

ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Различают четыре основных типа патологических состояний иммунной системы:

V реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде иммунного повреждения тканей;

V аутоиммунные болезни, развивающиеся в результате иммунных реакций против собственного организма;

V синдромы иммунного дефицита, возникающие вследствие врождённого или приобретённого дефекта иммунного ответа;

V амилоидоз.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Контакт организма с антигеном не только обеспечивает развитие защитного иммунного ответа, но может привести и к реакциям, повреждающим ткани. Такие реакции гиперчувствительности (иммунного повреждения тканей) могут быть инициированы взаимодействием антигена с антителом или клеточными иммунными механизмами. Эти реакции могут быть связаны не только с экзогенными, но и с эндогенными антигенами. Болезни гиперчувствительности классифицируют на основе иммунологических механизмов, их вызывающих.

Классификация

Содержание раздела "Классификация" смотрите в книге.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТИПА I

Реакции гиперчувствительности типа I (немедленный тип, аллергический тип) могут быть местными или системными.

- Системная реакция развивается в ответ на внутривенное введение антигена, к которому организм хозяина предварительно сенсибилизирован, и может носить характер анафилактического шока.
- Местные реакции зависят от места проникновения антигена и имеют характер ограниченного отёка кожи (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктив (аллергический ринит, конъюнктивит), сенной лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Реакции гиперчувствительности типа I проходят в своём развитии две фазы - инициального ответа и позднюю.

- Фаза инициального ответа развивается через 5-30 мин после контакта с аллергеном и характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, а также спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желёз.

- Поздняя фаза наблюдается через 2-8 ч без дополнительных контактов с антигеном, продолжается несколько дней и характеризуется интенсивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Развитие гиперчувствительности типа I обеспечивают IgE-антитела, образующиеся в ответ на аллерген при участии T₂-хелперов.

T-хелперы продуцируют ИЛ-4, обеспечивающий селективную продукцию антител данного класса. Антитела сорбируются на тучных клетках и базофилах в результате взаимодействия с соответствующими Fc-рецепторами. При повторном контакте (сенсibilизированных IgE-антителами тучных клеток и базофилов) со специфическим антигеном происходит немедленный выброс медиаторов, обуславливающих клинические проявления (рис. 6-1).

Рис. 6-1. Реакция гиперчувствительности I типа.

Связывание молекул IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток с выбросом первичных медиаторов (в первую очередь гистамина), а также синтез *de novo* и выброс вторичных медиаторов (метаболиты арахидоновой кислоты). С этими медиаторами связано появление новых симптомов гиперчувствительности типа I.

Реакция гиперчувствительности типа I лежит в основе развития анафилактического шока. Системная анафилаксия возникает после введения гетерологичных белков - антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов, некоторых лекарств (например пенициллина).

Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсibilизации. Шоковая доза антигена, однако, может быть исключительно мала. Через несколько минут после контакта с антигеном появляются зуд, крапивница и кожная эритема, затем через короткое время развивается спазм респираторных бронхиол. Рвота, спазмы в животе, понос и отёк гортани могут закончиться шоком и смертью больного. На вскрытии у одних больных обнаруживаются отёк и кровоизлияния в лёгких, у других - острая эмфизема лёгких с дилатацией правого желудочка сердца. Местная анафилаксия возникает в ответ на попадание в организм аллергенов - пыльцы растений, перхоти животных, домашней пыли и т.д. К заболеваниям, в основе которых лежит местная анафилаксия, относят крапивницу, ангионевротический отёк, аллергический ринит (сенную лихорадку) и некоторые формы бронхиальной астмы.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТИПА II

Реакции гиперчувствительности типа II (реакция немедленной повышенной чувствительности) обусловлена IgG-антителами к экзогенным антигенам, адсорбированным на клетках или внеклеточном матриксе. При таких реакциях в организме появляются антитела, направленные против клеток собственных тканей. Антигенные детерминанты могут образовываться в клетках в результате нарушений на генном уровне, приводящих к синтезу атипичных белков или же представляют собой экзогенный антиген, адсорбированный на поверхности клетки или внеклеточном матриксе. В любом случае реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания антител с нормальными или повреждёнными структурами клетки или внеклеточного матрикса. Известны три антителозависимых механизма развития реакций

этого типа: комплемент-зависимые, антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителоопосредованная дисфункция клеток.

КОМПЛЕМЕНТЗАВИСИМЫЕ РЕАКЦИИ

Существуют два механизма, с помощью которых антитело и комплемент могут вызывать гиперчувствительность типа II: **прямой лизис** и **опсонизация**. В первом случае антитело (IgM или IgG) реагирует с антигеном на поверхности клетки, активируя систему комплемента, которая разрушает плазматическую мембрану этих клеток и вызывает их гибель (рис. 6-2). Во втором случае клетки-мишени, покрытые IgG-антителами (опсонизация) фагоцитируются макрофагами или нейтрофилами.

Рис. 6-2. Реакция гиперчувствительности II типа, опосредованная антителами.

Клинически такие реакции возникают при переливании несовместимой крови, эритробластозе плода и антигенных различиях между матерью и плодом, при аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитозе и тромбоцитопении, при реакциях на лекарства, когда образующиеся антитела реагируют с препаратами и формируют комплексы с эритроцитарным антигеном.

АНТИТЕЛОЗАВИСИМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Содержание раздела "Антителозависимая клеточная цитотоксичность" смотрите в книге.

АНТИТЕЛООПОСРЕДОВАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КЛЕТОК

В некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления. Например, при тяжёлой миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, нарушая нервно-мышечную передачу и вызывая, таким образом, мышечную слабость. При болезни Грейвса антитела против рецепторов тиреотропного гормона стимулируют эпителиальные клетки щитовидной железы, что приводит к гипертиреозу.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТИПА III

Реакции гиперчувствительности типа III (реакция немедленной повышенной чувствительности, обусловленная взаимодействием IgG-антител и растворимым экзогенным антигеном). Развитие таких реакций обусловлено наличием комплексов "антиген-антитело", образующихся в результате связывания антигена с антителом в кровеносном русле (циркулирующие иммунные комплексы) или вне сосудов на поверхности или внутри клеточных (или внеклеточных) структур (иммунные комплексы *in situ*, см. рис. 6-3).

Рис. 6-3. Реакция гиперчувствительности III типа, опосредованная иммунными комплексами.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) вызывают повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или в фильтрующие структуры (клубочковый фильтр в почках). Известны два типа иммунокомплексных повреждений, которые формируются при поступлении в организм экзогенного антигена (чужеродный белок, бактерия, вирус) и при образовании антител против собственных антигенов. Заболевания, обусловленные

наличием иммунных комплексов, могут быть генерализованными, если эти комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или связанными с отдельными органами, такими как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи.

Как только иммунные комплексы оседают в тканях, они инициируют острую воспалительную реакцию. В эту фазу наблюдаются клинические проявления болезни (лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов, протеинурия). Вслед за осаждением иммунных комплексов происходит активация системы комплемента с образованием её биологически активных компонентов. Фагоцитоз комплексов "антиген-антитело" лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ (аутокоидов), включая простагландины, сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества. Повреждение тканей опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и другие болезни.

В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит. Например, поражение клубочков почек сопровождается гиперклеточностью (большим количеством клеток) из-за набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрацией нейтрофилами и моноцитами. При иммунофлюоресцентной микроскопии иммунные комплексы видны в виде зернистых отложений иммуноглобулинов и комплемента, а под электронным микроскопом - в виде электронноплотных отложений (депозитов) вдоль клубочковой базальной мембраны. Если заболевание возникает после однократного контакта с массивной дозой антигена, (например, при остром постстрептококковом гломерулонефрите и острой сывороточной болезни), все повреждения имеют тенденцию к разрешению благодаря катаболизму иммунных комплексов.

Системная иммунокомплексная болезнь

Одной из её разновидностей является **острая сывороточная болезнь**, возникающая в результате пассивной иммунизации, возникающей в результате многократного введения больших доз чужеродной сыворотки.

Первая фаза начинается с попадания антигена в кровь и образования антител. Приблизительно через 5 дней после введения сыворотки образуются антитела против её компонентов, которые, еще находясь в кровотоке, образуют комплексы антиген - антитело. Во вторую фазу эти комплексы оседают в различных тканях. Дальнейшее течение болезни определяют два фактора: размеры иммунных комплексов и состояние системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). При значительном избытке антител образуются очень крупные комплексы, которые быстро удаляются из кровотока клетками СМФ и относительно безвредны. Наиболее патогенны комплексы мелких и средних размеров, которые образуются при незначительном избытке антител и долгое время остаются в кровотоке. В связи с тем, что СМФ и в норме фильтрует ЦИК, её перегрузка или дисфункция увеличивают возможность персистенции иммунных комплексов в кровотоке и их осаждение в тканях.

Хроническая сывороточная болезнь

Содержание раздела "Хроническая сывороточная болезнь" смотрите в книге.

Реакция Артюса

Местная иммунокомплексная болезнь (реакция Артюса) выражается в локальном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита.

Этот процесс можно вызвать в эксперименте путём внутрикожного введения антигена иммунному животному, которое уже имеет циркулирующие антитела против антигена. Из-за избытка антител при попадании антигена в стенку сосудов образуются крупные иммунные комплексы, которые вызывают воспалительную реакцию. Реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4-10 ч после инъекции, когда появляется зона видимого отёка с кровоизлияниями. При иммунофлюоресцентном окрашивании удаётся выявить комплемент, иммуноглобулины и фибриноген, осаждённые в стенках сосудов. При светооптическом исследовании описывают фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к развитию местных кровоизлияний, но чаще наблюдается тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТИПА IV

Реакции гиперчувствительности типа IV (замедленного типа) развиваются с участием специфически сенсibilизированных T-лимфоцитов. Различают классические замедленные реакции гиперчувствительности (ГЗТ), вызываемые T₁-хелперами, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную CD8⁺ T-клетками (рис. 6-4). Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные микробиологические агенты, особенно микобактерии туберкулёза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Другим ярким примером является реакция отторжения - трансплантат против хозяина.

Рис. 6-4. Клеточно-опосредованная реакция гиперчувствительности IV типа.

Гиперчувствительность замедленного типа

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) складывается из нескольких этапов:

- 1 - первичный контакт с антигеном обеспечивает накопление специфических T₁-хелперов;
- 2 - при повторном введении того же антигена происходит его захват региональными макрофагами, которые выступают в роли антиген-представляющих клеток, выводя фрагменты антигена на свою поверхность;
- 3 - антиген-специфические T₁-хелперы взаимодействуют с антигеном на поверхности макрофагов и секретируют ряд цитокинов;
- 4 - секретируемые цитокины обеспечивают формирование воспалительной реакции, сопровождающейся накоплением моноцитов/макрофагов, продукты которых разрушают близлежащие клетки хозяина.

Биологическая роль ГЗТ выражается, прежде всего, в защите от устойчивых инфекций и микробов, способных размножаться внутри фаголизосом макрофагов. Примером ГЗТ служит реакция на внутрикожно введённый туберкулин - компонент из стенок микобактерии туберкулёза. У сенсibilизированного пациента через 8-12 ч возникает

покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции наступает через 24-72 ч. У сильно сенсibilизированных больных в зоне инъекции развивается некроз. ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток в подкожной ткани и дерме, преимущественно вокруг мелких вен и венул, с образованием характерных периваскулярных манжеток. Увеличение сосудистой проницаемости связано с образованием пор между эндотелиальными клетками. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отёк дермы и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. В участках повреждения преобладают CD4⁺ Т-клетки.

При персистенции антигена макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, окружённые валом из лимфоцитов, - формируется гранулёма. Такое воспаление характерно для гиперчувствительности типа IV и называется гранулематозным.

При цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами (CD8⁺-клетки), реакция направлена против антигенов гистосовместимости, фиксированных на поверхности клеток, и играет важную роль в отторжении трансплантата. Такая реакция участвует и в защите от вирусных инфекций. В клетках, поражённых вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами HLA класса I и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознают цитотоксические CD8⁺ Т-клетки. Лизис заражённых клеток завершается до репликации вируса, что приводит к его уничтожению. Полагают, что многие опухолевые антигены представлены на поверхности клеток, а цитотоксические Т-лимфоциты участвуют в противоопухолевом иммунитете.

Отторжение трансплантата

Реакция отторжения трансплантата связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной. Ответственны за такое отторжение антигены HLA. Отторжение трансплантата - сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие антитела.

Инициация реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, происходит при контакте лимфоцитов реципиента с антигенами HLA донора. Полагают, что наиболее важными иммуногенами являются дендритические клетки донорских органов. Т-клетки хозяина встречаются с дендритическими клетками в пересаженном органе, а затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Предшественники CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов, обладающие рецепторами к классу I HLA-антигенов, дифференцируются в зрелые цитотоксические лимфоциты, лизирующие пересаженную ткань. Кроме специфических цитотоксических лимфоцитов, образуются CD4⁺-лимфоциты, которые играют исключительно важную роль в отторжении трансплантата. Как и при ГЗТ, активированные CD4⁺-клетки выделяют цитокины, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и местное скопление мононуклеарных клеток (лимфоцитов и макрофагов). Считают, что ГЗТ, проявляющаяся повреждением микрососудов, ишемией и деструкцией тканей, является наиболее важным механизмом отторжения трансплантата.

Реакции, обусловленные антителами, могут протекать в двух вариантах.

- Сверхострое отторжение развивается тогда, когда в крови реципиента есть антитела против донора. Такие антитела встречаются, например, у реципиентов, у которых уже было отторжение почечного трансплантата. Предшествующие переливания крови от HLA-неидентифицированных доноров также могут привести к сенсibilизации, так как

тромбоциты и лейкоциты особенно богаты HLA-антигенами. В таких случаях отторжение развивается немедленно после трансплантации, так как циркулирующие антитела образуют иммунные комплексы, оседающие в эндотелии сосудов пересаженного органа. Затем происходит фиксация комплемента и развивается реакция Артюса.

- У реципиентов, которые не были предварительно сенсibilизированы к антигенам трансплантата, экспозиция донорских HLA-антигенов классов I и II может вызывать образование антител. Антитела, образованные реципиентами, вызывают повреждение ткани посредством нескольких механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимого, обусловленного клетками цитолиза и отложения комплексов "антиген-антитело". Изначальной мишенью для этих антител служат сосуды трансплантата. Поэтому феномен антитело-зависимого отторжения в почке гистологически представлен васкулитом.

Иммунологическая толерантность. В основе защиты организма от агрессии со стороны собственной иммунной системы лежит иммунологическая толерантность - состояние, при котором иммунный ответ на специфический антиген не развивается, и которое еще в эмбриональном периоде позволяет произвести негативную селекцию - элиминировать или подавить деятельность потенциально аутореактивных клонов, несущих на своей поверхности аутоантигенные детерминанты.

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Нарушения иммунологической толерантности приводят к своеобразной иммунологической реакции на собственные антигены организма - аутоиммунной агрессии и формированию состояния аутоиммунитета. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Эти антитела образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении её остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных антигенов гистосовместимости.

Различают три основных признака аутоиммунных заболеваний:

✓ наличие аутоиммунной реакции;

✓ наличие клинических и экспериментальных данных о том, что такая реакция не вторична к повреждению ткани, а имеет первичное патогенетическое значение;

✓ отсутствие иных определённых причин болезни.

В то же время встречаются состояния, при которых действие аутоантител направлено против собственного органа или ткани, в результате развивается местное повреждение ткани. Например, при тиреоидите Хашимото (зоб Хашимото) антитела абсолютно специфичны для щитовидной железы. При системной красной волчанке разнообразные аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток, а при синдроме Гудпасчера антитела против базальной мембраны лёгких и почек вызывают повреждения только в этих органах. Очевидно, что аутоиммунитет подразумевает потерю ауто толерантности.

Пусковые стимулы. При формировании аутоиммунного синдрома и прогрессировании в дальнейшем аутоиммунного заболевания существенную роль играют наследственная предрасположенность и тесно связанные с генетическими факторами нарушения

иммунологической реактивности. На фоне наследственной предрасположенности для индукции аутоиммунной агрессии должны быть пусковые стимулы, к наиболее важным из них можно, в частности, отнести:

✓ активацию аутореактивных Т-лимфоцитов суперантигенами (крупномолекулярными белковыми комплексами, состоящими из антигенов микробного происхождения и антигенов индивидуума-носителя);

✓ высвобождение изначально секвестрированных аутоантигенов, что особенно важно на поздних стадиях аутоиммунного процесса, приводя к распространению или диверсификации (*spreading*) эпитопа;

✓ развитие аутоагрессии в результате пускового влияния мимикрирующих детерминант, т.е. иными словами, молекулярной мимикрии.

Условия для индукции аутоиммунного заболевания. Для индукции аутоиммунного заболевания, основу патогенеза которого составляют дефекты узнавания аутоантигена активированными Т- и В-клетками, необходимы, как минимум, четыре условия.

- Наличие у индивидуумов из групп риска по HLA-генотипу аутореактивных Т- или/и В-клеток, обладающих патогенным потенциалом.
- Присутствие аутоантигена в количестве, достаточном для его презентации аутореактивным Т-клеткам и запуска последних в процессы дифференцировки и созревания.
- Секреция дополнительных (вспомогательных) сигналов, необходимых для активации Т- и В-клеток.
- Утрата регуляторными Т-лимфоцитами способности контролировать механизм аутоиммунного воспаления и ассоциированной с воспалением деструкции тканей.

Молекулярная мимикрия. Основной триггерный механизм аутоиммунной патологии - феномен молекулярной мимикрии, в основе которого лежит активация аутореактивных Т- и В-клеток перекрёстно-реагирующими эпитопами инфекционного возбудителя, - реализуется на стадии индукции при распознавании и презентации как криптоэпителиальных (внутримолекулярных) эпитопов микробной природы, так и тканевых аутоэпитопов, в результате чего мы наблюдаем формирование картины постинфекционного аутоиммунного синдрома, а в дальнейшем - развитие и прогрессирование аутоиммунного заболевания, отражающих нарушения механизмов толерантности. В отличие от стадии индукции, стадия развития и прогрессирования аутоиммунного заболевания зависит от Т-лимфоцитов, а точнее, от кооперативного эффекта Т-клеток, опосредуемых на уровне HLA-связанной презентации антигена и обуславливающих появление высокоаффинных аутоантител.

Критерии аутоиммунной природы заболевания. Сформулированы базовые критерии, определяющие аутоиммунную природу заболеваний. В число таких критериев вошли:

✓ повышенное содержание циркулирующих аутоантител или аутоенсиблизированных Т-лимфоцитов;

✓ наличие и возможность выделения аутоантигена, вызвавшего аутоиммунизацию;

✓ развитие морфологических изменений и синтеза антител и/или сенсibilизированных к собственным тканям лимфоцитов при моделировании аутоиммунного заболевания;

✓ возможность пассивного переноса патологического процесса с помощью аутоантител или аутосенсibilизированных лимфоцитов экспериментальным животным.

Классификация. Аутоиммунные болезни подразделяют на системные (органоспецифические), диссеминированные и органоспецифические. При этом очевидно, что при органоспецифических (моноэпитопных) аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунные тиреоидиты, миокардиты, увеиты и др.) Т-клетки реагируют на органоспецифические антигены, а спектр формируемых аутоантител достаточно узкий; при системных аутоиммунных заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит и др.) - на аутоантигены широкой специфичности и/или на идиотопы антител (антигенные детерминанты в V-области иммуноглобулинов). Особый интерес вызывают природные аутоантитела, обнаруживаемые в крови клинически здоровых лиц. Такие аутоантитела, обладающие специфичностью в весьма широких пределах и зачастую не реализовывающие скрытых патогенных свойств, сохраняют на определённом промежутке времени своего рода "нейтралитет", "ускользая" от внимания клинициста.

СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка - СКВ, системная склеродермия и др.) характеризуются появлением аутоантител к широкому кругу антигенов с неограниченным диапазоном специфичностей, а именно, к внутриклеточным (ядерным) и мембранным белкам, а также белкам микробного происхождения. Так, патогенетической основой СКВ является системное поражение соединительной ткани, где в качестве основных аутоантигенов выступают ДНК, нуклеопротеины, компоненты цитоплазмы и цитоскелета, а также отдельные мимикрирующие белки микробного происхождения. Многие ядерные аутоантигены при СКВ служат мишенями каспаз, участвующих в процессах апоптоза.

ОРГАНСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

К органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям, при которых происходит образование аутоантител против антигенов, локализованных на клеточной поверхности, относятся, в частности, аутоиммунные тиреоидиты и миокардиты, увеиты, а также *myasthenia gravis*. Аутоантигенами при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях являются внутриклеточные белки: при тиреоидитах - ткани щитовидной железы (тиреоглобулин и пероксидаза); при миокардитах - ткани сердечной мышцы (кардиомиозин); при увеитах - ткани увеаретинального тракта (S-антиген, родопсин и др.).

Myasthenia gravis (тяжёлая псевдопаралитическая миастения) - аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарушением передачи нервного импульса и мышечной слабостью, обусловлено накоплением аутоантител, взаимодействующих с ацетилхолиновыми рецепторами.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Причиной диссеминированных аутоиммунных заболеваний являются не органо-, а тканеспецифические аутоантигены. К такой аутоиммунной патологии относится,

например, рассеянный склероз, - демиелинизирующее заболевание с выраженной и разнообразной неврологической симптоматикой, обусловленное аутоиммунным процессом с участием аутореактивных Т-клеток и антимиелиновых аутоантител.

Иммунологическая толерантность - состояние, при котором иммунный ответ на специфический антиген не развивается. Состояние толерантности объясняется наличием трёх механизмов: клональной делеции, клональной анергии и периферической супрессии.

- Клональная делеция: отсутствуют саморегулирующие Т- и В-лимфоциты.
- Клональная анергия: наблюдается пролонгированная или необратимая функциональная инактивация лимфоцитов, вызванная контактом с антигеном.
- Периферическая супрессия обусловлена супрессорными Т-лимфоцитами.

Клональные делеция и анергия являются первичными механизмами ауто толерантности (т.е. толерантности к антигенам собственного организма). Однако существуют и дополнительные механизмы. Наибольший интерес представляют супрессорные Т-лимфоциты. Супрессорные клетки могут тормозить аутореактивность, секретируя цитокины, снижающие интенсивность иммунного ответа.

В патогенез аутоиммунизации вовлечены иммунологические, генетические и вирусные факторы, взаимодействующие посредством сложных механизмов, которые пока мало известны.

СИНДРОМЫ ИММУННОГО ДЕФИЦИТА

Иммунологическая недостаточность (иммунодефицит) - патологическое состояние, обусловленное дефицитом компонентов, факторов или звеньев иммунной системы с неизбежными нарушениями иммунного надзора и/или иммунного ответа на чужеродный антиген. Все иммунодефициты подразделяют на первичные (почти всегда детерминированы генетически) и вторичные, связанные с осложнениями инфекционных заболеваний, нарушениями метаболизма, побочными эффектами иммуносупрессии, облучением, химиотерапией при онкологических заболеваниях.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефициты - гетерогенная группа врождённых, генетически детерминированных заболеваний, обусловленных нарушениями дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов (рис. 6-5). По данным ВОЗ, существует более 70 первичных иммунодефицитов. Несмотря на то, что большинство иммунодефицитов встречается довольно редко, некоторые из них (например дефицит IgA) достаточно распространён, особенно у детей. Первичные иммунодефициты подразделяют на клеточные, гуморальные и комбинированные.

Рис. 6-5. Первичные иммунодефициты.

- Иммунодефициты клеточного происхождения (недостаточность клеточного звена иммунитета) проявляются нарушениями пролиферации, дифференцировки и функций Т-лимфоцитов и иных клеток иммунной системы, а также сопровождаются вторичным нарушением синтеза антител. К клеточным иммунодефицитам относятся, например,

тяжёлый комбинированный иммунодефицит, наследственная атаксия-телеангиэктазия, синдромы Ди Джорджи и Вискотта-Олдрича, хроническая гранулоцитарная болезнь, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдромы Шедиака-Хигаши, Йова, "ленивых" лейкоцитов, недостаточности адгезии лейкоцитов.

- Иммунодефициты гуморального происхождения (недостаточность гуморального звена иммунитета) включают изолированные и сочетанные формы дефицита иммуноглобулинов с нарушениями пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов и гуморального ответа в целом. К гуморальным иммунодефицитам относятся Х-сцепленная агаммаглобулинемия (синдром Брутона), транзиторная гипогаммаглобулинемия, селективные дефициты разных классов иммуноглобулинов, гипериммуноглобулинемия (IgM), общий вариабельный иммунодефицит, дефициты компонентов комплемента и системы HLA.
- Комбинированные формы иммунодефицитов (первичное поражение всех звеньев иммунитета) протекают наиболее тяжело и отличаются высокой смертностью.

ИММУНОДЕФИЦИТЫ КЛЕТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Принято различать иммунодефициты Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Иммунодефициты Т-клеточного звена

Так как гуморальный иммунный ответ зависит от функций Т-звена иммунитета, Т-клеточный иммунодефицит сопровождается нарушениями в составе гуморального звена иммунитета и ведёт в итоге к комбинированной недостаточности всех звеньев иммунологической реактивности. Иммунодефициты Т-клеточного звена проявляются, в основном, нарушениями пролиферации, дифференцировки и функций Т-лимфоцитов и в большинстве случаев сопровождаются вторичным нарушением синтеза антител. Т-клеточные иммунодефициты могут быть следствием генетических дефектов тимуса и/или структурной архитектоники и физиологии Т-лимфоцитов, а также наследственной патологии HLA-системы. К иммунодефицитам Т-клеточного звена относятся, например, тяжёлый комбинированный иммунодефицит, наследственная атаксия-телеангиэктазия, синдромы Ди Джорджи и Вискотта-Олдрича, хроническая гранулоцитарная болезнь, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдромы Шедиака-Хигаши, Йова, "ленивых" лейкоцитов, недостаточности адгезии лейкоцитов.

- Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД). Наиболее глубокий дефицит клеточного звена иммунитета наблюдается у детей с ТКИД, при котором уже в самом раннем возрасте возникают тяжёлые рецидивирующие инфекции. Ключевым отличием ТКИД от других иммунодефицитов является крайне полиморфная гамма инфекционных возбудителей, участвующих в развитии ТКИД-ассоциированной патологии, и весьма широкий ассортимент клеточной иммунопатологии, а именно: кровь и лимфа больных ТКИД содержит очень мало лимфоцитов (при этом фагоцитарный и цитотоксический потенциалы иммунокомпетентных клеток сведены к минимуму); тимус имеет эмбриональное строение, причём стволовые клетки лимфопоэза попросту отсутствуют, и тимус, естественно, не приобретает положенного ему статуса зрелого лимфоидного органа. В большинстве случаев ТКИД обусловлен дефектом Х-сцепленного гена, кодирующего γ -цепь рецептора к ИЛ-2, и по этой причине стволовые лимфоидные клетки не могут получать сигналы, необходимые для последующей дифференцировки и

превращения в зрелые Т-лимфоциты. В других случаях ТКИД связан с дефектами в рецессивных генах аутосом (в основном, в генах, кодирующих ферменты пуринового обмена - аденозиндезаминазу и пуридиннуклеозидфосфоорилазы).

- Наследственная атаксия-телеангиэктазия передаётся как аутосомно-рецессивный признак, связанный с разрывами хромосом в области генов, кодирующих функционально важные продукты экспрессии сразу в двух популяциях лимфоцитов - продукты семейства Т-клеточных рецепторов в Т-лимфоцитах и тяжёлые цепи иммуноглобулинов - в В-лимфоцитах. У детей с этой формой иммунопатологии в возрасте полутора лет развиваются тяжёлые рецидивирующие инфекции, появляются двигательные расстройства, а к 6 годам развивается телеангиэктазия конъюнктивы и кожи.

- Синдром Ди Джорджи, как и ТКИД, связан с врождённым нарушением развития тимуса в эмбриональном периоде. Об основах патогенеза известно лишь только то, что к возникновению синдрома приводит сочетанный дефект развития сразу двух органов (тимуса и паращитовидных желёз), происходящих из третьего и четвёртого глоточных карманов.

- Синдром Вискотта-Олдрича - сцепленный с X-хромосомой иммунодефицит у мальчиков, характеризующийся уникальным Т-клеточным дефектом - нарушениями цитоскелета Т-лимфоцитов - и сочетанными аномалиями В-клеточной функции - выраженными диспропорциями в составе сывороточных иммуноглобулинов.

Клеточные иммунодефициты могут быть также следствием функциональной недостаточности фагоцитарной системы и/или механизмов цитотоксичности с повышенной чувствительностью к гноеродным микроорганизмам и вирусной или опухолевой инвазиям.

Имунодефициты фагоцитарного звена

Нарушения фагоцитарной активности, имеющие плеiotропную природу, ведут, как правило, к развитию тяжёлых бактериальных инфекций, ибо именно фагоциты обеспечивают первую линию защиты - "бастион" неспецифических механизмов иммунитета. К наиболее распространенным формам патологии фагоцитоза относятся:

✓ хроническая гранулоцитарная болезнь, обусловленная респираторным взрывом в нейтрофилах и макрофагах;

✓ недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, имеющая сходные с предыдущим заболеванием звенья патогенеза;

✓ синдромы Шедиака-Хигаши и Йова, патогенез которых неизвестен;

✓ синдром "ленивых" лейкоцитов, в основе которого - нарушения хемотаксиса лейкоцитов, сопровождающиеся тяжёлыми и рецидивирующими бактериальными инфекциями;

✓ синдром недостаточности адгезии лейкоцитов, особенностью которого является отсутствие на фагоцитах мембранных белков интегринов, в связи с чем фагоциты не могут участвовать в локализации очага внедрения инфекционного возбудителя и, тем самым, в сопротивлении развитию гнойно-воспалительного процесса.

Иммунодефициты в составе механизмов цитотоксичности

В настоящее время классификация этих форм иммунодефицитов находится в стадии разработки.

ИММУНОДЕФИЦИТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Дефицит иммуноглобулинов и антител сам по себе, в изолированном варианте, в отличие от Т-клеточной недостаточности, никогда не приводит к формированию пороков развития. Продолжительность жизни пациентов с В-клеточной недостаточностью достаточно велика, причём (в отличие от Т-клеточной недостаточности) больные с гуморальными иммунодефицитами не подвержены инфекциям до окончания первого года жизни, т.е. до тех пор, пока уровень предсуществующих материнских антител не опустится ниже защитного.

- Х-сцепленная агаммаглобулинемия (синдром Брутона) сопровождается (вследствие выраженного дефицита В-клеток) врождённым отсутствием способности к синтезу антител. В лимфоидной ткани отсутствуют не только антителообразующие клетки, но и лимфоидные фолликулы. Вместе с тем костный мозг у больных с синдромом Брутона содержит нормальное число В-клеток-предшественниц гемопоэза. Основой патогенеза Х-сцепленной агаммаглобулинемии является мутация гена тирозинкиназы (*btk*), дефекты которого приводят к нарушению раннего этапа дифференцировки В-клеток.
- Транзиторная гипогаммаглобулинемия. У некоторых детей может наблюдаться только временная задержка нормального синтеза IgG - транзиторная гипогаммаглобулинемия, механизм которой неизвестен.
- Селективный дефицит субклассов IgG. О селективном дефиците субклассов IgG говорят в случае, если сывороточные титры только IgG значительно снижены по сравнению с возрастной нормой. У некоторых больных селективный дефицит субклассов IgG не проявляется, что может быть связано с компенсаторным усилением выработки антител, относящихся к другим субклассам, т.е. механизмы компенсации в случае селективных дефицитов субклассов весьма эффективны.
- Селективный дефицит IgA - наиболее часто встречающаяся форма гуморального иммунодефицита - это отсутствие или резкое снижение сывороточного уровня IgA, т.н. селективный дефицит IgA, течение которого во многих случаях является бессимптомным.
- Селективный дефицит антиген-специфических антител встречается, в основном, у детей дошкольного возраста, однако, сдвиги такого рода приводят к задержке созревания гуморального звена в целом.
- Иммунодефицит с гиперпродукцией IgM наблюдается, в основном, у мальчиков и клинически проявляется тяжёлыми рецидивирующими бактериальными инфекциями - в крови определяется дефицит основных классов иммуноглобулинов в сочетании с повышенным уровнем IgM. При данной форме дефицита в В-клетках не происходит программного переключения с синтеза IgM на образование IgG, IgA и IgE, что обычно имеет место при В-клеточной дифференцировке.
- Описаны и другие формы дисгаммаглобулинемий, при которых вырабатываются антитела, вообще лишённые специфичности.

- **Общий переменный иммунодефицит (ОВИД)** - самая тяжёлая форма комбинированного гуморального иммунодефицита - В-клеточной недостаточности, ассоциированной с дефектом Т-клеточной функции. Таким образом, ОВИД - группа синдромов с нарушением функций как В-, так и Т-лимфоцитов, но патогномичным симптомом является дефект гуморального звена иммунитета, а именно, - генерализованные гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия. Термин "переменный" означает, что заболевание может манифестировать в разном возрасте, при этом степень выраженности и тип гипогаммаглобулинемии индивидуальны для каждого пациента. У большинства больных с ОВИД В-клетки, будучи незрелыми и не имеющими структурных дефектов, просто не получают необходимых для активации сигналов от Т-клеток.

Дефициты компонентов комплемента

У человека встречается генетически обусловленный дефицит различных компонентов комплемента, а именно:

✓ дефицит компонентов классического пути активации комплемента, ведущий к нарушениям в формировании и клиренсе иммунных комплексов (например, при СКВ);

✓ дефицит компонентов альтернативного пути активации комплемента, что создаёт особую предрасположенность к тяжёлым гнойным инфекциям.

Дефекты в системе **HLA**

Недостаточность экспрессии антигенов HLA класса II антиген-представляющими клетками (макрофагами и В-клетками) наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Такого рода дефицит молекул HLA ведёт к снижению уровня клеток-хелперов, что, в свою очередь и в силу особенностей межклеточной кооперации приводит к формированию дисфункции В-клеток и, в итоге, к недостаточности продукции антител.

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

ПРИБРЕТЁННЫЕ (ВТОРИЧНЫЕ) ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Если иммунодефицит становится основной причиной развития персистирующего или часто рецидивирующего инфекционного или опухолевого процесса, можно говорить о синдроме вторичной иммунной недостаточности (вторичном иммунодефиците), который определяют как "нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых особей и характеризующиеся хроническими инфекционно-воспалительными или опухолевыми заболеваниями, торпидными к традиционной терапии".

Классификация. Вторичные (приобретённые) иммунодефициты классифицируют по времени возникновения, по этиологии и по клинической форме.

- **Время возникновения.** Различают ante-, peri- и постнатальные вторичные иммунодефициты.

◇ Антенатальные (например, ненаследственные формы синдромов первичного иммунодефицита).

- ◇ Перинатальные (например, нейтропения, гемолитическая болезнь новорождённых).
- ◇ Постнатальные.
- По этиологии выделяют следующие вторичные иммунодефициты.
 - ◇ Постинфекционные.
 - ◇ При нарушениях питания и болезнях обмена веществ.
 - ◇ При злокачественных новообразованиях (опухолевоассоциированные иммунодефициты).
 - ◇ Следствие аккумулированного стресса и/или у лиц, активно занимающихся спортом.
 - ◇ При ионизирующей радиации (пострадиационные иммунодефициты).
 - ◇ Индуцированные приёмом лекарственных средств.
- Клинические формы.
 - ◇ Компенсированная форма, сопровождающаяся повышенной восприимчивостью к инфекциям и/или невысокой частотой возникновения опухолевых заболеваний.
 - ◇ Субкомпенсированная форма, сопровождающаяся выраженной хронизацией инфекционных процессов и высокой частотой развития неоплазий.
 - ◇ Декомпенсированная форма, проявляющаяся генерализованными и рецидивирующими инфекциями, индуцированными условно-патогенной флорой.

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)

К началу XXI в. СПИД зарегистрирован в более чем 165 странах мира, а наибольшее количество инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) находится в Африке и Азии. Среди взрослых людей идентифицировано 5 групп риска: гомосексуальные и бисексуальные мужчины составляют наиболее крупную группу (до 60% больных); лица, которые вводят внутривенно наркотики (до 23%); больные гемофилией (1%); реципиенты крови и её компонентов (2%); гетеросексуальные контакты членов других групп повышенного риска, преимущественно наркоманов - (6%). Приблизительно в 6% случаев факторы риска не определяются. Около 2% больных СПИДом - дети.

Этиология. Возбудитель СПИДа - вирус иммунодефицита человека - ретровирус семейства лентивирусов. Различают две генетически разные формы вируса: вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (HIV-1 и HIV-2, или ВИЧ-1 и ВИЧ-2). ВИЧ-1 наиболее распространённый тип, встречается в США, Европе, Центральной Африке, а ВИЧ-2 - главным образом в Западной Африке.

Патогенез. Существуют две основные мишени для ВИЧ: иммунная система и центральная нервная система. Иммунопатогенез СПИДа характеризуется развитием

глубокой иммунодепрессии, что главным образом связано с выраженным уменьшением количества CD4⁺ Т-клеток. Имеется множество доказательств того, что молекула CD4 фактически является высокоаффинным рецептором для ВИЧ. Это объясняет селективный тропизм вируса к CD4⁺ Т-клеткам.

ВИЧ преимущественно инфицирует лимфоциты и макрофаги, а прогрессирование ВИЧ-инфекции связано с тропизмом вируса к клеткам-хелперам и способностью вируса индуцировать образование синцитиев. Процесс инфицирования клеток ВИЧ и его репликации включает несколько последовательных стадий:

✓ связывание ВИЧ с поверхностью клетки-мишени (рецепция ВИЧ) фенотипа CD4⁺;

✓ слияние мембран ВИЧ и огромной массы соседних клеток-мишеней путём эндоцитоза с проникновением ВИЧ внутрь клетки (пенетрация) и образованием синцития, обреченного на быструю гибель;

✓ интеграция геномов клетки-мишени и ВИЧ под действием обратной транскриптазы ДНК-провируса (при этом часть вирусной ДНК всё же сохраняется в неинтегрированной с хозяйской ДНК форме и самостоятельно функционирует как репликон, в связи с чем у вирусоносителя ВИЧ существует в двух генетических вариантах, что имеет существенное значение для клеточного цикла вириона и формирования ВИЧ);

✓ активация транскрипции и трансляции после латентного периода;

✓ репликация вируса (морфогенез);

✓ цитопатогенный эффект ВИЧ с высвобождением зрелых вирионов из клетки-мишени и поступлением их в кровотоки.

Основным механизмом гибели клеток, инфицированных ВИЧ, является некроз, обусловленный цитопатогенным эффектом вируса. В то же время значительная часть Т-лимфоцитов погибает в результате апоптоза, индуцируемого в результате взаимодействия мембранных рецепторов на поверхности клетки-мишени молекулами ВИЧ-белка *gp120*. Наконец, третий механизм клеточной смерти при ВИЧ-инфекции связан с образованием гигантских синцитиев.

Существуют две основные системные мишени для ВИЧ-инфекции: иммунная и центральная нервная. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции и СПИДа характеризуется развитием глубокой иммуносупрессии, что связано с исчезновением CD4⁺ Т-клеток и сокращением численности субпопуляций иммуноцитов в целом. Таким образом, CD4⁺ Т-клетки и ряд других иммуноцитов являются главными резервуарами вируса. У ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом развиваются глубокие нарушения функциональной активности иммуноцитов (в частности, В-клеток), что проявляется в формировании гипергаммаглобулинемии и появлении в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). При этом, несмотря на поликлональную активацию В-лимфоцитов, больные СПИДом не способны поддерживать адекватный уровень гуморального ответа на микробные антигены, в связи с чем большинство пациентов подвержены диссеминированным инфекциям бактериальной и паразитарной природы.

Течение СПИДа складывается из трёх фаз, отражающих динамику взаимодействия вируса с хозяином: ранней острой фазы, средней хронической и финальной кризисной фаз.

- Острая фаза. Развивается первоначальный ответ иммунокомпетентного индивидуума на вирус. Эта фаза характеризуется высоким уровнем образования вируса, виремией и распространённым обсеменением лимфоидной ткани, но инфекция ещё контролируется с помощью антивирусного иммунного ответа.
- Хроническая фаза - период относительного сдерживания вируса, когда иммунная система интактна, но наблюдается слабая репликация вируса, преимущественно в лимфоидной ткани. Эта фаза может продолжаться несколько лет.
- Финальная фаза характеризуется нарушением защитных механизмов хозяина и безудержной репликацией вируса. Снижается содержание CD4⁺ Т-клеток. После неустойчивого периода появляются серьёзные оппортунистические инфекции, опухоли, поражается нервная система.

АМИЛОИДОЗ

Раньше амилоидоз относили к стромально-сосудистым белковым дистрофиям. Амилоидоз (от лат. *amyllum* - крахмал) - группа заболеваний, характеризующихся появлением аномального фибриллярного белка и образованием в межклеточной ткани и стенках сосудов сложного вещества - амилоида. Амилоид представляет собой белок, откладывающийся между клетками в различных тканях и органах. Его распознавание в клинике зависит исключительно от обнаружения в биоптатах. При светооптическом исследовании с использованием традиционных окрасок амилоид выглядит как аморфное, эозинофильное, гиалиноподобное межклеточное вещество, в результате прогрессирующего накопления и давления которого развивается атрофия клеток. Для того чтобы отличить амилоид от других депозитов (коллаген, фибрин), используют ряд гистохимических методов (например, окраску конго красным). В поляризованном свете амилоид зеленоватого цвета и даёт двойное лучепреломление.

Несмотря на то, что все депозиты имеют одинаковый вид и тинкториальные свойства, химически амилоид не однороден. Различают две основные и несколько малых биохимических форм. Они образуются с участием разных патогенетических механизмов.

Физическая природа амилоида. При электронной микроскопии амилоид состоит из неветвящихся фибрилл длиной приблизительно 7,5-10 нм (F-компонент). Эта структура амилоида одинакова при всех видах амилоидоза. При кристаллографии и инфракрасной спектроскопии обнаружено характерное складчатое строение оболочки. Эта особенность строения и объясняет появление двойного лучепреломления. Кроме того, в меньших количествах выявлен и второй компонент (Р-компонент), который имеет пентагональное строение.

Химическая природа амилоида. Приблизительно 95% амилоида состоит из F-компонента, остальные 5% остаются на долю гликопротеинового Р-компонента. Среди 15 различных биохимических вариантов амилоидного белка выделены два основных: амилоид из лёгких цепей - AL (образуется плазматическими клетками и содержит лёгкие цепи иммуноглобулина) и связанный амилоид - AA (уникальный неиммуноглобулиновый белок, синтезированный печенью).

В депозитах амилоида обнаруживают и другие белки. Транстиретин - нормальный белок сыворотки, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина (и его фрагменты) обнаруживаются при генетически детерминированных

заболеваниях, которые называют семейной амилоидной полинейропатией. Амилоидный транстиретин (ATTR) отличается от нормального единственной аминокислотой. β_2 -Амилоид - пептид, составляющий ядро мозговых бляшек при болезни Альцгеймера; он образуется из наиболее крупных трансмембранных гликопротеидов, так называемых белковых предшественников амилоида (APP). Встречаются также депозиты амилоида, образованные из разных предшественников, таких как гормоны (прокальцитонин) и кератин.

P-компонент отличается от амилоидных фибрилл, но при всех формах амилоидоза тесно с ними связан. Он обладает структурной гомологией с C-реактивным белком. Сывороточный P-компонент обладает сродством к фибриллам амилоида и необходим для образования депозитов в тканях.

Классификация амилоидоза основана на химическом строении амилоида (AL, AA, ATTR) и клинических синдромах. Амилоидоз может быть системным (генерализованным) с поражением нескольких систем органов или местным, когда депозиты обнаруживаются только в одном органе.

- Системный (генерализованный) амилоидоз бывает первичным, если связан с дискразией иммуноцитов, или вторичным, когда возникает как осложнение хронического воспаления или деструктивных процессов в тканях. Врождённый (семейный) амилоидоз образует отдельную гетерогенную группу.
- Дискразия иммуноцитов с амилоидозом (первичный амилоидоз). Этот тип амилоидоза обычно носит системный характер, состоит из AL-амилоида и составляет около 75% всех наблюдений этого заболевания. В основе его лежит развитие дискразии плазматических клеток. Он встречается у больных с множественной миеломой, для которой характерны остеолитические повреждения скелета. Необходимым, (хотя и недостаточным) условием развития амилоидоза является наличие белка Бенс-Джонса, обладающего только лёгкими цепями.
- Реактивный системный амилоидоз. Для этого вида амилоидоза характерно образование AA-амилоида. Его также называют вторичным амилоидозом, так как он связан с хроническим воспалением, сопровождающимся разрушением тканей. Амилоидоз встречается при туберкулёзе, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите. Однако при эффективной антимикробной терапии условия для развития амилоидоза могут исчезнуть. Чаще всего реактивный системный амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита и других заболеваний соединительной ткани, таких как анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника (особенно региональный энтерит и язвенный колит). Амилоидоз развивается приблизительно у 3% больных ревматоидным артритом.
- Амилоидоз, связанный с гемодиализом, возникает у больных после длительного гемодиализа, проводимого в связи с почечной недостаточностью (вследствие выпадения β_2 -микроглобулина). Этот белок выявляется в больших количествах в сыворотке крови нефрологических больных, так как не фильтруется через диализные мембраны. Примерно у 70% больных имеются депозиты амилоида в синовиальной жидкости, суставах и сухожилиях.
- Врождённый семейный амилоидоз - относительно редкое заболевание, встречается в определённых географических районах. Лучшее всего исследован аутосомно-рецессивный

вариант семейного амилоидоза, который называют семейной средиземноморской лихорадкой (периодическая болезнь). Клинически это заболевание характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися воспалением серозных оболочек, включая брюшину, плевру и синовиальные оболочки. Встречается обычно у армян, евреев-сефардов и арабов. Амилоид при этом заболевании представлен АА-вариантом. В отличие от аутосомно-рецессивного варианта аутосомно-доминантный семейный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида преимущественно в периферических нервах. Семейная амилоидная полинейропатия описана в разных регионах мира. Например, невропатический амилоидоз обнаружен в Португалии, Японии, Швеции и США. При этих генетических заболеваниях фибриллы амилоида состоят из АТТН.

- Локализованный амилоидоз. Депозиты амилоида обычно проявляются в виде узелков, видимых только под микроскопом, как правило, только в одном органе. Опухолеподобные депозиты амилоида чаще встречаются в лёгких, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и около глаз. Часто на периферии амилоидных масс находят инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, которую расценивают как ответ на выпадение амилоида. В некоторых случаях амилоид состоит из АL-белка и имеет иммуоцитарное происхождение.
- Эндокринный амилоидоз. Микроскопические депозиты амилоида иногда обнаруживаются в некоторых эндокринных опухолях, таких как медуллярная карцинома, опухоли островков поджелудочной железы, феохромоцитомы, низкодифференцированные карциномы желудка, а также в островках Лангерганса поджелудочной железы при сахарном диабете типа II. В этих случаях амилоидогенные белки образуются из полипептидных гормонов (например, амилоидный полипептид островков [IAPP] поджелудочной железы).
- Амилоид старения. При старении встречаются два вида амилоидных депозитов. Старческий сердечный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида в сердце у престарелых больных (обычно в возрасте старше 80 лет). Он встречается в двух формах: выпадение транстиретина, вовлекающего желудочки, или выпадение атриального натрийуретического пептида, повреждающего предсердие. Заболевание развивается часто бессимптомно, но может вызывать тяжёлые нарушения сердечной деятельности. Одновременно обнаруживаются депозиты амилоида в лёгких, поджелудочной железе, селезёнке. Это позволяет предполагать, что старческий амилоидоз является системным заболеванием.
- Старческий церебральный амилоидоз развивается в результате отложений депозитов АВ₂-белка в мозговые кровеносные сосуды и бляшки у больных болезнью Альцгеймера.

Патогенез. Несмотря на то, что предшественники двух основных амилоидных белков идентифицированы, некоторые аспекты их происхождения еще не ясны. При реактивном системном амилоидозе имеет значение длительное разрушение тканей и воспаление, которые приводят к повышению уровня сывороточного амилоида А (SAA). SAA синтезируется клетками печени под влиянием ИЛ-1 и ИЛ-6. Повышенный уровень SAA характерен для воспаления, но в большинстве случаев не приводит к амилоидозу. SAA в норме разрушается до конечных растворимых продуктов под действием ферментов моноцитов. Больные, у которых развивается амилоидоз, видимо, имеют дефект этого фермента, что приводит к неполному разрушению SAA и формированию нерастворимой молекулы АА, генетически детерминированные структурные аномалии в молекуле SAA

сами по себе вызывают её резистентность к разрушению моноцитами. В случае иммуноцитарной дискразии обнаружен избыток лёгких цепей иммуноглобулинов, а амилоид может образовываться в результате протеолиза лёгких цепей иммуноглобулинов. Неполноценная деградация приводит к образованию лёгких цепей, резистентных к полному протеолизу.

При семейном амилоидозе выпадение транстиретина в виде амилоидных фибрилл не является следствием гиперпродукции транстиретинов. Полагают, что генетически детерминированные повреждения структуры подталкивают к образованию транстиретинов, склонных к аномальной агрегации и протеолизу.

Клетки, участвующие в превращении белков-предшественников в фибриллы, не полностью охарактеризованы, но "основными кандидатами" на выполнение этих функций являются макрофаги.

Макро- и микроскопическая характеристика амилоидоза. Внешний вид органов при амилоидозе зависит от степени процесса. Если отложения амилоида небольшие, внешний вид органа изменяется мало, и амилоидоз обнаруживается лишь при микроскопическом исследовании. При выраженном амилоидозе орган увеличивается в объёме, становится очень плотным или ломким, а на разрезе имеет своеобразный восковидный или сальный вид.

В селезёнке амилоид откладывается в лимфатических фолликулах или же равномерно по всей пульпе. В первом случае амилоидно-изменённые фолликулы увеличенной и плотной селезёнки на разрезе имеют вид полупрозрачных зёрен, напоминающих зёрна саго (саговая селезёнка). Во втором случае селезёнка увеличена, плотная, коричнево-красная, гладкая, имеет сальный блеск на разрезе (сальная селезёнка). Саговая и сальная селезёнка представляют последовательные стадии процесса.

В почках амилоид откладывается в стенке сосудов, в капиллярных петлях и мезангии клубочков, в базальных мембранах канальцев и в строме. Почка становится плотной, большими и "сальными". По мере нарастания процесса клубочки и пирамиды полностью замещаются амилоидом, разрастается соединительная ткань и развивается амилоидное сморщивание почек. При поражении почек развивается нефротический синдром. Схожие изменения наблюдаются и в других внутренних органах.

Исход неблагоприятный. Функциональное значение определяется степенью развития амилоидоза. Выраженный амилоидоз ведёт к атрофии паренхимы и склерозу органов, к их функциональной недостаточности. При выраженном амилоидозе возможна хроническая почечная, печёночная, сердечная, лёгочная, надпочечниковая, кишечная (синдром нарушенного всасывания) недостаточность.