейтропении, тромбоцитопении) у детей матерей, страдающих аутоиммунными цитопениями;

– гемолитической болезни новорожденных при ABO-, резус-несовместимости или несовместимости эритроцитов по редким факторам;

– неонатальной красной волчанки обычно при переходе аутоантител к Ro-антигенам клеточных ядер от матерей, страдающих системной красной волчанкой;

– врожденного тиреотоксикоза у детей матерей с аутоиммунным диффузным токсическим зобом вследствие проникновения через плаценту тиреостимулирующих антител и другие.

В то же время, отсутствие свободного транспорта IgM от матери (к данному классу принадлежат естественные материнские антитела, в том числе групповые изогемагглютинины) предотвращает гемолитическую болезнь новорожденных по системе ABO в случае гетероспецифической (разные группы крови матери и ребенка) беременности.

Сыворотка пуповинной крови содержит также небольшое количество IgM (10% его уровня у взрослых) и несколько наногرامмов IgA, IgD и IgE. Поскольку для этих иммуноглобулинов плацента непроницаема, они образуются в организме плода. К плоду, таким образом, поступают некоторые антигены из крови матери, вызывая у него иммунные реакции. Действительно, при атопическом дерматите у грудных детей иногда обнаруживаются антитела к антигенам, с которыми ребенок ранее не сталкивался. По всей вероятности, синтез таких антител (класса IgE) индуцируется у плода антигенами пищи плода, которые могут попадать к плоду через ЖКТ плода за счет амниотрофного питания. В ряде случаев такие антигены обнаруживали в амниотической жидкости. Высокий уровень IgM-антител в сыворотке крови является маркером внутриутробных инфекций.

В течение первых месяцев происходит распад и удаление IgG, переданных трансплацентарно от матери. Период «полужизни» IgG составляет 21 день. Высокая концентрация IgG в первые месяцы жизни обуславливает защиту организма от грамположительных бактерий и вирусов, а также неэффективность вакцинации в этом возрасте – антигены вакцин связываются циркулирующими материнскими антителами. Это не отно-

сится к вакцинам, на которые развивается преимущественно Т-клеточный иммунный ответ (например, вакцина БЦЖ).

Поскольку в крови недоношенных детей к моменту рождения содержится мало IgG, опсонизирующая активность их крови снижена по отношению ко всем микроорганизмам. Этим объясняется, в частности, высокая частота сепсиса и других бактериальных инфекций у недоношенных детей, увеличивающаяся обратно пропорционально гестационному возрасту и массе тела при рождении.

Материнский IgG, прошедший через плацентарный барьер, исчезает из организма ребенка к шестому месяцу жизни. Результатом этого является «физиологический провал» в уровне IgG, наблюдаемый между 3 и 6 месяцами жизни ребенка, что обуславливает повышенную чувствительность детей данного возраста к инфекциям.

По мере синтеза собственных IgG уровень данного иммуноглобулина начинает медленно увеличиваться. Однако у ряда детей эта физиологическая гипогаммаглобулинемия сохраняется после 6-месячного возраста. В этих случаях говорят о переходящей (транзиторной) младенческой гипогаммаглобулинемии грудных детей. При этом количество Т- и В-лимфоцитов, а также функция Т-лимфоцитов и специфическое антителообразование нормальны. Данное состояние, являющееся пограничным между нормой и патологией и расцениваемое еще как поздний иммунологический старт, может сопровождаться повышенным риском инфекций (гнойного среднего отита, синуситов, бронхитов, парапроктитов и других). Критерии диагностики данного состояния полностью не стандартизированы. Считается, что о транзиторной гипогаммаглобулинемии свидетельствует снижение концентрации одного или более изотипов иммуноглобулина более чем на два стандартных отклонения от возрастной нормы в возрасте до 5 лет. Во всех случаях транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемии с возрастом происходит нормализация уровней иммуноглобулинов, что отличает данное состояние от первичных иммунодефицитов.

К концу первого года жизни в норме уровень IgG составляет примерно 60% от показателей взрослых, к концу 2-го года – 80%, а к 7-8 годам он достигает средних значений взрослых. Концентрации IgG1 и IgG3 субклассов также достигают уровня взрослых к 8 годам. В отличие от них IgG2

и IgG4 субклассы синтезируются медленнее и достигают «взрослых» величин лишь к 10-12 годам. С медленным ростом количества IgG2 и IgG4 субклассов связывают повышенную чувствительность детей первых двух лет жизни к инфекциям, вызванным гемофильной палочкой, менингококком и пневмококком, так как именно эти субклассы антител синтезируются в ответ на полисахаридные антигены перечисленных микроорганизмов.

При стимуляции В-лимфоциты новорожденных синтезируют менее разнообразные иммуноглобулины (в основном IgM) и в гораздо меньшем количестве, чем В-лимфоциты старших детей и взрослых. IgM-антитела представляют собой термостабильные пентамеры, состоящие из 5 молекул IgG. Низкой концентрацией их после рождения объясняется неэффективность фагоцитоза, что является причиной повышенной восприимчивости детей в данном возрасте к грамотрицательным бактериям. Концентрация IgM в сыворотке крови резко возрастает примерно к 6-му дню жизни и продолжает увеличиваться, постепенно достигая уровня взрослых к годовалому возрасту.

На первом году жизни на большинство инфекционных антигенов развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом антител класса IgM, не оставляя иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также и при вакцинации, вторичный иммунный ответ с формированием IgG-антител и клеток иммунологической памяти развивается лишь после 2–3-й вакцинации. Преобладание первичного иммунного ответа над вторичным у детей грудного возраста, таким образом, определяет необходимость ревакцинаций на первом году жизни (вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В).

В сыворотке пуповинной крови IgA практически отсутствует. Впервые его удается определить около 13-го дня после рождения. Далее уровень данного иммуноглобулина повышается медленно, достигая к 1 году лишь 20% от взрослых нормативов, а к концу 2-го года – 40%. Концентрация IgA достигает «взрослого» уровня к 10–12-му году. Секреторный IgA полностью отсутствует у новорожденных, впервые появляясь в секретах на 2-м месяце жизни и достигая значений взрослых к 6–7-летнему возрасту. Данный факт позволяет говорить об относительной недостаточности системы местного иммунитета у детей первых лет жизни, чем определяется повышенная чувствительность

их к респираторным и кишечным инфекциям, а также к проникающим через слизистую оболочку кишечника аллергенам.

Уровень IgE, как правило, изменяется параллельно содержанию IgA. Нарастание концентрации IgE в большей степени коррелирует с началом проявлений аллергических и, гораздо реже, других заболеваний (гельминтозы, паразитозы).

Иммуноглобулин D в сыворотке крови у новорожденных имеет концентрацию 0,001 г/л. Затем она нарастает после 6-й недели жизни и достигает значений, свойственных взрослым, к 5-10 годам.

Возрастная динамика иммуноглобулинов разных классов представлена в табл. 15 и на рис. 7.

Таблица 15
Нормальные показатели гуморального иммунитета
в зависимости от возраста
[Иммунология детского возраста, 2006]

Показатель	1-3 мес.	4-12 мес.	12-24 мес.	2-5 лет	6-8 лет	9-11 лет	Старше 12 лет
IgE (МЕ)	0-30	0-30	0-45	0-100	0-100	0-100	0-100
IgG (г/л)	3,3-9,1	3,2-12,8	4,6-14,6	8,8-15,4	9,7-11,7	9,4-16,6	9,7-20,0
IgA (г/л)	0,1-0,2	0,1-0,4	0,1-1,0	0,3-1,5	0,9-1,9	0,9-2,9	1,0-2,3
IgM (г/л)	0,4-1,2	0,4-0,8	0,6-1,8	0,8-1,6	0,8-1,9	0,6-2,0	0,6-2,0
IgD (г/л)	0-30	0-50	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100

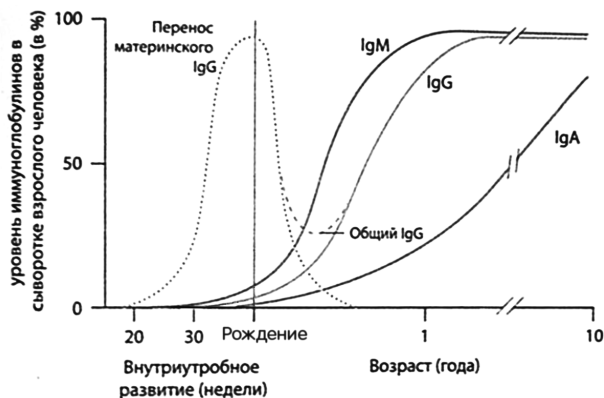


Рис. 7. Возрастная динамика иммуноглобулинов разных классов

Наряду со сниженными показателями общего уровня иммуноглобулинов разных классов, крайним выражением которого является транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, у ряда детей отмечается дефицит специфического антителообразования. Данное состояние может определять особенности течения ряда инфекций у детей (большая тяжесть), а также вероятность ложноотрицательных результатов серологической диагностики.

Таким образом, возрастные физиологические особенности иммунитета у детей, в особенности первых лет жизни, определяют существенное повышение их чувствительности как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов. Это определяет многие требования к уходу за детьми и профилактике их заболеваний. Сюда включается необходимость особого контроля за контактом с инфекционными больными (дети вплоть до 4-х-летнего возраста биологически не готовы к постоянному пребыванию в коллективе), целесообразность индивидуального или минигруппового воспитания, контроль за качеством пищевых продуктов и их переносимостью по симптоматике аллергических реакций.

В этом контексте грудное вскармливание представляет собой уникальный механизм, компенсирующий физиологический иммунодефицит детей грудного возраста за счет присутствующих в молозиве и зрелом молоке факторов иммунной системы. К этим факторам относятся как растворимые компоненты (иммуноглобулины, прежде всего IgA; цитокины – ИЛ-1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 18, ИФН- γ , ФНО- α ; хемокины и рецепторы – RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), CD 14, sFas, FasL; факторы роста – ГМ-КСФ, ТФР- β , эритропоэтины; факторы врожденного иммунитета – комплемент, лактоферрин, лизоцим, пропердин, манноз-связывающий белок, альфафетопротеин, муцины, дефензины; простагландины), так и клетки (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, преимущественно Т-лимфоциты, стволовые клетки). Грудное вскармливание ассоциируется со снижением частоты инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний у детей, по сравнению с детьми, получающими искусственное вскармливание.

Повышение содержания иммуноглобулинов, обучение лимфоцитов и приобретение ими иммунологической памяти совпадает со снижением уровня инфекционной заболеваемости у детей к 5 годам жизни, а также с более легким и доброкачественным течением многих инфекционных заболеваний.

Контрольные вопросы к главе 3

Выберите один правильный ответ.

1. К иммунологическим тестам, позволяющим оценить состояние клеточного иммунитета, относится:

- а) подсчет и оценка морфологии моноцитов;
- б) определение уровня иммуноглобулинов;
- в) определение уровня компонентов комплемента;
- г) подсчет субпопуляций CD3-, CD4-, CD8-клеток.

2. Метод исследования, позволяющий оценить состояние мукозального иммунитета:

- а) определение уровня секреторного IgA в биологических жидкостях;
- б) определение уровня Ig в сыворотке;
- в) определение уровня комплемента в сыворотке;
- г) определение общего числа лимфоцитов и количества Т-клеток.

3. Метод исследования, позволяющий оценить гуморальное звено иммунитета:

- а) подсчет общего количества лейкоцитов периферической крови;
- б) подсчет количества Т-лимфоцитов;
- в) определение уровня комплемента в сыворотке;
- г) определение уровня различных классов Ig.

4. Положительный туберкулиновый кожный тест (реакция гиперчувствительности замедленного типа) указывает на то, что:

- а) произошел гуморальный иммунный ответ;
- б) произошел клеточный иммунный ответ;
- в) как В-, так и Т-клеточные системы в организме функционируют нормально;
- г) функционирует только В-клеточная система.

5. Популяциями лимфоцитов являются все перечисленные, кроме:

- а) В-лимфоциты;
- б) Т-лимфоциты;
- в) НК-клетки;
- г) плазматические клетки.

6. Т-лимфоциты выполняют следующие функции:

- а) отвечают за развитие клеточных иммунологических реакций в виде гиперчувствительности замедленного типа;
- б) осуществляют реакции трансплантационного иммунитета;

- в) осуществляют противоопухолевый иммунитет;
- г) все перечисленное.

7. В-лимфоциты:

- а) являются основными фагоцитирующими клетками;
- б) являются иммунорегуляторными клетками;
- в) обеспечивают противовирусный иммунитет;
- г) в ответ на антиген трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие антитела.

8. Основным критерием деления Т-лимфоцитов на субпопуляции являются:

- а) физические параметры клетки (размер, форма и пр.);
- б) антигены клеточной поверхности;
- в) особенности морфологической структуры клетки;
- г) количественное соотношение.

9. Популяция Т-лимфоцитов включает все перечисленные клетки, кроме:

- а) Т-лимфоциты-хелперы;
- б) Т-лимфоциты цитотоксические;
- в) Т-регуляторные клетки;
- г) О-лимфоциты.

10. Иммуноглобулины – сывороточные белки, относящиеся преимущественно к классу:

- а) альбуминов;
- б) β-глобулинов;
- в) γ-глобулинов;
- г) α-глобулинов.

11. Иммуноглобулины синтезируются в:

- а) Т-лимфоцитах;
- б) макрофагах;
- в) эпителиальных клетках;
- г) плазматических клетках.

12. Количество известных классов иммуноглобулинов составляет:

- а) 3;
- б) 4;
- в) 5;
- г) 6.

13. Молекула иммуноглобулина IgG состоит из:

- а) двух тяжелых полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями;

- б) двух легких полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями;
- в) одной тяжелой и одной легкой полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями;
- г) двух тяжелых и двух легких полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями.

14. Активным центром молекулы антитела являются:

- а) константные участки полипептидных цепей;
- б) переменные участки полипептидных цепей;
- в) Fab-фрагмент, содержащий переменную область полипептидных цепей;
- г) С-концевые участки тяжелых цепей.

15. Иммуноглобулин М:

- а) участвует в цитотоксических аллергических реакциях;
- б) участвует в замедленной гиперчувствительности;
- в) участвует в иммунокомплексных аллергических реакциях;
- г) участвует в атопических аллергических реакциях.

16. Маркером внутриутробной инфекции у новорожденного будет повышение в крови уровня:

- а) IgA;
- б) Ig E;
- в) Ig M;
- г) Ig G.

17. На поверхности В-лимфоцитов содержится:

- а) IgA;
- б) Ig D;
- в) Ig E;
- г) Ig M.

18. Иммуноглобулин E участвует в:

- а) формировании атопических аллергических реакций;
- б) иммунокомплексных аллергических реакциях;
- в) формировании реакций гиперчувствительности замедленного типа;
- г) цитотоксических иммунных реакциях.

19. Гиперглобулинемия E может наблюдаться при:

- а) гельминтозах;
- б) бронхиальной астме;
- в) атопическом дерматите;
- г) всех перечисленных заболеваний.

20. Подавляют синтез IgE:

- а) ИЛ-8;
- б) ИЛ-2;
- в) ИФН-γ;
- г) все перечисленные цитокины.

21. Цитокином, продуцируемым Th1-лимфоцитами, является:

- а) ИЛ-2;
- б) ИЛ-4;
- в) ИЛ-5;
- г) ИЛ-10.

22. Цитокином, продуцируемым Th2-лимфоцитами, является:

- а) ИЛ-2;
- б) ИЛ-4;
- в) ИФН-γ;
- г) ФНО-α.

23. Цитокином, продуцируемым T-регуляторными лимфоцитами, является:

- а) ИЛ-2;
- б) ИЛ-10;
- в) ИФН-γ;
- г) ФНО-α.

24. У плода преобладают:

- а) Т-хелперы 1-го типа;
- б) Т-хелперы 2-го типа;
- в) Т-регуляторные лимфоциты;
- г) ничего из перечисленного.

25. Развитие atopических заболеваний связано с преобладанием:

- а) Т-хелперов 1-го типа;
- б) Т-хелперов 2-го типа;
- в) Т-регуляторных лимфоцитов;
- г) ничего из перечисленного.

26. Содержат поверхностный иммуноглобулин:

- а) Т-лимфоциты;
- б) В-лимфоциты;
- в) макрофаги;
- г) В-лимфоциты и макрофаги.

27. Какие иммуноглобулины присутствуют в самой низкой концентрации в плазме крови?

- а) IgA;
- б) IgE;
- в) IgG;
- г) IgM.

28. Какой класс иммуноглобулинов содержит 10 легких и 10 тяжелых цепей?

- а) IgA;
- б) IgE;
- в) IgG;
- г) IgM.

29. Для развития у новорожденного гемолитической болезни, вызванной резус-несовместимостью групп крови, необходимо проникновение антител матери через плаценту в кровотоки плода, относящихся к:

- а) IgA;
- б) IgE;
- в) IgG;
- г) IgM.

30. В крови новорожденного в наибольшей концентрации представлен класс иммуноглобулинов:

- а) IgA;
- б) IgE;
- в) IgG;
- г) IgM.

31. Сколько приблизительно времени необходимо для выработки определяемых уровней антител при первичном иммунном ответе?

- а) 12 часов;
- б) 3 дня;
- в) 2 недели;
- г) 3 недели.

32. Какое одно из следующих утверждений относительно Th1- и Th2-клеток наиболее точно?

- а) клетки Th1 продуцируют ИФН- γ и поддерживают клеточный иммунитет;
- б) клетки Th2 продуцируют ИЛ-12, усиливающий формирование Th1;

в) как Th-1, так и Th-2 имеют на своей наружной клеточной мембране белки главного комплекса гистосовместимости II класса;

г) перед дифференциацией на Th1- и Th2-клетки исходные Th-клетки являются дважды положительными, т.е. как ИФН- γ , так и ИЛ-4.

33. Какое одно из следующих утверждений относительно первичной и вторичной реакции антител наиболее точно?

а) IgM, вырабатываемый при первичной реакции, производится в основном В-клетками памяти;

б) количество IgG, образованных при вторичном ответе, больше, чем при первичном;

в) при первичном ответе продуцируются В-клетки памяти, но Т-клетки памяти не образуются;

г) антиген обязательно презентуется при первичном ответе, но не при вторичном.

34. Какое одно из следующих утверждений относительно функции различных классов антител наиболее точно?

а) IgA действуют как антигенные рецепторы на поверхности В-клеток;

б) IgG активируют альтернативный путь комплемента, что приводит к выработке C3a, который разрушает стенку бактериальной клетки;

в) IgG связываются с поверхностью бактерии и облегчают тем самым поглощение этой бактерии фагоцитами;

г) IgM защищают от паразитов, таких как нематоды.

35. Какое одно из следующих утверждений относительно иммунной защиты против вирусов наиболее точно?

а) IgA оказывают основной противовирусный эффект, усиливая цитопатический эффект НК-клеток – процесс, называемый клеточной цитотоксичностью, обусловленной антителами;

б) IgG играют ведущую роль в нейтрализации инфицирующей способности вируса во время первичной инфекции;

в) комплексы IgE и вирусов вызывают воспалительный артрит, наблюдаемый при тяжелых вирусных инфекциях, таких как гепатит В и краснуха;

г) интерфероны оказывают свое антивирусное действие, индуцируя рибонуклеазу, разрушающую вирусную мРНК, но не мРНК клетки.

36. Какой один из иммуноглобулинов, проходя через клетки слизистой оболочки, приобретает секреторную часть, которая защищает его от разрушения протеазами и обнаруживается в плазме в виде димера с J-цепью?

- а) IgA;
- б) IgE;
- в) IgG;
- г) IgM.

37. У пациента 10 лет за последний год в анамнезе четыре эпизода фурункулов – абсцессов, вызванных *Staphylococcus aureus*. Какое из следующих условий с наибольшей вероятностью могло быть основным иммунологическим фактором, предрасполагающим к повторному возникновению фурункулов?

- а) недостаточное количество С8-компонента комплемента в его плазме;
- б) неспособность макрофагов представить антиген в ассоциации с белками главного комплекса гистосовместимости I класса;
- в) недостаточное выделение гранзимов из цитотоксических Т-клеток;
- г) недостаточное количество IgG в его плазме.

38. В каком возрасте у детей наблюдается «физиологический провал» в уровне IgG, обуславливающий повышенную чувствительность к инфекциям?

- а) 1 неделя жизни;
- б) 1–3 месяцев жизни;
- в) 3–6 месяцев жизни;
- г) 6–9 месяцев жизни.

39. В каком возрасте у детей концентрация IgA достигает уровня взрослых?

- а) 12 месяцев;
- б) 3 года;
- в) 6–7 лет;
- г) 10–12 лет.

40. Какие субклассы IgG способны проникать через плаценту?

- а) IgG1, IgG2, IgG4;
- б) IgG2 и IgG3;
- в) IgG1 и IgG2;
- г) IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

Эталоны ответов

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
1	г	11	г	21	а	31	в
2	а	12	в	22	б	32	а
3	г	13	г	23	б	33	б
4	б	14	в	24	б	34	в
5	г	15	а	25	б	35	г
6	г	16	в	26	б	36	а
7	г	17	б	27	б	37	г
8	б	18	а	28	г	38	в
9	г	19	г	29	в	39	г
10	в	20	г	30	в	40	г

ГЛАВА 4 ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Физиологическое развитие и нормальное функционирование иммунной системы нарушается при первичных (врожденных) и вторичных (приобретенных) иммунодефицитах. Характерными клиническими проявлениями большинства иммунодефицитов являются инфекции.

4.1. Иммунодефицит-индикаторные инфекции

Пациенты с иммунодефицитами, имеющие дефекты разных компонентов иммунной системы, предрасположены к инфекциям, вызванным разными патогенами, часто оппортунистическими или условно-патогенными, то есть патогенными при определенных условиях (табл. 16). По образному выражению, пациенты с различными дефектами иммунитета наилучшим образом демонстрируют, за защиту от какого патогена ответственен тот или иной компонент иммунной системы.

4.2. Первичные иммунодефициты

Первичные иммунодефицитные состояния – это генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций. Их типичными проявлениями являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований. Тяжелые формы первичных иммунодефицитов приводят к летальному исходу в первые два года жизни. Менее тяжелые формы приводят к необратимым изменениям в организме, которые значительно снижают качество жизни человека. Большая часть первичных иммунодефицитных состояний является моногенными заболеваниями, некоторые из них имеют более сложное полигенное происхождение. За исключением селективного дефицита IgA, который встречается с частотой 1:500, все другие формы первичных иммунодефицитов обнаруживаются реже и имеют общую распространенность приблизительно 1:10 000. Среди населения с высоким уровнем близкородственных браков и генетически изолированных популяций частота первичных иммунодефицитных состояний значительно выше.

Таблица 16

Инфекционные агенты, вызывающие заболевания у больных с иммунодефицитами [по Bergelson J.M., 2007]

Тип иммунодефицита	Клиническая ситуация	Типы патогенов	Отдельные возбудители/заболевания
Гуморальный	Агаммаглобулинемия Брутона Гипогаммаглобулинемия	Капсульные бактерии	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (респираторные инфекции, сепсис)
		Вирусы	Хронический энтеровирусный менингоэнцефалит
Клеточный	Тяжелый комбинированный иммунодефицит ВИЧ-инфекция Трансплантация костного мозга Кортикостероидная терапия	Вирусы	Вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр (генерализованные инфекции)
		Внутриклеточные бактерии	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Nocardia</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
		Грибы	<i>Histoplasma</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Pneumocystis jierovici</i> <i>Candida</i> spp.
		Простейшие	<i>Toxoplasma gondii</i>
		Гельминты	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Дисфункция фагоцитов	Нейтропения (врожденная, химиотерапия опухолей, лучевая болезнь) Снижение функции нейтрофилов (хроническая гранулематозная болезнь)	Бактерии	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.
		Грибы	<i>Aspergillus fumigatus</i>
	Спленэктомия	Бактерии	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> (сепсис)
	Сахарный диабет	Бактерии	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (наружный отит) <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> (мочевая инфекция)
Грибы		<i>Candida</i> spp. (мочевая инфекция) <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> (мукоормикоз)	
Дефицит компонентов комплемента	Дефицит С3-компонента комплемента	Бактерии	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> (сепсис)
	Дефицит компонентов комплемента С6, 7, 8, 9	Бактерии	<i>N. meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> (сепсис)

В настоящее время идентифицировано более 250 форм и 200 генов первичных иммунодефицитов. В 2017 г. была предложена универсальная классификация первичных иммунодефицитных состояний, в которой данные состояния сгруппированы в девять категорий по основному механизму каждого заболевания:

1) комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, Х-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность);

2) нарушение выработки антител с полным отсутствием, пониженным или нормальным числом В-лимфоцитов (Х-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона, селективный дефицит IgA, общая вариабельная иммунная недостаточность, Х-сцепленный синдром гипериммуноглобулинемии М, аутосомно-рецессивные формы агаммаглобулинемии, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, дефицит специфического антителообразования и др.);

3) первичные иммунодефициты с другими крупными дефектами (например, синдромы Ди Джорджи, Вискотта-Олдрича, гипериммуноглобулинемии Е – синдром Иова, хронический кожно-слизистый кандидоз), включая дефекты репарации ДНК (синдромы Луи Барр – атаксии-телеагиоэктазии, Ниймеген);

4) первичные иммунодефициты с нарушением иммунной регуляции – Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (IPEX-синдром), наследственные синдромы активации макрофагов (гемофагоцитарные синдромы), аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром), интерферопатии 1-го типа;

5) врожденные нейтропении и дефекты фагоцитоза (например, врожденные нейтропении, дефекты подвижности фагоцитов, дефекты респираторного взрыва – хроническая гранулематозная болезнь);

6) дефекты врожденного иммунитета и сигнальных путей – например, нарушение синтеза интерферонов;

7) аутовоспалительные синдромы (периодические лихорадки – семейная средиземноморская лихорадка, гипер-IgD-синдром, периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО α ; криопирин-ассоциированные синдромы –

Таблица 17

Примеры и манифестация основных групп иммунодефицитов

Группа	Примеры заболеваний	Возраст манифестации	Общие клинические проявления
Гуморальные иммунодефициты	Агаммаглобулинемия Брутона, селективный дефицит IgA, гипер-IgM-синдром, общая вариабельная иммунная недостаточность	Старше 6-12 месяцев (после исчезновения материнских антител)	Повторные тяжелые инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, сепсис, менингит
Комбинированные иммунодефициты	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, аутоиммунный лимфоэролиферативный синдром	С 1-3 месяцев жизни	Отставание в физическом развитии, поражение легких и других внутренних органов, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек, БЦЖит
Иммунодефициты с другими крупными дефектами	Синдром Вискотта-Олдрича, синдром Луи-Бар (атаксия-телеангио-эктазия), гипер-IgE-синдром (синдром Иова), синдром Нийметен, синдром Ди Джорджи	Первый год жизни (нередко – при рождении)	Иммунодефицит может быть вариабелен, нередко доминируют проявления со стороны других органов и систем
Дефекты фагоцитоза	Синдромы Костмана, Швахмана, Чедика-Хигаши («ленивых лейкоцитов»), хроническая гранулематозная болезнь	Любой (как правило, первый год жизни)	Гнойные инфекции кожи, остеомиелит, гнойный лимфаденит, периодонтит, язвенный стоматит, абсцессы, позднее отпадение пуговицы, длительное заживление ран
Дефекты компонента	Дефицит компонентов компонента С1-ингибитора	Любой	Нейсерриальные инфекции, повторные инфекции респираторного тракта, СКВ-подобный синдром, наследственный ангионевротический отек

синдром Макла-Уэллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром, младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром; синдром Маршалла и др., подробнее – см. раздел 4.3);

8) нарушения системы комплемента (наиболее частое – наследственный ангионевротический отек вследствие дефицита С1-ингибитора);

9) фенокопии первичных иммунодефицитов, связанные с соматическими мутациями или выработкой аутоантител.

Кроме инфекционных проявлений, иммунодефициты, относящиеся к разным группам, различаются по возрасту и клиническим проявлениям манифестации, наличию сопутствующих проявлений, часто «маскирующих» заболевания (табл. 17, 18). «Маски» иммунодефицита могут быть гематологические, аутоиммунные, неврологические, эндокринологические и другие. Врач любой специальности должен иметь диагностическую настороженность в отношении данных редких (орфанных) заболеваний, к которым в целом относится принцип: не бывает редких болезней – бывает редкое знание про них.

Для диагностики первичных иммунодефицитов предложеныстораживающие признаки (табл. 19), подозрение на первичный иммунодефицит и показания для дальнейшего иммунологического, генетического обследования возникают при наличии 2 признаков.

Существуют критерии исключения первичных иммунодефицитов – заболевания и состояния, которые могут симулировать иммунодефицит:

– нарушенные защитные барьеры (ожоги, экзема, буллезный эпидермолиз);

– хронические заболевания легких (бронхиальная астма, дефицит α 1-антитрипсина, синдром Зиверта-Картагенера, муковисцидоз);

– вторичные иммунодефициты (СПИД, злокачественные новообразования, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, голодание, аномальная потеря белка – нефротический синдром, амилоидоз, тяжелая мальабсорбция);

– врожденные пороки развития (например, стеноз уретры);

– инородные тела (катетеры, искусственные клапаны сердца, аспирация инородного тела).

При подозрении на первичный иммунодефицит предварительный диагноз подтверждается исследованием общего кли-

Таблица 18
Неинфекционные проявления первичных иммунодефицитов
[по И.В. Кондратенко, 2005, с дополнениями]

Проявления	Заболевания
Лимфатическая система	
Гипоплазия лимфоидной ткани	Агаммаглобулинемия, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Гиперплазия лимфоидной ткани	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гипер-IgM-синдром, общая переменная иммунная недостаточность
Тяжелый инфекционный мононуклеоз у мальчика	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром
Кожа	
Алопеция	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Атопический дерматит	Селективный дефицит IgA, синдром Вискотта-Олдрича
Дерматит	Гипер-IgE-синдром
Телеангиоэктазия	Атаксия-телеангиоэктазия
Реакция трансплантат против хозяина	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Наследственный ангионевротический отек	Наследственный ангионевротический отек (дефицит C1-ингибитора)
Рецидивирующие абсцессы	Гипер-IgE-синдром, хроническая гранулематозная болезнь, дефекты фагоцитоза
Склередема	Агаммаглобулинемия, гипер-IgM-синдром, общая переменная иммунная недостаточность, синдром Ниймеген,
Костно-мышечная система	
Микроцефалия	Синдром Ниймеген
Диспластические черты лица	Синдром Ниймеген, гипер-IgE-синдром, синдром Ди Джорджи
Артрит	Агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, синдром Вискотта-Олдрича
Повторные патологические переломы	Гипер-IgE-синдром
Кровь	
Лейкопения, лимфопения	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Нейтропения	Агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

Проявления	Заболевания
Тромбоцитопения	Синдром Вискотта-Олдрича, общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфолиферативный синдром
Гемолитическая анемия	Общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфолиферативный синдром
Неврологические проявления	
Задержка психомоторного развития	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность и другие
Атаксия	Атаксия-телеангиэктазия
Эндокринологические проявления	
Гипопаратиреоз	Синдром Ди Джорджи
Аутоиммунные эндокринные заболевания	Синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (PPEX-синдром)
Аутоиммунные заболевания	
Гломерулонефрит, миозит, аутоиммунный гепатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, СКВ-подобный синдром и др.	Агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфолиферативный синдром, синдром Вискотта-Олдрича, дефицит комплемента

Таблица 19
Настораживающие признаки первичного иммунодефицита по версии ВОЗ и фонда Джеффри Моделла [Modell V. и др., 2017]

<ol style="list-style-type: none"> 1. Четыре гнойных отита и более в течение года 2. Два тяжелых синусита и более в течение года 3. Антибактериальное лечение, не дающее эффекта в течение 2 месяцев и более 4. Два пневмонии и более в течение года 5. Отставание ребенка в росте и физическом развитии 6. Рецидивирующие глубокие абсцессы мягких тканей 7. Персистирующее грибковое поражение кожи и слизистых оболочек у детей старше 1 года 8. Две генерализованные инфекции и более в анамнезе (остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры и др.) 9. Потребность во внутривенном введении антибиотика 10. Отягощенный семейный анамнез по первичным иммунодефицитам
Дополнительные признаки у детей раннего возраста
<ol style="list-style-type: none"> 1. Нарушения пищеварения, мальабсорбция 2. Развитие инфекционных осложнений после введения живых ослабленных вакцин (БЦЖ, против полиомиелита и др.) 3. Эритемы, папулезная сыпь либо гиперпигментация неясной этиологии

Таблица 20
Иммунологическое обследование
при подозрении на первичный иммунодефицит

Звено иммунной системы	Тесты
Гуморальный иммунитет	Определение концентраций сывороточных IgM, IgG, IgA Определение содержания субпопуляций лимфоцитов (иммунофенотипирование): В-лимфоциты (CD45+ CD19+) Определение секреторного IgA Определение подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) Определение антительного ответа на антигены вакцин, вновь введенные антигены
Клеточный иммунитет	Определение содержания основных субпопуляций лимфоцитов (стандартное иммунофенотипирование): – Т-лимфоциты (CD3+), – Т-хелперы (CD3+CD4+), – Т-цитотоксические (CD3+CD8+), – соотношение CD4+/CD8+, – NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), – активированные Т-клетки (CD3+ HLA-DR+), – HLA-DR позитивные лимфоциты (HLA-DR+) Скрининговое определение наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов Расширенный анализ субпопуляций лимфоцитов Исследование функциональной активности лимфоцитов, митогенного ответа Т-лимфоцитов Анализ продукции цитокинов Определение цитотоксичности NK-клеток
Фагоцитоз	Определение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа Определение бурст-теста и/или хемилюминисценции нейтрофилов (при подозрении на хроническую гранулематозную болезнь) Определение экспрессии CD11b, CD18, хемотаксиса
Система комплемента	Исследование гемолитической активности комплемента (CH50) Определение активности комплемента и его компонентов

нического анализа крови (выявляет цитопению), иммунологическим обследованием (табл. 20), окончательный диагноз устанавливается с помощью молекулярно-генетического исследования, определяющего мутацию в гене, ответственном за развитие конкретного заболевания.

Основные принципы терапии первичных иммунодефицитов включают в себя:

- трансплантацию костного мозга (например, при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности);

- заместительную терапию (например, трансфузия иммуноглобулинов при гипо-, агаммаглобулинемии, противопоказана при селективном дефиците IgA; заместительная терапия при дефиците С1-ингибитора);
- вакцинопрофилактика убитыми вакцинами, анатоксинами (живые вакцины противопоказаны);
- длительную антибиотикопрофилактику (например, амоксициллином/клавуланатом, ципрофлоксацином, бисептолом).

4.3. Аутовоспалительные заболевания (периодические лихорадки)

Аутовоспалительные заболевания/синдромы – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных патологических состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующихся лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. В настоящее время число данных заболеваний насчитывает более 20.

Общие признаки аутовоспалительных заболеваний:

- наличие одного мутантного гена;
- часто – этническая предрасположенность;
- основное звено патогенеза – гиперактивация врожденного (антигеннеспецифического) иммунитета;
- основные медиаторы воспаления – ИЛ-1 β , ФНО α ;
- гиперпродукция острофазовых белков – С-реактивного белка, амилоида А и др.;
- рецидивирующие приступы «немотивированной» лихорадки в сочетании с другими клиническими (воспаление серозных оболочек, мышечно-суставная симптоматика, разнообразные сыпи) и лабораторными (лейкоцитоз, нейтрофилез) проявлениями воспаления;
- в интервалах между атаками болезни пациенты ощущают себя здоровыми;
- при обследовании у этих пациентов отсутствуют аутоантитела и аутореактивные Т-лимфоциты;
- возможное развитие амилоидоза;
- использование для лечения препаратов моноклональных антител против ФНО α (Этанерцепт, Инфликсимаб), рецепторов ИЛ-1 (Анакинра) и других антицитокиновых препаратов.

В табл. 21 представлены краткие сведения об основных аутовоспалительных заболеваниях.

Таблица 21

Характеристика основных аутовоспалительных заболеваний

[Салугина С.О. и др., 2012; Иммунология детского возраста, 2006]

Заболевание	Этиология и эпидемиология	Признаки	Терапия
Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка, Familial Mediterranean Fever)	<p><i>Ген:</i> MEFV, locus 16p13 <i>Продукт:</i> пирин/маренострин <i>Наследование:</i> АР <i>Этническое преобладание:</i> армяне, турки, арабы, евреи</p>	<p>Эпизоды лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью 6–96 ч Интервал между атаками – 3–4 недели Асептический перитонит – острая абдоминальная боль (82–98%) Плеврит – острая боль в грудной клетке (30%) Перикардит (<1%) Артрит, как правило – моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%) Рожееподобная (эризипилоид-подобная) сыпь на голених и стопах Отек и болезненность мошонки у молодых мужчин</p>	Колхицин, НПВС
Гипер-IgD-синдром	<p><i>Ген:</i> MVK, locus 12q24 <i>Продукт:</i> меволанкиназа, фермент метаболизма холестерина <i>Наследование:</i> АР <i>Эпидемиология:</i> Западная Европа (Дания, Франция, Голландия)</p>	<p>Начало, как правило, с первых лет жизни Высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом Продолжительность лихорадочных эпизодов от 2 до 7 (чаще 3–5) дней Сыпь пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально-пурупурная Шейная лимфоаденопатия с болезненными лимфоузлами Боль в животе, рвота, диарея Гепатостеномегалия</p>	Этанерцепт, анакинра

Продолжение табл. 21

Заболевание	Этиология и эпидемиология	Признаки	Терапия
Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора ФНО (TNF-receptor associated periodic syndrome, TRAPS-синдром)	<p><i>Ген:</i> TNFRSF1A, locus 12p13.2 <i>Продукт:</i> рецептор ФНО 1-го типа <i>Эпидемиология:</i> различные этнические группы (Европейская, Австралия, Пуэрто-Рико) <i>Наследование:</i> АД с неполной пенетрантностью</p>	<p>Головная боль Артралгии, артрит крупных суставов (не деструктивный) Оральные и генитальные язвы Офтальмологическая симптоматика Повышение в сыворотке крови IgD > 100 МЕ/мл, у 80% больных – IgA</p>	Этанерцепт
		<p>Лихорадка Миалгии высокой интенсивности, болезненность мышц при пальпации (почти 100% пациентов) Болезненные высыпания на туловище и конечностях с тенденцией к миграции в дистальном направлении (>60%); сыпь представлена эритемой и огечными бляшками Интенсивная абдоминальная боль, напоминающая «острый живот», в ряде случаев служащая основанием для лапаротомии; боль может сопровождаться запором или диареей, тошнотой, рвотой Конъюнктивит, сопровождающийся сильной болью, периорбитальный отек; редко – увеит, ирит Боль в груди (50%), асептический плеврит Артралгии в крупных суставах, редко – артриты (асимметричные моноолигоартриты крупных суставов), тендиниты (единичные случаи) Боль в области мошонки Головная боль</p>	

Заболевание	Этиология и эпидемиология	Признаки	Терапия
Синдром РРАРА (Periodic episodes of high Fever, Arthralgias, Pharyngitis, and cervical Adenitis – периодическая лихорадка, артральный стоматит, фарингит, аденит), или синдром Маршалла	<p><i>Наследование:</i> спонтанное</p> <p><i>Эпидемиология:</i> Европа, США</p>	<p>Фебрильные атаки длительностью 3–5 дней (резкое начало с ознобом, от 38 до 40,5 °С)</p> <p>Интервал 4–6 недель (варьирует)</p> <p>Начало в раннем детском возрасте (обычно до 5 лет)</p> <p>Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков ОРВИ в сочетании с одним из нижеуказанных признаков: афтозный стоматит, шейный лимфоаденит, тонзиллофарингит (часто расценивают как обострения хронического тонзиллита, не реагирующего на антибиотики)</p> <p>Спленомегалия</p> <p>Боль в животе, рвота, диарея</p> <p>Артралгии</p> <p>Наличие лабораторных маркеров острого воспалительного процесса: лейкоцитоз, ускорение СОЭ</p> <p>Полное отсутствие симптомов заболевания между фебрильными приступами</p> <p>Нормальный рост и развитие ребенка</p>	ГКС, тонзиллэктомия
Болезнь Бехчета	<p>Системный васкулит</p> <p><i>Эпидемиология:</i> Средний Восток</p>	<p>Рецидивирующий афтозный стоматит (мелкие или большие афты, а также герпетиформные высыпания, обнаруженные врачом при обследовании пациента, рецидивирующие более 3 раз в течение 1 года) плюс 2 из нижеприведенных:</p> <ul style="list-style-type: none"> – рецидивирующие язвы гениталий при осмотре пациента; – поражение глаз (передний или задний увеит, ретиновый васкулит, вялеленный офтальмологом); – кожные проявления (узловатая эритема, папулопустулез, акнеформные высыпания у лиц внеувеитного периода и не получающих ГКС-терапии); – положительный тест патерджи (образование маленьких пустул или узелков через 24–48 ч после любой инъекции в месте введения иглы) 	НПВС, ГКС, колхицин, метотрексат, циклоспорин А, инфликсимаб, этанерцепт

Примечания: АД – аутоосомно-доминантное; АР – аутоосомно-рецессивное; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ГКС – глюкокортикостероиды.

4.4. Вторичные иммунодефициты

Причины вторичных иммунодефицитов включают в себя ВИЧ-инфекцию, тяжелую белково-энергетическую недостаточность и голодание, потерю и дефицит белка вследствие ожогов, нефротического синдрома или цирроза печени, нейтропении и другие. Вторичные иммунодефициты чаще клеточные. В табл. 22 приведена краткая информация о вторичных иммунодефицитах.

Таблица 22
Приобретенные (вторичные) иммунодефициты
[по Bradley J., McCluskey J., 1997]

Этиологический фактор	Условия возникновения	Основной иммунный дефект
Заболевания обмена веществ	Сахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, синдром Иценко-Кушинга	Снижение активности показателей теста трансформации лимфоцитов Нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий
Нарушения питания	Квашиоркор	Лимфопения, снижение количества Т-клеток, гиперчувствительности замедленного типа, положительной реакции Т-клеток на митоген, нарушение способности нейтрализации бактерий, снижение количества С3 компонента комплемента и уровня секреторного IgA
Инфекционные заболевания	<i>Вирусные:</i> ВИЧ-инфекция, корь, вирусный гепатит В, цитомегаловирусная инфекция, краснуха <i>Бактериальные:</i> туберкулез, лепра <i>Грибковые:</i> аспергиллез	Снижение функциональной активности Т-клеток
Поднаркозные хирургические вмешательства	Обширные хирургические вмешательства, спленэктомия	Снижение функциональной активности Т-клеток и выработки антител
Недоношенность	Недоношенные новорожденные	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий, снижение уровня IgM и IgA, нарушения в системе комплемента

Окончание табл. 22

Этиологический фактор	Условия возникновения	Основной иммунный дефект
Онкологические заболевания	Лимфома, лейкоз	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий Вариабельные показатели уровня иммуноглобулинов и системы комплемента Снижение выработки поствакцинального иммунитета
Генетические дефекты	Синдром Дауна	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия
	Серповидно-клеточная анемия	Снижение выработки антител при первичном и вторичном иммунном ответе
Аутоиммунные заболевания	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка	Лимфопения, снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов Повышение уровня иммуноглобулинов и показателей системы комплемента
Иммуносупрессивная терапия	Иммуносупрессивная терапия кортикостероидами	Лимфопения, транзиторное снижение количества Т-клеток и активности показателей теста трансформации лимфоцитов, нарушение хемотаксиса и способности нейтрализации бактерий, снижение уровня иммуноглобулинов
	Цитотоксическая терапия	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток, нейтропения
	Циклоспорин	Снижение функциональной активности Т- и В-клеток
	Лучевая терапия	Снижение количества и функциональной активности Т- и В-клеток
	Фенитоин	Снижение количества IgA и активности клеточного звена иммунитета

Контрольные вопросы к главе 4

Выберите один правильный ответ.

1. Для больных с синдромом Ди Джорджи характерна:

- а) гипокальциемия;
- б) гиперкальциемия;
- в) гипофосфатемия;
- г) гипергаммаглобулинемия.

2. Синдром Ди Джорджи манифестирует:

- а) с первых месяцев жизни;
- б) после 3–4-х месяцев жизни;
- в) после 1-го года жизни;
- г) в 5–6 лет.

3. Тяжелый комбинированный иммунодефицит манифестирует:

- а) с первых месяцев жизни;
- б) после 3–4-х месяцев жизни;
- в) после 1-го года жизни;
- г) в 5–6 лет.

4. Врожденное отсутствие тимуса характерно для синдрома:

- а) Луи Бар;
- б) Вискотта-Олдрича;
- в) Ди Джорджи;
- г) Иова.

5. Для ВИЧ-инфекции характерно:

- а) увеличение одного лимфоузла;
- б) полилимфаденопатия;
- в) симметричное увеличение отдельных групп лимфоузлов;
- г) отсутствие реакции со стороны лимфоузлов.

6. Какая из указанных оппортунистических инфекций при СПИДе встречается чаще всего?

- а) пневмоцистная пневмония;
- б) сальмонеллез;
- в) генерализованный хламидиоз;
- г) инфекционный мононуклеоз.

7. Иммунодефицит как физиологическое состояние наблюдается:

- а) у новорожденного;
- б) у грудного ребенка;
- в) в преддошкольном возрасте;

г) в пубертатном возрасте.

8. Лечение селективного дефицита IgA из-за возможного развития анафилаксии не рекомендуется проводить:

- а) антибиотиками пенициллинового ряда;
- б) иммуноглобулинами;
- в) иммуномодуляторами;
- г) противовирусными препаратами.

9. Гуморальный первичный иммунодефицит характеризуется:

- а) манифестацией с рождения;
- б) манифестация в возрасте старше 6 месяцев жизни;
- в) изолированным дефицитом IgA;
- г) все перечисленное верно.

10. Соотношение CD4/CD8 при ВИЧ-инфекции:

- а) повышено;
- б) снижено;
- в) не изменено;
- г) зависит от пола и возраста больного.

11. Какое заболевание приводит к нарушению способности нейтрофилов убивать микроорганизмы?

- а) тяжелая комбинированная иммунная недостаточность;
- б) X-сцепленная агаммаглобулинемия;
- в) аплазия вилочковой железы;
- г) хроническая гранулематозная болезнь.

12. Какое заболевание приводит к снижению числа T-клеток?

- а) наследственный ангионевротический отек;
- б) X-сцепленная агаммаглобулинемия;
- в) аплазия вилочковой железы;
- г) хроническая гранулематозная болезнь.

13. Какое заболевание вызвано дефицитом ингибитора C1-компонента комплемента?

- а) наследственный ангионевротический отек;
- б) X-сцепленная агаммаглобулинемия;
- в) аплазия вилочковой железы;
- г) хроническая гранулематозная болезнь.

14. Какое заболевание вызвано дефицитом B-лимфоцитов?

- а) наследственный ангионевротический отек;

- б) X-сцепленная агаммаглобулинемия;
- в) аплазия вилочковой железы;
- г) хроническая гранулематозная болезнь.

15. Какое заболевание вызвано практически полным отсутствием как В-, так и Т-лимфоцитов?

- а) тяжелая комбинированная иммунная недостаточность;
- б) X-сцепленная агаммаглобулинемия;
- в) аплазия вилочковой железы;
- г) хроническая гранулематозная болезнь.

16. Какое одно из следующих утверждений относительно агаммаглобулинемии Брутона наиболее точно?

- а) при этом заболевании не происходит переключения гена VDJ;
- б) при этом заболевании очень мало IgG, но уровни IgM и IgA нормальны;
- в) количество В-лимфоцитов в норме, но они не могут дифференцироваться в плазматические клетки;
- г) имеется дефект в тирозинкиназе.

17. Какое количество гнойных отитов за год у ребенка позволит заподозрить первичный иммунодефицит?

- а) более 1;
- б) 2 и более;
- в) 4 и более;
- г) 8 и более.

18. К клиническим проявлениям синдрома Вискотта-Олдрича относится:

- а) атопический дерматит;
- б) телеангиоэктазия;
- в) наследственный ангионевротический отек;
- г) склередема.

19. К клиническим проявлениям гипер-IgE-синдрома (синдром Иова) относится:

- а) пневматоцеле;
- б) склередема;
- в) гемолитическая анемия;
- г) гломерулонефрит.

20. Клиническим проявлением синдрома Ниймеген является:

- а) атопический дерматит;
- б) микроцефалия;

- в) атаксия;
- г) телеангиоэктазия.

21. К аутовоспалительным синдромам относятся все перечисленные ниже, кроме:

- а) гипер-IgD-синдром;
- б) периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО α ;
- в) синдром Маршалла;
- г) гипер-IgE-синдром.

22. Что из перечисленного ниже не относится к клиническим проявлениям синдрома Маршалла?

- а) лихорадка;
- б) фарингит;
- в) атопический дерматит;
- г) афтозный стоматит.

23. У пациентов со значительным снижением уровня Сз наблюдается тенденция к:

- а) росту числа заболеваний, вызванных вирусами;
- б) росту числа заболеваний, вызванных бактериями;
- в) гипогаммаглобулинемии;
- г) возникновению частых эпизодов гемолитической анемии.

24. Лица с генетически обусловленным дефицитом Сб имеют:

- а) сниженную резистентность к вирусным инфекциям;
- б) усиленные реакции гиперчувствительности;
- в) повышенную частоту случаев возникновения онкологических заболеваний;
- г) сниженную резистентность к инфекциям, вызванным бактериями рода *Neisseria*.

Эталоны ответов

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
1	а	9	б	17	в
2	а	10	б	18	а
3	а	11	г	19	а
4	в	12	в	20	б
5	б	13	а	21	г
6	а	14	б	22	в
7	а	15	а	23	б
8	б	16	г	24	г

ГЛАВА 5 АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5.1. Определения

Гиперчувствительность – нарушенная реактивность на обычные антигены окружающей среды.

Аллергия – иммунная гиперчувствительность с повреждением тканей, собирательное название группы типовых иммунопатологических процессов, развивающихся в сенсibilизированном организме генетически предрасположенных лиц, в рамках вторичного иммунного ответа, при контакте с антигеном, вызвавшим сенсibilизацию. Каждый из таких процессов, чаще всего, имеет своим итогом гиперэргическое воспаление, то есть воспаление, сопровождающееся повреждением органов и тканей. Реакции гиперчувствительности подразделяются на реакции немедленного типа (ГНТ – опосредованы антителами, до 30 мин.) и замедленного типа (ГЗТ – опосредованы клетками, 48-72 часа).

Антигены, провоцирующие аллергию, получили название аллергенов.

Таблица 23
Реакции гиперчувствительности по классификации
R. Gell и P. Coombs (1964) [по Ярилину А.А., 2010]

Показатели	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Название реакции	Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного типа)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Гиперчувствительность замедленного типа
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентуется АПК
Антиген-распознающая структура	IgE-антитела	Антитела подклассов IgG1, IgG3	Обычно IgG-антитела	T-клеточный рецептор
Эффекторный механизм	Выброс активных субстанций тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз или активация комплемента	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточно-опосредованная реакция (эффекторы – макрофаги, Th1)
Срок реакции на введение антигена	Ранняя фаза 10 – 30 мин, поздняя фаза 2 ч – 2 сут	-	3 – 8 ч	24 – 48 ч

Таблица 24**Аллергические заболевания и лежащие в основе их патогенеза типы реакций гиперчувствительности по классификации****R. Gell и P. Coombs (1964)**

Реакция	Заболевания
I типа	Пищевая аллергия Атопический дерматит Аллергический ринит Атопическая бронхиальная астма Крапивница Анафилаксия Аллергический бронхолегочный аспергиллез Оральный аллергический синдром (на аллергены фруктов) Лекарственная аллергия Латексная аллергия
II типа	Хроническая аутоиммунная крапивница Лекарственная аллергия
III типа	Сывороточная болезнь Реакция Артюса Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) Аллергический бронхолегочный аспергиллез Лекарственная аллергия
IV типа	Контактный аллергический дерматит Контактный аллергический стоматит Атопический дерматит Мультиформная эритема Синдромы Стивенса-Джонсона и Лайела (токсический эпидермальный некролиз) Лекарственная аллергия

В соответствии с классической классификацией R. Gell и P. Coombs (1964) выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности (табл. 23), лежащие в основе патогенеза различных аллергических заболеваний (табл. 24).

I тип реакций гиперчувствительности (атопия) характеризуется связыванием IgE с Fc-рецепторами тучных клеток. При контакте с аллергеном происходит перекрестное связывание IgE; оно вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение ими медиаторов аллергических реакций. Помимо медиаторов аллергии, дегрануляция тучных клеток приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Это особенно важно в ЖКТ, поскольку провоспалительные цитокины способны разрушать белки тесных соединений между эпителиоцитами ЖКТ, что приводит к повышению проницаемости эпителиального барьера, повышая риск

проникновения крупных белковых молекул в подслизистый слой, иницируя или поддерживая аллергическую реакцию на эти белки. Три основных аллергических (атопических) заболевания, часто развивающихся у одного пациента последовательно («атопический марш»), включают в себя атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР) и бронхиальную астму (БА).

5.2. Этиология

Развитие указанных атопических заболеваний связано с комплексным воздействием эндогенных и экзогенных факторов, которые условно подразделяются на факторы риска возникновения заболевания (предрасполагающие к развитию болезни и причинные, вызывающие заболевание у предрасположенных лиц) и факторы, вызывающие обострение заболевания и/или способствующие сохранению симптомов – так называемые триггеры (табл. 25).

Таблица 25
Этиологические факторы атопических заболеваний у детей

Предрасполагающие (внутренние) факторы
<p>Предрасполагающие факторы для АД, АР, БА</p> <p>Генетическая предрасположенность:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гены врожденного иммунитета и иммунорегуляции; - гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов II типа; - гены иммунитета кожи и слизистых оболочек <p>Роды кесаревым сечением, транзиторное тахипноэ новорожденного</p> <p>Дефицит витамина D и E</p> <p>Отсутствие или малая продолжительность грудного вскармливания</p>
<p>Предрасполагающие факторы только для БА</p> <p>Гены, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью</p> <p>Ожирение</p> <p>Мужской пол ребенка</p> <p>Недоношенность и малая масса (менее 2500 грамм) тела при рождении</p> <p>Новорожденный, маленький или большой для гестационного возраста</p> <p>Бронхолегочная дисплазия</p> <p>Большая прибавка массы тела в младенчестве</p> <p>Селективный дефицит IgA</p> <p>Гастроэзофагеальный рефлюкс, эозинофильный эзофагит</p> <p>Целиакия</p> <p>Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев</p>

Причинные (внешние) факторы

Аллергены вне жилища:

- пыльца деревьев (береза, ольха, лещина, дуб, вяз, клен) – апрель-июнь; злаковых (луговых) трав (тимофеевка, овсяница, костер, ежа, райграс, лихохвост, рожь) – июнь-июль; сорняков (лебеда, полынь, амброзия) – август-сентябрь*;
- плесневые грибы (*Aspergillus*, *Cladosporium*) – сентябрь-октябрь*

Аллергены внутри жилища (бытовые):

- клещи домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*, *pteronyssinus*);
- теплокровные домашние животные (кошки, собаки и др.);
- синантропные виды (мыши, крысы, тараканы);
- плесневые грибы (*Aspergillus* spp., *Penicillium* spp.);
- сухой корм для аквариумных рыбок (рачки, циклопы, дафнии);
- перо/пух

Пищевые аллергены, раннее (до 3 месяцев) искусственное или смешанное вскармливание смесями на основе цельных белков коровьего молока

Респираторные инфекции (преимущественно вирусные)

Курение (активное, пассивное)

Загрязнение воздуха

Лекарства, в частности использование ацетаминофена (парацетамола) и

антибиотиков в первые годы жизни повышает риск развития БА

Вакцины

Триггеры

Аллергены

Воздушные поллютанты (внутренние и внешние)**

Ирританты (аэрозоли, краски)***

Респираторные инфекции

Физическая нагрузка

Изменение погоды

Пищевые аллергены и добавки

Лекарства:

- аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства;

- антибиотики и др.

Стресс и чрезмерные эмоциональные нагрузки

Курение (активное, пассивное)

Менструация

Примечания:

*причина сезонных обострений БА, АР, АД, указана сезонность в средней полосе России;

**поллютанты – антропогенные агенты, попадающие в окружающую природную среду в количествах, превышающих фоновые значения и вызывающие ее загрязнение;

***ирританты – вещества, вызывающие раздражающее действие при попадании на слизистые оболочки или кожу.

5.3. Патогенез и клиническая патофизиология

Аллергический процесс последовательно проходит иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии. Данная периодизация была предложена основоположником отечественной аллергологии акад. А.Д. Адо. Результаты современных исследований позволили детализировать события аллергического ответа, происходящие на данных стадиях реакции гиперчувствительности I типа, и их участников.

Иммунологическая стадия охватывает все изменения в иммунной системе с момента первого поступления аллергена в организм до соединения эффекторов иммунного ответа (антител класса IgE) с повторно поступившим в организм аллергеном. Аэроаллергены, будучи очень мелкими частицами, преодолевают защитные барьеры дыхательных путей и взаимодействуют с клетками, пищевые аллергены поступают с пищей. Развитие различных аллергических респираторных заболеваний определяется размером аллергена (табл. 26).

Таблица 26

Зависимость развития аллергических респираторных заболеваний от размеров аллергенов

Размер аллергена	Локализация воспаления	Заболевание
> 15 мкм	Слизистая оболочка носа	Аллергический ринит
5-15 мкм	Слизистая оболочка бронхов	Бронхиальная астма
< 5 мкм	Альвеолы	Экзогенный аллергический альвеолит

Антиген-презентирующие клетки (преимущественно дендритные клетки, мигрирующие из крови в кожу и слизистые оболочки после предшествующей экспозиции аллергена) поглощают аллерген, «процессируют» его и презентуют фрагменты (эпитопы) Т-хелперам (Th) и Т-клеткам памяти. Для иммунологической регуляции течения аллергического заболевания определяющим представляется, какой тип иммунного ответа с преобладанием CD3+CD4+-лимфоцитов Th I или II типа доминирует у данного пациента (подробнее см. параграф 3.3). Th2-девиация иммунного ответа – основная причина атопии. Цитокины Th2 вызывают следующие основные клеточные эффекты: пролиферацию и активацию тучных клеток (ИЛ -3, ИЛ-4, ИЛ-13); синтез IgE В-лимфоцитами (ИЛ-4, ИЛ-5,

ИЛ-13), активацию базофилов и эозинофилов (ИЛ-5). Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют экспрессии молекулы клеточной адгезии сосудистого эндотелия 1-го класса VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) на эндотелиоцитах и приводят таким образом к миграции эозинофилов из кровеносного русла в ткани.

Кроме ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые продуцируются Th2 и регулируют эозинофильное воспаление, важным провоспалительным цитокином при atopических заболеваниях является также ИЛ-17 – продукт отдельной субпопуляции CD4+ Т-клеток Th17 (табл. 10). Возможная патогенетическая роль ИЛ-17 в развитии БА включает участие в развитии бронхиальной гиперреактивности и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей. При хроническом АД участвующие в воспалении Th1 и Th17 ведут к утолщению кожи и патологической пролиферации кератиноцитов (лихенификация).

При atopических заболеваниях снижена функция регуляторных Т-клеток (Treg), разновидностью которых являются Th3-лимфоциты, продуцирующие трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и ИЛ-10, обладающие супрессорным воздействием как на Th1, так и на Th2 (рис. 5, стр.51). Дефицит витамина D приводит к нарушению иммунного ответа, в частности, оказывает ингибирующее действие на Treg-лимфоциты, одним из стимулов развития которых как раз и является холекальциферол.

Доминирование в конце внутриутробной жизни выработки Th2 направлено на защиту плода от потенциальной токсичности Th1, поскольку ребенок несет в себе также гены отца, который иммунологически чужероден для организма женщины. Было установлено, что у женщин, страдающих AP, легче и быстрее наступает беременность, по сравнению с женщинами, не имеющими данного заболевания. Соответственно у этих женщин чаще будут рождаться дети с AP. Высказывается предположение, что многие гены, принимающие участие в синтезе IgE и ремоделировании дыхательных путей, могут быть «законсервированными» фетальными генами, которые не были подавлены в раннем младенческом периоде. Согласно гигиенической теории, могут предупреждать развитие БА и других atopических заболеваний проживание в сельской местности, вагинальные роды, большие семьи, перенесенные ребенком детские инфекционные болезни, включая паразитарные, грудное вскармливание и доминирование лактобактерий

в микробиоте кишечника. Подавление роста эндогенной микробиоты антибиотиками, нередко назначаемых детям без показаний, может способствовать замедлению созревания Th1-ответа, повышая риск развития БА, – каждый курс антибиотиков повышает относительный риск астмы на 15%.

В настоящее время термин «гигиеническая гипотеза» все чаще заменяют термином «теория микробной депривации», что подчеркивает роль не только контакта ребенка с антигенами внешней среды, но и микробной колонизации ЖКТ. Этот взгляд можно считать вполне оправданным, поскольку ЖКТ – самый крупный иммунный орган, и от состава кишечной микробиоты в первые дни, месяцы и даже годы жизни ребенка во многом будет зависеть направленность иммунного ответа в целом. Грудное вскармливание обеспечивает адекватную колонизацию ЖКТ у младенцев благодаря наличию в составе грудного молока большого количества микробов (в том числе и тех, которые обладают способностью стимулировать пролиферацию Th1). Другим компонентом грудного молока, играющим важнейшую роль как в процессе колонизации ЖКТ, так и в модуляции иммунного ответа, являются олигосахариды грудного молока (не путать с отсутствующими в норме в грудном молоке галактоолигосахаридами, фруктоолигосахаридами). Помимо селективной стимуляции роста бифидобактерий, олигосахариды грудного молока способны напрямую контактировать с рецепторами на поверхности иммунокомпетентных клеток, модулируя направленность их иммунологической активности. Так, в исследованиях показана отрицательная корреляция между содержанием в грудном молоке 2-фукозиллактозы и частотой развития аллергической патологии у детей. В последние годы появилась возможность введения в молочные смеси для искусственного вскармливания детей первого года жизни олигосахаридов, идентичных по структуре олигосахаридам грудного молока (смесь NAN® SUPREME, Nestle – содержит 2-фукозиллактозу и лакто-N-неотетраозу). Это позволило достичь новых преимуществ для детей на искусственном вскармливании – в частности, применение смеси NAN® SUPREME сопровождалось улучшением состава кишечной микробиоты, а также значимым снижением частоты эпизодов инфекционных поражений нижних дыхательных путей и назначения антибиотиков на первом году жизни.

Суть патохимической стадии заключается в образовании и выделении биологически активных медиаторов воспаления после связывания IgE с высоко аффинными рецепторами тучных клеток и базофилов. Медиаторы аллергии I типа включают в себя продукты тучных клеток, базофилов, эозинофилов (гистамин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, основной катионный протеин эозинофилов, арилсульфатаза, цитокины и другие, табл. 27).

Таблица 27
Основные медиаторы анафилаксии и их функции

Медиатор	Функция
Внутригранулярные (преформированные)	
Гистамин	H1 рецепторы – вазоконстрикция коронарных сосудов и кардиодепрессия; H2 рецепторы – системная вазодилатация и тахикардия; H3 рецепторы – подавление высвобождения норадреналина; H4 рецепторы – хемотаксис и высвобождение медиаторов клеток воспаления
Факторы хемотаксиса для эозинофилов и нейтрофилов	Привлечение эозинофилов и нейтрофилов
Гепарин	Активирует прекалликреин и контактную систему с последующим высвобождением брадикинина и активацией системы комплемента, образование комплекса с протеазами, предупреждение свертывания крови
Химаза	Повышение сосудистой проницаемости, усиление продукции ренина
Триптаза	Активирует систему комплемента напрямую и опосредованно через прекалликреин
Вновь образующиеся из клеточных мембран	
Лейкотриены (C4, D4, E4)	Увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм
Простагландины	Увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм
Тромбоксан A2	Сокращение гладких мышц, стимуляция агрегации тромбоцитов
Факторы активации тромбоцитов и ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов	Играет основную роль при анафилаксии, повышает фракцию выброса, привлекает клетки воспаления (нейтрофилы, эозинофилы), запускает локальную и системную агрегацию тромбоцитов наряду с периферической вазодилатацией и тяжелой гипотензией
Кинины	Расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров, повышает продукцию ренина.

Медиаторы, участвующие в патогенезе atopических заболеваний, являются «мишенями» для терапии препаратами ингибиторами или антагонистами. Такими медиаторами являются гистамин; лейкотриены C₄, D₄, V₄; ацетилхолин; ИЛ-4; ИЛ-5; ИЛ-13; ИЛ-17. Лекарственные препараты, активные в отношении перечисленных медиаторов, включают в себя соответственно антигистаминные препараты; антагонисты лейкотриеновых рецепторов, М-холинолитики и препараты моноклональных антител. Препараты моноклональных антител для терапии atopических заболеваний включают в себя следующие препараты:

- антагонисты ИЛ-5 – меполизумаб и реслизумаб;
- антагонист рецептора ИЛ-5 – бенрализумаб;
- антагонисты ИЛ-13 – лебрикизумаб, тралокинумаб;
- антагонист α-субъединицы рецептора ИЛ-4 – дупилумаб (способен блокировать также активность ИЛ-13);
- антагонист ИЛ-17А – секукинумаб;
- антагонист рецептора ИЛ-17А – бродалумаб.

Патофизиологическая стадия, или стадия клинических проявлений, характеризуется патогенным действием медиаторов на клетки, ткани и органы организма. При АД это кожа, при БА это бронхи, при АР это слизистая оболочка носа. В развитии аллергического ответа выделяют раннюю и позднюю фазы, различия клинических проявлений которых связывают с действием различных медиаторов (табл. 28).

5.4. Диагностика

5.4.1. Анамнез и оценка симптомов

Вероятность atopических заболеваний возрастает, если в анамнезе есть указания на отягощенный семейный алергоанамнез. Об АР могут свидетельствовать темные круги под глазами («аллергические синяки»), персистирующий отек слизистой оболочки носа, насморк. Для диагностики АР важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, ринорею, степень заложенности носа. Чрезвычайно характерны и специфичны для АР у детей симптомы-эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание носа движением руки вверх и снаружи), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа. Атопия выявляется в высоком проценте (36%) случаев у детей, страдающим

Таблица 28**Характеристика ранней и поздней фазы аллергического ответа
[по Carroll M.P. и др., 1993]**

Показатели	Ранняя фаза	Поздняя фаза
Начало реакции после контакта с аллергеном	Через 1-2 минуты	Через 4-6 часов
Максимум реакции	Через 15-20 минут	Через 6-8 часов
Длительность реакции	1-2 часа	8-12 часов
Участвующие в реакции клетки	Тучные клетки, базофилы	Тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, тромбоциты
Важнейшие медиаторы	Гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов	Хемотаксические медиаторы, эозинофильный катионный протеин, цитокины, адгезивные молекулы
Ведущий механизм и симптомы	Зуд при АД, бронхоспазм при БА, зуд, чихание, ринорея при АР	Отек кожи, слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, при АР - заложенность носа, потеря обоняния
Форма заболевания (АР, БА)	Интермиттирующая	Персистирующая

храпом во время сна. При аспириновой астме обнаруживают полипозный риносинусит. Кроме АД, АР, развитию БА может предшествовать коклюш, ветряная оспа, пневмония, вакцинация, рецидивирующий синдром крупа.

Дополнительным фактором риска атопических заболеваний, особенно при неотягощенном семейном аллергоанамнезе, актуальность которого возрастает в настоящее время, является кесарево сечение вследствие аномальной бактериальной колонизации новорожденного. При родах кесаревым сечением также не происходит нормальных изменений гормонального статуса, что способствует задержке резорбции фетальной легочной жидкости, лежащей в основе транзиторного тахипноэ новорожденных – предиктора БА в последующей жизни.

Диагноз БА можно предположить, если у пациента наблюдаются типичные симптомы заболевания:

- свистящее дыхание;
- экспираторная одышка;
- ощущение заложенности в грудной клетке;
- персистирующий сухой мучительный кашель.

Данные симптомы проявляются или усиливаются:

- в ночные и предутренние часы;
- после контакта с ингаляционными аллергенами, поллютантами, резкими запахами;
- после физической нагрузки;
- в зависимости от сезона года или при изменении погоды;
- при острых респираторных инфекциях;
- при эмоциональных нагрузках, смехе и стрессе;
- при приеме некоторых лекарственных средств, например, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- при этом не сопровождаются повышением температуры тела.

Состояние улучшается при проведении противоастматического лечения бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами.

У детей первых 5 лет жизни подозрительным в отношении астмы, индуцированной физической нагрузкой, признаком является снижение активности ребенка, при этом дети воздерживаются от интенсивных игр или упражнений, чтобы избежать развития симптомов. Ребенок бегаёт, играет и смеётся с меньшей интенсивностью, чем другие дети; быстрее устает от прогулки, чаще просится на руки.

Следует определить длительность сохранения симптомов, связь их начала или прекращения с временем года, сменой места жительства или жилища, появлением в доме домашнего животного/животных, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), провоцирующими факторами, такими как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи). Простуда у ребенка с БА неоднократно, со слов родителей, родственников или опекунов, «спускается в грудную клетку» или до полного выздоровления от ОРВИ проходит более 10 дней.

При сборе анамнеза необходимо учитывать особенности течения аллергических заболеваний в зависимости от спектра сенсибилизации. Воздействие аллергенов клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* вызывает обострения во время пребывания ребенка дома, в ночное время суток. В то же время состояние ребенка может улучшиться при выезде за город или в другую квартиру.

Более тяжелое течение аллергического заболевания отмечается у детей с сенсибилизацией к плесневым грибам рода *Penicillium*,

Aspergillus, *Mucor*. Аллергены их спор обнаруживаются в жилых помещениях с повышенной влажностью, иногда грибковая астма манифестирует после того, как в квартире произошло затопление. Сенсибилизация к грибам *Cladosporium*, *Alternaria* способствует приступам удушья в сырую погоду, когда возрастает концентрация в воздухе спор плесневых грибов, или после прогулки по осеннему лесу.

Пыльцевая аллергия обостряется в период цветения деревьев и трав (табл. 25) и погодных условий. Так, в дождливые дни больные чувствуют себя лучше, а в сухие и жаркие дни обострения учащаются, что связано с изменением концентрации пыльцевых зерен в воздушной среде. В то же время у больных пыльцевой астмой иногда отмечаются приступы затрудненного дыхания при употреблении в пищу продуктов, содержащих пыльцу или ее компоненты (мед, прополис и др.), также возможна перекрестная аллергия с пищевыми продуктами (синдром «пыльца-пища», табл. 29).

Таблица 29
Перекрестная пищевая аллергия при пыльцевой сенсибилизации
[по Клиническая аллергология и иммунология, 2009, с дополн.]

Аллергия к пыльце	Виды растений	Пищевые продукты	Лекарственные растения
Деревьев	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Яблоки, груши, черешня, слива, персики, абрикосы, вишня, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, березовый сок	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковых трав	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Крупяные каши и макаронные изделия, хлеб и хлебобулочные изделия, продукты из злаков и муки	Все злаковые травы
Сорных трав	Полынь, лебеда, амброзия, подсолнечник, василек, ромашка и др.	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица, бахчевые, специи	Полынь, ромашка, календула, девясил, череда, мать-и-мачеха, подорожник и др.

Пищевая аллергия предшествует развитию БА, являясь компонентом атопического марша, и хотя пищевые аллергены являются очень редким триггером БА, от 5 до 10 % больных могут реагировать на некоторые пищевые продукты развитием хрипов в легких. Наиболее высок риск развития приступа БА и анафилаксии у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам рыбы, морепродуктов

и арахиса, которая сохраняется на протяжении всей жизни. При пищевой аллергии на рыбу возможно развитие приступов удушья не только при употреблении блюд из рыбы в пищу, но также и при ингаляционном воздействии аллергенов в составе выделяющегося при кулинарной обработке рыбы пара. У некоторых больных с пищевой аллергией развитие удушья или анафилаксии индуцируется физической нагрузкой или приемом НПВС.

К атипичным проявлениям БА относят кашель, частые ОРВИ, рецидивирующие пневмонии в результате бактериальной суперинфекции на фоне ателектазов вследствие образования слизистых пробок в бронхах при обострении астмы; пневмоторакс, пневмомедиастинум, синдром средней доли, пластический бронхит.

5.4.2. Лабораторная диагностика

Маркером атопических заболеваний является эозинофилия в периферической крови, обычно умеренная (5-15%). Повышение уровня общего IgE в сыворотке крови не является маркером атопии. В детском возрасте различные патологические состояния, кроме атопии, могут сопровождаться повышением общего IgE (респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит, коклюш, гельминтозы и другие). Нормальный уровень общего IgE может сопровождаться повышенным уровнем специфических IgE. Определение специфических IgG-антител не имеет значения в диагностике аллергии.

Для специфической аллергологической диагностики могут быть использованы как методы *in vivo* (кожное тестирование с аллергенами), так и *in vitro* (определение титра специфических IgE). Данные обследования помогают установить аллергическую (атопическую) этиологию заболевания, причинно-значимые аллергены, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды (элиминационные мероприятия) и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Специфическую аллергодиагностику проводят и оценивают ее результаты на основании данных анамнеза, например, связи обострения заболевания с определенным местом жительства или возникновения симптомов, сезоном года, контактом с животными и т.п.

Кожные пробы. Кожные пробы позволяют сделать немедленное диагностическое заключение, выявить специфическую сенсибилизацию организма путем введения аллергена через кожу

и оценки величины и характера развивающегося при этом отека или воспалительной реакции; их диагностическая значимость сопоставима с определением специфического IgE *in vitro*; позволяют тестировать различные аллергены; безопасны, если есть полный анамнез и соблюдается инструкция по применению.

Существует ряд модификаций кожного тестирования: скарификационные пробы, пробы уколом (prick-тест), внутрикожные, аппликационные (patch-тест) пробы. При проведении кожных тестов реакция оценивается как отрицательная (-), сомнительная (+/-), слабо положительная (+), положительная (++) , резко положительная (+++), очень резко положительная (++++). Высокой чувствительностью обладают prick-тесты. Скарификационные тесты, при которых диагностический аллерген наносится на царапины, являются до настоящего времени в РФ наиболее распространенными. Однако, отличаясь высокой специфичностью, они чаще могут давать ложно положительные реакции, в то время как отрицательные результаты тестов высоко информативны, обычно исключая возможность влияния данного аллергена на развитие заболевания. Внутрикожные тесты с неинфекционными аллергенами проводят только в том случае, когда скарификационные или prick-тесты сомнительны или отрицательны.

На результаты кожных проб оказывают влияние антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты, поэтому перед постановкой кожных проб данные препараты необходимо отменить за 3-7 дней и 1 месяц соответственно.

Противопоказаниями для проведения кожных тестов являются: обострение аллергического заболевания; острые интеркуррентные инфекционные заболевания; туберкулез и системные болезни соединительной ткани в периоде обострения; нервные и психические заболевания в периоде обострения; болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации; анафилактический шок на один из тестируемых аллергенов в анамнезе; беременность.

Определение аллерген-специфических антител класса IgE. Определение аллерген-специфических антител класса IgE – альтернатива кожным тестам. Исследования проводят независимо от возраста, даже у маленьких детей, на фоне терапии и при тяжелых кожных заболеваниях. Высокая концентрация специфических IgE-антител свидетельствует о клинической значимости в отношении аллергической реакции, низкие титры антител чаще всего не имеют клинического значения. Из-за необходимости

пересылки проб крови в лабораторию результаты иногда могут быть доступны только через несколько дней.

Уровень специфических IgE-антител определяется количественно (кЕ/л) или полуколичественно. В последнем случае результат оценивается в классах от 0 до 5, каждый класс имеет соответствующую клиническую трактовку: 0 и 1 – реакция отрицательная (классу 1 соответствует уровень специфических IgE-антител $< 0,35$ кЕ/л или МЕ/мл, классу 1 – $0,35-0,7$), 2 – реакция сомнительная (уровень специфических IgE-антител $0,7 - 3,5$ кЕ/л), 3–5 – реакция положительная (уровень 3 – $3,5-17,5$ кЕ/л, уровень 4 – $17,5-50,0$ кЕ/л, уровень 5 – $50 - 100$ кЕ/л). В настоящее время появляются тест-системы, позволяющие определять уровень специфических IgE, начиная с $0,1$ кЕ/л. В диапазоне $0,1-0,5$ кЕ/л уровень сенсибилизации очень низкий и симптомы возникают редко, однако необходимо помнить, что обнаружение аллерген-специфических антител всегда подразумевает под собой риск, который должен быть учтен. Можно предположить, что маленькие дети реагируют на низкие концентрации IgE-антител иначе, нежели взрослые.

При проведении аллергологического обследования необходимо учитывать возрастные особенности структуры сенсибилизации у детей. У детей первых лет жизни стартовой является пищевая сенсибилизация, в последующем повышается влияние ингаляционных аллергенов, а роль пищевых аллергенов снижается. Специфическая аллергодиагностика не должна проводиться во время обострения аллергического заболевания, так как в это время у больных в сыворотке крови часто определяются низкие значения IgE-специфических антител за счет фиксации на клетках-мишенях. После выхода больного из обострения у него, как правило, возрастает уровень IgE-антител.

Выраженность кожной реакции на аллерген или величина концентрации специфического IgE не отражают тяжесть аллергического заболевания. На основании только выявления специфического IgE назначать элиминационные мероприятия некорректно. Результаты специфической аллергодиагностики всегда необходимо сопоставлять с клинико-anamnestическими данными; обнаружение аллерген-специфических IgE к какому-либо аллергену не доказывает, что именно этот аллерген ответствен за клиническую симптоматику, если нет анамнестических указаний на связь воздействия аллергена с соответствующими

симптомами. В случае выявления специфических IgE-антител при отсутствии симптомов говорят о скрытой (латентной) сенсибилизации, которая в последующем может трансформироваться в клинически значимую.

Молекулярная алергодиагностика. Является третьим уровнем алергодиагностики после сбора анамнеза и определения специфических IgE или кожных проб. Молекулярная алергодиагностика – это подход, используемый для картирования алергенной сенсибилизации пациента на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных алергенных молекул (компонентов алергенов) вместо экстрактов алергенов. Она позволяет повысить точность диагноза и прогноза при аллергии и играет важную роль в трех ключевых аспектах алергодиагностики: 1) дифференциации истинной сенсибилизации и перекрестной реактивности у полисенсibilизированных пациентов; 2) оценки, в отдельных случаях, риска развития острых системных реакций вместо слабых и местных при пищевой аллергии, что уменьшает таким образом необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов, и 3) выявлении пациентов и причинных алергенов для АСИТ. Технология чипов с иммобилизованными алергенами на твердой фазе (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC) – это самая полноценная платформа, доступная на данном этапе, которая включает в себя технологию биочипов для определения количества специфических IgE против более чем ста алергенных молекул в одном исследовании.

5.4.3. Диагностические критерии аллергических заболеваний

Облегчает диагностику различных аллергических, как и прочих, заболеваний использование диагностических критериев, представляющих собой набор симптомов и тестов, применяемых для диагностики в рутинной клинической практике. Диагностические критерии должны быть максимально широкими, охватывающими все возможные различия в течении и проявлениях болезни (гетерогенность), характеризоваться высокими чувствительностью и специфичностью, приближающимися к 100%. Диагностические критерии предназначены для определения диагноза и влияют на результаты лечения. В качестве примеров можно привести разработанные диагностические

критерии АД (табл. 30), БА (табл. 31, 32), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (табл. 33), анафилаксии (табл. 34), гиперсенситивного пневмонита (табл. 35).

Таблица 30

Диагностические критерии атопической экземы/дерматита в детском возрасте [по Williams H.C. и колл., 1994]

- Зудящие высыпания на коже + три из следующих критериев:
- Анамнез поражения сгибательных поверхностей, области лодыжек и шеи, у детей младше 10 лет также щек и ягодиц
 - Бронхиальная астма или аллергический ринит; либо у детей младше 10 лет% – наличие этих заболеваний у родственников первой линии
 - Генерализованная сухость кожи за прошедший год
 - Выраженная экзема сгибательных участков (у детей младше 4 лет – лба, щек, разгибательных поверхностей конечностей)
 - Начало в возрасте до 2 лет (если ребенок старше 4-х лет)

Таблица 31

Критерии персистирующей бронхиальной астмы у детей первых 5 лет жизни [PRACTALL, 2008]

- бронхиальная обструкция;
- клинические проявления атопии (АД/атопическая экзема, АР, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилия и/или повышенный уровень общего IgE в крови;
- специфическая IgE-опосредованная сенсibilизация к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;
- сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет при высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;
- наличие БА у родителей

Таблица 32

Признаки, используемые для установления диагноза БА [GINA, 2021]

1. Наличие переменных респираторных симптомов в анамнезе

Типичные симптомы – свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель:

- у пациента с БА обычно наблюдается более одного типа указанных симптомов;
- симптомы переменны по времени и по интенсивности;
- часто симптомы появляются или ухудшаются ночью либо при пробуждении;
- часто симптомы провоцируются физическими упражнениями, смехом, аллергенами, холодным воздухом;
- часто симптомы появляются или ухудшаются на фоне вирусных инфекций

2. Доказательства переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе
<ul style="list-style-type: none"> • по крайней мере однократно в процессе диагностики при низком ОФВ1 необходимо подтвердить, что отношение ОФВ1/ФЖЕЛ снижено (в норме отношение ОФВ1/ФЖЕЛ более 0,75–0,8 у взрослых и более 0,9 у детей); • необходимо подтвердить, что переменность функции легких больше, чем у здоровых людей: <ul style="list-style-type: none"> - ОФВ1 увеличивается более чем на 12 % и 200 мл после ингаляции бронхолитика (у детей более чем на 12 % от должного значения); средняя ежедневная суточная переменность ПСВ > 10 % (у детей > 13 %); - ОФВ1 увеличивается более чем на 12 % и 200 мл от исходного значения через 4 недели противовоспалительного лечения (при отсутствии респираторных инфекций); • чем больше переменность или чем дольше наблюдается избыточная переменность, тем более уверенно устанавливается диагноз БА; • может потребоваться повторение тестов во время появления симптомов либо рано утром, либо после прекращения приема препарата бронхолитика; • обратимость бронхиальной обструкции может исчезать во время тяжелых обострений или вирусных инфекций

Примечания: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Таблица 33

Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой
[Agarwal R. и др., 2013]

Факторы риска
Бронхиальная астма
Обязательные критерии (оба должны присутствовать)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Положительная кожная проба или повышенный уровень специфических IgE к <i>Aspergillus fumigatus</i> 2. Уровень общего IgE >1000 МЕ/мл*
Дополнительные критерии (должны присутствовать два из трех)
<ol style="list-style-type: none"> 1. IgG к <i>Aspergillus fumigatus</i> в сыворотке крови 2. Рентгенологические признаки АБЛА** 3. Эозинофилы в периферической крови >500 клеток/мкл у пациентов, не получающих системные ГКС

Примечания: *Если пациент отвечает всем критериям, то уровень IgE может быть меньше 1000 МЕ/мл.

**Характерные для АБЛА рентгенологические признаки могут быть временные (летучие инфильтраты) и постоянные (кольцевидные и параллельные тени, бронхоэктазы, плеврорегочный фиброз); IgE – иммуноглобулин E; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; ГКС – глюкокортикостероиды.

Таблица 34
Диагностические критерии анафилаксии
[NIAID/FAAN, 2005]

Критерии
<p>1. Острое начало заболевания (от минут до нескольких часов) с поражением кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия кожи, отек губ, языка, мягкого неба) в сочетании с одним из нижеперечисленных признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Респираторные симптомы (бронхоспазм, диспноэ, свистящие хрипы, стридор, сниженный объем выдоха, гипоксемия); • Снижение артериального давления или связанные с этим симптомы и синдромы дисфункции органов-мишеней (гипотония, коллапс, обморок, потеря сознания). <p><i>Примечание:</i> кожные симптомы встречаются в 90% случаев анафилаксии.</p>
<p>2. Сочетание двух и более перечисленных признаков, быстро появляющихся после воздействия предполагаемого триггера (в интервале от минут до нескольких часов):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поражение кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия кожи, отек губ, языка и мягкого неба); • Респираторные симптомы (бронхоспазм, диспноэ, свистящие хрипы, стридор, сниженный объем выдоха, гипоксемия); • Снижение артериального давления или связанные с этим симптомы и синдромы дисфункции органов-мишеней (гипотония, коллапс, обморок, потеря сознания); • Персистирующие гастроинтестинальные симптомы (приступы схваткообразных болей в животе и/или тошнота, рвота). <p><i>Примечание:</i> в 20% случаев симптомы, связанные с поражением кожи и слизистых, не определяются или отсутствуют, данный критерий включает в себя симптомы и признаки поражения органов и систем при условии наличия воздействия предполагаемого триггера.</p>
<p>3. Снижение артериального давления* или связанные с этим симптомы после воздействия известного триггера в течение нескольких минут или часов.</p> <p><i>Примечание:</i> данный критерий разработан для определения анафилаксии в том случае, когда только одна система органов вовлечена в процесс, и применим у пациентов с известным триггером в анамнезе (например, гипотензия или шок после укуса насекомого).</p>

Примечание:

* Критерии снижения артериального давления у взрослых и детей:
 - взрослые: систолическое давление ниже 90 мм.рт.ст. или снижение более, чем на 30% от исходного систолического артериального давления;
 - дети: от 1 месяца до 1 года – менее 70 мм.рт.ст. (нарастающая тахикардия); от 1 года до 10 лет – менее 70 мм.рт.ст + (2 x возраст в годах) или снижение более, чем на 30% от систолического давления; от 11 до 17 лет – как у взрослых.

Таблица 35

Диагностика гиперсенситивного пневмонита

[Vasakova M. и др., 2017]

Характеристики, которые помогают в диагностике ГП у пациентов с респираторными и общими симптомами (например, кашель, одышка, лихорадка, усталость) и отсутствием признаков, позволяющих предположить ревматическое заболевание с системным поражением соединительной ткани
<p>1. Известное воздействие виновного антигена, идентифицированного по:</p> <p>А. анамнезу соответствующего воздействия (аэриобиологические или микробиологические исследования окружающей среды, подтверждающие наличие провоцирующего антигена);</p> <p>Б. наличию в сыворотке специфических антител IgG против идентифицированного антигена (сывороточные преципитины, иммуноферментный анализ или ImmunoCAP)*.</p> <p>2. В сочетании с результатами КТ:</p> <p>А. острый/подострый ГП: преимущественно в верхних и средних отделах легких небольшие центрилобулярные узелки, снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» и лобулярные зоны пониженной прозрачности и васкуляризации;</p> <p>Б. хронический/фиброзный ГП: фиброз преимущественно в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярный фиброз, «сотовое легкое», мозаичная неравномерная плотность легочной ткани в виде чередования участков повышенной и пониженной плотности, «воздушные ловушки», центрилобулярные узелки и относительно сохранные базальные отделы легких.</p> <p>3. Лимфоцитоз ЖБАЛ (лимфоцитоз подтверждает диагноз ГП, но признак неспецифический, исследование не всегда необходимо):</p> <p>А. лимфоцитоз >20%, часто >50%;</p> <p>Б. отрицательные результаты посева и окраски на микобактерии.</p> <p>4. Положительный провокационный ингаляционный тест:</p> <p>А. повторное воздействие окружающей среды;</p> <p>Б. провокационный ингаляционный тест с предполагаемым антигеном в условиях стационара (не является широко доступным и стандартизированным, выполняется только у некоторых пациентов).</p> <p>Достоверный ГП без биопсии:</p> <p>- критерии 1, 2 и 3 соблюдены – в большинстве таких случаев гистологическое подтверждение диагноза не требуется;</p> <p>- критерии 1 и 2 выполнены – исследование ЖБАЛ не требуется для пациентов с четко установленным воздействием антигена, типичной КТ-картиной и ответом на прекращение контакта с антигеном</p> <p>Вероятный ГП**:</p> <p>- критерии 1 (А или Б) и 3 соблюдены, но КТ-картина больше соответствует ОИП, НИП, СЛФЭ или ОП;</p> <p>- критерии 2 и 3 соблюдены, но нет никаких достоверных анамнестических или серологических свидетельств воздействия.</p> <p>Возможный ГП**:</p> <p>- критерий 1 (А или Б) соблюден, КТ более соответствует другим идиопатическим интерстициальным пневмониям; исследование ЖБАЛ не проводилось или без лимфоцитоза;</p> <p>- критерии 1 (А или Б) и 2 соблюдены, но в ЖБАЛ не определяется лимфоцитоз.</p> <p>ГП маловероятен, но клинические признаки нетипичны для ИЛФ***:</p> <p>- критерии 1, 2, 3 не выполнены; КТ более соответствует ОИП, НИП, СЛФЭ или ОП.</p>

Интерпретация результатов биопсии легкого

Триада гистопатологических признаков ГП включает:

А. плохо сформированные, неказеозные гранулемы, многоядерные гигантские клетки около респираторных или терминальных бронхиол;

Б. хронический клеточный бронхиолит;

В. хронический клеточный пневмонит с неоднородной лимфоплазмочитарной инфильтрацией.

Наличие триады гистопатологических признаков: достоверный диагноз ГП для вероятного или возможного ГП; необходимо исключить ИЗЛ, связанное с заболеванием соединительной ткани, имитирующее гистопатологические признаки ГП.

Наличие одного или двух признаков триады: вероятный ГП у пациентов с клиническим впечатлением о «вероятном ГП» или «возможном ГП».

Преобладающие признаки ОИП с некоторыми признаками ГП (например, несколько гранулем или многоядерные гигантские клетки): может быть фиброзный ГП или ИЛФ. Междисциплинарное обсуждение может помочь уточнить диагноз.

Преобладающие признаки другого ИЗЛ (ОП, НИП, СЛФЭ), но некоторые признаки ГП (например, несколько гранулем или многоядерных гигантских клеток): маловероятно, что это ГП, если критерии 1 или 2 не выполнены. Междисциплинарное обсуждение может помочь уточнить диагноз.

Примечания: IgG – иммуноглобулин G; ГП – гиперсенситивный пневмонит; ЖБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; КТ – компьютерная томография; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; СЛФЭ – синдром легочного фиброза и эмфиземы; ОП – организующаяся пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; *положительный тест на преципитины даже при наличии четкого анамнеза воздействия идентифицированного антигена просто наводит на мысль, а не диагностирует потенциальную этиологию заболевания; **биопсия легкого необходима для подтверждения диагноза ГП или установления альтернативного диагноза; ***биопсия легких может быть проведена для подтверждения ГП или установления альтернативного диагноза.

5.5. Общие принципы терапии

В целом терапия аллергических заболеваний предусматривает:

- элиминационные мероприятия, направленные на прекращение/ограничение контакта с аллергеном (особенно важно при анафилаксии);
- терапию обострения/неотложную терапию;
- базисную противовоспалительную контролирующую симптомы хронического аллергического заболевания терапию;
- АСИТ;
- обучение родителей и пациентов.

Медикаментозная терапия аллергических заболеваний включает антимадиаторные (антигистаминные, антилейкотриеновые)

препараты, глюкокортикостероиды (топические, системные), препараты биологической терапии (моноклональные антитела). Каждая из перечисленных групп препаратов используется при определенных заболеваниях (табл. 36).

Таблица 36
Медикаментозная терапия аллергических заболеваний

Препараты	Заболевания
Антимедиаторные препараты	
Антигистаминные	Атопический дерматит (II поколения) Зуд при атопическом дерматите (I поколения) Крапивница Аллергический ринит
Антагонисты рецепторов лейкотриенов	Аллергический ринит Бронхиальная астма, сочетание астмы с аллергическим ринитом Крапивница
Глюкокортикостероиды	
Топические	Атопический дерматит Контактный аллергический дерматит Аллергический ринит Бронхиальная астма
Системные	Обострение бронхиальной астмы Аллергический бронхолегочный аспергиллез Бифазная анафилаксия Гиперсенситивный пневмонит Синдромы Стивенса-Джонсона и Лайела (токсический эпидермальный некролиз)
Препараты биологической терапии	
Омализумаб	Бронхиальная астма Хроническая идиопатическая крапивница Полипоз носа
Меполизумаб	Бронхиальная астма
Дупилумаб	Бронхиальная астма Хронический риносинусит с полипозом носа Атопический дерматит

5.6. Профилактика

У детей «окно возможностей» по профилактике аллергических заболеваний существует в утробе матери и в начале жизни, но исследования, касающиеся вмешательств в этих периодах, ограничены. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику аллергических заболеваний.

5.6.1. Первичная профилактика

Направлена на предотвращение развития аллергических заболеваний. Текущие рекомендации:

- избегать воздействия табачного дыма во время беременности и раннего периода жизни ребенка;
- поощрять вагинальные роды (не кесаревым сечением!);
- рекомендовать длительное грудное вскармливание при условии своевременного введения прикорма;
- в случаях, когда это возможно, избегать частого использования ацетаминофена (парацетамола) и антибиотиков, особенно в течение первого года жизни (важно для профилактики БА).

Прикорм необходимо вводить в возрасте между 17 и 26 неделями жизни. Согласно рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) 2014 г. в отношении влияния введения прикорма на развитие аллергии:

- нет необходимости избегать введения прикорма после 4 месяцев;
- нет свидетельств в пользу рекомендаций об избегании или поощрении введения потенциально аллергенных продуктов после 4 месяцев вне зависимости от наследственной отягощенности анамнеза по аллергии;
- позднее введение прикорма (после 6 месяцев) не снижает риск атопии, даже может его повысить.

Такие потенциально профилактические мероприятия как гипоаллергенная диета матери во время беременности или кормления грудью, прием витамина D (что не исключает необходимость дотации витамина D всем детям первого года жизни в соответствии с утвержденными рекомендациями), требуют подтверждения.

Учитывая, что для детей первого года жизни наиболее частым аллергеном являются белки коровьего молока, первичная профилактика аллергии должна включать в себя мероприятия по предупреждению развития сенсibilизации к белкам коровьего молока. Необходимость смешанного или искусственного вскармливания, особенно в первые месяцы жизни ребенка, требует взвешенного подхода к выбору детской молочной смеси, особенно у детей с наследственной отягощенностью по формированию аллергического фенотипа. Использование с этой целью смесей на основе частично гидролизованных белков

(ЧГС) основано на концепции формирования физиологического феномена оральной толерантности. Принципиальная возможность формирования оральной толерантности к белкам коровьего молока с помощью частично гидролизованных белков коровьего молока описана еще в научных исследованиях прошлого века.

В современных условиях на рынке представлено большое количество ЧГС, позиционируемых как продукты для «профилактики аллергии». Тем не менее, некоторые исследования последних лет не поддерживают идею использования гидролизованных смесей для снижения риска формирования аллергии у детей, что базируется на результатах проведенных систематических обзоров и мета-анализов. Следует, однако, отметить, что в эти работы были включены исследования смесей разных производителей, отличающиеся источником белка и методикой гидролиза, а также смеси с разной степенью гидролиза белка, что не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности конкретной ЧГС. Эта особенность упомянутых мета-анализов легла в основу критической их оценки со стороны некоторых международных экспертов. При этом необходимость оценки профилактической эффективности каждой конкретной ЧГС отражена в современных Европейских регуляторных документах, вступивших в силу в феврале 2020 г. Согласно этим документам, характеристика смеси, основанная лишь на степени гидролиза белка, не является достаточным основанием для констатации клинической эффективности продукта в части снижения риска развития аллергии. Для подтверждения профилактической эффективности смеси необходимо проведение клинических исследований, подтверждающих, способна ли та или иная смесь, и до какой степени, снижать риск развития симптомов аллергии как в краткосрочном, так и в отдаленном анамнезе у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, не получающих исключительно грудное вскармливание. В этом же документе подробно прописаны и требования, предъявляемые к белковому компоненту ЧГС, предназначенных для профилактики аллергии, поскольку клиническая эффективность ЧГС зависит от источника белка, степени и методики его гидролиза.

Следует отметить, что одна из ЧГС, представленных на рынке, обладает серьезной клинической доказательной базой,

заслуживающей отдельного упоминания. Детская молочная смесь NAN® HA 1 (Nestle, Германия) объективно обладает самым большим арсеналом клинических исследований, в которых была продемонстрирована ее эффективность в снижении риска развития АД у детей из группы риска по формированию аллергической патологии. Доказательная база для этой смеси включает в себя клинические исследования как с участием детей из группы риска, так и детей из общей популяции, 3 мета-анализа, а также результаты крупнейшего в мире исследования GINI с катамнезом продолжительностью более 20 лет.

5.6.2. Вторичная профилактика

Направлена на предотвращение манифестации более тяжелой аллергической болезни или ее более тяжелого течения у сенсibilизированных лиц и включает следующие мероприятия:

- контроль за состоянием окружающей среды;
- АСИТ;
- профилактика ОРЗ как триггеров аллергии, например, с помощью бактериальных лизатов;
- образовательные программы.

Выявление факторов риска (триггеров) и уменьшение их воздействия

У пациента необходимо идентифицировать (доказать) конкретные специфические (аллергены) и неспецифические триггеры (например, табачный дым), чтобы в последующем больной избегал контакта с ними. Аллергологическое тестирование необходимо осуществлять до начала каких-либо элиминационных мероприятий, связанных с окружающей средой. Все элиминационные мероприятия должны иметь персонифицированный характер и проводиться на основании результатов аллергологического обследования с учетом данных анамнеза. Врачам, родителям и пациентам следует применять решительные меры, направленные на предотвращение контакта детей с табачным дымом, а также следует попытаться снизить воздействие других домашних и уличных поллютантов.

Элиминационные мероприятия по уменьшению воздействия клещей домашней пыли с доказанной эффективностью:

- использование чехлов из непроницаемых для клещей домашней пыли тканей;

- замена ковров и ковровых покрытий на линолеум или паркет, занавесок в спальне на моющиеся жалюзи, мебели с тканевым покрытием на моющуюся кожаную или виниловую, снятие настенных ковров в спальне;
- применение акарицидов, использование пылесосов с HEPA-фильтром (High Efficiency Particulate Air или High Efficiency Particulate Arrestance — высокоэффективное удержание частиц) и двойным пылесборником.

Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с пылью:

- проветривание помещений в часы, когда концентрация пыли в воздухе наименьшая (например, вечером) и закрывание окон днем в пик поллинозиса;
- ношение обычных или солнцезащитных очков, маски или фильтра, защищающих нос и рот;
- исключение контактов с травой;
- исключение из питания пищевых продуктов с перекрестной аллергенной реактивностью, отказ от использования для лечения фитопрепаратов, от применения косметических средств на растительной основе.

Элиминационные мероприятия по уменьшению контакта с аллергенами грибов:

- использовать обогреватели, кондиционеры, вентиляторы для создания влажности 50% и ниже;
- использовать противогрибковые средства для обработки поверхностей в ванной комнате и других помещениях для уничтожения грибов;
- устранять любые протечки воды в доме для предотвращения высокой влажности и появления пятен плесени;
- не принимать участие в садовых работах осенью и весной, так как лежалые листья и трава служат источником плесневых грибов в воздухе, воздерживаться от посещения леса в этот период;
- отказ от комнатных растений, так как в горшках растут плесневые грибы.

В щадящем образе жизни больного с аллергическим заболеванием имеет значение исключение из диеты ряда продуктов, содержащих раздражающие компоненты, способные за счет неспецифических механизмов спровоцировать приступ удушья, в частности содержащих пищевые консерванты E220, E221, E222,

Е102. Вместе с тем, данные об эффективности элиминационных мероприятий у больных с аллергическими заболеваниями противоречивы.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (синоним: аллерговакцинация) – основной метод патогенетического лечения атопии, направленный на IgE-опосредованный механизм аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента. Для АСИТ применяются стандартизированные пыльцевые аллергены, аллергены клещей домашней пыли в виде растворов для кожного скарификационного нанесения, ргіск-теста и подкожного введения, капель для подъязычного (сублингвального) введения.

Эффективность АСИТ при аллергических заболеваниях выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов после экспозиции аллергена. После проведения АСИТ отмечается уменьшение продолжительности обострения АР, БА, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. АСИТ – единственный метод терапии, обладающий длительным профилактическим эффектом после завершения курса, позволяющий предупредить трансформацию АР в БА, остановив, таким образом, атопический марш, а также предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента (сенсibilизация).

Под действием АСИТ происходит изменение соотношения Т-хелперов в сторону Th1 и угнетение Th2, подавление продукции ИЛ-4 и IgE, увеличение продукции противовоспалительного ИЛ-10, продукта Th3, ответственного за индукцию иммунологической толерантности (рис. 5, стр. 51). АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышенной чувствительностью к медиаторам аллергии. Происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления.

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами-иммунологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится

в условиях аллергологического кабинета или стационара, в которых имеются необходимые средства не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают (анафилактического шока). Врач-педиатр должен направить пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу аллергологу-иммунологу для решения вопроса о проведении АСИТ. АСИТ у детей более эффективна, чем у взрослых. Врач должен объяснить родителям и ребенку характер течения заболевания, высокую эффективность АСИТ, ее безопасность и необходимость раннего начала, что позволяет изменить естественное течение АР и БА.

АСИТ назначают при выполнении следующих условий:

- доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2 класса реакции и выше, результаты молекулярной аллергодиагностики);
- убедительно доказанная причинно-следственная связь контакта с выявленным при аллергологическом обследовании аллергена с развитием клинических симптомов;
- до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
- должны быть учтены и, при необходимости, купированы симптомы интеркуррентных болезней.

АСИТ показана:

- больным, имеющим риноконъюнктивальные симптомы (АР, аллергический конъюнктивит);
- детям старше 5 лет с контролируемым течением атопической БА, легкой и среднетяжелой степени тяжести, находящихся на 1-3 ступенях терапии (по GINA), при показателях ОФВ₁ более 80% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии;
- пациентам, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергена и фармакотерапии;
- пациентам с наличием сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пылевцевым аллергенам, контакт с которыми вызывает обострение АД и/или респираторные проявления в виде АР, БА;

- пациентам, отказывающимся от длительного приема фармакологических препаратов;
- пациентам, у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты.

Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) подразделяют клинические противопоказания для АСИТ при респираторной аллергии на абсолютные и относительные (табл. 37).

Таблица 37
Клинические противопоказания для АСИТ при респираторной аллергии [Pitsios С. и др., 2015]

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Детский возраст до 2-х лет Беременность (противопоказано начинать АСИТ) Плохо контролируемая или неконтролируемая БА Аутоиммунные заболевания в активной форме СПИД Злокачественные новообразования	Детский возраст (2-5 лет) Частично контролируемая БА Аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии Терапия β-блокаторами Сердечно-сосудистые заболевания ВИЧ-инфекция

Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ включают себя повреждения слизистой оболочки ротовой полости.

5.6.3. Третичная профилактика

Основная цель третичной профилактики – предупреждение тяжелого рецидивирующего течения АД, АР, БА. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается у хорошо обученного пациента с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов базисной терапии и терапии при обострении заболевания, элиминацией аллергенов.

Контрольные вопросы к главе 5

Выберите один правильный ответ.

1. Какое обследование показано для определения триггера бронхиальной астмы?

- КТ органов грудной клетки;
- общий анализ крови;

в) определение специфических IgE к ингаляционным аллергенам;

г) кал на яйца глист.

2. Для приступа бронхиальной астмы характерен такой симптом как:

а) влажный кашель;

б) свистящие хрипы;

в) инспираторная одышка;

г) стридор.

3. Для атопической формы бронхиальной астмы характерны следующие изменения показателей в крови:

а) увеличение содержания общего IgE;

б) повышение уровня специфических IgE к ингаляционным аллергенам;

в) эозинофилия;

г) все вышеперечисленное.

4. Для атопической бронхиальной астмы не характерно:

а) высокий уровень общего Ig E;

б) высокий уровень специфических Ig E к ингаляционным аллергенам;

в) наличие нейтрофилов в мокроте;

г) наличие эозинофилов в мокроте.

5. Для постановки диагноза атопической бронхиальной астмы диагностически значимо:

а) определение специфических IgE к ингаляционным аллергенам;

б) бронхоскопия;

в) ведение пищевого дневника;

г) лимфоцитоз.

6. Диагноз бронхиальной астмы у детей старше 7 лет ставится на основании:

а) результатов аллергодиагностики;

б) клинико-anamnestических и функциональных данных;

в) клинико-anamnestических данных и результатов аллергодиагностики;

г) клинико-anamnestических, функциональных данных, результатов аллергодиагностики.

7. Диагноз бронхиальной астмы у детей младше 6 лет ставится на основании:

- а) результатов аллергодиагностики;
- б) клинико-anamnestических и функциональных данных;
- в) клинико-anamnestических данных и результатов аллергодиагностики;
- г) клинико-anamnestических, функциональных данных, результатов аллергодиагностики.

8. Бронхиальная астма является заболеванием:

- а) острым;
- б) рецидивирующим;
- в) хроническим;
- г) персистирующим.

9. Какое обследование показано для подтверждения диагноза бронхиальной астмы у ребенка в возрасте до 5 лет?

- а) КТ органов грудной клетки;
- б) общий анализ крови;
- в) определение специфических IgE к ингаляционным аллергенам;
- г) определение эозинофильного катионного протеина.

10. Диагностическими лабораторными критериями бронхиальной астмы у детей в соответствии с согласительным документом PRACTALL являются все перечисленные, кроме:

- а) эозинофилия периферической крови;
- б) эозинофильный катионный протеин;
- в) уровень общего IgE в сыворотке крови;
- г) специфические IgE в сыворотке крови к пищевым или ингаляционным аллергенам.

11. Функциональным диагностическим критерием бронхиальной астмы при проведении бронходилатационного теста является прирост объема форсированного выдоха за 1 секунду:

- а) > 12%, < 200 мл;
- б) < 12%, < 200 мл;
- в) > 12%, > 200 мл;
- г) < 12%, > 200 мл.

12. С какой целью используется прибор пикфлоуметр?

- а) измерение артериального давления;
- б) определение пиковой скорости выдоха;

- в) доставка лекарства в легкие;
- г) тренировки дыхания.

13. Остановить «атопический мариш» способно следующее вмешательство:

- а) топические глюкокортикостероиды;
- б) цетиризин;
- в) аллерген-специфическая иммунотерапия;
- г) монтелукаст.

14. Для клинической картины анафилаксии характерно:

- а) низкое артериальное давление, пульс слабого наполнения, глухие тоны сердца;
- б) низкое артериальное давление, пульс слабого наполнения, ясные тоны сердца;
- в) высокое артериальное давление, напряженный пульс, ясные тоны сердца;
- г) высокое артериальное давление, напряженный пульс, глухие тоны сердца.

15. Обязательным диагностическим критерием атопического дерматита является:

- а) эритематозная сыпь;
- б) пищевая сенсibilизация;
- в) зуд;
- г) положительный эффект от антигистаминной терапии.

16. Ведущим морфологическим элементом при атопическом дерматите является:

- а) везикула;
- б) эритема;
- в) уртикарии;
- г) лихенификация.

17. При атопическом дерматите повышается уровень иммуноглобулинов класса:

- а) А;
- б) D;
- в) E;
- г) всех перечисленных.

18. Развитие реакций гиперчувствительности I типа по классификации Джела и Кумбса связано с:

- а) IgE;
- б) IgG;

- в) иммунными комплексами;
- г) лимфоцитами.

19. Развитие реакций гиперчувствительности II типа по классификации Джела и Кумбса связано с:

- а) IgE;
- б) IgG;
- в) иммунными комплексами;
- г) лимфоцитами.

20. Развитие реакций гиперчувствительности III типа по классификации Джела и Кумбса связано с:

- а) IgE;
- б) IgG;
- в) иммунными комплексами;
- г) лимфоцитами.

21. Развитие реакций гиперчувствительности IV типа по классификации Джела и Кумбса связано с:

- а) IgE;
- б) IgG;
- в) иммунными комплексами;
- г) лимфоцитами.

22. К заболеваниям, в основе которых лежит развитие реакций гиперчувствительности I типа по классификации Джела и Кумбса, относится:

- а) атопический дерматит;
- б) аллергический ринит;
- в) атопическая бронхиальная астма;
- г) все перечисленные.

23. К заболеваниям, в основе которых лежит развитие реакций гиперчувствительности II типа по классификации Джела и Кумбса, относится:

- а) атопический дерматит;
- б) атопическая бронхиальная астма;
- в) хроническая аутоиммунная крапивница;
- г) все перечисленные.

24. К заболеваниям, в основе которых лежит развитие реакций гиперчувствительности III типа по классификации Джела и Кумбса, относится:

- а) сывороточная болезнь;
- б) экзогенный аллергический альвеолит (гиперсенситивный пневмонит);

- в) аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- г) все перечисленные.

25. К заболеваниям, в основе которых лежит развитие реакций гиперчувствительности IV типа по классификации Джела и Кумбса, относится:

- а) контактный аллергический дерматит;
- б) контактный аллергический стоматит;
- в) синдромы Стивенса-Джонсона и Лайела (токсический эпидермальный некролиз);
- г) все перечисленные.

26. Факторы риска возникновения бронхиальной астмы:

- а) бронхиальная астма у родителей;
- б) атопический дерматит у ребенка;
- в) аллергический ринит у ребенка;
- г) все перечисленное.

27. Что относится к причинным факторам развития атопических заболеваний?

- а) атопия;
- б) респираторные инфекции;
- в) генетическая предрасположенность;
- г) пол.

28. Что относится к предрасполагающим факторам риска возникновения атопических заболеваний?

- а) атопия;
- б) генетическая предрасположенность;
- в) пол;
- г) все перечисленные.

29. Что относится к факторам, вызывающим обострение атопических заболеваний (триггерам):

- а) домашние и внешние аллергены;
- б) физическая нагрузка;
- в) изменение погоды;
- г) все перечисленное.

30. Что относится к внешним факторам риска астмы?

- а) атопия;
- б) курение;
- в) генетическая предрасположенность;
- г) пол.

31. Как влияет кесарево сечение на риск развития atopических заболеваний?

- а) снижает риск;
- б) не влияет;
- в) повышает риск;
- г) зависит от гестационного возраста при рождении.

32. Что в общем клиническом анализе крови характерно для atopических заболеваний?

- а) лейкоцитоз;
- б) ускоренное СОЭ;
- в) эозинофилия;
- г) лимфоцитоз.

33. К предрасполагающим факторам риска возникновения бронхиальной астмы относится все перечисленное, кроме:

- а) атопия;
- б) респираторные инфекции;
- в) генетическая предрасположенность;
- г) пол.

34. В основе патогенеза atopических заболеваний лежит:

- а) преобладание активности Th1-лимфоцитов;
- б) преобладание активности Th2-лимфоцитов;
- в) преобладание активности Th3-лимфоцитов;
- г) равная активность Th1- и Th2-лимфоцитов.

35. Иммунологическим механизмом, лежащим в основе atopических заболеваний, является:

- а) реакция гиперчувствительности III типа;
- б) реакция замедленного типа;
- в) механизм аллергии неиммунный;
- г) реакция гиперчувствительности I типа.

36. Симптомокомплекс в виде пароксизмального чихания, обильного прозрачного водянистого отделяемого из носа, затруднения носового дыхания, зуда в области носа после воздействия аллергенов позволяет диагностировать:

- а) аллергический ринит;
- б) острый ринит;
- в) острый синусит;
- г) атрофический ринит.

37. В патогенезе крапивницы ведущую роль играют:

- а) IgE;
- б) IgG, IgM;
- в) гиперчувствительность замедленного типа;
- г) дефекты системы комплемента.

38. Главным медиатором при крапивнице является:

- а) ацетилхолин;
- б) простагландин;
- в) гистамин;
- г) гепарин.

Эталонные ответы

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
1	в	20	в
2	б	21	г
3	г	22	г
4	в	23	в
5	а	24	г
6	г	25	г
7	в	26	г
8	в	27	б
9	в	28	г
10	б	29	г
11	в	30	б
12	б	31	в
13	в	32	в
14	а	33	б
15	в	34	б
16	б	35	г
17	в	36	а
18	а	37	а
19	б	38	в

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ И РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Абатурова Н.И., Бабич В.Л. Эволюция и возрастные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы // Современная педиатрия. 2016. 3 (75). С. 56–61.
2. Аллергология и иммунология. Практические рекомендации для педиатров / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: ПедиатрЪ, 2020. С. 512.
3. Галактионов В.Г. Иммунология. М.: Изд. МГУ, 1998. С. 480.
4. Голабоска Т.Д., Бондаренко Н.А., Назарова Т.И. и др. Трудности диагностики TRAPS-подобного синдрома у девочки-подростка // Трудный диагноз в педиатрии. Вып. 5. М.: Бионика Медиа, 2017. С. 40-46.
5. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007. С. 256.
6. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патофизиология. Т. 1. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. С. 656.
7. Ивановская Т.Е., Зайратьянце О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: СОТИС, 1996. С. 272.
8. Иммунология детского возраста / под ред. А.Ю. Щербины, Е.Д. Пашанова. М.: МЕДПРАКТИКА-М., 2006. С. 432.
9. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В. и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России // Неонатология: новости, мнение, обучение. 2014. 1 (3). С. 95-106.
10. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология. К.: Феникс, 2009: 524.
11. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашикина. М.: Миклош, 2009. С. 432.
12. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 640.

13. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И.Г. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, №5. С. 505-512.
14. Клинические рекомендации. Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи)). М., 2018.
15. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. С. 104.
16. Кузьменко Л.Г., Иннам Х.С. Группировка системных сплено-мегалий у детей первых трех лет жизни // Российский педиатрический журнал. 2000. 3. С. 25-29.
17. Кузьменко Л.Г., Лопушанская Н.А., Киселева Н.М., Арязмова В.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения препаратами тимуса детей с различными заболеваниями // Детские инфекции. 2005. 4. С. 42-45.
18. Кузьменко Л.Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах // Педиатрия. 2005. 5. С. 76-86.
19. Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М., Смылова З.В. и др. Роль тимуса в организме человека. М.: РУДН, 2018. С. 156.
20. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. 4 (3).
21. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. С. 1181.
22. Майданник В.Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013. 3 (3). С. 63-74.
23. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант, 2009. С. 1001.
24. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 691-724.
25. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Аллергия или пищевая толерантность. Выбор профилактической смеси. // Педиатрия. 2016; 95 (3). С. 145-151.
26. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. и др. Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с микоплазменной

- и хламидийной инфекцией. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2004. №2-3. С. 146-149.
27. Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В. Аллергический ринит у детей. М.: РУДН, 2012. 16 с.
28. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петряйкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения. // *Педиатрия*. 2013. Т. 92. №3. С. 121-126.
29. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. №1. С. 74-86.
30. Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Беляшова М.А. и др. Бронхиальная астма, рецидивирующий синдром крупа и бронхоэктазы у ребенка с синдромом Крузона. // *Медицинский совет*. 2014. №6. С. 70-72.
31. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Болибок А.М. и др. Бронхиальная астма – трудный диагноз в педиатрии. // *Клиническая и неотложная педиатрия*. 2016. №2. С. 18-29.
32. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. // *Медицинский совет*. – 2017. – №1. – С. 100-106.
33. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2019. – 211 с.
34. Овсянников Д.Ю. Бактериальный лизат ОМ-85: от механизмов действия к доказательствам клинической эффективности в педиатрической практике // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019. 3. С. 92–97.
35. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р.А. Полина. М.: Логосфера, 2013. С. 408.
36. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Т. 1 / под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. М.: Медицина, 1989. С. 6–21.
37. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии. М.: Бином, 2011. С. 390–458.
38. Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение // *Педиатрия*. 2011. 90 (4). С. 6–11.
39. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006. С. 320.
40. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // *Педиатрия*. 2012. 91 (5). С. 120–132.

41. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей // под ред. М.И. Мартыновой, Л.Г. Кузьменко, Н.А. Тюрина. М.: Изд-во РУДН, 1993. С. 201.
42. Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 832.
43. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста. М.: Медицина, 1996. С. 7–31.
44. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. М.: 2016. С. 272.
45. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз: в 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 1995. С. 452–464.
46. Украинцев С.Е. Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни. // Вопросы современной педиатрии. 2016; 15(6). С. 604-609
47. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 328.
48. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 496.
49. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 416.
50. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант, 2014. С. 664.
51. Шабалов Н.П. Детские болезни: в 2 т. Т. 2. СПб.: Питер, 2017. С. 769–837.
52. Штаанц Г., Хоннеф Д., Пирот В., Радков Т. Лучевая диагностика. Детские болезни. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 400.
53. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 752.
54. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group Allergic bronhopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43. P. 850-873.
55. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 50(4). P. 422-430.
56. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 5–34.
57. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W., et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies // J. Clin. Immunol. 2015. 35 (8). P. 727–735.

58. Boyle R., Ierodiakonou D., Khan T. et al. *Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis.* // *BMJ* 2016; 352. i974
59. Bradley J., McCluskey J. *Clinical immunology.* Oxford, New York, Melbourne: Oxford University Press, 1997. P. 572.
60. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. *Asthma* // *N. Engl. J. Med.* 2001. 344(5). P. 350–362.
61. Fritsche R., Pahud J.J., Pecquet S., Pfeifer A. *Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100(2). P. 266-73.
62. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., et al. *Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study.* // *Allergy.* 2021; 76(6). P. 1903-1907.
63. Modell V., Quinn J., Ginsberg G. et al. *Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement* // *Immunol. Res.* 2017. 65 (3). P. 713–720.
64. Pabst O., Mowat A.M. *Oral tolerance to food protein.* // *Mucosal Immunol.* 2012; 5(3). P. 232-239.
65. Pitsios C., Demoly P., Bilò M.B., et al. *Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper.* // *Allergy.* 2015. Vol. 70, №8. P. 897–909.
66. Sauser J., Nutten S., de Groot N. et al. *Partially Hydrolyzed Whey Infant Formula: Literature Review on Effects on Growth and the Risk of Developing Atopic Dermatitis in Infants from the General Population.* // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 177(2). P. 123-134.
67. Szajewska H., Horvath A. *Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases.* // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26(2). P. 423-437.
68. Tosato F., Bucciol G., Pantano G. et al. *Lymphocytes subsets reference values in childhood* // *Cytometry A.* 2015. 87 (1). P. 81–85.
69. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management.* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196. P. 680.

Сведения об авторах

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, зав. кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России (глава 1-5)

Кузьменко Лариса Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России (глава 2)

Гришина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России (глава 1, 3)

Елисеева Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения России (глава 5)

Ларина Варвара Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России (глава 1, 3)

Лутковская Юлия Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России (глава 1, 3)

Филатова Гульнара Ахмятовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России (глава 1, 3)

Макаренко Елена Витальевна – ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России (глава 1-5)

Украинцев Сергей Евгеньевич – медицинский директор департамента детского питания ООО «Нестле Россия» (глава 5)

Учебное издание

Овсянников Дмитрий Юрьевич
Кузьменко Лариса Григорьевна
Гришина Татьяна Ивановна
Елисеева Татьяна Ивановна
Ларина Варвара Николаевна
Лутковская Юлия Евгеньевна
Филатова Гульнара Ахмятовна
Макаренко Елена Витальевна
Украинцев Сергей Евгеньевич

**ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
И АЛЛЕРГОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

Подписано в печать 30.11.2021
Формат 60×84/16, Усл. печ. л. 7,9. Бумага офсетная.
Тираж 3000 экз. Заказ № W-07822-21
Отпечатано ООО «СевенПринт»,
115432, г. Москва, Проектируемый проезд, д. 6,
стр. 1, помещение 68 Б,
тел.: +7 495 741-00-10
info@seven-print.ru,
www.seven-print.ru