

П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 3

Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 248-53-41

Статья поступила: 14.05.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В лекции анализируются современные данные об этиологии, основных звеньях патогенеза и принципах лечения синдромов первичной и вторичной недостаточности механизмов врожденного иммунитета, являющихся результатом нарушений в двух системах: фагоцитирующих клеток и комплемента.

Ключевые слова: недостаточность системы иммунобиологического надзора, незавершенный фагоцитоз, фагоцитарная недостаточность, недостаточность системы комплемента.

54

1. Фагоцитоз как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при его расстройствах

Фагоцитоз — активный биологический процесс, заключающийся в обнаружении, поглощении и внутриклеточном уничтожении специализированными клетками (фагоцитами) чужеродных агентов.

Фагоцитоз осуществляют специализированные клетки — фагоциты. Еще И.И. Мечников разделил фагоциты на микрофаги и макрофаги. К микрофагам относятся малые по диаметру полиморфноядерные гранулоциты (6–8 мкм). Это, в первую очередь, нейтрофилы, а также эозинофилы и базофилы.

Макрофагами называют моноциты крови и происходящие из них макрофаги тканей и органов. Диаметр этих клеток достигает 20 мкм. Моноциты крови, попадая в

ткань, образуют популяцию тканевых макрофагов (гистиоциты, печеночные клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные, плевральные, перитонеальные макрофаги и др.).

Моноциты и тканевые макрофаги рассматривают как единую систему мононуклеарных фагоцитов.

Лимфоциты, астроциты и клетки микроглии мозга также относят к фагоцитам, так как они способны поглощать патогены и экспрессировать молекулы МНС II класса.

1.1. Стадии фагоцитоза

Основные этапы фагоцитоза сходны для всех фагоцитирующих клеток.

В процессе фагоцитоза условно выделяют несколько основных стадий: 1) таксис к объекту фагоцитоза, 2) распознавание его фагоцитом и адгезия к нему, 3) поглощение объекта фагоцитоза и образование фаголизосомы,

P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. Part III

The lecture analyzes a modern data on etiology, pathogenesis, and principles of treatment of primary and secondary insufficiency of innate immune mechanisms, which are the result of disorders in two systems: phagocyte cells and complement.

Key words: immunobiological response system surveillance, incomplete phagocytosis, phagocytal insufficiency, complement system insufficiency.

- 4) разрушение объекта (переваривание, процессинг),
5) выведение продуктов его деградации из фагоцита.

Активированные при контакте с патогеном эндотелиальные клетки и макрофаги вырабатывают колониестимулирующие факторы гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ). Эти цитокины способствуют образованию гранулоцитов, моноцитов и макрофагов в костном мозге и стимулируют их активность, что приводит к развитию нейтрофильного лейкоцитоза, который является одним из важнейших системных проявлений воспаления.

Таксис — направленное движение фагоцитов, определяемое градиентом химических и других факторов (хемотаксинов или хемоаттрактантов, электротаксинов). Свойствами активации таксиса обладают микробные компоненты, активированные факторы комплемента, цитокины.

Таксис фагоцитирующих клеток может быть нарушен действием репеллентов (веществ, вызывающих отрицательный хемотаксис) и токсинов, препятствующих направленному движению фагоцита. Эти вещества вырабатывают микроорганизмы для защиты себя от фагоцитоза.

Распознавание объекта фагоцитоза и адгезия к нему.

При фагоцитозе микробов, грибов, паразитов, а также опухолевых, вирусинфицированных и собственных измененных клеток распознавание осуществляется с помощью рецепторов (табл. 1), расположенных на мембранах фагоцитов.

♦ *Лектиноподобные рецепторы* соответствующей специфичности на поверхности фагоцитов идентифицируют и связывают сахаридные группы глюкозы, галактозы, фруктозы, маннозы фагоцитируемого объекта. Их взаимодействие активирует и вовлекает в процесс Т-хелперы.

♦ *TREM-1* (the triggering receptor expressed in myeloid cells-1, или *триггерные рецепторы миелоидных клеток-1*) образуются фагоцитами в присутствии инфекционного агента (бактерий или грибов). Соединение их с лигандами на поверхности бактерий активирует фагоцитоз, стимулирует генерацию активных форм кислорода и миелопероксидазы, а также продукцию провоспалительного цитокина ИЛ 8. Воспалительная реакция может быть усилена присутствием TREM-1 на поверхности миелоидных клеток. Это происходит при микробном сепсисе, когда на поверхности перитонеальных нейтрофилов экспрессируют молекулы TREM-1. В таких случаях терапевтическим подходом к устранению патологии может служить воздействие на указанный рецептор.

♦ *Toll-рецепторы фагоцитов*, соединяясь с липополисахаридными и другими лигандами патогена, индуцируют выработку цитокинов и устранение самого носителя.

♦ *Трансмембранные белки типа I, II, MARCO макрофагов и эндотелиальных клеток* обладают функцией «мусорщиков». Они устраняют бактерии и измененные клетки из циркуляции.

♦ Фагоциты имеют такие рецепторы как интегрины *LFA-1*, *Mac-1*, β_2 -интегрины группы *VLA*, распознающие белки межклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, ламинин и другие), а также рецепторы для цитокинов, гормонов и медиаторов.

♦ *Рецепторы для компонентов комплемента* CR1, CR2, CR3, CR4 способствуют поглощению клетки-мишени.

♦ *Рецепторы для антител* (Fc-фрагментов иммуноглобулинов) выполняют при фагоцитозе роль опсонин.

В ряде случаев, для распознавания объектов фагоцитоза и эффективной их адгезии, особенно капсулообразующих

Таблица 1. Основные продукты секреции фагоцитов

Секретируемые вещества	Эффекты
Ферменты: - нейтральные протеиназы – <i>коллагеназа, эластаза</i> - гидролазы – <i>лизоцим</i>	- разрушают тканевый детрит - гидролизуют пептидогликаны стенок бактерии
Компоненты комплемента: - C1, C3a, C4, C5a - C3b	- участвуют в развитии воспаления и аллергических реакций - опсонизируют объекты фагоцитоза
Метаболиты кислорода: <i>супероксидный анион, перекись водорода</i>	реализуют цитотоксический эффект в отношении микробов и опухолевых клеток
Продукты метаболизма азота: - оксид азота - радикал NO^-	обеспечивают бактерицидное действие, особенно в отношении микобактерий
Плазменные протеины: <i>фибронектин</i>	- опсонизирует объекты фагоцитоза - участвует в формировании межклеточного матрикса - облегчает межклеточное взаимодействие
Метаболиты арахидоновой кислоты: <i>PGE₂</i> <i>тромбоксан A₂</i> <i>лейкотриены</i>	- участвуют в воспалении (обладают хемотаксическим действием, повышают проницаемость стенок сосудов) - участвуют в реакциях иммунного ответа - опсонизируют объекты фагоцитоза
Цитокины: <i>ИЛ 1</i> <i>ИЛ 6</i> <i>ИЛ 8</i> <i>ФНО α</i>	- участвуют в воспалительной реакции (увеличивают экспрессию молекул адгезии, стимулируют фагоцитоз) - усиливают синтез белков острой фазы - индуцируют лихорадку - обеспечивают противовирусную защиту - регулируют иммунный ответ - стимулируют миелопоэз

микроорганизмов, необходимы опсонины — белки, потенцирующие фагоцитоз. В процессе опсонизации происходит обволакивание клетки-мишени или корпускулярных антигенов молекулами, к которым имеются рецепторы на фагоцитах. Опсонизирующими свойствами обладают также иммуноглобулины (IgG1, IgG3), частично IgA, компоненты комплемента (C3b, C4b), белки острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, маннозосвязывающий лектин, α 1-антитрипсин, гаптоглобин и др.).

Адгезия осуществляется благодаря взаимодействию Fc-фрагмента иммуноглобулинов с Fc-рецептором на мембране фагоцита или рецепторов для других указанных белков с этими белками, или же опосредованно, С-реактивный белок стимулирует фагоцитоз через активацию комплемента и взаимодействие с рецептором Fc γ RI. Синтез острофазных белков в печени стимулируют цитокины, в частности, интерлейкин 6. С-реактивный белок и фибриноген являются диагностическими показателями, которые позволяют мониторировать течение воспалительного процесса. Однако, некоторым микроорганизмам (золотистый стафилококк, вирус герпеса) удается избежать опсонизации благодаря специальным белкам, которые связывают опсонизирующие антитела, препятствуя адгезии фагоцитов к этим патогенам.

Адгезия фагоцитов к клеткам-мишеням является одним из факторов их активации, необходимым для реализации последующих стадий фагоцитоза. В фагоцитах при этом активируются метаболические процессы, в том числе — реакции пентозофосфатного шунта, гликолиз, гликогенолиз, накапливается восстановленный НАДФ. Это обеспечивает реализацию ряда важных процессов: экспрессию гликопротеинов HLA I и II, респираторный взрыв, дегрануляцию лейкоцитов.

Поглощение объекта фагоцитоза и образование фаголизосомы. Рецепторы на поверхности фагоцита, распознающие объект фагоцитоза и взаимодействующие с ними структуры на клетках-мишенях, расположены равномерно по поверхности обоих видов клеток. Это дает возможность фагоциту полностью охватить мишень. В результате сокращения актиновых волокон цитоплазматических и желатинизации цитоплазмы объект фагоцитоза оказывается окруженным мембраной фагоцита, которая замыкается по так называемому zipper-механизму (принцип застежки «молнии»). Образуется мембранная везикула — фагосома, погруженная внутрь клетки. Условием поглощения мишени служит активация протеинкиназы C и мобилизация Ca²⁺. Затем мембрана фагосомы сливается с лизосомой и образуется фаголизосома. Предполагается, что этот процесс протекает с участием механизмов перекисного окисления жирных кислот мембран и с нарушением их гидрофобных связей. Образование фаголизосомы сопровождается секрецией медиаторов воспаления (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО, лейкотриенов и др.) и активных форм кислорода. При дегрануляции все эти компоненты поступают в воспалительный экссудат, где оказывают бактериолитическое и цитолитическое действие.

Разрушение объекта фагоцитоза — внутриклеточное «переваривание» (киллинг). Этот процесс реализуется благодаря активации двух основных механизмов: кислородозависимого и кислороднезависимого.

Кислороднезависимые механизмы активируются в процессе слияния фагосомы и лизосом. Первыми токсическое действие на микробную стенку оказывают лактоферрин и лизоцим, затем к ним присоединяются катионные белки (CAP57, CAP37), протеиназы (коллагеназа, эластаза), катепсин G и дефенсины. Показано, что благодаря своей способности встраиваться в липидный слой клетки, дефенсины нарушают ее проницаемость и тем самым способны уничтожать широкий спектр бактерий, грибов и вирусов.

На гибель и разрушение микроорганизмов влияет состояние pH. В фаголизосоме значение pH меняется поэтапно

от нейтрального, сменяющегося на щелочной, до кислого. Сдвиг pH в щелочную сторону в присутствии супероксид-аниона способствует активации лактоферрина, катионных белков дефенсинов.

Поступление в фаголизосому ионов водорода приводит к закислению ее внутренней среды, что может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие и способствует активации кислых гидролаз лизосом.

Кислородзависимые механизмы играют ведущую роль в деструкции объекта фагоцитоза. Эта цитотоксичность сопряжена со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода, что получило название респираторного взрыва. Он длится в течение нескольких секунд. При этом потребление кислорода фагоцитом увеличивается во много раз.

В результате респираторного взрыва образуются метаболиты кислорода, обладающие высокой антимикробной активностью: свободные радикалы, перекиси, синглетный кислород. В основе этого процесса лежит усиленное потребление и расщепление глюкозы, сопровождающееся накоплением НАДФ. НАДФ-оксидаза (флавопротеин цитохромредуктаза) плазматической мембраны и цитохром b в присутствии хинонов трансформируют O₂ в анион супероксида (O₂⁻), проявляющий выраженное повреждающее действие. В последующих реакциях O₂⁻ может трансформироваться в другие активные формы кислорода: синглетный кислород (¹O₂), гидроксильный радикал (OH⁻), пероксид водорода (H₂O₂). Этот процесс катализирует супероксиддисмутаза (СОД). Пероксид водорода обладает меньшим, чем O₂⁻ повреждающим действием, но в присутствии миелопероксидазы конвертирует ионы Cl⁻ в ионы HClO⁻, обладающие значительным бактерицидным действием.

Образовавшиеся активные радикалы вызывают повреждение и деструкцию белков и липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищен от действий этих токсических антимикробных форм кислорода, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных ферментов (СОД, устраняющей супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H₂O₂) и неферментных факторов (глутатион, витамины E, C, жирные кислоты).

Антимикробным действием обладают также оксид азота и радикал NO⁻, продукты азотного метаболизма, образующиеся в результате метаболизма аргинина под влиянием NO-синтетазы, которая образуется в фагоцитах, активированных эндотоксинами бактерий или провоспалительными цитокинами. Эти метаболиты оказывают мощный неселективный цитостатический эффект. Он имеет особо важное значение при разрушении микобактерий, устойчивость к которым коррелирует с активностью NO-синтетазы.

Поврежденный кислородзависимыми и независимыми механизмами объект фагоцитоза подвергается деструкции с участием лизосомальных ферментов. Образовавшиеся продукты какое-то время хранятся в остаточных тельцах и могут быть утилизированы клеткой или выводятся из нее путем экзоцитоза.

Помимо внутриклеточной нейтрализации патогенов фагоциты, особенно активированные макрофаги, обладают способностью секретировать биологически активные вещества, участвующих в реакциях системы неспеци-

ческой защиты организма. Группы секретируемых фагоцитами веществ представлены в табл. 1.

Важнейшими следствиями активации секреторной активности фагоцитов является повышение антимикробной эффективности организма, стимуляция фагоцитоза, регуляция процессов воспаления и иммунитета.

1.2. Незавершенный фагоцитоз

Поглощенные фагоцитами патогены обычно инактивируются и разрушаются. В этом случае речь идет о завершеном фагоцитозе. Но фагоцитоз может быть незавершенным, когда микроорганизмы не только не погибают, но и сохраняют способность к размножению в самом фагоците. В таком случае заболевание приобретает затяжной рецидивирующий характер. Выживание и персистенция микробов возможно при:

- ♦ **блокаде слияния лизосом с фагосомой** при инфицировании вирусами (например, гриппа), бактериями (например, микобактериями) и простейшими (например, токсоплазмой);

- ♦ **устойчивости к действию лизосомальных ферментов некоторых микроорганизмов**, обладающих плотными гидрофобными клеточными стенками или снабженных капсулами (например, гонококки и стафилококки);

- ♦ **резистентности микробов к кислородзависимым механизмам разрушения**. Этот феномен обнаружен у *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Pseudomonas cepacia*, *Chromobacterium violaceum*, которые сами способны вырабатывать фермент каталазу, расщепляющую перекись водорода;

- ♦ **способности патогенных микроорганизмов быстро покидать** фагосому после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме клеток (например, риккетсии).

1.3. Синдромы недостаточности СИБН как результат нарушения фагоцитоза

От эффективности фагоцитоза в целом и каждого из его этапов в большой степени зависит резистентность организма от инфекции. **Дефекты фагоцитоза развиваются в условиях: 1) снижения числа фагоцитов (т.е. лейкопений) и/или 2) угнетения активности фагоцитов.**

Эти дефекты могут быть **первичными** (обусловленными наследственной или врожденной патологией), либо **вторичными** (развивающимися как симптомы других форм патологии).

1) Дефекты фагоцитоза в результате снижения числа лейкоцитов (лейкопении, главным образом, нейтро- и моноцитопении). Многие формы патологии являются результатом снижения числа фагоцитов. Эти дефекты могут быть наследственными или приобретенными в онтогенезе.

К группе наследственных лейкопений относятся:

- ♦ **Ретикулярная дисгенезия.** Это одна из наиболее тяжелых форм комбинированного иммунодефицита, когда нарушен процесс дифференцировки всех видов лейкоцитов. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования сопровождается поражением стволовой клетки родоначальницы миело- и моноцитопоза.

- ♦ **Недостаточность рецепторов Г-КСФ** (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Заболевание связано с дефектом гена, кодирующего синтез рецепторов к Г-КСФ. Снижение чувствительности стволовых клеток костного мозга к Г-КСФ проявляется тяжелой лей-

копенией, нейтропенией и предрасположенностью к гемобластозам.

- ♦ **Синдром Костмана.** Эта форма патологии характеризуется значительным повышением уровней двух разновидностей цитолитического белка тирозинфосфатазы, которые вызывают нарушение внутриклеточной передачи сигнала. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. При нем снижено число лейкоцитов, в основном, за счет нейтрофилов (до 100 и менее в 1 мкл крови).

- ♦ **Синдром Шедьяка–Хигаси (Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси).** При этом синдроме происходит блокада пролиферации миелостволовой клетки. Это приводит к многочисленным последствиям: недостаточности фагоцитоза, гипогаммаглобулинемии, нейтропении, тромбоцитопении. Характерны низкая активность миелопероксидазы, торможение хемотаксиса, патологические изменения внутриклеточных гранул и ядер всех видов лейкоцитов, дефекты гранул с положительной пероксидазной реакцией, цитоплазматические включения, альбинизм, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, анемия, психомоторные дефекты и сниженная резистентность к инфекциям.

- ♦ **Синдром Швахмана.** Проявляется лейкопенией, нейтропенией (в сочетании с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы) и частым развитием инфекционных заболеваний.

- ♦ **Синдром периодической наследственной лейкопении и нейтропении.** Он наследуется аутосомно-доминантно и проявляется регулярными, с интервалом примерно в 21 день, периодами снижения числа нейтрофилов и общего количества лейкоцитов, сочетающимися с частым развитием разнообразных инфекций. Возможной причиной синдрома является обратимое подавление лейкопоэза.

- ♦ **Синдром хронической идиопатической нейтропении.** Синдром имеет аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования. Как правило, он носит доброкачественный характер, но нередко сопровождается инфекционными заболеваниями.

К группе приобретенных лейкопений относят большое число синдромов, характеризующихся снижением числа лейкоцитов в единице объема крови. При этом общее число циркулирующих в крови лейкоцитов, включая моно- и гранулоциты, снижено в результате 1) угнетения их образования, либо 2) усиления их деструкции.

1) Лейкопении в результате угнетения процесса образования нейтрофилов являются следствием:

- ♦ **применения лекарственных препаратов**, подавляющих лейкопоэз. Отдельные группы препаратов могут оказывать угнетающее действие на миело- и лимфопоэз (например, антимикробные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, нейролептики, транквилизаторы, противосудорожные препараты, некоторые диуретики).

Степень подавления лейкопоэза зависит от дозы и длительности применения препаратов. Наиболее часто ятрогенная лейкопения возникает при назначении цитостатиков и иммунодепрессантов, которые широко применяются при терапии пациентов со злокачественными новообразованиями и аутоиммунными заболеваниями. Эти препараты подавляют стволовые клетки костного мозга. Из современных средств подобным эффектом обладают рекомбинантные биопрепараты (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Г-КСФ);

- ◆ лейкопенической формы миелолейкоза;
 - ◆ подавления лейкопоза при метастазировании опухолей в костный мозг;
 - ◆ тяжелых инфекционных заболеваний (брюшного тифа, инфекционного мононуклеоза, вирусного гепатита, СПИДа и других);
 - ◆ периодической приобретенной нейтропении, проявляющейся снижением общего числа лейкоцитов (в основном, за счет нейтрофилов) с временным интервалом в несколько недель в сочетании с увеличением в крови числа NK клеток.
- 2) Нейтропении в результате повышенного разрушения нейтрофилов развиваются в условиях:
- ◆ длительного применения отдельных antimicrobных лекарственных препаратов (антибиотиков, сульфаниламидов, фенотиазин, ртутных диуретиков) и ряда других средств, которые в качестве гаптенa могут спровоцировать развитие аутоиммунной реакции с разрушением лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов;
 - ◆ спленомегалии, сопровождающейся повышенным лизисом лейкоцитов в селезенке (например, при лизомных болезнях накопления или портальной гипертензии);
 - ◆ образования большого количества антител к лейкоцитам, например, при ревматоидном артрите (синдроме Фелти) или системной красной волчанке.

2) Дефекты фагоцитоза в результате нарушения функциональной дееспособности фагоцитов. Наследствен-

ные формы этой разновидности патологии фагоцитов связаны с генетически обусловленным снижением, в основном, функции фагоцитирующих клеток, часто сочетающимся с нейтропенией. Эти формы патологии редко бывают изолированными. Они широко распространены и, как правило, сочетаются с нарушениями в иммунной системе.

В настоящем разделе характеризуются те наследственные синдромы, при которых патология фагоцитов является основной (табл. 2).

◆ **Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ).**

Возникновение заболевания связано с дефектом внутриклеточной деструкции фагоцитированных микроорганизмов в результате недостаточной продукции супероксидных радикалов, синглетного кислорода и перекиси водорода. Примерно в 60% случаев заболевание наследуется сцеплено с X-хромосомой, в 40% — аутосомно-рецессивно.

При сцепленной с полом форме ХГБ изменения локализованы в Xp21, что приводит к дефекту белка 91kDa мембранного компонента цитохрома b558, с которым связывается НАДФ-оксидаза. Этот фермент выполняет ключевую роль в генерации бактерицидных активных форм кислорода, дефицит которых приводит к угнетению процессов уничтожения поглощенных фагоцитом микроорганизмов.

Таблица 2. Наследственные и приобретенные формы нарушения фагоцитоза

Нарушенные функции	Наследственные формы:			Причины приобретенных форм
	заболевания	тип наследования	пораженные клетки	
Адгезия	Дефицит адгезии лейкоцитов	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, NK клетки	Хронические бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, в том числе ВИЧ. Гемодиализ. Новорожденность. Лекарственные препараты: аспирин, ибупрофен, глюкокортикоиды, этанол
	Дефицит специфических гранул нейтрофилов	Аутосомно-рецессивный?	Нейтрофилы	
Кинез, хемотаксис	Синдром Швахмана	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы	Ожоговая болезнь, сахарный диабет, злокачественные новообразования, коллагенозы, длительное голодание, СПИД, вирусные заболевания (герпес, грипп). Синдром «ленивых лейкоцитов» при сахарном диабете. Лекарственные препараты: индометацин, напроксен, фенилбутазон, глюкокортикоиды
	Синдром Чедиака–Хигаси	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы, макрофаги, NK клетки	
	Синдром Йова	Аутосомно-доминантный	Нейтрофилы	
Переживание	Хроническая гранулематозная болезнь	1. Сцепленный с X-хромосомой 2. Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы, макрофаги Нейтрофилы	Лучевая болезнь, сахарный диабет, уремия, лейкозы, хронический пиелонефрит, стафилококковые инфекции, сепсис, голодание. Новорожденность. Лекарственные препараты: цитостатики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, циклофосфан
	Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы нейтрофилов	Сцепленный с X-хромосомой	Нейтрофилы	
	Дефицит специфических гранул нейтрофилов	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы	Острый миелобластный и миеломонобластный лейкоз
	Синдром Шедьяка–Хигаси	Аутосомно-рецессивный		
	Дефицит миелопероксидазы	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы	

Аналогичный дефект возможен и при аутосомно-рецессивной форме патологии, связанной с недостаточностью либо цитозольного компонента (белка 22 kDa) цепи цитохрома b558, либо одного из двух белков P47 и P67 (хромосомы 1, 7, 16, 21 и др.). В результате образование супероксиданиона кислорода и перекиси водорода нарушается. Кислородзависимая бактерицидная активность фагоцитов снижается.

Микроорганизмы, выделенные из тканей больных ХГБ (стафилококки, *E.coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, грибы рода *Nocardia* и *Aspergillus*), как правило, продуцируют каталазу. Особая тяжесть течения заболевания у этих больных, по-видимому, связана со способностью каталазы расщеплять перекись водорода, тем самым дополнительно снижая активность кислородзависимых цитотоксических реакций фагоцита.

Клинически заболевание манифестируется уже на первом году жизни. Больные страдают лимфаденитом, стоматитом и гингивитом. У них формируются хронические гранулемы, особенно в коже, лимфоузлах, печени и легких. Гранулемы, возникающие в кишечнике, могут привести к кишечной непроходимости, в мочевыводящей системе — к обструкции мочевых путей. Характерно развитие тяжелой пневмонии с обширным поражением легочной ткани с вовлечением плевры. Тяжесть и продолжительность инфекций поддерживается неспособностью к расщеплению хемоаттрактантов, стимулирующих воспалительный процесс, а незавершенный фагоцитоз способствует образованию гранул.

Основным лабораторным диагностическим критерием при ХГБ является оценка фагоцитарной активности лейкоцитов (киллинга). В клинической практике для этого используют НСТ-тест (невозможность восстановления нитросиний тетразолия). Суть этого метода заключается в оценке эффективности перехода растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимое соединение синего цвета в цитоплазме клеток под влиянием супероксиданиона. Количество нерастворимого красителя пропорционально активности реакции. В крови определяется анемия, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия.

Лечение заболевания комплексное. Оно включает: 1) хирургическое удаление гнойников и 2) массивную длительную терапию антибиотиками. Временный эффект достигается при введении нейтрофильной массы от донора — члена семьи больного. Иммунокоррекция гамма-интерфероном способна активировать бактерицидный эффект через кислороднезависимые механизмы, например — активацию лизосомальных ферментов. Эффективны также пересадка костного мозга и имплантация нормальных генов в геном стволовых клеток.

♦ **Синдром Шедьяка-Хигаси (Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси).** Заболевание вызвано мутацией гена, расположенного в 1-й хромосоме. При этом синдроме происходит блокада пролиферации миелостволовой клетки. Он имеет комбинированный характер и проявляется функциональной недостаточностью фагоцитоза, гипогаммаглобулинемией, нейтропенией, тромбоцитопенией.

Дефекты фагоцитоза в значительной мере вызваны нарушением полимеризации микротрубочек цитоскелета лейкоцитов. Это приводит к торможению подвижности лейкоцитов, их хемотаксиса, образования в них фаголизосом и сочетается со снижением активности миелопероксидазы и внутриклеточной бактерицидности.

Клинически заболевание проявляется частыми инфекциями. Особенно характерно развитие тяжелых повторных гнойных заболеваний стрептококковой и стафилококковой природы. Возможны гепатоспленомегалия и лимфаденопатия.

Лабораторные исследования выявляют гигантские азурофильные гранулы в цитоплазме нейтрофилов, тельца Дёле (образованные шероховатая эндоплазматическим ретикулумом), увеличение продукции свободных радикалов, панцитопению во время рецидива, нарушение функции НК клеток.

Прогноз неблагоприятный. Больные, как правило, погибают в детском возрасте от сепсиса или кровотечения.

Лечение направлено на борьбу с инфекцией, проводится заместительная терапия.

♦ **Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы нейтрофилов.**

Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа является необходимым компонентом гексозного монофосфатного шунта. При дефекте, связанном с мутацией гена G6-PD нейтрофилов, находящимся на X-хромосоме, развивается дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, который приводит к снижению продукции НАДФ и, соответственно, нарушению образования супероксида. В результате угнетается киллинг и снижается переваривающая способность нейтрофилов. При дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы так же, как и при ХГБ, теряется способность лейкоцитов уничтожать продуцирующие каталазу (которая расщепляет перекись водорода) внутриклеточные микробы.

По клиническим проявлениям заболевание сходно с ХГБ, однако, проявляется в более старшем возрасте. В отличие от ХГБ, при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы развивается гемолитическая анемия, связанная со снижением этого фермента в эритроцитах.

♦ **Дефицит специфических (вторичных) гранул нейтрофилов.**

Для нейтрофилов характерно наличие двух типов гранул, содержащих различные ферменты. Относительно редко встречаются больные, у которых в цитоплазме нейтрофилов отсутствуют специфические (вторичные) гранулы, в норме содержащие лактоферрин. В результате нарушается один из факторов кислороднезависимого киллинга микроорганизмов. Кроме того, специфические гранулы содержат мембранные компоненты НАДФ-оксидазы, рецепторы некоторых хемоаттрактантов и опсонинов, рецепторы ламинина — белка соединительной ткани.

Дефицит содержимого специфических гранул приводит к снижению продукции свободных радикалов и перекиси водорода, экспрессии молекул адгезии и рецепторов хемоаттрактантов, активности хемотаксиса.

Наряду с патологией нейтрофилов выявляется снижение числа альфа-гранул тромбоцитов, с чем связано нарушение образования белого тромба. Клинически заболевание проявляется рецидивирующими кожными инфекциями и инфекционным поражением носоглотки, прогрессирующими легочными заболеваниями, медленным заживлением ран, а также геморрагическим синдромом.

♦ **Дефицит миелопероксидазы.**

Наиболее часто встречающийся дефект лейкоцитов. Наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Миелопероксидаза преобразует перекись водорода в анион OCI^- , обладающий микробицидной активностью.

Дефицит миелопероксидазы вызывает неспособность гранулоцитов к киллингу грибов рода *Candida*.

При наличии грубой мутации и в ассоциации с другими заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом, больные страдают тяжелыми повторными кандидозными инфекциями, однако, возможно развитие хронических воспалительных инфекций и другой этиологии.

Отсутствие сочетанной патологии благоприятно сказывается на течении болезни. В этих случаях недостаток миелопероксидазы нейтрофилов компенсируют другие бактерицидные механизмы, в частности, усиленное образование супероксидов и перекиси водорода.

При лабораторном исследовании НСТ-тест выявляет повышение окислительного метаболизма гранулоцитов. Прогноз благоприятный.

Лечение симптоматическое: используются противогрибковые препараты, антиоксиданты.

◆ Синдром Швахмана.

Патогенетической основой заболевания является наследственная гипоплазия костного мозга и недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Клинически проявляется лейкопенией, нарушением подвижности и хемотаксиса нейтрофилов, тромбоцитопенией и анемией, а также анорексией и рецидивирующей диареей со стеатореей. У больных детей отмечаются частые гнойные сино-пульмональные и кожные инфекции, может наблюдаться гипогаммаглобулинемия. Характерна задержка роста и общего развития, проявления дисэмбриогенеза (аномалии формы и числа пальцев, метафизарные дизостозы, косоглазие).

При лабораторном исследовании крови определяется нейтрофильная лейкопения, гипохромная анемия, тромбоцитопения, возможна гипогаммаглобулинемия. В кале выявляются нерасщепленные триглицериды. При изучении дуоденального содержимого резко снижена или отсутствует активность трипсина и панкреатической липазы. В основе лечения — антибактериальная терапия, активация костномозгового кроветворения, препараты гамма-интерферона, заместительная терапия ферментными препаратами.

◆ Синдром Йова (синдром Джоба, синдром гиперпродукции IgE).

Тип наследования синдрома аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. При нем наблюдается нарушение хемотаксиса лейкоцитов. Это связано с гиперпродукцией IgE и секрецией моноцитами фактора, подавляющего хемотаксис. В результате снижения продукции T1 хелперов повышается продукция T2 хелперов и гиперпродукция IgE. Избыточное содержание IgE сочетается с дефицитом IgA, что сопровождается кожной гиперчувствительностью к антигенам *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Характерны «холодные абсцессы», которые не сопровождаются общей и местной воспалительной реакцией, а также кандидомикоз и рецидивирующие гнойные пневмонии. Особенностью гнойных осложнений при синдроме Йова является отсутствие генерализации процесса.

При лабораторном исследовании определяется эозинофилия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенное содержание IgE. Прогноз, как правило, благоприятный. Принципы терапии такие же, как и при хронической гранулематозной болезни.

◆ Дефицит маннозосвязывающего белка.

Маннозосвязывающий белок — сывороточный белок острой фазы, который является опсономом для дрожжей,

бактерий и некоторых вирусов, облегчая их фагоцитоз. Этот белок участвует в активации комплемента по лектиновому пути.

При дефектах гена маннозосвязывающего белка нарушается фагоцитоз микробов, возможно развитие хронических воспалительных инфекций.

2. Факторы комплемента как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при ее расстройствах

Система комплемента — группа, состоящая по меньшей мере из 26 сывороточных белков — компонентов комплемента (табл. 3). Они синтезируются преимущественно гепатоцитами, тканевыми макрофагами и фибробластами и присутствуют в плазме крови в неактивном состоянии.

Таблица 3. Факторы системы комплемента, объекты их воздействия и эффекты

Факторы комплемента	Объекты воздействия факторов комплемента и их эффекты
Классический путь	
C1q	Взаимодействует с Fc-фрагментами антител иммунных комплексов, что активирует C1r
C1r	Расщепляется с образованием протеазы C1s, гидролизующей компоненты C4 и C2
C4	Расщепляется с образованием C4a и C4b, адсорбирующихся на мембранах клеток и принимающего участие в конвертировании C3
C2	C2 взаимодействует с C4b и конвертирует C1s в C2b (протеазный компонент C3/C5 конвертазы)
C3	Расщепляется C2b на анафилатоксин C3a и опсонин C3b; является компонентом C3/C5 конвертазы; служит компонентом альтернативного и лектинового путей активации.
Альтернативный путь	
Фактор В	Аналог C2 классического пути активации
Фактор D	Сывороточная протеаза, активирующая фактор В путем его расщепления
Мембраноатакующий комплекс	
C5	Расщепляется комплексом C3/C5; C5a является анафилатоксином; C5b фиксирует C6
C6	Взаимодействует с C5b и образует фиксирующий комплекс для C7
C7	Взаимодействует с C5b и C6, затем весь комплекс встраивается в клеточную стенку и фиксирует C8
C8	Входит в комплекс C5–C7 и фиксирует C9
C9	После взаимодействия с комплексом C5–C8 полимеризуется, что приводит к лизису мембраны клетки; взаимодействует с комплексом C5b, C6 и C7; служит компонентом альтернативного и лектинового путей активации.

После активации факторы комплемента становятся неотъемлемой составляющей системы неспецифической резистентности организма. Они тесно связаны с двумя другими каскадными компонентами плазмы крови — системами кининов и гемостаза (включающей, в свою очередь, свертывающую, противосвертывающую и фибринолитическую подсистемы).

Система комплемента участвует также в реакциях адаптивного иммунитета, обеспечивает взаимодействие между неспецифическим и иммунным звеньями системы иммунобиологического надзора организма.

К числу основных эффектов факторов комплемента в системе неспецифической резистентности организма относят (табл. 4):

- *нарушение целостности внешней мембраны микробов* мембраноатакующим комплексом (МАК) и их последующий лизис;
- *стимуляция фагоцитоза* за счет опсонизации клеток-мишеней и корпускулярных антигенов;
- *активация хемотаксиса фагоцитирующих клеток*; некоторые компоненты комплемента являются хемотрактантами для фагоцитов;
- *участие в развитии воспаления* за счет стимуляции процесса высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, активации гранулоцитов, стимуляции хемотаксиса;

Таблица 4. Основные эффекты факторов системы комплемента и их фрагментов

Фактор/фрагмент комплемента	Биологические эффекты фактора/фрагмента
C2a	Эстераза (к эфирам аргинина и лизина)
C2b	Кининоподобная активность; увеличение подвижности фагоцитов
C3a, C4a, C5a	Анафилатоксины; высвобождают гистамин, серотонин, другие вазоактивные медиаторы из тучных клеток; увеличивают проницаемость стенок капилляров
C3b, iC3b, C4b	Адгезия и опсонизация объектов фагоцитоза; связывают иммунные комплексы с мембранами фагоцитов (усиление фагоцитоза) и эритроцитов (элиминация комплексов макрофагами селезенки и печени)
C5a	Хемотаксис и хемокинез; повышение активности фагоцитов; высвобождение ИЛ 1, фактора активации тромбоцитов
C5b6789 (мембрано-атакующий комплекс)	Повреждение мембран; формирование трансмембранных каналов; цитоллиз
Ba	Хемотаксис нейтрофилов
Bb	Активация макрофагов (прилипание и распластывание на чужеродной поверхности)

- *участие в развитии аллергических реакций* (анафилатоксины C5a и C3a);
- *удаление иммунных комплексов.*

2.1. Пути активации факторов системы комплемента

Появление дееспособных факторов комплемента происходит в процессе их активации, представляющей собой серию каскадных саморегулирующихся ферментативных протеолитических реакций (рис. 1).

Активация факторов комплемента может происходить по двум путям: *классическому* и *альтернативному*. К настоящему времени описан третий — *лектиновый* путь активации факторов комплемента.

Согласно принятой терминологии, факторы, участвующие в классическом пути активации, обозначены латинской буквой «С» и цифрой, которая указывает на последовательность их открытия (а не на очередность участия в процессе активации). Белки, участвующие в альтернативном пути, называют факторами, которые имеют буквенное обозначение.

В процессе активации возможна фрагментация компонентов. Фрагменты — субъединицы факторов комплемента обозначают латинскими буквами «а», «b», «с», «d», и т.д. Индекс «i» указывает на промежуточные короткоживущие субъединицы, образующиеся в процессе протеолиза. Компоненты альтернативного пути активации обозначены заглавными латинскими буквами (например, фактор В или фактор Н).

Каждый из путей активации комплемента, в конце концов, сводится к расщеплению его компонента C3. В дальнейшем реализуется общий механизм активации комплемента — формирование мембраноатакующих комплексов — МАК (включающих факторы от C5 до C9). МАК встраивается в мембрану клетки-мишени, образует в ней трансмембранные поры и активирует процесс последующего лизиса клетки-мишени.

♦ Классический путь активации комплемента.

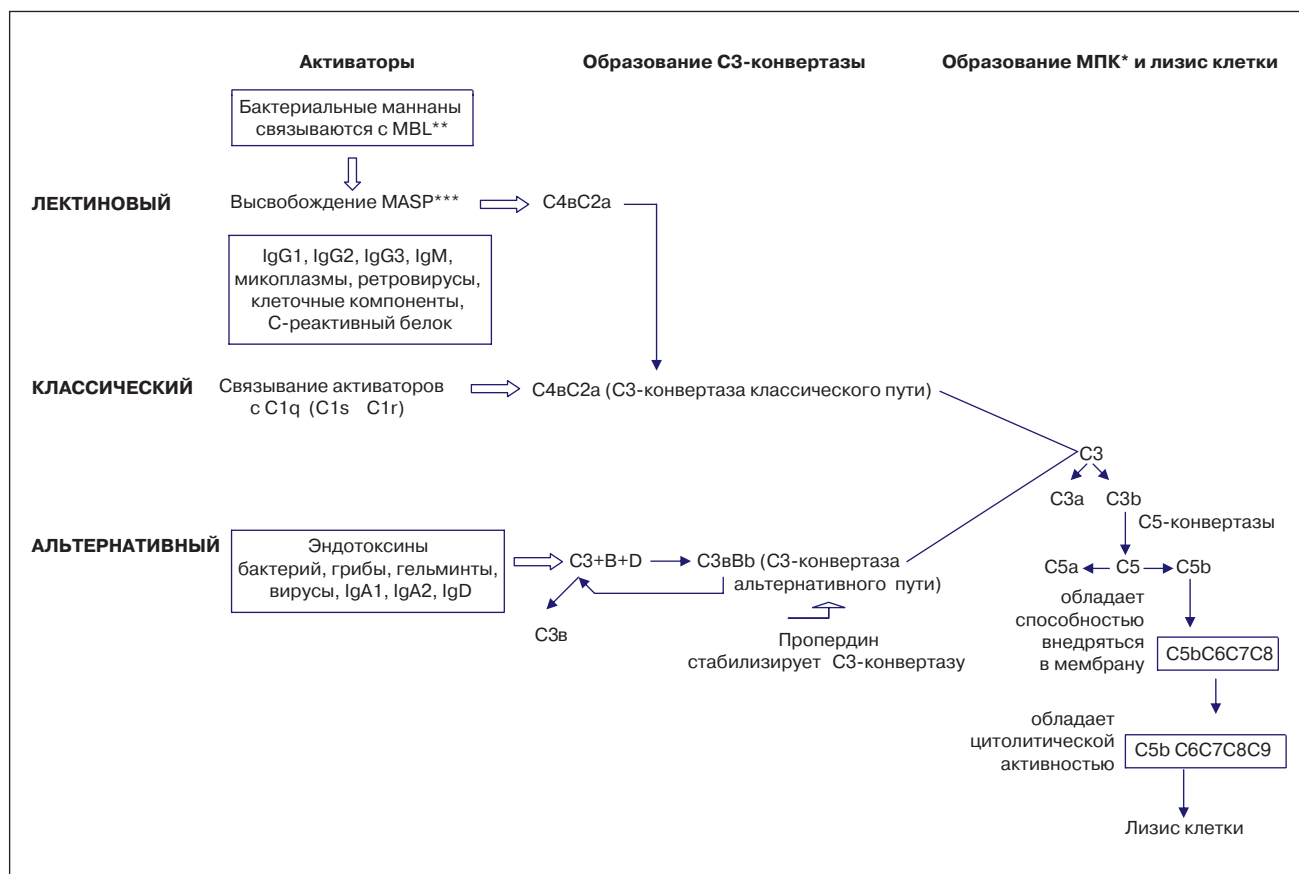
Он быстрый и весьма эффективный. Запускается при связывании фрагмента C1q иммунными комплексами, образованными IgG1, IgG2, IgG3, IgM и антигеном на поверхности клетки-мишени. Активация комплемента может быть вызвана также некоторыми ретровирусами, микоплазмами, факторами апоптозных клеток, С-реактивным белком.

Ряд конформационных изменений приводит к активации C1r и сериновой протеазы C1s, которая расщепляет C4 (на C4a и C4 b) и C2 (на C2a и C2 b) с последующим образованием комплекса C4b2a, который представляет собой C3-конвертазу классического пути. Этот фермент расщепляет C3 на два фрагмента: C3a и C3b. C3a обладает свойствами хемотрактанта и менее выраженной анафилатической активностью. C3b обладает опсонизирующей активностью для фагоцитов, повышает их адгезивность, стимулирует эндоцитоз АПК и В клеток, способствует удалению иммунных комплексов. C3b участвует в образовании комплекса, обладающего активностью C5-конвертаз (C4b2a3b). Образование C5-конвертаз (по классическому и альтернативному путям) выводит весь процесс (каскад) к завершающей стадии — лизису клетки.

♦ Альтернативный путь активации комплемента.

Он отличается более медленным развитием и меньшей эффективностью. Его пусковыми факторами служат бактериальные эндотоксины, многие грибки, вирусы, опухо-

Рис. Пути активации факторов комплемента



Примечание:

* МПК — мембраноповреждающий комплекс; **MBL (mannose-binding lectin) — маннозо-распознающий лектин;

*** MASP (mannose-activated serum proteases) — маннозо-зависимые сывороточные протеазы.

левые клетки, при иммунном ответе — иммунные комплексы, образованные IgA1, IgA2, IgD.

Центральным звеном альтернативного пути активации является образование *С3-конвертазы*. В этом пути участвуют факторы С3, D (относится к сериновым протеазам) и В (проактиватор С3), пропердин (фактор Р). *С3-конвертаза альтернативного пути* (С3bBb) образуется из фрагментов С3b и Bb. Фермент продолжает расщеплять С3 до С3b, обеспечивая тем самым нарастающую активацию комплемента и деструкцию иммунных комплексов. Фактор D оказывает протеолитическое действие, способствует связыванию фактора В и образованию новых молекул С3bBb.

Пропердин (Р) является стабилизатором комплекса С3bBb. Он предохраняет *С3-конвертазу альтернативного пути* от диссоциации и способствует ее накоплению на поверхности клетки-мишени. Образующийся комплекс Р (С3bBb) выполняет функцию *С5-конвертазы*.

Действия *С5-конвертазы* классического и альтернативного пути идентичны. *С5-конвертаза* расщепляет компонент С5 на С5a и С5b фрагменты. С5a — сильный анафилатоксин. С5b связывает компонент С6, а затем С7. Присоединение С8 делает комплекс С5b678 способным проникать в мембрану. Присоединение молекул С9 многократно повышает

литическую активность комплекса. Объединение компонентов комплемента в С5b6789 образует мощный мембраноатакующий комплекс. Встраивание МАК в наружную мембрану клетки-мишени приводит к ее лизису.

◆ **Лектиновый путь активации комплемента.** Он инициируется связыванием терминальных групп бактериальных манноз поверхности микробной клетки с маннозсвязывающим лектином лейкоцитов и плазмы крови (структурный аналог С1q). Лектиновый путь реализуется при отсутствии комплексов антиген-антитело. Взаимодействие происходит на поверхности бактериальной клетки с последующим расщеплением С4, С2 компонентов комплемента с образованием *С3 конвертазы классического пути* (С4b2a). В остальном лектиновый путь активации комплемента совпадает с классическим.

2.2. Регуляторы факторов системы комплемента

Избыточная активация системы комплемента может привести к повреждению собственных клеток. Этого не происходит, поскольку этот процесс регулируется, а возможность лизиса собственных клеток предотвращается с помощью ряда дублирующих механизмов, включающих взаимодействие компонентов комплемента с белками, которые играют роль регуляторов системы комплемента.

◆ **Ингибитор C1-эстеразы** подавляет ферментативную активность C1-эстеразы путем диссоциации ее на субъединицы C1q, C1r, C1s. Он также подавляет активность плазмина, калликреина, фактора Хагемана и XI фактора свертываемости крови.

◆ **Фактор I** относится к сериновым протеазам, который разрушает C3b с образованием субъединицы, не позволяющей образовывать комплекс C4b2b3b.

◆ **Фактор H** является кофактором инактивации C3b фактором I. Оба эти фактора служат плазменными ингибиторами альтернативного пути активации комплемента. Фактор H конкурирует с фактором В за молекулы C3b. Фактор В, в свою очередь, стабилизирует C3b и предотвращает ингибирование, вызванное плазменными ингибиторами образования конвертазы.

◆ **S-протеин (витронектин)** продуцируется макрофагами, эндотелием и тромбоцитами. Он предохраняет клетки-мишени и собственные клетки от пенетрации в липидный слой клеточных мембран мембраноповреждающего комплекса. Этот механизм способен предотвратить развитие васкулитов.

◆ **DAF (decay-accelerating factor)** — фактор распада. Он инактивирует процесс объединения C3b и C4b на поверхности клеток и образование конвертазы. Таким образом, собственные клетки защищаются от цитолитического действия комплемента.

◆ **HRF (homologous restriction factor), MCP (membrane cofactor protein), протектин (CD59)**, также как и DAF, являются мембранными протективными факторами. Они защищают клетку от комплементзависимого лизиса в результате подавления связывания и полимеризации C9.

2.3. Биологическая активность факторов системы комплемента

Основные биологические эффекты факторов комплемента и их фрагментов в реализации механизмов системы неспецифической резистентности организма представлены в табл. 3.

Конечный результат активации комплемента — лизис чужеродных для СИБН организма и поврежденных клеток, на поверхности которых осуществляется каскад этих реакций. Образующиеся при активации факторов системы комплемента вещества обладают хемотаксическими, адгезивными и сосудорасширяющими свойствами (C3a, C4a, C5a), анафилактическим эффектом (C5a и в меньшей степени C3a), провоспалительным и проаллергическим действием.

Процессы адгезии и опсонизации потенцируют фагоцитоз, предотвращая накопление избытка иммунных комплексов, которые удаляются из кровотока с помощью фагоцитоза.

Участие системы комплемента в иммунных реакциях свидетельствует о взаимозависимости неспецифического и специфического звеньев СИБН. Оно не ограничивается **антителозависимым лизисом клеточных антигенов**.

Компоненты комплемента участвуют в регуляции самого иммунного ответа. Связывание с рецепторами на поверхности В лимфоцитов приводит к усилению иммунного ответа на антиген и генерации В лимфоцитов памяти.

Компоненты системы комплемента влияют также на супрессорную активность лимфоцитов. Их иммунорегули-

рующая активность проявляется в трансформации иммунных комплексов в растворимую форму, в удалении из кровотока с помощью фагоцитоза и предотвращение, тем самым, иммунокомплексной патологии.

2.4 Недостаточность факторов системы комплемента и связанные с ней патологические синдромы

Первичная недостаточность системы комплемента. Она составляет не менее 2% первичных иммунодефицитов и сочетается с дефектами всех основных компонентов классического и альтернативного путей их активации (табл. 5).

Наиболее частыми в клинической практике являются следующие:

◆ Дефицит компонентов классического пути активации комплемента C1 (субъединицы C1q, C1r и C1s), C2 или C4. Он вызывает **предрасположенность к заболеваниям иммунной аутоагрессии**, вызываемым нарушениями процессов формирования и удалении иммунных комплексов, например, к системной красной волчанке или ревматоидному артриту.

◆ Дефекты фактора C3. Этот фактор играет ключевую роль в системе комплемента. При его дефиците развиваются многие, характерные для недостаточности этой системы в целом, нарушения в том числе — падение опсонизирующей способности, бактерицидной и хемотаксической активности, **снижение устойчивости организма к гнойным инфекциям**. С дефицитом C3 связана недостаточная эффективность удаления иммунных комплексов клетками, несущими рецепторы C3.

◆ Дефекты факторов H и I приводят к **повторным пиогенным инфекциям**.

◆ Недостаточность компонентов C5, C6, C7 и C8 обуславливают **неспособность формировать мембраноатакующий комплекс**, терминальных компонентов, а также компонентов альтернативного пути.

◆ Патологические изменения фактора D и пропердина вызывают **предрасположенность к инфекциям**, причинами которых являются два вида бактерий рода *Neisseria* — *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*. Это связано с тем, что основным механизмом устранения этих микроорганизмов является их комплементзависимый лизис.

◆ Недостаточность активации факторов системы комплемента по альтернативному пути с участием пропердина может привести к **развитию менингококкового сепсиса**.

Вторичная (приобретенная) недостаточность системы комплемента. Этот класс патологии развивается в постнатальном периоде как результат тяжелых заболеваний или действия других ненаследственных повреждающих факторов.

Наиболее часто это наблюдается при:

◆ **недоношенности новорожденных** в связи со структурной и функциональной недифференцированностью их систем, в том числе — системы комплемента;

◆ **недостатке синтеза компонентов комплемента в печени** при печеночной недостаточности, голодании;

◆ **избыточном выведении или потреблении («расходо-вании») факторов комплемента**. Так, при нефротическом синдроме факторы комплемента (В, Р, С4) с избытком теряются с мочой. Чрезмерное потребление комплемента отмечается при серповидноклеточной анемии, малярии, системной красной волчанке;

Таблица 5. Наследственные формы недостаточности системы комплемента и патологические синдромы, развивающиеся при них

Фактор комплемента	Тип наследования патологии	Дефектный ген/хромосома	Патологические синдромы/формы патологии
C1 (субъединицы C1q, C1r)	Аутосомно-рецессивный	C1q (хромосома 1) C1r (хромосома 12)	Тяжелые рецидивирующие инфекции; волчаночный синдром; иммунокомплексная патология
C2	Аутосомно-доминантный	C2 (хромосома 6)	Волчаночный синдром; васкулиты; иммунокомплексная патология
C3	Аутосомно-рецессивный	C3 (хромосома 19)	Рецидивирующие гнойные инфекции (пневмония, отит, менингит, септицемия); иммунокомплексная патология
C4	Аутосомно-рецессивный	C4 (хромосома 6)	Волчаночный синдром; рецидивирующие отиты, пневмонии
C5	Аутосомно-рецессивный	C5 (хромосома 9)	Рецидивирующие гнойные инфекции (вследствие нарушения хемотаксиса)
C6, C8	Аутосомно-рецессивный	C6 (хромосома 5) C8 (хромосома 1)	Рецидивирующие инфекции, вызываемые <i>Neisseria</i> в связи с отсутствием мембраноатакующих комплексов к ним; волчаночный синдром
C7	Аутосомно-рецессивный	C7 (хромосома 5)	Рецидивирующие инфекции, вызываемые <i>Neisseria</i> в связи с отсутствием мембраноатакующих комплексов к ним; волчаночный синдром; васкулиты
C9	Аутосомно-рецессивный	C9 (хромосома 5)	Недостаточность бактерицидной и гемолитической активности; диссеминированная гонококковая инфекция

♦ **повышенной активации системы комплемента.** Это наблюдается при длительном контакте крови с чужеродными поверхностями, например, эндопротезов сосудов или мембран искусственной почки. Системное избыточное образование активированных факторов комплемента с последующим их дефицитом (вследствие его избыточного потребления) отмечается при постреперфузионном синдроме и сепсисе;

♦ **блокаде факторов системы комплемента аутоантителами.** Например, при мезангиокапиллярном хроническом гломерулонефрите образуются аутоантитела к C3-конвертазе альтернативного пути комплемента (C3Nef — нефритический фактор). Аутоагрессивные антитела к C3-конвертазе классического пути выявляются при остром гломерулонефрите, системной красной волчанке, липодистрофиях. Эти антитела препятствуют высвобождению C3. В результате этого нарушается выведение иммунных комплексов, активируется лизис эндотелиальных клеток, снижается устойчивость к пиогенной инфекции.

По клиническим проявлениям первичные и вторичные формы недостаточности системы комплемента похожи. Они обусловлены недостаточностью опсонизации, хемотаксиса и цитолиза и **манифестируются рецидивирующими и хроническими бактериальными инфекциями, иммунопатологическими синдромами.**

Недостаточность регуляторной функции факторов системы комплемента.

Система комплемента выполняет важную функцию по управлению активностью и направленностью многих процессов неспецифической и специфической резистентности организма. Расстройство этой функции приводит к существенным расстройствам в нем (табл. 6). К числу наиболее клинически значимых форм относят:

♦ **недостаточность C1-ингибитора комплемента.** Она может быть как наследственной, так и приобретенной. И та и другая приводит к комплементзависимому ангионевротическому отеку (АНО).

Ангионевротический отек **наследственного генеза** ауто-доминантного типа характеризуется рецидивирующими эпизодами отека кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ЖКТ.

Развитие отека связано с врожденным дефицитом (АНО I типа) или функциональной недостаточностью (АНО II типа) ингибитора C1-эстеразы. Ангионевротический отек может быть вызван и структурными изменениями C1-ингибитора комплемента, который образует агрегаты с белками плазмы крови (АНО III типа).

В норме C1-ингибитор комплемента угнетает активность C1r и C1s субкомпонентов комплемента C1, предупреждая таким образом избыточную активность C2 и C4 компонентов комплемента.

Недостаточность ингибитора C1 приводит к неконтролируемой активации компонентов комплемента, усиленному распаду C4 и C2 и образованию вазоактивного пептида C2a — эффектора ангионевротического отека. Он и обеспечивает повышение проницаемости стенок микрососудов с развитием отека.

Помимо регуляции активности факторов системы комплемента C1-ингибитор участвует в процессах свертывания крови. Он подавляет активность плазмина, под действием которого происходит образование из C2a кинина и брадикинина, которые, в свою очередь, потенцируют развитие отека.

Приобретенный комплементзависимый АНО может наблюдаться у больных с лимфопролиферативными злокачественными новообразованиями. Снижение C1q-ингибитора связано с ускорением в 2–3 раза его метаболизма.

Таблица 6. Формы патологии, развивающиеся при нарушении регуляторных функций факторов системы комплемента

Фактор комплемента	Наследственные (первичные) нарушения			Вторичные (приобретенные) нарушения
	тип наследования	дефект гена	патология	
Отсутствие ингибитора C1/ его недостаточность	Аутосомно-доминантный	Ингибитора C1 (хромосома 11) делеция гена, точечная мутация гена	Ангioneвротический отек (АНО) I типа АНО II типа	Лимфопролиферативные заболевания; приобретенный аутоиммунный АНО
Фактор I	Аутосомно-рецессивный	Фактора I (хромосома 4)	Повторные гнойные инфекции	–
Фактор H	Аутосомно-рецессивный	Фактора H (хромосома 1)	Повторные гнойные инфекции	–
Фактор P (пропердин)	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой	Фактора P (X-хромосома)	Снижение устойчивости к инфекции, особенно рода <i>Neisseria</i>	Нефротический синдром; состояния после спленэктомии
DAF, HRF, протектин	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой	Дефект гена, кодирующего синтез фосфоинозитол гликолипида (X-хромосома)	Гемолиз эритроцитов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией	–

При вторичном дефиците C1-ингибитора снижен и уровень C1-компонента комплемента (в отличие от первичной формы).

Приобретенный аутоиммунный АНО развивается также при блокировании ингибитора C1 аутоантителами (IgG). В этом случае уровень C1 не изменен, но снижено содержание C4. Помимо комплементзависимой формы, АНО может иметь аллергическую природу. В этом случае он развивается по механизму гиперчувствительности 1 типа (опосредован IgE). Аллергенами, при этом, чаще всего являются лекарственные препараты, пищевые аллергены, вещества яда жалящих насекомых.

Клинические признаки АНО могут появиться уже в раннем возрасте. Обострения возникают после хирургического вмешательства или тяжелого стресса. Отеки локализованы в области верхних дыхательных путей, ЖКТ, дистальных отделов конечностей. Отек гортани может осложниться асфиксией, а отек кишечника его непроходимостью.

Лабораторная диагностика выявляет снижение C1-ингибитора и C4, C2, C3 компонентов комплемента.

♦ **Отсутствие клеточных ингибиторов литической функции комплемента** на поверхности эритроцитов у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Это вызывает тяжелый гемолиз эритроцитов.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава–Микели) наследуется сцеплено с полом по

рецессивному типу. При этом заболевании наблюдается дефект гена, который кодирует фермент, отвечающий за синтез фосфоинозитол гликолипида. Отсутствие фосфоинозитол гликолипида препятствует фиксации протекторов к клеточной мембране эритроцитов и уменьшает степень подавления активности комплемента на поверхности клеток. Это приводит к избыточному лизису эритроцитов.

Методы устранения состояний, вызванных недостаточностью регуляторных эффектов факторов системы комплемента.

В качестве естественного источника факторов компонентов комплемента при их дефиците применяется свежемороженая плазма. Ее вливание больным с дефицитом C5, C3 и ингибитора C3b приводит к улучшению состояния и нормализации лабораторных показателей. В последнее время для лечения этого заболевания применяют очищенный концентрат ингибитора C1-эстеразы.

Для стимуляции синтеза C1-ингибитора используют эпсилон-аминокапроновую кислоту и препараты с ослабленными андрогенными свойствами, например, даназол и станозол. При хирургических вмешательствах с применением наркоза с интубацией, при удалении зубов прием даназола начинают за три дня до операции, а непосредственно перед операцией переливают свежемороженую плазму крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. Цветной атлас. — М.: Практическая медицина. — 2006. — С. 32–57.
2. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — Санкт-Петербург изд. «Наука». — 2006. — 261 с.
3. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. — М. — ГЭОТАР-медиа. — 2007. — С. 212–237.
4. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 2006. — P. 46–53.
5. Vivier E., Colonna M. Immunology of Natural Killer Cell Receptors. — Springer. — 2006. — 350 p.