Александр Павлович Кузнецов (1947–2020) – доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, академик Российской академии естественных наук, академик международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ), руководитель регионального отделения и член Центрального Совета Всероссийского Физиологического общества им. И. П. Павлова.

Александр Павлович более двух десятилетий занимал должность проректора по научной работе КГПИ и затем КГУ. В 1990-е годы был ректором КГПИ. Около 40 лет являлся бессменным заведующим кафедры «Анатомия и физиология человека». Руководитель аспирантуры и основатель научной школы «Физиология экстремальных состояний», на базе которой подготовлены кадры высшей квалификации (защищено 57 кандидатских и 6 докторских диссертаций). Известен своими работами (более 300) в области физиологии экстремальных состояний, физиологии пищеварения, спортивной физиологии, открытием зависимости между ферментативным статусом желудочно-кишечного тракта и спортивной специализацией. В 1989 году монография «Физиология подростка», в авторский коллектив которой входил А. П. Кузнецов, была удостоена первой премии Академии ПН СССР. За монографии «Желудочно-кишечный тракт и мышечная деятельность» и «Желудочно-кишечный тракт и стресс» дважды был удостоен звания лауреата премии Губернатора Курганской области.

Являясь выдающимся ученым и общественным деятелем, Александр Павлович Кузнецов внес неоценимый вклад в развитие и становление образования и научно-исследовательской работы Курганской области.

ISBN 978-5-4217-0581-9

9 785421 705819

Курганский государственный университет

Библиотечно-издательский центр

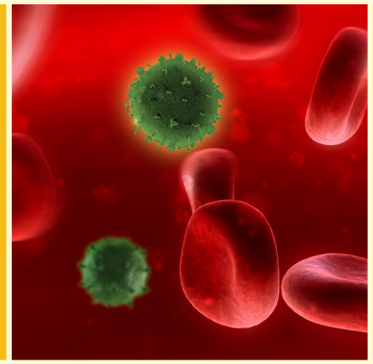
65-48-12

ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева, Н. В. Сажина, О. А. Архипова

А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева,
Н. В. Сажина, О. А. Архипова

ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ



Монография

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Курганский государственный университет»

А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева, Н. В. Сажина, О. А. Архипова

ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Монография

УДК 612
ББК 28.91
К 89

Рецензенты:

С. Н. Лунева, д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией биохимии ФГБУ «НМИЦТиО имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России;

Е. Н. Щурова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «НМИЦТиО имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России.

Печатается по решению научно-технического совета Курганского государственного университета.

Кузнецов А. П.

Основы иммунитета и ВИЧ-инфекция : монография / А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева, Н. В. Сажина, О. А. Архипова. – Курган : Изд-во Курганского гос. ун-та, 2021. – 168 с.

В монографии представлены современные сведения о строении и функциях иммунной системы. Рассмотрены механизмы клеточного и гуморального иммунитета как единого процесса иммунной реакции.

Особое внимание уделено роли различных цитокинов в регуляции иммунной реакции и специфическим особенностям иммунитета дыхательной, пищеварительной систем и кожи. Отражено действие различных факторов на иммунитет, и рассмотрены иммунодифицитные состояния иммунной системы при занятиях различными видами спорта и при физической нагрузке.

В монографии приведены сведения о структуре ВИЧ, путях передачи ВИЧ-инфекции, статистические данные о ВИЧ/СПИДе в мире, Российской Федерации, Уральском федеральном округе, Курганской области. Представлена клиническая классификация ВИЧ-инфекции, сведения о профилактике ВИЧ-инфекции.

Представлен материал по влиянию физической нагрузки на иммунную систему организма, полученный в лаборатории «Физиология экстремальных состояний» Курганского государственного университета.

Монография представляет интерес для специалистов в области иммунологии, общей, спортивной и возрастной физиологии, физиологии экстремальных состояний, а также для всех, кто интересуется проблемами иммунологии.

ISBN 978-5-4217-0581-9

© Курганский государственный университет, 2021
© Кузнецов А. П., Смелышева Л. Н.,
Сажина Н. В., Архипова О. А., 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 5
1 СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 6
1.1 ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ 7
1.2 МОРФОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 8
1.3 СРЕДСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ 14
1.4 КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 17
1.5 МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ ПРИ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ 22
2 ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В ПОГРАНИЧНЫХ ТКАНЯХ 25
2.1 ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ КОЖИ 25
2.2 ИММУННЫЕ СТРУКТУРЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ 29
2.3 ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ 32
3 ВИДЫ ИММУНИТЕТА 34
4 КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ 35
4.1 ФАГОЦИТОЗ 36
4.1.1 ЭТАПЫ ВОСПАЛЕНИЯ 39
5 ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ 43
5.1 ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И РЕЦЕПТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ 45
6 ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 50
6.1 ИММУНОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА 51
6.2 ИММУНОЛОГИЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА 52
6.3 ИММУНОЛОГИЯ СТАРЕЮЩЕГО ОРГАНИЗМА 54
7 ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА 57
7.1 ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА 57
7.2 ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ 58
8 ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ 59
8.1 ВРОЖДЕННАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 62
9 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННЫЙ СТАТУС 66

9.1 ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ... 84
9.2 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ... 88
10 ПОНЯТИЕ О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, СПИДЕ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА ... 91
10.1 ПОНЯТИЯ «ВИЧ», «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ», «СПИД» ... 91
10.1.1 ОТКРЫТИЕ ВИЧ ... 91
10.1.2 ТЕОРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ВИЧ ... 92
10.1.3 СТРУКТУРА ВИРИОНА ВИЧ ... 95
10.1.4 УСЛОВИЯ СУЩЕСТВОВАНИЯ ВИЧ ... 100
10.2 ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ... 101
10.3 ИСТОЧНИК ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ... 105
10.4 ГРУППЫ РИСКА ... 106
10.5 ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА. ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ (1996–2003) ... 106
10.5.1 ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ ... 107
10.5.2 ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МИРЕ, РОССИИ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2020 ГОДАХ ... 119
10.6 ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА ... 133
10.6.1 ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ ... 133
10.6.2 ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СПИДОМ ... 136
10.6.3 КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ... 139
10.7 ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА ... 151
10.8 СПИД-ДИССИДЕНТСТВО И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА ... 159
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ... 161
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ... 161
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ... 162

ВВЕДЕНИЕ
ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Любой живой организм может функционировать только при слаженной работе всех систем. Он должен поглощать, дышать, выделять, воспроизводить себе подобных и отвечать на различные стимулы окружающей среды. Исполнители этих различных функций – клетки, ткани и органы пищеварительной, дыхательной, выделительной, репродуктивной, мышечной, костной и нервной систем. К числу жизненно необходимых систем относится и иммунная система, в состав которой входят различные клетки, ткани и органы, ограждающие организм от потенциально опасных патогенов окружающей среды. Однако эволюционно иммунная система возникла не только для того, чтобы оградить от внешних воздействий и опасностей, но и от угрозы внутренних нарушений.

Если собрать воедино всю фрагментарную информацию по эволюции иммунитета, добытую в опытах на животных различных групп, то можно утверждать, что эволюция адаптивного иммунного ответа насчитывает около 400 миллионов лет и восходит к палеозою. Причем зарождение иммунной системы следует отнести к самому раннему периоду этой эры, кембрию, с его беспозвоночными, чьи иммунные реакции отчетливо выявляются методиками сегодняшнего дня [24].

В настоящее время выделяют три основных филогенетических уровня иммуноэволюции.

1 Квазииммунное распознавание, свойственное как беспозвоночным, так и позвоночным, удается обнаружить у кишечнополостных, оболочников и млекопитающих. В широком смысле – это аллогенная несовместимость.

2 Примитивный клеточный иммунитет. Это появление аллотрансплантационной несовместимости наблюдается у беспозвоночных, кольчатых червей и иглокожих. У этих животных есть специфический иммунитет с кратковременной памятью.

3 Интегрированный клеточный и гуморальный иммунитет присущ рыбам, амфибиям, рептилиям, птицам и млекопитающим.

Именно интегрированный клеточный и гуморальный иммунитет представляет собой высокий уровень иммуноэволюции. Он вбирает в себя системы надзоров двух предшествующих типов, более сложен по сравнению с ними и включает в себя Т- и В-клеточный иммунитет. Есть точка зрения, что Т-клетка филогенетически самая древняя иммунная клетка. В-клеточный иммунитет, сопряженный с синтезом антител, достояние, по-видимому, только позвоночных. Еще одним важным, клю-

чевым типом клеток в иммунитете является вездесущий макрофаг, который ведет свою родословную от простейших, обладающих амебоидной активностью.

В настоящем разделе представлены наиболее известные современные сведения о механизмах иммунитета, со всеми его сложными и многообразными проявлениями у млекопитающих и, в частности, у человека.

1 СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Термин «иммунитет» (в переводе с латинского «освобождение от чего-либо») первоначально обозначал освобождение от воинской службы или уплаты податей.

В наше время понятие «иммунитет» претерпело и продолжает претерпевать значительные изменения. Начало изменений понятия «иммунитет» следует связать с изобретением микроскопа, благодаря которому удалось обнаружить первую группу болезнетворных микроорганизмов – болезнетворные бактерии. Сельский английский врач Эдвард Дженнер в конце XVIII века сообщил о первой удачной попытке предотвращения заболевания посредством иммунизации. Он отметил весьма примечательный факт, что молочницы и фермеры часто заражались коровьей оспой, но позднее, как правило, становились невосприимчивыми к натуральной оспе. Дженнер преднамеренно ввел маленькому мальчику от доильницы гной из пустулы коровьей оспы и установил, что ребенок стал иммунным к натуральной оспе.

В XIX столетии Пастер во Франции и Кох в Германии, базируясь на открытии Дженнера, разрабатывают теорию микробной этиологии заболеваний. Пожалуй, становление иммунологии как науки следует связать с открытием ими антибактериальных факторов в крови животных, иммунизированных микробными клетками. Причем, как это часто бывает в науке, помог случай, скорее всего, связанный с рассеянностью Пастера. Он забыл на лабораторной полке культуру возбудителей холеры кур. После длительного отсутствия он обнаружил, что микробы, перенесшие прогревание и высушивание, потеряли способность вызывать заболевание. Однако примечательным оказалось то, что куры, получившие эти неполноценные клетки, оказались защищенными против свежей культуры холерных бактерий. Причем ослабленные бактерии не

только не вызывали заболевания, а напротив, индуцировали иммунитет. Именно это наблюдение легло в основу создания вакцин.

В развитии и становлении иммунологии следует отметить открытия двух великих ученых И. И. Мечникова и П. Эрлиха, которые стали основателями, соответственно, клеточного и гуморального иммунитета. В 80 годах XIX века Илья Ильич Мечников разрабатывает учение о фагоцитозе, которое легло в основу теории клеточного иммунитета. С 1880 г. Пауль Эрлих изменяет область своих научных интересов и начинает работать в лаборатории у Роберта Коха, посвящая себя иммунологии, и создает школу гуморального иммунитета.

Справедливости ради следует указать, что Мечников и Эрлих были активными оппонентами и непримиримыми противниками, отстаивавшими, на их взгляд, две принципиально разные, несоединимые концепции иммунитета. Даже решение Нобелевского комитета о присуждении премии за 1908 год Мечникову и Эрлиху за создание, соответственно, фагоцитарной и гуморальной теорий иммунитета фактически не привело к взаимопониманию этих научных школ. И только открытия последних лет позволили говорить о клеточном и гуморальном иммунитете как о едином процессе иммунной системы организма.

1.1 ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Система иммунитета организма контролирует качественное постоянство внутренней среды, обеспечивая сохранение антигенного постоянства клеток и тканей в течение всей жизни [5]. С помощью иммунитета организм защищается:

1) от мутационных или состарившихся «своих» клеток;

2) от вторжения генетически чужеродных клеток, способных самостоятельно развиваться в организме, в частности от микроорганизмов, простейших, дрожжей, грибов, а также продуктов их жизнедеятельности;

3) от многоклеточных «агрессоров», например, гельминтов и клеток или тканей любых других организмов;

4) от внутриклеточных паразитов, вирусов, риккетсий, лептоспор.

Функциональные элементы иммунной системы можно встретить практически в любом участке организма. Они досконально «ощупывают» каждую клетку с помощью специально узнающих рецепторных структур и реагируют не только на чужие клетки или скопление клеток,

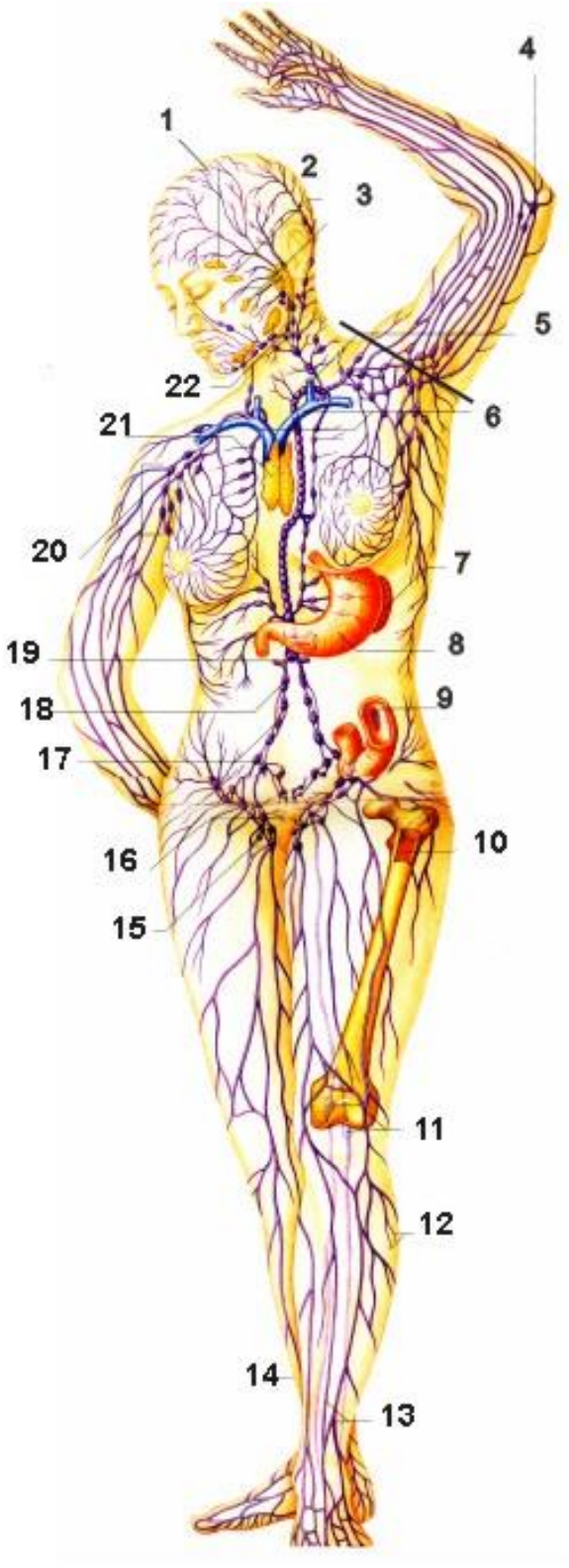
но и на чужеродные молекулы и даже относительно небольшие химические группировки, если таковые не являются обычной составляющей данного организма. Чужеродные, а также измененные «свои» структуры принято называть *антигенами*.

В роли антигенов чаще всего выступают биополимеры – белки или полисахариды, встроенные в состав чужеродных клеток или отделяющиеся от них. Полагают, что иммунная система анализирует трехмерную структуру каждого биополимера, проверяя небольшие участки на поверхности молекулы. При этом участки могут быть весьма незначительными и включать в себя всего несколько остатков аминокислот или сахаров. Имеются сведения, что иммунная система может реагировать и на более мелкие структуры – гаптены, если они ассоциированы с более крупными молекулами. Причем не имеет значения присоединен гаптен к чужеродному биополимеру или он связан с достаточно крупной молекулой своего организма, которая сама по себе не является «чужой».

1.2 МОРФОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Подобно другим системам организма иммунная система имеет свои клетки и органы. К клеткам иммунной системы относятся: лимфоциты, фагоциты, гранулярные лейкоциты, тучные клетки, а также некоторые типы эпителиальных и ретикулярных клеток. Органы иммунной системы представлены костным мозгом, тимусом, селезенкой, лимфатическим узлами, пейеровыми бляшками, окологлоточными миндалинами, аппендиксом и другими скоплениями лимфоидных клеток (рисунок 1). Значительная часть клеток иммунной системы сосредоточена в перечисленных органах, другая часть разрознена и самостоятельно передвигается по всему телу.

Костный мозг. Костный мозг является местом синтеза клеток иммунной системы. Именно здесь из мультикостной стволовой клетки, являющейся родоначальником всех клеток крови, образуются клетки – предшественники для лимфоцитов и фагоцитов, а также нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, то есть клеток, активно участвующих в иммунитете. У человека, как и, впрочем, у всех млекопитающих, значительная часть лимфоидных клеток (В-лимфоцитов) приобретает функциональную полноценность в костном мозгу. У птиц эти клетки дозревают в специализированном лимфоидном органе – сумке Фабрициуса, или сумке Бурса, отсюда и название этих клеток – Бурса-зависимые лимфоциты, или В-лимфоциты.



1 – слезные железы. Эти железы производят слезную жидкость, которая содержит защитный энзим; 2 – аденоиды; 3 – миндалины. Эти две железы и аденоиды производят антитела против поступающих через рот или нос организмов; 4 – надблоковый узел; 5 – торакальный проток; 6 – подключичные вены. Лимфа движется из верхней правой части организма в правую подключичную вену, в то время как лимфа из всех остальных частей организма скапливается в торакальном протоке, двигаясь оттуда в левую подключичную вену; 7 – селезенка. Некото-

рые виды лимфоцитов созревают и затем хранятся в селезенке, самом большом из лимфатических органов; 8 – желудок. Кислота и энзимы, выделяемые здесь, разрушают поступающие в пищеварительную систему микроорганизмы; 9 – пейерова бляшка. Скопления лимфатической ткани, называемые Пейеровыми бляшками, находятся в нижней части тонкого кишечника; 10 – костный мозг. Лимфоциты начинают свою жизнь как стволовые клетки костного мозга. Здесь также вырабатываются моноциты, самые большие белые кровяные тельца. Они поступают из крови в соединительную ткань, где они превращаются в клетки-мусорщики, называемые макрофагоцитами, которые поглощают бактерии и мертвые клетки; 11 – подколенные лимфатические узлы. Эти узлы скапливают в себе избыточную лимфу из голеней и стоп; 12 – лимфатические капилляры. Система циркуляции лимфы – это не закрытая система; напротив, капилляры начинаются как слепые мешочки в межтканевом пространстве перед тем как соединиться в более крупные сосуды; 13 – лимфатические сосуды. Из лимфатических капилляров лимфа движется в лимфатические сосуды; с увеличением диаметра сосудов стенки их становятся толще. В подкожной ткани эти сосуды проходят параллельно венам. В органах они проходят рядом с артериями и могут формировать сеть вокруг них; 14 – кожа. Барьер в виде кожи – это самая главная защита организма от внедряющихся инфекций; 15 – глубоко лежащие паховые узлы; 16 – внешние подвздошные узлы; 17 – общие подвздошные узлы; 18 – боковые аортальные узлы; 19 – лимфатическая полость. Лимфатические сосуды сходятся при образовании этой полости; 20 – подмышечные узлы; 21 – вилочковая железа. Стволовые клетки производятся в костном мозге. Затем они передвигаются в вилочковую железу, делятся и превращаются в Т-клетки; 22 – слюнные железы

Рисунок 1 – Органы иммунной системы

Тимус (вилочковая железа). Является крупным лимфоидным органом, расположенным непосредственно за рукояткой грудины. Масса тимуса может достигать к зрелому возрасту 37–40 г. В этом органе происходит созревание и последующая дифференцировка самой многочисленной популяции – Т-лимфоцитов (тимус-зависимые лимфоциты).

Установлено, что из одной клетки-предшественницы костного мозга образуется большая армия зрелых клеток. Обычно для созревания лейкоцита требуется 7–9 делений. Следовательно, из одной предшественницы образуется около 500 зрелых клеток. Этот этап позволяет получить готовые к работе клетки всех типов (за исключением лимфоцитов). Лимфоциты окончательно созревают только после контакта с антигеном. Для этого они проходят дополнительный этап дифференцировки, делая еще 6–9 делений.

Структурно тимус состоит из крупных долей, покрытых соединительнотканной оболочкой-капсулой. Плоские перегородки, отходящие от капсулы внутрь тимуса, разделяют ткань тимуса на мелкие дольки размером 1–2 мм. Долька является структурной единицей тимуса. На

периферии дольки располагается основная масса лимфоцитов тимуса (корковая зона). К центру концентрация лимфоцитов меньше (мозговая зона). Клетки-предшественницы (средние лимфоциты, лимфобласты), пришедшие с током крови из костного мозга, локализуются на периферии дольки тимуса и активно делятся, образуя множество малых лимфоцитов. Созревая, лимфоциты попадают в мозговое вещество, откуда поступают зрелые Т-клетки в мелкие венозные сосуды и разносятся с током крови по всему организму.

Лимфатические узлы. Лимфатические узлы представляют собой плотные образования бобовой формы, построенные по принципу фильтра. Отдельные участки тела имеют свои региональные лимфатические узлы. Через эти узлы фильтруется тканевая жидкость из межклеточного пространства данного региона (рисунок 2).

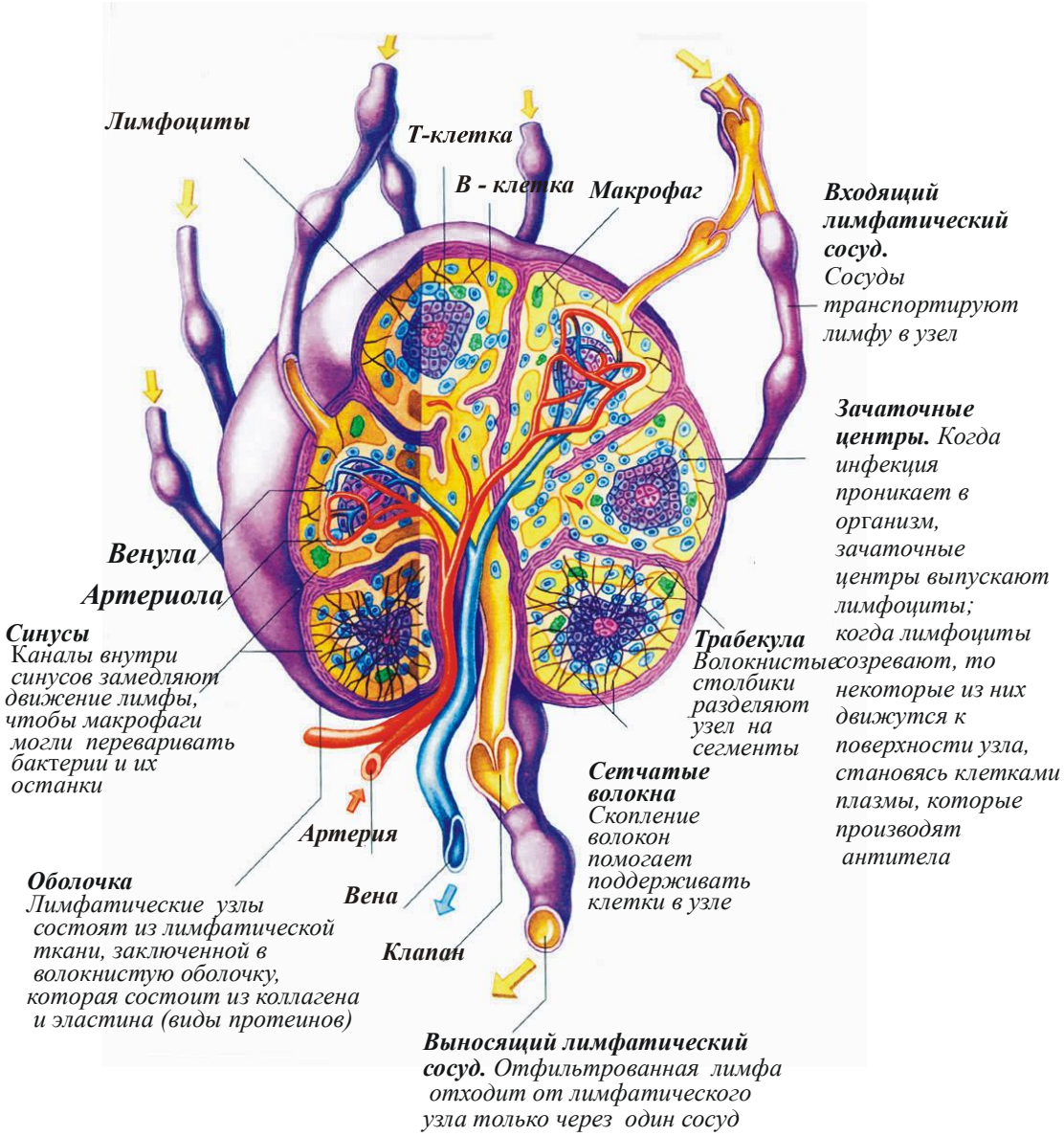


Рисунок 2 – Строение лимфатического узла

Известно, что определенная часть плазмы крови фильтруется сквозь стенки капилляров в ткань, омывает все без исключения ее структурные элементы и попадает в лимфатический капилляр. За счет этого в организме непрерывно функционирует механизм промывания тканей. По лимфатическим сосудам тканевая жидкость попадает в региональный лимфатический узел, затем по лимфатическим протокам поступает в кровь.

Так функционирует система промывания тканей током жидкости по маршруту «кровь–ткань–лимфа–кровь», позволяя вести непрерывный контроль за антигенным составом тканевых смывов. Именно этим с успехом занимаются клетки иммунной системы, находящиеся в лимфатических узлах.

Снаружи лимфатический узел покрыт соединительно-тканной капсулой, от которой отходят множественные отростки, создающие мелкопористую сеть, внутреннее пространство которой заполнено лимфоидными клетками. Структурной единицей лимфатического узла является фолликула, в которой происходит размножение лимфоцитов. Они располагаются на периферии узла, образуя корковое вещество.

Тяжи соединительной ткани, между которыми располагаются лимфоциты разной степени зрелости, образуют мозговое вещество. Разветвленная соединительнотканная строма узла представлена большим количеством отросчатых клеток, которые получили название дендритных ретикулярных клеток. Эти клетки соединены друг с другом в сети и обладают способностью захватывать антигены, которые попадают с током лимфы в лимфатический узел. Захватывать и перерабатывать антигены в лимфатическом узле могут и макрофаги, которые там находятся в значительном количестве.

Таким образом, лимфатический узел осуществляет как специфическую, так и неспецифическую иммунные реакции к данному антигену. Цель этой реакции – обезвредить вторгшийся антиген.

Селезенка. Селезенка выполняет роль своеобразного фильтра, через который прогоняется в организме вся кровь. Именно здесь более успешно отлавливаются и уничтожаются чужеродные антигены и состарившиеся свои эритроциты. Строение селезенки создает оптимальные условия для обеспечения ее фильтрационной и контрольной функций. Кроме того, селезенка является достаточно вместимым депо крови, в ней может находиться до 500 мл крови.

Сверху селезенка покрыта капсулой, построенной из коллагеновых и эластических волокон. Место соединения с крупными артериями и венами называется воротами селезенки. Здесь камера особенно утолщена, и в этом месте от нее вглубь отходят пластинчатые перегородки, в толще которых проходят артерии и вены. Грубый каркас органа составляют перегородки, отходящие от капсулы, которые дополняют нежный каркас, представленный мелкоячеистой сетью из ретикулиновых волокон. Эритроциты, лейкоциты, лимфоциты и макрофаги заполняют полость этого каркаса, образуя ткань селезенки.

Большая часть ткани заполнена эритроцитами – это так называемая красная пульпа. Плотные узелки белого цвета, разбросанные по всей селезенке, образуют белую пульпу. Наряду с этими лимфатическими фолликулами лимфоидная ткань локализуется у стенок артерий и артериол, выходящих из толщи перегородок в пульпу. В-лимфоциты преимущественно скапливаются в лимфатических фолликулах, а Т-лимфоциты – в периваскулярном пространстве.

В центре пульпы артериола, пронизывающая лимфатический фолликул, разветвляется и образует мелкие ветви, из которых кровь поступает в красную пульпу, а отсюда в просвет множества небольших синусоидов. Именно здесь форменные элементы крови проникают в микроскопические щели между эндотелиальными клетками, выстилающими стенки синусоидов. Здесь выбраковываются состарившиеся или поврежденные эритроциты, не способные выполнять свою функцию. Они задерживаются и уничтожаются макрофагами, расположенными рядом со щелями, между эндотелиальными клетками синусов (рисунок 3).

1 – трабекула; 2 – артериола; 3 – периартериальная муфта; 4 – синусоиды; 5 – лимфоидный фолликул; 6 – красная пульпа; 7 – вена; 8 – отток крови; 9 – приток крови

Рисунок 3 – Фрагмент ткани селезенки [64]

Наряду с макрофагами в ткани селезенки имеются ретикулярные дендритные клетки, образующие своего рода сеть, с помощью которой они способны захватывать антигены.

Таким образом, селезенка за счет работы фагоцитирующих клеток обеспечивает утилизацию погибших и старых клеток крови. Наряду с этой функцией селезенка как лимфоидный орган с помощью лимфоцитов осуществляет функцию узнавания чужеродных агентов, находящихся в крови, и обеспечивает развитие иммунной реакции против выявленных антигенов.

1.3 СРЕДСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Среди средств, эффективно обеззараживающих антигены, можно выделить наиболее важные эффекторные средства иммунной защиты.

Антитела. Антитела вырабатываются всеми позвоночными как средство защиты против вторжения антигенов. История открытия антител принадлежит Эмилю фон Берингу и Шибасабуро Китасато, которые в 1890 г. продемонстрировали, что животное можно наделить иммунитетом против столбняка, если ввести ему сыворотку крови другого животного, у которого иммунитет к столбняку выработался после перенесенного заболевания. Ими было высказано предположение, что иммунитет к столбняку обусловлен какими-то веществами, находящимися в крови. Эти вещества и назвали антителами.

Антитела представляют собой высокоспецифические ловушки для антигена, проникающие во все части тела и способные связать каждую отдельную молекулу антигена, даже если они разнесены по всему организму. Антитела могут с успехом использоваться не только для борьбы с растворимыми антигенами, но и с чужими клетками. В этом случае в помощь антителам привлекается система сывороточных белков, получившая название комплемента. Эта система представлена ферментами, которые последовательно активизируют друг друга. Этот своеобразный каскадный механизм дает возможность значительно усилить сигнал и ответить заметной реакцией на исходно небольшое возмущение. Каскадный механизм комплемента активизируется вследствие агрегации антител, в результате чего в мембране той клетки, на которой образовался агрегат «антиген–антитело», образуется пора. Поры проницаемы для молекул размером 10–20 нм, через них проходят ионы, вода, аминокислоты, сахара и другие вещества. Образование большого количества

пор ведет к гибели клетки: вследствие переполнения клетки водой происходит ее разбухание и, как следствие, разрыв мембраны и лизис клетки (рисунок 4).

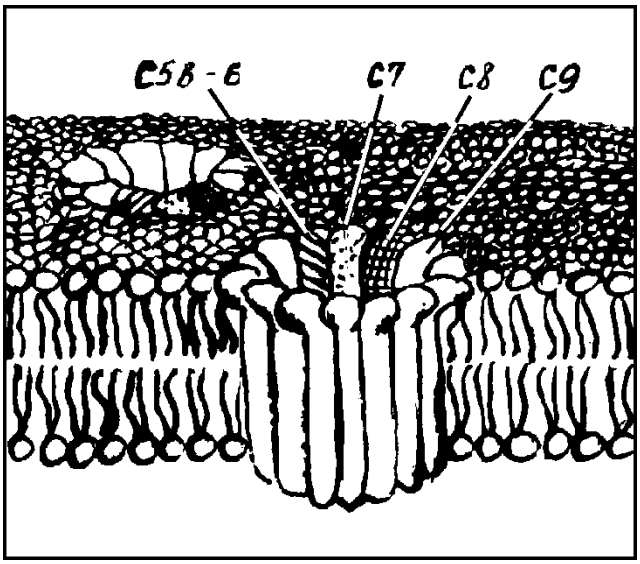


Рисунок 4 – Структура сквозной поры, образующейся на мембране на заключительной стадии каскада реакций в системе комплемента [5]

Клетки-киллеры.

Клетки-убийцы являются самым мощным оружием иммунитета, значительно превосходя по эффективности антитела. К этим клеткам относятся лимфоциты, макрофаги, эозинофилы. Из перечисленных клеток выраженным селективным действием обладают Т-лимфоциты, которые прикрепляются к поверхности чужих клеток, несущих антигены, и убивают их. Дальнейшее удаление молекул и клеток, атакованных антителами или Т-киллерами, осуществляется фагоцитами, которых по праву называют «мусорщиками». Они захватывают комплексы «антиген–антитело» или части разрушенных клеток и расщепляют их до аминокислот и сахаров, которые с успехом могут быть использованы для синтеза собственных биополимеров.

Реакция повышенной чувствительности. Эта реакция реализуется в течение нескольких минут и называется гиперчувствительностью немедленного типа. Иммунная система создает местный отек за счет прекращения оттока крови из очага, чем значительно снижает возможность распространения антигена и вызывает разбавление концентрации чужеродных веществ в очаге.

Реакция повышенной чувствительности запускается комплексом «антиген–антитело» с помощью веществ, секретируемых тучными клетками и базофилами. Продукты этих клеток – гистамин, секретин, брадикинин и другие – вызывают расслабление гладких мышечных волокон в стенке кровеносных сосудов и, как следствие этого, наступает стаз (остановка кровотока и лимфотока).

Гиперчувствительность замедленного типа – это создание мощного защитного вала вокруг антигенов, чаще всего многослойного, представленного миллионами лимфоцитов. Такая ситуация возникает в случае, если иммунная система не может избавиться от вторгшегося антигена (первичный туберкулезный очаг, опухоль, тканевой трансплантат).

Следует кратко напомнить об особенностях иммунного реагирования. После вторжения антигена иммунная реакция чаще всего запускается с опозданием, поскольку в момент вторжения чужеродного агента организм не содержит достаточного количества готовых эффекторных клеток. На их образование требуется время (нужно пройти этапы деления и клеточной дифференцировки). Выработка антител начинается, как правило, через 3–4 суток и достигает максимума к 4–8 суткам.

Такой вариант иммунной реакции определяется необходимостью реагировать на миллионы совершенно разных антигенов, а иметь готовый набор средств защиты против всех разнообразных антигенов практически невозможно. Такой вид иммунного реагирования с запаздыванием получил название *лаг-фазы.*

Одним из самых загадочных явлений в иммунитете является иммунная память. Известно, что, встретившись с антигеном однажды, иммунная система запомнит его и при повторной встрече реагирует значительно быстрее и эффективнее. При вторичном иммунном ответе вырабатывается в 10–100 раз больше антителосекретирующих клеток и клеток-киллеров. Причем при вторичном иммунном ответе вырабатываются антитела с более высоким сродством (аффинностью) к антигену и происходит переключение изотипов. Если при первичном ответе последовательно вырабатываются IgM-антитела, затем IgG, IgA и другие, то при воздействии на В-клетки хелперных факторов происходит переключение. Так, интерлейкин-4 активирует переключение на IgG1 или IgE, а интерлейкин-5 на IgA или IgG2.

Иммунная память может сохраняться от 1–2 недель до нескольких лет и даже в течение всей жизни. Однако четкой теории, объясняющей механизм этой памяти, нет и по сей день. Есть гипотезы, которые под-

тверждаются некоторыми убедительными фактами. Установлено, что в процессе иммунной реакции не все Т- и В-клетки доходят до окончательной стадии дифференцировки. Определенная часть лимфоцитов делится, но не дифференцируется до антителосекретирующих клеток и клеток-киллеров, а остается в виде малых покоящихся клеток, несущих на мембране рецепторы к тому же самому антигену. Эти клетки получили название Т- и В-клеток памяти. По-видимому, они живут несколько лет и, встретившись с антигеном, пролиферируют. Причем, на путь дифференцировки вступают снова не все клетки, некоторые из них остаются как элементы памяти. Отмечено, что с каждым разом возрастает число клеток, несущих рецепторы к данному антигену. Именно этим объясняется сильная иммунная реакция при многократной иммунизации.

Важным является также то, что при первой иммунизации происходит селекция клеток с небольшим родством к антигену. Именно эти клетки получают преимущество в реакции деления. Примечательно, что популяция клеток памяти подобрана по признаку высокого сродства рецепторов к антигену, именно поэтому при повторной реакции она будет производить более аффинные антитела.

1.4 КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

К клеткам иммунной системы относится около десяти типов, отличающихся происхождением, структурой и функцией. Среди этих клеток центральное место занимают лимфоциты, хотя нелимфоидные клетки также выполняют значительные функции в иммунных реакциях.

Лимфоциты – небольшие клетки, диаметром 7–9 мкм, пространство которых почти полностью занято ядром. Лимфоциты могут передвигаться, размножаться, синтезировать и выделять в околоклеточное пространство определенные белковые молекулы.

Активированный цитотоксический – лимфоцит («убийца») в верхней части рисунка 5 присоединился к инфицированной клетке-мишени после того, как распознал антигены на ее поверхности. Т-клетки могут также атаковать раковые клетки, замедляя процесс распространения опухоли.

Благодаря этим свойствам лимфоциты выполняют важные эффекторные и регуляторные функции в иммунитете. Популяция лимфоцитов неоднородна, что обеспечивает многофункциональность этих

клеток, различающихся спектром мембранных и секретируемых молекул, которые они вырабатывают. За счет большого химического многообразия популяция лимфоцитов распадается на субпопуляции, специализированные по функциям.

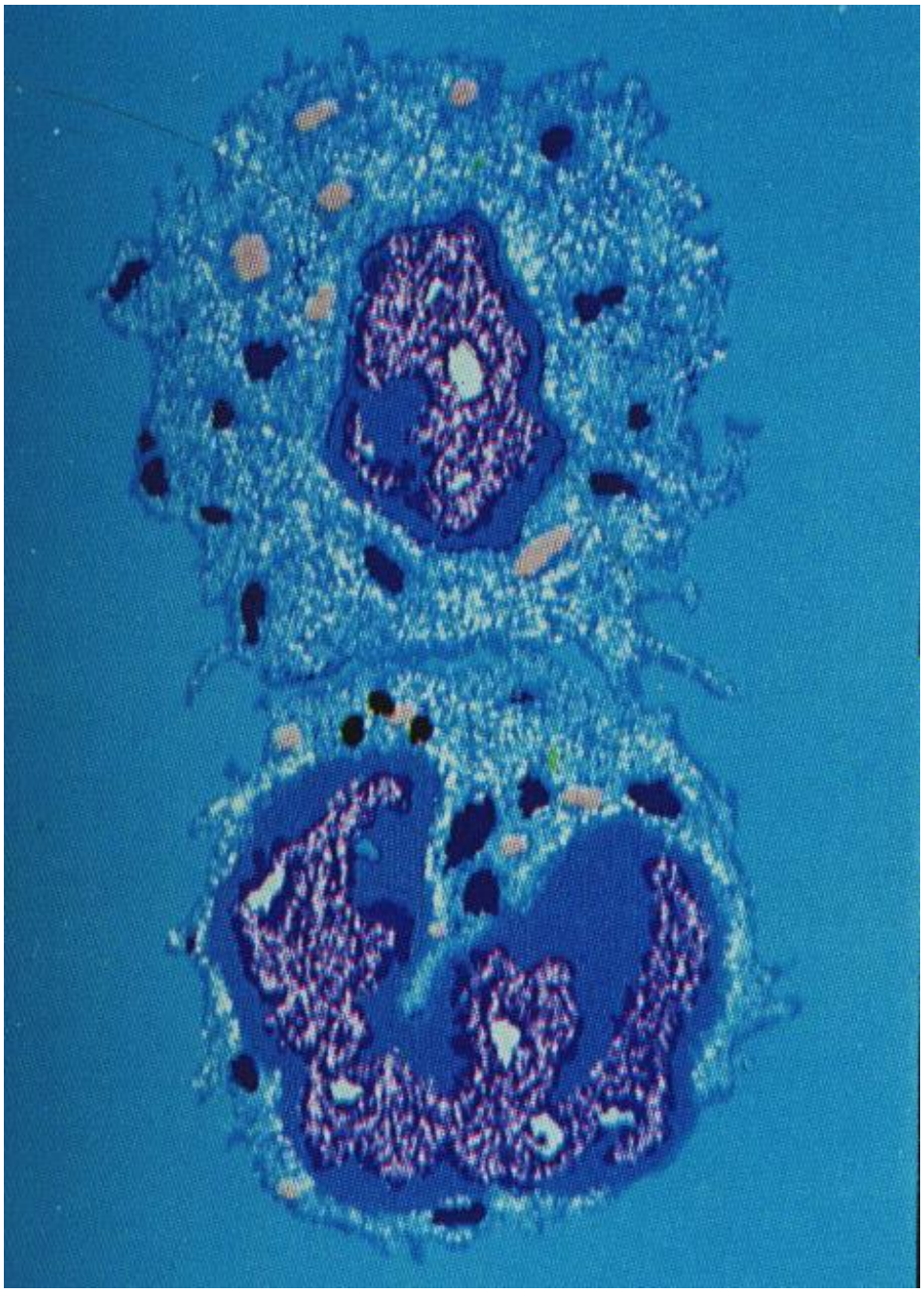


Рисунок 5 – Т-клетка в действии

Отдельный лимфоцит настроен на узнавание единственного антигена. Миллиардная популяция лимфоцитов организма человека состоит из миллионов достаточно небольших семейств, так называемых *клонов.* Установлено, что каждый клон представлен потомками одной клетки и

специфичен только к определенному, одному антигену. Как правило, клон содержит от 100 до 1000 клеток.

Однако все лимфоциты, независимо от антигенной специфичности, объединяются в большие субпопуляции, специализированные на определенной функции – убийцы, усилители, супрессоры, помощники, индукторы и производители антител.

Т-киллеры (клетки-убийцы). Особая субпопуляция Т-лимфоцитов выступает в качестве предшественников Т-киллеров. Эти клетки встречаются с изменившейся клеткой организма, которая уже воспринимается в качестве антигена. При этом потенциальный киллер активируется, размножается и уже через несколько дней приобретает свойства реальной клетки-убийцы. Этот зрелый Т-киллер, вновь встретившись с «чужой» клеткой, убивает ее. Считается, что этот механизм иммунного реагирования в основном направлен против клеток, в которых размножается вирус, и против опухолевых клеток. Аналогичную функцию клеток-убийц в некоторых ситуациях могут выполнять активированные макрофаги, которые весьма эффективны против клеток опухоли.

Функцию киллеров выполняет еще один тип клеток, относящихся к лимфоцитам, которые узнают и убивают, причем иначе, чем Т-киллеры, клетки опухолей без предшествующей активации. Эти клетки не относятся к классу Т-лимфоцитов, и их принято называть естественными киллерами.

Т-клетки-активаторы. Среди Т-клеток иммунной системы это самая многочисленная субпопуляция. В их функцию входит активация других типов клеток. Эти клетки способны вырабатывать вещества, стимулирующие деление, созревание и функциональную активность других лимфоцитов. К Т-клеткам-активаторам относятся Т-В хелперы (Т-помощники), Т-индукторы, Т-Т хелперы (или Т-усилители). Подобную функцию выполняют также макрофаги и эозинофилы.

Т-клетки-супрессоры. Это значительная субпопуляция клеток, которые после получения соответствующего сигнала созревают и обретают способность тормозить развитие иммунной реакции. Не будь этого механизма торможения, каждая конкретная реакция иммунного ответа в результате бесконтрольного размножения реагирующих лимфоцитов достаточно быстро заполнила бы организм огромным количеством этих клеток, превращаясь в некоторое подобие злокачественного новообразования. Именно клетки-супрессоры предотвращают такой ход событий. Причем, их действие может быть специфическим (торможение ре-

акции против конкретного антигена) и неспецифическим, направленным против любой иммунной реакции, которая протекает в конкретный момент и в данной ткани.

В-лимфоциты. Эти клетки называют антителосекретирующими, то есть они являются непосредственными предшественниками клеток, воспроизводящих антитела. Превращение В-лимфоцита в антителосекретирующую клетку происходит под влиянием антигена, к которому данная клетка специфична. Цитодифференцировка, так называется этот процесс, продолжается несколько дней, в результате чего В-клетка постепенно изменяется и интенсифицирует выработку антител. В-лимфоцит многократно делится, образуя дочерние клетки. В процессе каждого цикла деления лимфоцит увеличивается в размере в 3–5 раз (22–25 мкм – лимфобласт). Последовательные деления клеток принято называть пролиферацией. Поскольку в каждый данный момент в популяции лимфоцитов имеются клетки, находящиеся в различных фазах цикла деления, то по клеточным размерам популяция неоднородна (малые, средние, большие лимфоциты, лимфобласты).

После превращения В-лимфоцита в антителосекретирующую клетку в ней наблюдается увеличение объема цитоплазмы и накопление большого числа рибосом. Самые мощные продуценты антител выглядят как крупные клетки (20–22 мкм) с асимметрично расположенным ядром и увеличенным объемом цитоплазмы, в которой содержится большое число рибосом и развиты те органеллы, которые необходимы для интенсивной продукции белка: эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии. Такие клетки получили название плазматических.

Нелимфоидные клетки. К нелимфоидным клеткам относятся фагоциты (макрофаги, микрофаги, клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, а также в определенной степени дендритные ретикулярные клетки лимфатических узлов и селезенки, и клетки Лангерганса и Гренстейна (эпидермиса кожи), эозинофилы, базофилы, тучные клетки, эпителиальные клетки тимуса и кератиноциты. Все эти клетки выполняют специфические, свойственные им функции – захватывают антиген, перерабатывают его и представляют Т-клеткам, осуществляют обучение незрелых лимфоцитов, реализуют реакции гиперчувствительности и сами убивают чужеродные клетки. Рассмотрим подробнее функции этих клеток.

Фагоциты. Способность фагоцитов «пожирать» меньшие по размеру частицы была впервые описана в работах И. И. Мечникова в конце

прошлого века. Разные клетки обладают неодинаковой способностью к захвату и перевариванию инородных частиц. Наиболее активны в этом отношении макрофаги, которые образуются из моноцитов крови. Выделяют блуждающие и оседлые макрофаги. Первые находятся в крови, лимфоидных органах, рыхлой соединительной ткани и практически во всех других тканях. Вторые закрепляются в тех или других тканях. К ним относятся клетки Купфера в печени, активно захватывающие антигены из кровотока, альвеолярные макрофаги, находящиеся на поверхности альвеол и захватывающие частицы, попавшие с вдыхаемым воздухом (микробы, пыль и т. д.).

Наряду с макрофагами в крови в больших количествах циркулируют микрофаги – нейтрофильные лейкоциты – главные участники воспалительного процесса. Они поглощают патоген, выделяя губительные для микробов вещества, правда, при этом погибают сами.

Однако функция фагоцитирующих клеток сводится не только к «пожиранию» инородных частиц, они, переработав антиген, представляют его на своей поверхности Т-лимфоцитам в таком виде, в каком они необходимы. Наряду с этой функцией макрофаги выступают в качестве активаторов иммунной реакции. Это обеспечивается благодаря их способности выделять в среду вещества, обеспечивающие реагирование лимфоидных клеток на антиген.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что некоторые клетки не способны к полному фагоцитозу. Они в большей мере обеспечивают функцию представления антигена для Т-лимфоцитов. К таким клеткам относятся клетки Лангерганса и клетки Гренстейна (эпидермиса кожи), дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки и В-клетки.

Эозинофилы. Этот тип гранулоцитарных лейкоцитов в значительных количествах содержится в соединительной ткани и подслизистой кишечника. Их можно встретить в очагах местных воспалений, вызванных гельминтами или аллергической реакцией. Убедительно продемонстрировано, что эозинофилы могут выступать в качестве клеток-киллеров против клеток-гельминтов.

Базофилы и тучные клетки. Базофилы относятся к гранулоцинарным лейкоцитам крови, а тучные клетки представлены клетками рыхлой соединительной ткани. Оба типа клеток встречаются в любых тканях. Однако их отличительной особенностью является то, что они могут секретировать при воздействии на клетку «антиген–антитело» вазоактивные вещества: гепарин, гистамин, серотонин и брадикинин. Именно эти

вещества вызывают реакцию местного воспаления, спазм крове- и лимфотока и отек ткани.

Эпителиальные клетки тимуса. Эти клетки участвуют в регуляции одного из этапов созревания лимфоцитов в корковом веществе тимуса. Будучи весьма объемными, они обволакивают своей мембраной мелкие лимфоциты (отсюда и название «клетки-няньки») и воздействуют на них как контактным путем, так и через растворенные вещества в качестве которых выступают гормоны тимуса (тимозин, тимопоэтины). Эти пептидные гормоны индуцируют дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов.

Последующий этап созревания лимфоциты проходят в мозговом веществе тимуса, где на них действуют дендритные клетки и макрофаги. Одной из примечательных особенностей эпителиальных клеток тимуса является то, что, кроме приобретения свойств Т-клеток, лимфоциты обучаются там узнавать специальные белковые молекулы, выступающие в качестве маркеров собственных клеток организма.

Кератиноциты. Т-клетки, проходя стадии созревания в тимусе, попадают в периферические лимфоидные органы и другие ткани. При этом часть из них нуждается в дальнейшей дифференцировке и завершает свое обучение на периферии. Именно таким местом является клеточный компонент эпидермиса – кератиноциты, которые биохимически и морфологически схожи с эпителиальными клетками тимуса. Именно они вырабатывают для Т-клеток факторы дифференцировки, в чем-то похожие на гормоны тимуса. Они выделяют также белковый фактор *интерлейкин-1*, активирующий Т-хелперы. Есть основания полагать, что аналогичные элементы иммунного реагирования содержатся во всех контактирующих с внешней средой оболочках – эпителии дыхательных путей и слизистой желудочно-кишечного тракта.

1.5 МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ ПРИ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

Для того, чтобы иммунная реакция обеспечивала эффективную защиту от антигена, все ее этапы и звенья должны быть четко координированы. Это достигается путем слаженного функционального взаимодействия многочисленных клеток и органов иммунной системы.

Практически всегда первыми клетками, захватывающими антигены, являются макрофаги, которые переваривают их и представляют

Т-лимфоцитам. Для того, чтобы развился следующий этап иммунной реакции и В-клетки начали делиться, и превращаться в антителосекретирующие клетки необходимо, вмешательство Т-лимфоцитов, хотя В-клетки умеют и сами угадывать антиген.

В-лимфоциты получают помощь от Т-хелперов в виде растворенных факторов, причем Т-лимфоциты-хелперы вырабатывают целый ряд веществ, влияющих как на В-лимфоциты, так и на другие типы клеток иммунной системы. Межклеточные медиаторы вырабатывают и другие клетки иммунной системы.

Согласно современной номенклатуре любые регуляторные вещества, участвующие в связях между клетками белой крови, называются ИНТЕРЛЕЙКИНАМИ.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – белковый фактор, который синтезируется и выделяется моноцитами и макрофагами. Описаны две формы ИЛ-1. Они различаются по аминокислотной последовательности и по функции. Рецепторы для ИЛ-1 представлены белком плазматической мембраны и обнаруживаются на В- и Т-лимфоцитах и на некоторых других типах клеток. На поверхности одной клетки содержится от 200–500 рецепторных молекул. ИЛ-1 обеспечивает активацию деления лимфоцитов и их дифференцировку, стимулирует превращение активированных В-лимфоцитов в антителосекретирующие клетки.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой белок, синтезируемый Т-хелперами. Это, пожалуй, наиболее популярный фактор, регулирующий деятельность лимфоцитов. Рецепторы для ИЛ-2 имеются на В- и Т-лимфоцитах. Различают два типа рецепторов для ИЛ-2, отличающихся по скорости связывания – низкоаффинные и высокоаффинные. Связываясь с рецепторами, ИЛ-2 активизирует репликацию ДНК и цикл деления лимфоцитов.

Гамма-интерферон синтезируется активированной Т-клеткой и естественными киллерами, представляет собой полипептид, действующий на активированные лимфоциты, вызывая их пролиферацию и дифференцировку в зрелую клетку, например, киллер. Весьма сильное влияние гамма-интерферон оказывает на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, инициируя дифференцировку миеломоноцитарных клеток-предшественников в моноциты, макрофаги и гранулярные лейкоциты, вызывая образование активных форм кислорода, усиливая способность макрофагов убивать клетки простейших, увеличивая противомикробную активность лейкоцитов.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) – белок, синтезируется активированными Т-хелперами. ИЛ-4 стимулирует деление В-лимфоцитов совместно с антителами к Ig-рецепторам, усиливает секрецию антителопродуцентами IgGl и IgE, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, моноцитов и тучных клеток.

Интерлейкин-5 (ИЛ-5) – белковый фактор, синтезируемый Т-лимфоцитами. ИЛ-5 усиливает секрецию IgM, IgG и IgA В-лимфоцитами, активированными антигеном, митогеном или антирецепторным антигеном. Усиливает синтез ДНК и пролиферацию лимфоцитов, индуцирует дифференцировку предшественников эозинофилов.

Наряду с описанными, еще несколько факторов претендуют на роль межклеточных медиаторов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) производится активированными моноцитами, Т-хелперами, фибробластами, макрофагами и эндотелием. ИЛ-6 вместе с ИЛ-4 обеспечивают рост и дифференцировку В-лимфоцитов, осуществляя их переход в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Интерлейкин-7 (ИЛ-7) обнаружен в стромальных клетках костного мозга. Усиливает пролиферацию и рост Т- и В-лимфоцитов, стимулирует развитие тимоцитов в вилочковой железе.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) продуцируется активированными моноцитами и макрофагами. Обеспечивает усиление хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Интерлейкин-9 (ИЛ-9) синтезируется Т-лимфоцитами и тучными клетками. Способствует усилению роста Т-лимфоцитов и развитию эритроидных колоний в костном мозге.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) продуцируется макрофагами и стимулирует пролиферацию зрелых и незрелых тимоцитов и способствует дифференцировке Т-киллеров.

Интерлейкин-11 (ИЛ-11) синтезируется стромальными клетками костного мозга. Принимает активное участие в гемопоэзе, в большей мере стимулируя тромбоцитопоэз.

Интерлейкин-12 (ИЛ-12) усиливает цитотоксичность Т-киллеров.

2 ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В ПОГРАНИЧНЫХ ТКАНЯХ

Наибольшая вероятность вторжения антигенов в организм, несомненно, наблюдается в пограничных тканях, которые непосредственно контактируют с внешней средой. Прежде всего, это кожа, слизистая желудочно-кишечного тракта и эпителий дыхательных путей (рисунок 6).

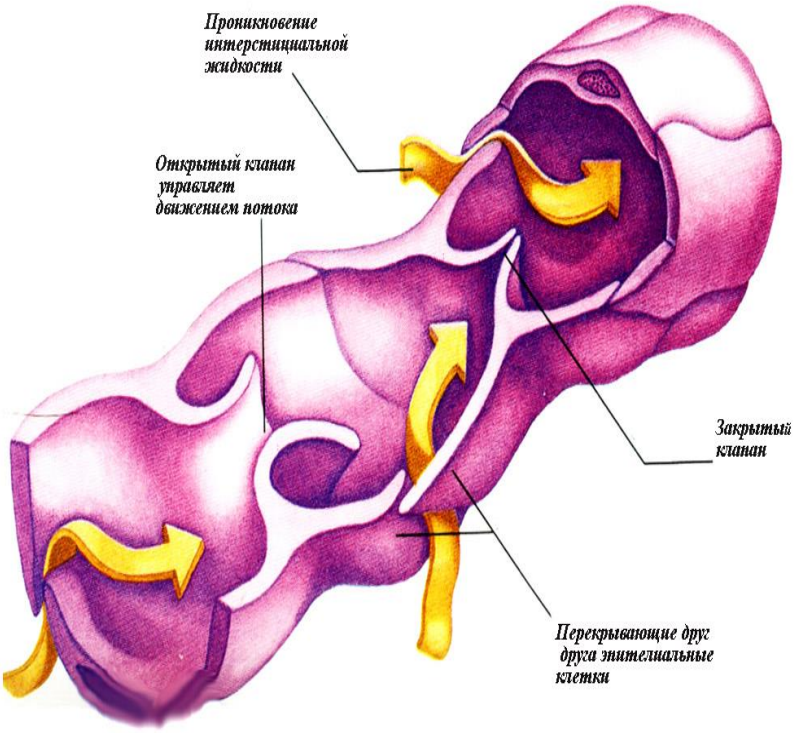
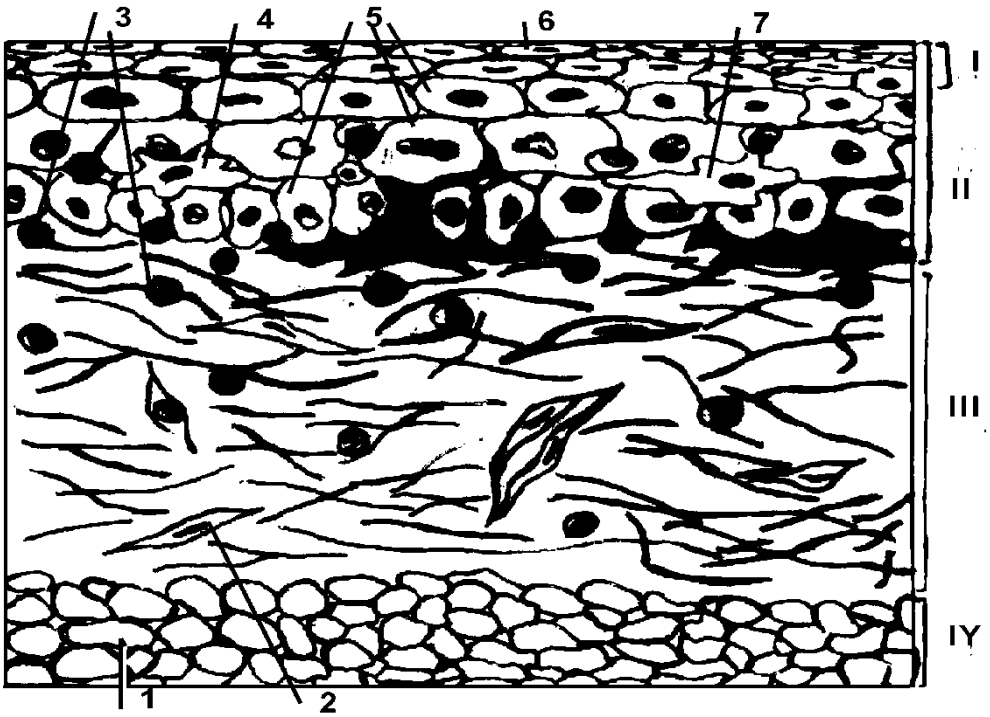


Рисунок 6 – Проникновение лейкоцитов через стенку сосудов

2.1 ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ КОЖИ

Кожа, являясь наружным покровом тела животных и человека, представляет собой сложный орган, выполняющий многообразные функции. Она состоит из эпидермиса, представляющего собой поверхностный сложный пласт эпителия, дермы – собственно кожи, образованной волокнистой соединительной тканью, и гиподермы – подкожно-жировой клетчатки (рисунок 6). У человека в зависимости от возраста, пола, роста и массы тела площадь поверхности кожи колеблется от 1,5 до 2 кв. метров. Масса кожи с гиподермой составляет 16–17 % от общей массы тела, без гиподермы 4–6 %.



I – роговой слой; II – эпидермис; III – дерма (рыхлая соединительная ткань); IV – подкожная жировая клетчатка; основные типы клеток: 1 – жировые клетки; 2 – фибробласты; 3 – лимфоциты; 4 – клетки Лангерганса; 5 – кератиноциты; 6 – меланоциты; 7 – клетки Гренстейна

Рисунок 7 – Послойное строение кожи

Из наиболее важных функций, выполняемых кожей, можно выделить защитную, дыхательную, абсорбционную, выделительную и пигментообразующую.

Защитная функция является, пожалуй, наиболее многообразной. Прежде всего, это механическая защита от действия внешних факторов. Эта функция обеспечивается плотным роговым слоем, который особенно выражен на подошвах и ладонях, высокой эластичностью и механической резистентностью волокнистых структур соединительной ткани, что позволяет коже оказывать сопротивление механическим воздействиям – давлению, разрывам и ушибам.

Кожа обеспечивает защиту организма от воздействия радиации. Роговой слой осуществляет практически полную задержку инфракрасных лучей и частично ультрафиолетовых. Последние, проникая вглубь эпидермиса, стимулируют выработку пигмента – меланина, поглощающего ультрафиолетовые лучи и защищающего клетки организма от их вредного воздействия. Именно этим объясняется наиболее темный цвет кожи у жителей жарких стран, где уровень инсоляции значительно вы-

ше, чем у людей, проживающих в умеренном климате. Защите от ультрафиолетовых лучей способствует также уроканиновая кислота, являющаяся продуктом превращения гистидина в эпидермисе.

Кератин рогового слоя участвует в защите от химических раздражителей, а прозрачный слой и самая глубокая часть рогового слоя, богатые холестерином, являются основным барьером для проникновения в кожу электролитов, неэлектролитов и воды. Благодаря потоотделению кожа участвует в нейтрализации кислот и щелочей.

Кожа обладает выраженными бактерицидными свойствами. На ее поверхности у человека, по данным разных авторов, присутствует от 115 тысяч до 32 миллионов микроорганизмов на 1 см^2. Считается, что неповрежденная кожа непроницаема для микроорганизмов.

В составе пота и секрета сальных желез из организма выводятся микроорганизмы и вредные химические вещества, попадающие извне. За счет лизоцима, низших жирных кислот, кислой реакции кератина, секрета потовых и сальных желез создается кислая мантия кожи, которая обладает бактерицидным действием.

Это создает механизм самостерилизации, благодаря которому, попадая на кожу, например, кишечная палочка погибает через 15–30 минут.

Под влиянием переохлаждения, загрязнения, переутомления, низкой активности гормонов половых желез бактерицидные свойства кожи снижаются, а под влиянием тепла, субэритемальных доз ультрафиолетового облучения, массажа повышаются.

В 80-х годах текущего столетия было установлено, что кожа снабжена эффективным аппаратом для местного иммунного реагирования. Установлено, что этот аппарат тесно связан со всей системой иммунитета, при этом он проявляет высокую самостоятельность в выполнении каждой конкретной реакции.

Эпидермис – внешний слой кожи – выстлан эпителиальными клетками-кератиноцитами, которые, размножаясь, образуют несколько слоев (рисунок 7). По внешней поверхности кожи располагаются состарившиеся кератиноциты, образуя ее роговой слой (от лат. ceratos – «рог»). Молодые, делящиеся кератиноциты образуют глубокий слой эпидермиса. Здесь же расположены меланоциты, включающие в себя гранулы пигмента меланина, определяющие цвет кожи. В недрах слоев кератиноцитов встречаются дендритные клетки двух типов: Лангерганса и Гренстейна.

При вторжении в кожу антигена клетки Лангерганса и Гренстейна выполняют функцию макрофагов, перерабатывают антиген и представляют его лимфоцитам. При этом различие в функциях этих двух типов клеток состоит в том, что клетки Лангерганса представляют антиген Т-хелперам, а клетки Гренстейна – Т-супрессорам. Установлено, что клетки Гренстейна резистентны к ультрафиолетовому облучению, а клетки Лангергарса при его воздействии погибают. По-видимому, этим объясняется в определенных случаях угнетение иммунной реакции на антиген при ультрафиолетовом облучении кожи. Не исключено, что именно этими изменениями объясняется повышение на 25 % возникновения рака кожи у людей при длительном и бесконтрольном загаре на солнце.

Имеются сведения, что в коже продолжается дифференцировка незрелых Т-лимфоцитов. Подобно эпителиальным клеткам тимуса, кератиноциты вырабатывают гормон тимопоэтин, необходимый для созревания Т-лимфоцитов и интерлейкин-1 (ИЛ-1), который стимулирует секреторные и пролиферативные свойства лимфоцитов. С помощью ИЛ-1 кератиноциты усиливают способность клеток Лангергарса к переработке антигенов.

Наряду с участием в иммунных реакциях кожа выполняет и другие очень важные для организма функции.

Дыхательная функция. В течение суток при температуре 30 ^{o}C через кожу человека выделяется (за исключением кожи головы) 7–9 г углекислоты и поглощается 3–4 г кислорода, что составляет 2 % от всего газообмена в организме. Кожное дыхание усиливается во время физической нагрузки, при пищеварении, увеличении барометрического давления, температуры и островоспалительных процессах.

Абсорбционная (всасывательная) функция кожи. Через эпидермис всасываются жирорастворимые вещества, а через сальноволосяные фолликулы и по выводным протокам потовых желез в период торможения потоотделения – водорастворимые вещества. Газообразные вещества (углекислота, кислород и др.) и некоторые вещества, растворяющие липиды и растворяющиеся в них (йод, эфир, хлороформ и др.), всасываются легко.

Выделительная функция представлена работой потовых и сальных желез. В среднем за сутки выделяется от 600 до 1300 мл пота. Секрет сальных желез на 2/3 состоит из воды и 1/3 из аналогов казеина, хо-

лестерола, некоторых солей, свободных жирных и неомыляемых кислот, продуктов обмена половых гормонов и др.

Пигментообразующая функция состоит в выработке пигмента меланина, железосодержащего кровяного пигмента гемосидерина и трихосидерина, в рыжих волосах – каротина.

2.2 ИММУННЫЕ СТРУКТУРЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Желудочно-кишечный тракт занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой [47]. В отличие от кожи и дыхательной системы, которые контактируют в основном с газовыми средами, слизистая пищеварительной системы постоянно испытывает на себе воздействие самых разнообразных веществ, находящихся в твердом, жидком, полужидком и даже в газообразном состоянии. В процессах пищеварения и имеющих место процессах брожения и гниения зачастую образуются токсичные вещества и газы, которые действуют на слизистую оболочку соответствующих отделов желудочно-кишечного тракта.

Не случайно в процессе эволюции слизистая оболочка и лежащая под ней слизистая основа органов пищеварения имеют, наряду с хорошо разветвленной сетью лимфатических капилляров, также собственные лимфоидные образования в виде миндалин, одиночных лимфоидных узелков и лимфоидных бляшек (групповых лимфоидных узелков), являющихся органами иммуногенеза. Язычная миндалина, правая и левая небные находятся в начале желудочно-кишечного тракта, на границе ротовой полости и глотки. Эти миндалины входят в состав лимфоидного кольца Пирогова – Вальдейера.

В слизистой оболочке и в подслизистой основе на протяжении всей пищеварительной трубки на близком расстоянии друг от друга залегают многочисленные лимфоидные узелки. Это своего рода сторожевые посты, расположенные в стенках всех органов желудочно-кишечного тракта (глотка, пищевод, желудок, толстая и тонкая кишки, желчный пузырь, желчные протоки) под эпителием и готовые осуществлять иммунную защиту в любой момент в случае антигенного воздействия на поверхность слизистой оболочки или в ее толще.

Наряду с лимфоидными органами в пищеварительной системе имеются дополнительные средства защиты. Прежде всего, это лизоцим,

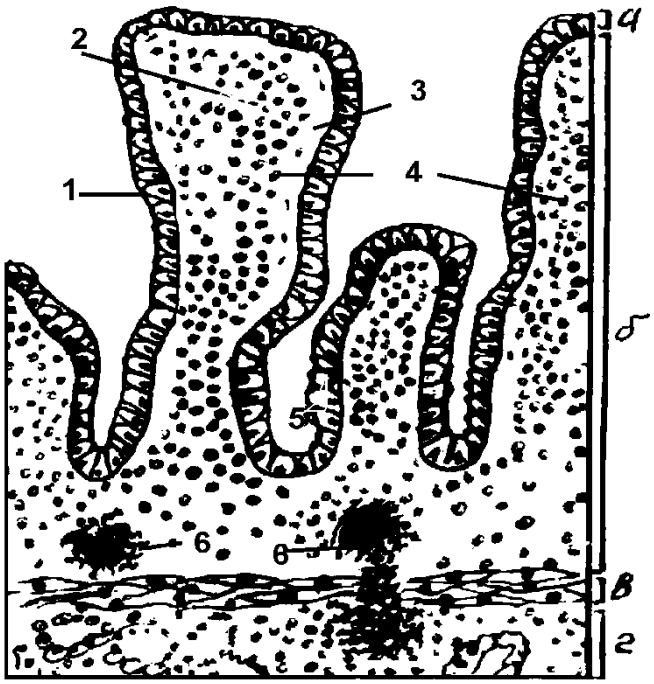
который в достаточных количествах выделяется слизистой оболочкой ротовой полости и желудка. Лизоцим (ацетилмуралидаза) – белок, состоящий из одной полипептидной цепи и функционирующий как муколитический фермент. Он отщепляет от мукопептидных комплексов бактериальной стенки N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовую кислоту, в результате чего стенки бактерий разрушаются, происходит ее лизис. Наиболее чувствительны к лизоциму микрококки, сарцины.

Следует отметить, что лизоцим содержится не только в слюне и желудочном соке, но и во многих тканях и жидкостях организма. В значительной концентрации он находится в макрофагах легких, секретах конъюнктивы, носа, слизи кишечника. Весьма примечательным является то, что лизоцим может взаимодействовать с IgA и вызывать лизис резистентных к лизоциму бактерий. На вирусы лизоцим не действует.

Мощным барьером на пути проникновения вирусов в организм через желудочно-кишечный тракт является кислое содержимое желудка. Достаточно высокая концентрация соляной кислоты в желудочном соке (pH 0,8–1,7) вызывает гибель попадающих с пищей и водой микробов, чувствительных к кислоте (например, холерный вибрион).

Иммунную защиту в полости кишечника и на его слизистой и особенно в приклеточном слое (гликокаликсе) осуществляют IgA. Молекула IgA состоит из двух элементарных субъединиц, соединенных j-цепью.

Антитела этого изотипа в основном секретируются на поверхности слизистой оболочки кишечника. Незначительное количество IgA выделяется в кровь. Синтез и секреция IgA в тканевую жидкость осуществляют антителосекретирующие клетки. Однако секреция его через слизистые оболочки является функцией эпителиальных клеток (рисунок 8). Именно в этих клетках к IgA прикрепляется специальная полипептидная цепь – секреторный компонент s, который увеличивает устойчивость sIgA к расщеплению протеазами.



а–г – послойное строение; 1–6 – основные типы клеток: а – цилиндрический эпителий, б – собственная пластинка слизистой (рыхлая соединительная ткань), в – мышечная пластинка, г – подслизистая основа; 1 – бокаловидный эпителий; 2 – ворсинка; 3 – базальная соединительнотканная пластинка; 4 – вал Т-лимфоцитов; 5 – либеркюнова крипта; 6 – лимфоидный фолликул (В-клетки)
Рисунок 8 – Схематическое изображение поперечного среза слизистой оболочки кишечника [5]

Установлено, что sIgA обеспечивает защитную функцию, действуя непосредственно на бактерии, связывая их и препятствуя проникновению вглубь слизистой оболочки. Наряду с этим sIgA дезактивирует токсические продукты и создает условия к их последующему разрушению протеолитическими ферментами.

Следует также отметить, что в настоящее время обнаружены и описаны плазматические клетки в слизистой оболочке и в строме ворсинок кишки под эпителием, способные синтезировать и секретировать все известные классы иммуноглобулинов (G, A, M, D, E). В разных отделах желудочно-кишечного тракта содержится неодинаковое количество плазмоцитов, продуцирующих те или иные классы иммуноглобулинов. Однако преобладающими являются sIgA.

Таким образом, пищеварительный аппарат обеспечивает не только местную иммунную защиту в ответ на пероральное внедрение антигена, но и участвует в работе иммунной системы всего организма.

2.3 ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Дыхательная система так же, как и пищеварительная, находится в постоянном контакте с внешней средой. Однако, в отличие от пищеварительной системы, система дыхания в основном имеет дело с газовыми средами и со всеми теми веществами, которые в них могут находиться во взвешенном состоянии. Учитывая, что воздушно-капельным путем в организм может проникать значительное количество патогенных антигенов, респираторная система должна иметь хороший защитный барьер со своими особенностями иммунного реагирования.

Прежде всего, это фильтрационная защита от проникновения в организм взвешенных частичек, включая бактерии и вирусы, которая обеспечивается мерцательным эпителием. Наличие в бронхах, трахее и верхних дыхательных путях мерцательного эпителия позволяет с его помощью не только улавливать инородные частицы, но и с помощью координированных движений выталкивать их наружу. Причем с помощью таких рефлекторных защитных реакций, как кашель и чихание, скорость движения выдыхаемого воздуха достигает скорости ветра при урагане. Правда, это может иметь и свои отрицательные последствия, но уже для других людей, поскольку при кашле и чихании распространение патогенных вирусов может составлять 15 метров.

В механической очистке воздуха активно участвует слизистая оболочка полости носа, трахеи и бронхов. Важным фактором, обеспечивающим улавливание инородных частиц, является слизь. За сутки в слизистой оболочке полости носа вырабатывается 100–500 мл секрета, в трахее и бронхах – 10–100 мл. При носовом дыхании инородные частицы размером до 30 мкм задерживаются волосяным фильтром преддверия полости носа, более мелкие частицы (10–25 мкм) оседают на слизистой оболочке носовой полости. Этому способствует турбулентное движение потока вдыхаемого воздуха.

Вместе со слизью инородные частицы перемещаются из передней части полости носа со скоростью 1–2 мм/час к выходу из него за счет упорядоченного движения ресничек мерцательного эпителия. Из задней части полости носа слизь с осевшей пылью и микробами перемещается со скоростью около 10 мм/мин по ходу движения вдыхаемого воздуха к глотке и оттуда за счет рефлекторно возникающих глотательных движений поступает в пищевод и желудок.

Отдельная клетка мерцательного эпителия имеет около 200 ресничек длиной 6 мкм и диаметром 0,2 мкм. Реснички совершают около 800–1000 колебательных координированных движений в минуту, и за счет разной скорости и направления движения ресничек в соседних полях (в одно поле входит от нескольких десятков до нескольких сотен клеток реснитчатого эпителия) обеспечивается спиралеобразный характер выведения секрета.

Усиление активности ресничек мерцательного эпителия вызывают простогландины E_1, E_2 и лейкотриен C_4, а снижение – вдыхание табачного дыма. Инородные частицы, попавшие в легкие с вдыхаемым воздухом, выводятся из организма за счет движения ресничек мерцательного эпителия за 1–24 часа.

Выработка и выделение секрета регулируется симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы. Стимулируют выделение секрета простагландин E_1 и гистамин. Известно, что бокаловидные клетки выраженно реагируют на механические воздействия. Важную роль в выделении секрета слизистой оболочкой дыхательных путей играет возбуждение ирритантных рецепторов блуждающего нерва. Установлено, что нервная система регулирует не только объем, но и вязко-эластические свойства секрета.

Следующий важный барьер – это наличие в дыхательной системе на пути следования воздуха органов лимфоидной системы: миндалины лимфоидного кольца – непарная глоточная и парная трубная – располагаются в стенках верхних отделов глотки (носоглотки). Мощная лимфатическая сеть, окутывающая органы дыхания, осуществляет как поверхностно, так и в толще эпителиальных тканей иммунный контроль за всем, что оказывается на поверхности дыхательных путей.

Инородные частицы размером менее 2 мкм (пыль, микроорганизмы, вирусы) могут попадать с вдыхаемым воздухом в полость альвеол. Эпителий альвеол представлен дыхательными альвеолоцитами и альвеолярными секреторными клетками (альвеолоциты I и II типов). В альвеолярное пространство из стенок альвеол поступают крупные клетки округлой формы, так называемые альвеолярные фагоциты, относящиеся к макрофагам. Именно альвеолярные макрофаги захватывают и перерабатывают пылевые частицы, микроорганизмы и вирусы, а также компоненты легочного сурфактанта, клетки альвеолярного эпителия и продукты их распада. Альвеолярные макрофаги с помощью движения ресничек (в бронхах и трахее) продвигаются вверх и затем заглатыва-

ются или выделяются наружу. Небольшое количество альвеолярных макрофагов с поглощенными частицами мигрирует с альвеолярной поверхности в интерстициальную ткань и в дальнейшем перемещается в лимфу, причем в реакции фагоцитоза в дыхательных путях активно участвуют нейтрофилы.

Наряду с этим в альвеолах продуцируются и выделяются внутрь лизоцим и секреторные IgA, которые дополняют эффективное иммунное реагирование на действие различных чужеродных агентов.

Содержание sIgA в слизи проксимальных отделов бронхиального дерева в 10 раз выше, чем в сыворотке крови. Установлено, что sIgA в присутствии комплемента вызывает лизис бактерий совместно с Ig других классов.

3 ВИДЫ ИММУНИТЕТА

С позиций современной иммунологии не вызывает сомнений, что в основе иммунитета лежат клеточные и гуморальные механизмы единого процесса, направленного на сохранение качественного гомеостаза организма. Однако исторически на разных этапах изучения иммунной системы исследователи предлагали классифицировать проявление тех или иных защитных реакций в самостоятельные, как они полагали, виды иммунитета.

В зависимости от механизмов, формирующих невосприимчивость организма к патогенным агентам, различают два основных вида иммунитета – наследственный и приобретенный.

Наследственный иммунитет (или врожденный, видовой, естественный, конституциональный) присущ тому или иному виду, передается по наследству. В качестве примера может служить невосприимчивость животных к вирусу ветряной оспы человека, вирусам инфекционного и сывороточного гепатита. Люди не восприимчивы к таким вирусным инфекциям животных, как чума рогатого скота, собак. Существуют различные степени напряженности видового иммунитета: от абсолютной резистентности до относительной невосприимчивости животного к какому-либо микробу. В качестве примера приведем классический опыт Л. Пастера по заражению невосприимчивых к сибирской язве кур путем искусственного понижения температуры тела. У лягушек повышение температуры тела делает их восприимчивыми к столбняку.

Приобретенный иммунитет развивается в результате перенесенной инфекции или иммунизации и обладает строгой специфичностью.

Различают *активно-приобретенный иммунитет,* который развивается в результате перенесенного заболевания или в результате латентной инфекции (*естественно, активно приобретенный*), а также может быть получен путем вакцинации (*искусственно приобретенный).*

Пассивно приобретенный иммунитет возникает у плода вследствие того, что он получает антитела от матери через плаценту или путем введения в организм готовых иммуноглобулинов. В зависимости от исхода инфекционного процесса различают две формы приобретенного иммунитета – *стерильный* (сопровождается полным освобождением от инфекционного агента) и *нестерильный* или инфекционный, впервые описанный Р. Кохом в 1891 г. Он обусловлен наличием в организме инфекционного агента.

Как уже указывалось, в основе всех этих видов защитных реакций лежат механизмы клеточного и гуморального иммунитета. И, хотя это делается в определенной мере условно, под КЛЕТОЧНЫМ ИММУНИТЕТОМ понимают иммунную активность самих клеток иммунной системы, а под ГУМОРАЛЬНЫМ – активность продуктов некоторых из этих клеток.

4 КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

И. И. Мечников развивал свою клеточную фагоцитарную теорию иммунитета, встречая активное сопротивление большинства европейских ученых, особенно приверженцев теории гуморального иммунитета. До 80-х годов нашего века клеточная и гуморальная теории иммунитета развивались обособленно, и лишь в последние 10–15 лет произошел существенный прорыв в ломке старых стереотипов, особенно в связи с внедрением в науку концепции системного подхода. В основе системного подхода лежит рассмотрение всей большой функционирующей системы как одного взаимосвязанного целого, которое принципиально отличается от простой суммы его отдельных компонентов.

Значительное число иммунологов стали рассматривать систему защиты организма как единое неразрывное целое, включающее не только лимфоциты, вносящие в эту систему специфичность, но и лейкоциты других типов, приносящие туда свою способность к фагоцитозу и продукции многих биологически активных веществ. Стало ясно, что среди

лимфоцитов отдельные популяции функционируют как неспецифические элементы (естественные киллеры), в то время как функционирование моноцитов и гранулоцитов под влиянием антител, приобретает характер специфичности.

4.1 ФАГОЦИТОЗ

В акте фагоцитоза можно выделить ряд последовательных стадий. Начальной стадии фагоцитоза предшествует опсонизация (термин, предложенный Райтом, означает «делать съедобным») чужеродной клетки – объекта фагоцитоза. К антигенам поверхности этой клетки присоединяются антитела, которые постоянно присутствуют в организме. Образовавшийся на антигене комплекс «антиген–антитело» стимулирует активацию и присоединение к нему компонента (специфические белки плазмы крови, которые при активации превращаются в ферменты). Получившийся в результате комплекс «антиген–антитело» – компонент становится инициатором остальных стадий фагоцитоза.

Следующий этап – это сближение фагоцитирующей клетки и объекта фагоцитоза. Направленное движение (этот процесс получил название «хемотаксис») стимулируется многими веществами, ведущими среди которых являются антитела к этому антигену. Подойдя к чужеродной клетке, нейтрофил прилипает к ней (явление адгезии). Этот процесс также регулируется комплексом веществ и различных взаимодействий, но направляется все теми же антителами.

Здесь уместно напомнить, что главная функция нейтрофила – фагоцитоз. Причем, функцию свою нейтрофил в течение жизни осуществляет, как правило, однократно. Захватив, убив и переварив антиген (микроб или чужеродную клетку), он гибнет. Именно поэтому нейтрофилов так много в крови (у человека 50–70 % от общего количества лейкоцитов). Установлено, что нейтрофилы, как, впрочем, и все остальные гранулоциты, не успевают специфически различать антиген. Однако, благодаря наличию на их поверхности рецепторов к иммуноглобулинам, они, присоединяя всегда имеющиеся в организме антитела, обретают специфичность в своей работе. Нейтрофил с имеющимися на поверхности антителами, соединившись с антигеном, вызывает резкую активацию фагоцитоза.

Следующий этап фагоцитоза можно назвать собственно фагоцитозом, когда происходит захват нейтрофилом чужеродной клетки или ча-

стицы. При этом образованные плазматические мембранные складки захватывают и обволакивают объект фагоцитоза, образуют вокруг него вакуоль, которая получила название фагосомы. Фагосома отрывается от поверхности мембраны и смещается вглубь клетки. Под влиянием многочисленных ферментов захваченная клетка переваривается и гибнет.

Было установлено, что биологически активные вещества (ферменты, перекиси и др.) способны убивать чужеродную клетку не только внутри фагоцита, но и выходя из него наружу. Тогда эти биологически активные вещества убивают и рядом лежащую клетку – это также очень важная функция нейтрофилов.

Несколько иная роль в фагоцитозе принадлежит базофилам. Этот тип гранулоцитов по функциям близок к тучным клеткам, которые населяют ткани. Пожалуй, это самая немногочисленная популяция лейкоцитов. В норме у здоровых людей их количество не превышает 1 %. Отличительной особенностью базофилов является наличие в их цитоплазме гранул, содержащих набор биологически активных веществ, – гепарина, брадикинина, гистамина, серотонина и др. Базофилы выделяют эти вещества в окружающую среду, в результате чего увеличивается проницаемость сосудов, возникает спазм и паралич гладких мышц сосудов, изменяется ионный баланс и, как следствие, – развивается отек ткани.

Выделение биологически активных веществ из базофила происходит вследствие активации этой клетки целым комплексом соединений при ведущей роли антител, преимущественно IgE. Именно бивалентные антитела против IgE вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов, предварительно сенсибилизированных (обработанных) IgE.

Следует отметить, что базофилы, кстати, как и эозинофилы, способны к фагоцитозу, хотя в этом они сильно уступают нейтрофилам.

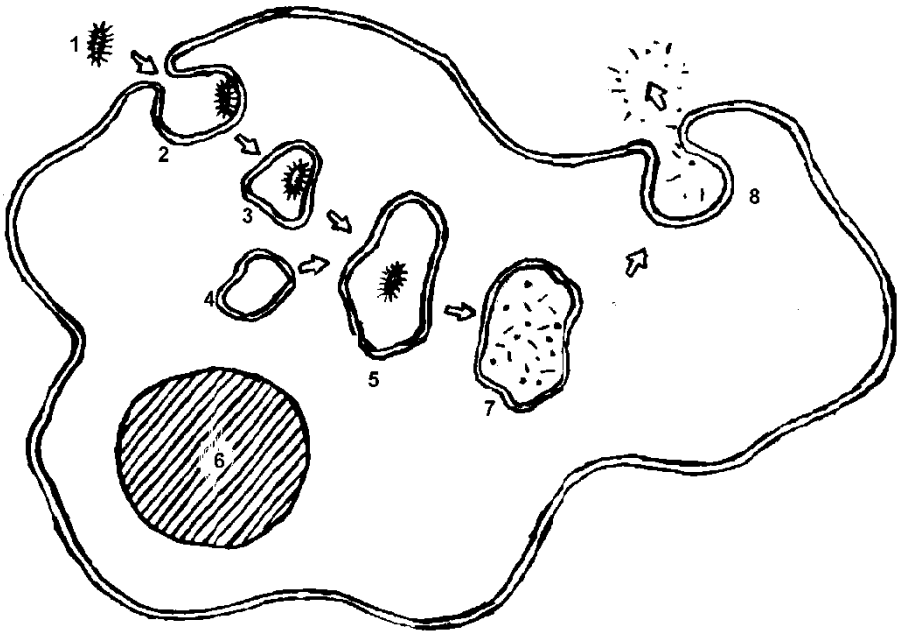
Эозинофилы относятся к гранулоцитам, их содержание среди лейкоцитов составляет у здорового человека 1–4 %. По выполняемой функции эти клетки являются антагонистами базофилов. Гранулы эозинофилов содержат ферменты, нейтрализующие вещества, определяющие образование фибриновых сгустков, которые обусловливают ограничение очага воспаления. Выброс эозинофилами гранул происходит в результате активации этих клеток, подобно этому процессу у базофилов, при воздействии комплекса биологически активных веществ под контролем IgE, в присутствии антигена.

Наряду с этим привлеченные в очаг поражения продуктами распада клеток и молекул (для эозинофилов известны пептиды хемотаксиса),

а также факторами макрофагов и эндотелиальных клеток эозинофилы выполняют функцию киллеров. Эозинофилы-киллеры участвуют в иммунной защите преимущественно против простейших и гельминтов. Эозинофилы получают помощь и от Т-лимфоцитов в виде ИЛ-5, который способствует накоплению в их цитоплазме гранул со смертоносным содержимым.

Важным типом лейкоцитов, активно участвующих в фагоцитозе, являются МОНОЦИТЫ, которые относятся к агранулоцитам. Их содержание у здорового человека колеблется от 4 до 8 % от общего количества лейкоцитов. Как уже отмечалось ранее, макрофаги в большей степени, чем нейтрофилы, способны к убийству чужеродных клеток в окружающем его пространстве – обычно лишь после этого они захватывают их и переваривают (рисунок 9).

Однако не весь захваченный чужеродный материал полностью уничтожается макрофагами. Часть чужеродного материала представляет собой наиболее иммуногенный, то есть способный к запуску активных иммунных реакций, антиген. Комплекс «антиген–макрофаг» передается лимфоциту для осуществления им специфического иммунного ответа.



1 – микробная частица; 2 – начальная стадия фагоцитоза; 3 – фагосома; 4 – лизосома; 5 – фаголизосома; 6 – ядро; 7 – переваривание микробной частицы; 8 – экзоцитоз непереваренных ферментов

Рисунок 9 – Последовательные стадии фагоцитоза

Наконец, макрофаги активно синтезируют многие десятки биологически активных веществ-ферментов, медиаторов и др., которые регулируют иммунные реакции, командуют образованием и функционированием лейкоцитов других типов в процессе идущего иммунного ответа, находясь даже в относительно спокойном состоянии.

4.1.1 ЭТАПЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Каков же ход событий в месте появления чужеродного агента? Именно в месте вторжения антигена развивается очаг воспаления. Можно выделить три этапа воспалительного процесса: экссудативный, продуктивный и регенеративный (рисунок 10).

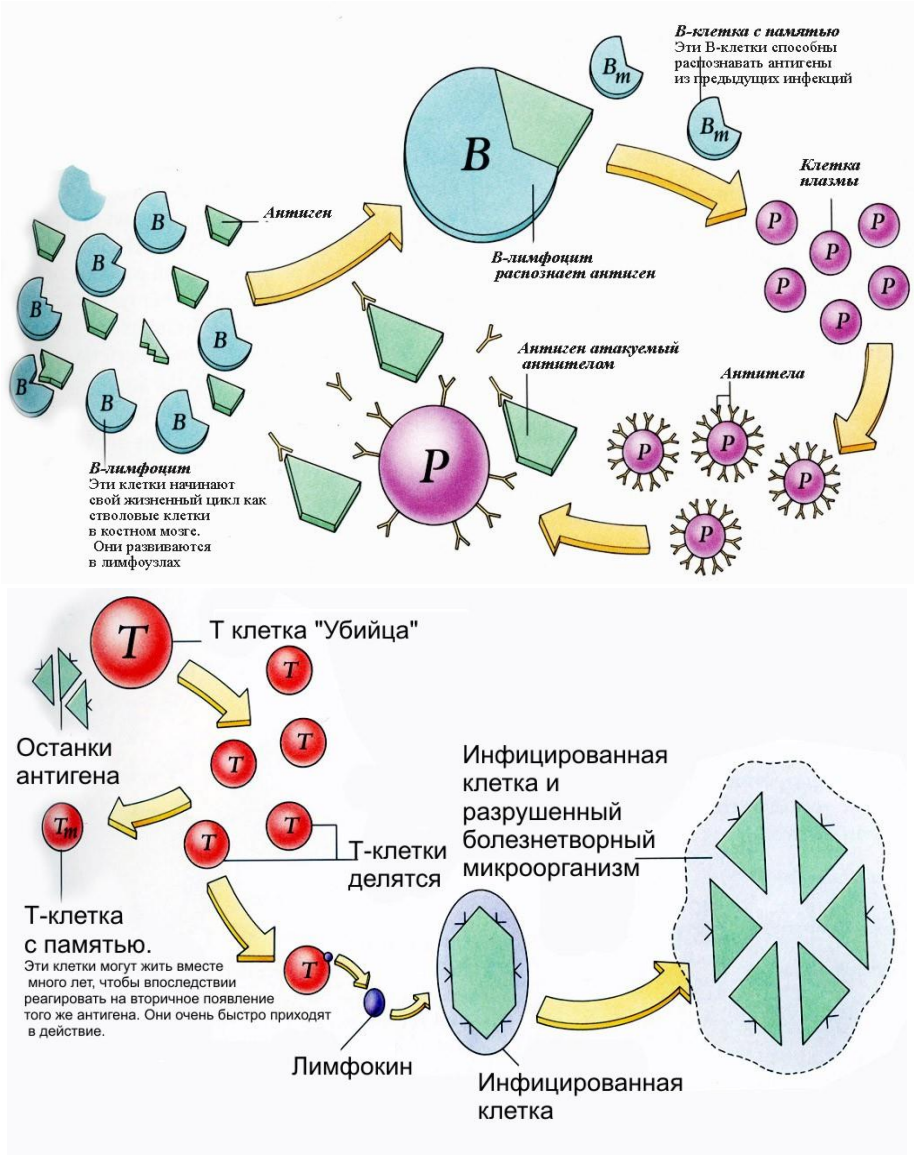


Рисунок 10 – Клеточная защита

1 ЭКССУДАТИВНЫЙ, ИЛИ ЖИДКОСТНЫЙ ЭТАП ВОСПАЛЕНИЯ. Начальная фаза этого этапа связана с уже имеющимися там лимфоцитами и тучными клетками с молекулами «нормальных антител», относящихся преимущественно к IgE. Возникает дегрануляция тучных клеток с выбросом гистамина, серотонина, брадикинина, гепарина и других биологически активных веществ. Эти вещества вызывают расширение капилляров и увеличение проницаемости их для белков плазмы крови – альбуминов, фибриногена, иммуноглобулинов и др. Возрастающий в этом месте кровоток приносит сюда дополнительные «нормальные антитела» – белки системы комплемента и лейкоциты, которые концентрируются у стенок сосудов и переходят из них в ткань (явление хемотаксиса). В основном это нейтрофилы, хотя и остальные типы лейкоцитов также поступают в ткань. Оказавшиеся здесь базофилы, дегранулируясь, усиливают процессы, начатые тучными клетками. Разное увеличение концентрации выброшенных или биологически активных веществ приводит к столь сильному расширению сосудов, что вскоре ток жидкости в них прекращается – возникает стаз (остановка кровотока).

Параллельно наблюдается и расширение лимфатических сосудов, идущих к региональной лимфоидной ткани. Первые партии разрушенных фагоцитами чужеродных клеток устремляются в ближайший к месту внедрения лимфоузел. Однако достаточно быстро, наряду со стазом в кровеносных сосудах, возникает стаз в лимфатических сосудах. При нормальном развитии процесса живые чужеродные клетки (по крайней мере, в значительных количествах) в лимфоузел не проникают. Если же такой прорыв произошел, то процесс воспаления переходит на этот лимфоузел. В этом случае возникает заболевание, называемое ЛИМФОАДЕНИТОМ. Протекает это заболевание со всеми симптомами – покраснением, температурой, болью.

Практически с самого начала экссудативной реакции в очаг воспаления проходят эозинофилы. Они нейтрализуют активность веществ, выделяемых базофилами и тучными клетками, и этим ограничивают очаг воспаления. Особое место в этом процессе отводится ферментам эозинофилов, которые активируют образование фибриновых сгустков. Скопление в очаге воспаления нейтрофилов и их массовая гибель после завершения акта фагоцитоза приводит к концентрации в данном месте ферментов, которые расплавляют окружающие ткани. Наличие фибрина дает начало образованию гноя. В дальнейшем к очагу воспаления

устремляются новые массы нейтрофилов, что ведет к увеличению количества гноя и расплавлению окружающих тканей.

2 ПРОДУКТИВНЫЙ ЭТАП ВОСПАЛЕНИЯ. В это время в очаге воспаления начинает возрастать число макрофагов. Они уничтожают оболочки клеток разрушенных тканей и остатки необезвреженных чужеродных клеток. Параллельно с макрофагами чужеродное активно уничтожают новообразованные Т-киллеры. Наряду с этим усиливаются пролиферационные процессы: идет образование стромы ткани. При этом, если гною не удалось прорваться наружу, то он капсулируется. В определенных случаях на периферии воспалительного очага образуются островки лимфоидной ткани – гранулемы.

3 РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ЭТАП. Этот этап характеризуется окончанием воспалительной реакции и началом регенерации. Макрофаги и лимфоциты завершают уничтожение дефектных участков ткани. Одновременно идет интенсивное новообразование ткани. Зачастую оно бывает неполным, и в этом случае образуется рубец. При завершении процесса практически все лейкоциты из данного участка исчезают.

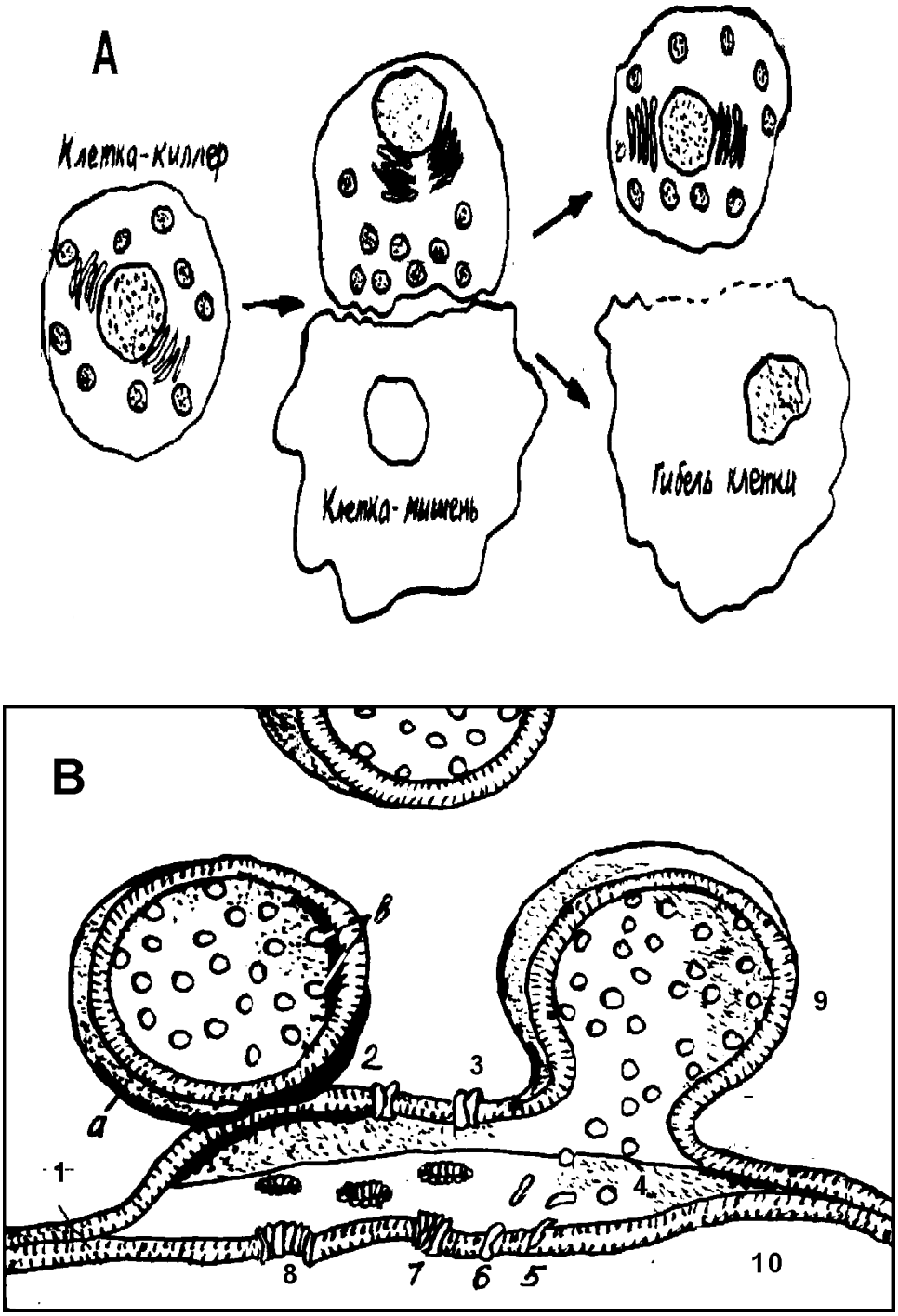
Предложенная упрощенная схема воспаления в каждом отдельном случае, у каждого конкретного человека может иметь свои особенности и специфику. В случае быстрого уничтожения чужеродного, при благоприятных условиях, процесс воспаления может остановиться на начальных стадиях. При этом гнойник может не образоваться, если процесс воспаления идет не столь быстро и не отмечается расплавления тканей. В других случаях воспалительный процесс может быть потушен, но не до конца, и тогда он переходит в хроническое течение.

На картину течения воспалительного процесса влияет много факторов. Интенсивность начала воспалительного процесса зависит от количества внедрившихся микробов и от числа специфичных к ним лимфоцитов и антител, имеющихся в организме к моменту внедрения.

При повторном внедрении антигена иммунный ответ будет более энергичным, чем при первичном внедрении этого же антигена, поскольку к этому времени клон специфических лимфоцитов увеличится за счет образовавшихся клеток памяти. Характер и особенности течения воспалительного процесса зависят от специфики опухолевой клетки, микроба, вируса. В зависимости от этого одни этапы воспаления сужаются, другие существенно усиливаются.

Если, например, микроб не уничтожен нейтрофилами совместно с антигенами и комплементом, то усиливается роль макрофагов

Т-киллеров, соответственно возрастает их концентрация в очаге воспаления (рисунок 11).



А – стадии киллинга; В – этапы процесса выброса (1–8) перфорина (в) из гранул (а) в синапс: 1 – поверхность клетки-мишени; 2 – клеточная мембрана; 3 – выход молекул перфорина (4); 5 – связывание их с мембраной клетки-мишени и встраивание (6); 7 – полимеризация молекул и формирование поры (8)

Рисунок 11 – Механизм поражения клетки-мишени клеткой-киллером [5]

5 ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Иммунная система осуществляет постоянный надзор за антигенным составом клеток и жидких сред организма. Основная задача, которую она решает, – это способность различать «чужое» и «свое» (рисунок 12). Именно этой способностью наделены лимфоидные клетки, основные участники гуморального иммунитета. На их поверхности имеются специфические рецепторы, которые связываются с чужими антигенами. Известно, что на каждой клетке имеется много одинаковых рецепторов, которые могут связаться только с одним единственным антигеном.

Причем, имеется специфическое распределение обязанностей между популяциями Т- и В-лимфоцитов. Рецепторы В-лимфоцитов обладают специфичностью к любым чужим антигенам, а рецепторы Т-лимфоцитов специализируются на узнавании «своих» белков индивидуальности, измененных чужими антигенами.

Белки индивидуальности – особый тип молекул, имеющих на поверхности каждой клетки. Они, как отпечатки пальцев, обладают неповторимым, уникальным для каждого индивида рисунком антигенности. Способность Т-лимфоцитов узнавать свои измененные белки индивидуальности позволяет обнаруживать свои клетки, в которые внедрился вирус, а также выявлять клетки, которые приобрели способность к неограниченному росту (злокачественные опухоли).

Рисунок 12 – Реализация механизмов гуморального иммунитета

5.1 ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И РЕЦЕПТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В качестве рецепторных молекул для антигенов на поверхности В-лимфоцитов выступают иммуноглобулины. После выработки клетками лимфоидной ткани они циркулируют в сыворотке крови и функционируют в организме в качестве антител.

Определение уровня иммуноглобулинов является очень важным при диагностике и клиническом мониторинге иммунодефицитов, моноклональных гамматий, аутоиммунных заболеваний и других патологических состояний. Краткая характеристика основных классов иммуноглобулинов и их концентрация в сыворотке здоровых людей приведена в таблице 1.

IgG особенно активен против грамотрицательных бактерий, токсинов и вирусов. С помощью IgG-антител микробы и чужеродные клетки агглютинируются и лизируются.

Так как через плаценту переносится только IgG, новорожденные имеют только материнский IgG. Нижняя его концентрация 400 mg/dl наблюдается к четырем месяцам жизни. Далее уровень IgG повышается, достигая уровня взрослых к восьми годам жизни.

IgG распределен внутри- и вневаскуально. Период его полужизни 23 дня, IgA – 6 дней, IgM – 5 дней. IgG состоит их четырех подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Наибольшим по количеству является IgG1, наименьшим – IgG4. Способностью связывать комплемент обладают IgG1 и IgG3, IgG4 практически не связывает комплемент.

IgG1 и IgG3 (но не IgG2 или IgG4) взаимодействуют с Fc-рецептором моноцитов. IgA распознает вирусы и бактериальные токсины, может активировать систему комплемента. В секретах слизистых оболочек IgA находится в димерной форме. Секреторный IgA (sIgA) имеет два вида Н-цепи (1 и 2). Он выявляется в слюне, выделениях трахеоброхиального, урогенетального, пищеварительного трактов, молозиве, грудном молоке. sIgA сильно защищен от протеолиза секреторным компонентом. Последний синтезируется эпителиальными клетками и соединяется с IgA, который вырабатывается местно лимфоцитами подслизистой оболочки. Концентрация IgA у детей первых лет жизни очень низка, и только к 10–14 годам она приближается к уровню взрослых.

IgM с эволюционной точки зрения является старейшим. Он образуется на ранних этапах иммунного ответа и совместно с комплементом лизирует бактерии и другие чужеродные клетки. При первичном кон-

такте с антигеном (АГ) синтезируются сначала IgM-, а затем IgG-антитела. При повторном выделении того же антигена IgG-антитела синтезируются быстрее и в большем количестве, чем IgM. IgM в сыворотке находится в виде пентамера, и он имеет наибольшую молекулярную массу. Подобно полимерному IgA, IgM имеет j-цепь, которая служит для объединения субъединиц.

IgE относится к минорным компонентам сывороточных Ig. После секреции В-клетками IgE присоединяется к тучным клеткам и базофилам с помощью Fc-фермента. При взаимодействии IgE с антигеном происходит освобождение вазоактивных аминов из этих клеток, т. е. IgE является главным иммуноглобулином, участвующим в аллергических реакциях. Синтез IgE стимулируется при гельминтозных инфекциях. Полагают, что IgE-антитела участвуют в борьбе против паразитных инфекций.

Таблица 1 – Уровни иммуноглобулинов в сыворотке взрослых людей

Параметры	IgG		IgA		IgM	
Единицы измерения	mg/dl	jU/ml	mg/ml	JU/dl	mg/dl	jU/ml
Средние значения	1250	144	210	125	145	167
Границы колебаний	800–1800	92–207	90–450	54–268	60–250	69–287

IgD так же, как и IgE, относятся к минорным иммуноглобулинам. Считается, что IgD является только рецепторным иммуноглобулином В-лимфоцитов и сывороточный IgD является результатом сбрасывания рецепторного IgD с В-клетки при её активации. В настоящее время имеются данные, что IgD может местно синтезироваться в подслизистых оболочках слюнной железы и т. д. Иными словами, так же, как sIgA, этот класс иммуноглобулинов выполняет определенную роль по защите слизистых оболочек от инфекционных агентов.

Основная часть иммуноглобулинов относится к гамма-глобулиновой фракции сыворотки. Их называют гамма-глобулинами потому, что они мигрируют к аноду в электрическом поле при pH 8,6 медленнее других глобулинов, относящихся к альфа- и бета-глобулинам.

Каждая молекула рецепторного Ig состоит из двух пар полипептидных цепей: пары длинных (или их называют тяжелыми) H-цепи и пары простых (легких) L-цепей (рисунок 13). В состав H-цепи входит около 400–600 аминокислотных остатков, в состав L-цепей около 215 аминокислотных остатка. L- и H-цепи соединены в общую молекулу ковалентными дисульфидными связями и к каждой H-цепи с помощью одной дисульфидной связи прикреплено по одной L-цепи (рисунок 13).

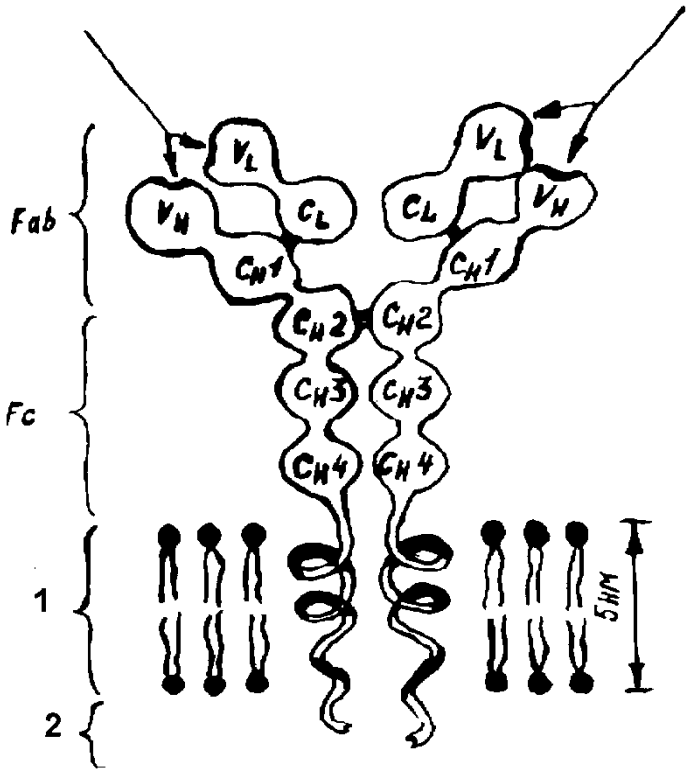
Иммуноглобулины – глобулярные белки, имеющие доменную организацию. Каждая полипептидная цепь, находясь в растворе, обладает специфической пространственной «упаковкой», в которой более компактные кубики (домены) чередуются с расплетенными участками. H-цепи образуют пять доменов, L-цепи – два. Структура каждого домена стабилизируется внутренней дисульфидной связью.

Антигенузнающий центр молекулы Ig представлен небольшой полостью, образованной между L- и H-цепями. Полость выстлана несколькими аминокислотными участками H-цепей. Установлено, что каждая молекула Ig имеет две таких полости, иначе говоря, два антигенсвязывающих участка (рисунок 14).

Молекулы антител, специфичные к разным антигенам, обладают сходной общей структурой, но имеют различия в строении антигенузнающей полости. Это обусловлено достаточным постоянством последовательности аминокислот в H- и L-цепях разных антител. И только небольшие фрагменты этой цепи подвержены сильным вариациям.

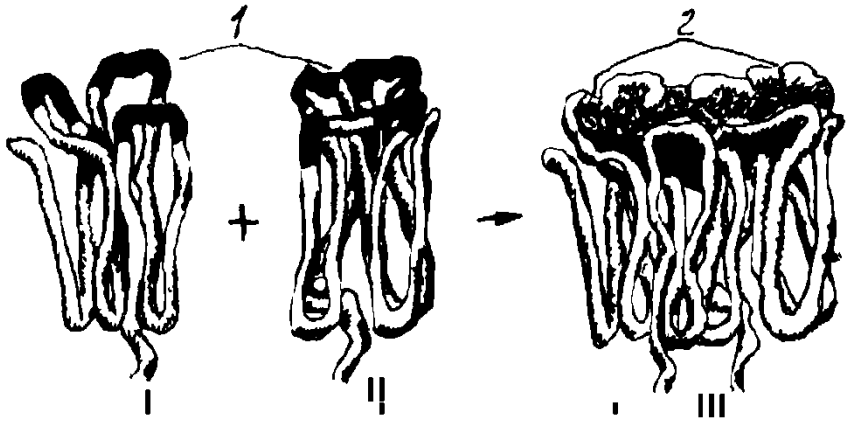
Изменчивость характерна в основном для N-концевых доменов обеих цепей. Эти домены получили название вариабельных (V-домены), в то время как остальные домены цепей называются константными (C-доменами) (рисунок 15).

На поверхности одной B-клетки расположено около 10 молекул Ig, идентичных по антигенной специфичности. Во всей популяции лимфоцитов существует около 1 миллиона клонов B-клеток. При этом каждый клон специфичен к одному конкретному антигену. Однако благодаря одной антигенной специфичности рецепторы одиночной B-клетки зачастую бывают предоставлены двумя разными изотипами. Установлено, что зрелые B-клетки до активации антигеном имеют рецепторы IgM- и IgD-изотопов. После активации, теряя IgD, клетка приобретает IgG-рецепторы и становится (IgM + IgG). Замечено, что значительная часть активированных B-клеток теряет IgM и сохраняет только IgG-рецепторы.



Fab – фрагмент, связывающий антиген, Fc – константный фрагмент, образующий кристаллы; стрелками указаны участки связывания антигена; C_L и C_H – константные области легкой и тяжелой цепей, V_L и V_H – вариабельные области легкой и тяжелой цепей; 1 – внутримембранный домен, 2 – цитоплазматический фрагмент

Рисунок 13 – Доменная организация Ig-рецептора



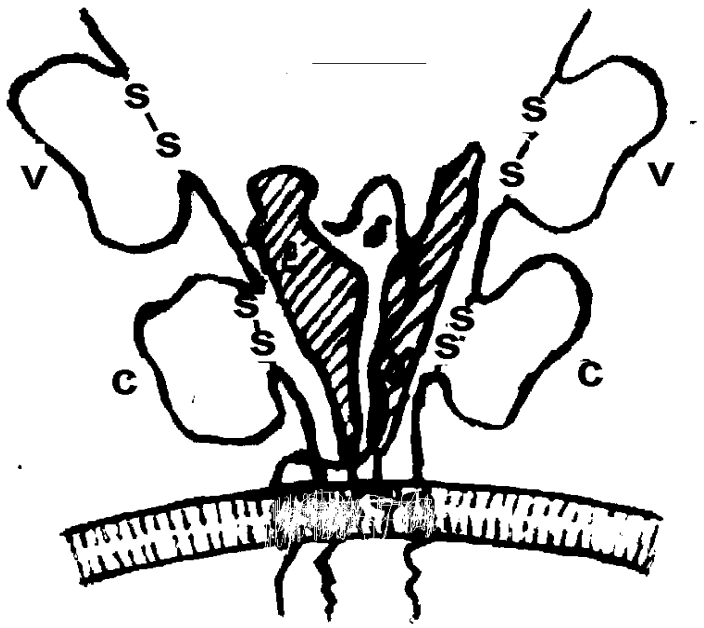
I – V-домен легкой цепи; II – V-домен тяжелой цепи; III – V-домен Fab-фрагмента иммуноглобулина; 1 – гипервариабельные участки, 2 – антигенсвязывающий участок (полость)

Рисунок 14 – Образование антигенсвязывающей полости при ассоциации V_H- и V_L-доменов иммуноглобулина

Размеры полости, с помощью которой Ig взаимодействуют с антигеном, определяют размеры узнаваемого участка на чужеродном мате-

риале. Эти участки называются антигенными детерминантами. Они, как и узнающая полость, имеют размеры в среднем 3х1,5х 0,7 нм.

Взаимодействуя с молекулой антигена, являющегося биополимером, антитело связывается лишь с его фрагментом, антигенной детерминантой. Так, например, молекула полисахаридного антигена детерминанта, которую узнает рецептор В-клетки, соответствует 5–6 остаткам моносахаридов. Аналогичным образом на молекуле глобулярных белков-антигенов В-клетки узнают детерминанты, размером в несколько (4–6) аминокислотных остатков.



α, β, γ, δ, ε – полипептидные цепи, C и C-константные домены, V и V-вариабельные домены

Рисунок 15 – Антигенузнающий рецептор Т-лимфоцита в клеточной мембране

Следовательно, полость антигена взаимодействует с выпуклостью молекулы антигена, как замок и ключ. При этом чем выраженнее пространственное соответствие (комплементарность) активного центра Ig и антигенной детерминанты, тем прочнее связывание антитела с антигеном.

Несколько иначе функционирует рецепция антигенов Т-лимфоцитами. Известно, что Т-лимфоциты в чистом виде не могут узнавать подавляющее большинство антигенов. Это особенно характерно для Т-киллеров и Т-хелперов. Антигенузнающий рецептор этих клеток ориентирован на узнавание уникального сочетания комплекса данного антигена с молекулами на поверхности своих клеток. Было уста-

новлено, что антигенузнающими рецепторами Т-клеток являются белковые молекулы, отличающиеся от Ig. Они состоят из двух полипептидных цепей – альфа и бета. С ними нековалентно связано еще три полипептида, с молекулярной массой каждая около 20 кДа. Причем, одна из трех цепей пронизывает клеточную мембрану, оставляя с внешней стороны клетки фрагмент, протяженностью около 80 аминокислотных остатков, а внутри – около 40 аминокислотных остатков.

Здесь будет уместным напомнить о главном комплексе гистосовместимости. Еще в 50-х годах XX века удалось выявить комплекс генов, с которыми связана реакция отторжения пересаживаемой ткани. Именно молекулы главного комплекса гистосовместимости тканей экспрессируются на клеточной мембране. Лимфоциты, узнав чужие молекулы главного компонента гистосовместимости на клеточной поверхности генетически не идентичных клеток, пролиферируют и выделяют факторы роста и дифференцировки (Т-В-хелперы, Т-Т-хелперы) или превращаются в убийц (Т-киллеров).

Таким образом, Т-клеточный рецептор, в отличие от В-клеточного рецептора, ориентирован на узнавание главного комплекса гистосовместимости. Причем рецепторы Т-киллеров специализируются на узнавании белков главного комплекса гистосовместимости – 1, а рецепторы Т-хелперов – на узнавании белков главного комплекса гистосовместимости – 2.

Следует также подчеркнуть, что для осуществления дифференцировки и пролиферации эффекторных клеток лимфоцита необходимы дополнительные сигналы. В качестве этих сигналов выступают белки, секретируемые соседними клетками (лимфоцитами, макрофагами и другими). И, прежде всего, это белки-интерлейкины, о которых было уже рассказано в разделе 1.5.

6 ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Если рассматривать функционирование иммунной системы с позиции онтогенеза, то можно выделить три этапа: иммунология эмбриогенеза, иммунология постнатального (послеродового) периода, иммунология стареющего организма. Такое деление в определенной мере условно, однако оно помогает понять механизм функционирования иммунной системы в процессе ее становления, оптимального функционирования и в периоде увядания.

6.1 ИММУНОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

К настоящему времени накоплен значительный фактический материал об антигенных свойствах тканей зародыша человека и животных, о динамике формирования антигенной структуры развивающихся органов и систем, о процессах развития в эмбриогенезе способности отвечать на антигенное раздражение специфическими клеточными или гуморальными реакциями.

В раннем эмбриональном периоде начинается формирование изоантигенов – известных генетических систем групп крови человека. На 5–6 неделе эмбрионального развития в эритроцитах обнаруживаются изоантигены А и В систем АВО. После рождения активность этих антигенов постепенно увеличивается, достигая максимума к 5–10 годам. Антигены М и N системы MNSs обнаруживаются в эритроцитах 7-недельных эмбрионов.

Как и у взрослых особей, у плодов млекопитающих и у новорожденных в начале антителообразования появляются IgM и позднее IgG. Отмечено, что недоношенные и рожденные в срок дети уже обладают способностью образовывать антитела к определенным антигенам, причем эти антитела принадлежат к IgM. Правда, есть точка зрения, что образование антител у плода человека может быть следствием внутриутробного заражения вирусом краснухи, сифилиса или токсоплазмозом.

Незначительные количества IgG можно выявить в сыворотке крови плода человека в конце первой половины беременности. Концентрация их медленно возрастает, достигая уровня показателей матери. Есть сведения, что у человека иммуноглобулины G и M проникают в кровь плода через плаценту от матери, хотя имеются данные и о выработке этих иммуноглобулинов в незначительном количестве у плода. Полагают, что антитела матери при трансплацентарном переходе к плоду ингибируют у него выработку собственных антител.

Большое практическое значение имеет исследование антигенов половых клеток и их роли в возникновении различных форм женского и мужского бесплодия. В сперматозоидах человека обнаружены видоспецифические, межорганные, органоспецифические антигены и антигены групп крови. Продемонстрировано, что некоторые из этих антигенов ответственны за образование у женщин специфических спермоиммобилизующих антител. Именно наличие в сыворотке крови антител, вызывающих иммобилизацию сперматозоидов, находится в тесной связи с

бесплодием неустановленной этиологии у женщин. Обнаружено, что спермоиммобилизующие антитела могут переходить из сыворотки крови в секреты полового тракта и оказывать там влияние на сперматозоиды.

Другой важной проблемой иммунологии эмбриогенеза является проблема иммунологического взаимоотношения матери и плода. Мать и плод во всех случаях беременности отличаются друг от друга по своим изоантигенам, и между ними могут возникать иммунологические взаимоотношения типа реакции реципиента против аллотрансплантата. Однако в подавляющем большинстве случаев это не перерастает в иммунологический конфликт. По-видимому, роль биологического барьера между плодом и матерью выполняет плацента. Установлено, что децидуальная оболочка содержит А- и В-антигены, характерные для крови матери. Амнион и амниотическая жидкость – АВО изоантигены плода. Высказывается мнение, что антигены амниона и амниотической жидкости связывают антитела матери и не допускают их в организм плода в случаях несовместимой беременности. Кстати, роль биологического барьера между плодом и матерью может выполнять трофобласт.

Однако, несмотря на то, что между плодом и матерью существует биологический барьер, оберегающий от взаимного повреждения, между ними в течение беременности могут возникать иммунологические взаимодействия. При развитии иммунологического конфликта между плодом и матерью могут возникать такие виды акушерской и педиатрической патологии, как привычные выкидыши, преждевременные роды, токсикозы беременных, гемолитическая болезнь новорожденных. Гемолитическая болезнь у новорожденных возникает в связи с несовместимостью плода и матери по изоантигенам группы крови и чаще всего в условиях Rho (D)- АВО-несовместимости.

Все это свидетельствует в пользу того, что на ранних этапах онтогенеза проявляется способность организма отвечать на антигенное раздражение гуморальными и клеточными реакциями иммунной системы.

6.2 ИММУНОЛОГИЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Сразу после рождения большое значение в иммунологических реакциях организма имеет пассивный иммунитет, представляющий IgG матери. Именно он включает разнообразные антитоксины, противовирусные бактериальные антитела. Однако у новорожденного имеет место дефицит антител к грамотрицательным микроорганизмам, которые не

проникают через плаценту. К сожалению, это может быть причиной для развития соответствующих инфекций.

Плод, особенно в последние месяцы беременности, концентрирует IgG путем активного трансплацентарного транспорта из организма матери. Именно поэтому на момент рождения содержание IgG у плода может быть выше, чем у матери, а у новорожденных тем ниже, чем больше срок недонашивания. После рождения ребенка начинается катаболизм пассивно полученного IgG, содержание которого максимально снижается к 6–9 месяцам жизни.

Как уже отмечалось, развитие собственной иммунной системы начинается в раннем внутриутробном периоде. Полноценное функционирование иммунной системы проявляется в синтезе антител и развитии аллергии замедленного типа, происходит после антигенной стимуляции. Этот процесс очень активно протекает после микробного осеменения новорожденного, сразу же после его рождения. И, пожалуй, наибольшую роль в этом следует отвести бактериям, заселяющим желудочно-кишечный тракт.

Одним из первых иммуноглобулинов, который синтезирует организм новорожденного, является IgM. В первую неделю жизни его содержание повышается и уже к первому году достигает уровня взрослого организма. IgA синтезируется со 2–3 недели и уровня взрослого организма достигает только к 7–12 годам. IgG начинает синтезироваться в первый месяц жизни, однако он настолько подвергнут в организме катаболизму, что его повышение обнаруживается только ко 2–3 месяцу. Уровня взрослых IgG достигает позже всех иммуноглобулинов (к 12–15 годам).

Заселение после рождения желудочно-кишечного тракта микрофлорой ведет к локальной продукции IgA. Его содержание в фекалиях у детей в возрасте 4–6 месяцев приближается к уровню взрослых. Содержание IgA в бронхиальном секрете существенно повышается только после 6 месяцев жизни.

Созревание иммунной системы может значительно изменяться при иммунологических конфликтах, особенно в системе «мать–плод» при внутриутробном инфицировании плода. При этом может резко возрасти синтез IgM. Превышение уровня IgM более 20 мкг/100 мл чаще всего рассматривается как косвенное свидетельство внутриутробной инфекции.

Реагирование иммунной системы на антиген еще не является показателем ее полноценной зрелости. Ее окончательное созревание происходит, как правило, лишь в период полового созревания. С возрастом наблюдается продолжение развития лимфоидной ткани, накопление клеток памяти, совершенствование регуляторных механизмов. Параллельно этому нарастает интенсивность антителообразования и выраженность клеточного иммунитета.

6.3 ИММУНОЛОГИЯ СТАРЕЮЩЕГО ОРГАНИЗМА

В соответствии с решением семинара ВОЗ (1963) по старению возраст от 45 до 59 лет считают средним, от 60 до 74 лет – пожилым, людей в возрасте 75 лет и старше называют старыми и свыше 90 лет – долгожителями. Старение – биологический разрушительный процесс, неизбежно развивающийся с возрастом, приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма, характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти. Изучением закономерностей старения живых существ занимается геронтология, а изучением болезней людей пожилого и старческого возраста – гериатрия.

В процессе старения организма наблюдаются существенные изменения в функционировании всех систем, в том числе и иммунной. Эти отличия касаются центральных органов иммунной системы, а также количественных и качественных сдвигов функциональной активности различных популяций клеток, обеспечивающих реакцию иммунного ответа.

Наиболее ранние возрастные изменения наблюдаются в развитии тимуса. Сразу после наступления половой зрелости в тимусе отмечаются значительные инволютивные и атрофические изменения, которые приводят к заметным функциональным нарушениям, характеризующимся снижением его влияния на репопуляцию лимфоцитов в тимусзависимых зонах и дифференцировку Т-лимфоцитов.

Снижение функциональной активности тимуса в процессе старения характеризуется уменьшением продукции гормональных факторов, в частности, тимозина. У здоровых людей в возрасте 20–30 лет концентрация этого гормона уже имеет тенденцию к снижению.

Установлено, что у практически здоровых людей абсолютное количество Т- и В-клеток в периферической крови снижается пропорцио-

нально возрасту, особенно это характерно для лимфоцитов, способных образовывать Е-розетки. Параллельно повышается число клеток – супрессоров, что ведет к увеличению супрессорной активности лимфоцитов по отношению к гуморальному ответу на различные антигены. По-видимому, повышение супрессорной активности лимфоцитов обусловливает ослабление иммунной реакции при старении.

Оценка функционального состояния и специфической активности Т- и В-систем иммунитета при старении свидетельствуют о прогрессивном снижении реакции Т-лимфоцитов на аллогенные клетки. Не исключено, что это обусловлено истощением реактивных популяций Т-лимфоцитов.

Количество В-лимфоцитов в периферической крови в процессе старения человека существенно не снижается или даже увеличивается. Уровень IgA и IgG у лиц старше 40 лет имеет тенденцию к повышению, а IgM – к снижению. При этом отмечается значительное падение синтеза антител в основном за счет снижения количества антигенреактивных клеток и эффекторных клеток, синтезирующих антитела.

С возрастом наблюдается уменьшение количества клеток памяти, что вызывает снижение реакции иммунного ответа. Заметная роль в угнетении функциональной активности иммунной системы при старении отводится активации клеток-супрессоров. Т-супрессоры ограничивают пролиферацию зависимых от костного мозга предшественников В-клеток.

Обнаружено, что функциональная активность макрофагов с возрастом не изменяется. На фоне снижения (или дисбаланса) клеточного иммунитета при старении происходит заметное увеличение аутоиммунных феноменов. Наблюдается появление аутоантител (ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к ДНК и др.), увеличивается частота инфекционных заболеваний (амилоидоз, опухоли), как и в случаях врожденных иммунодефицитных состояний. С этих позиций оценка состояния иммунной системы в практической геронтологии позволяет предугадывать начало заболевания и применять соответствующую коррекцию. Есть точка зрения, что снижение клеточного иммунитета у пожилых людей – плохой прогностический признак.

Накопленные экспериментальные данные о роли иммунной системы в поддержании состояния здоровья и определении продолжительности жизни позволили предложить иммунологическую теорию старения. Ключевым положением в этой теории является инволюционное и атро-

фическое изменение тимуса. Обсуждается три точки зрения на возможные механизмы этого процесса.

1 «Клональное истощение» – предполагает наличие в клетках тимуса генетически запрограммированного временного механизма для саморазрушения и смерти после определенного числа делений клеток.

2 Повреждение ДНК-клеток тимуса может быть случайным или вирусным. Такие клетки способны нарушать состояние толерантности.

3 Накопление ошибок синтеза. О важной роли генетических факторов свидетельствует то, что продолжительность жизни (у мышей) наследуется по доминантному типу и гибриды первого поколения коротко- и долгоживущих линий иногда живут дольше долгоживущих родителей.

Несомненно, что одним из важных вопросов биологической науки является изучение закономерностей увеличения продолжительности жизни. И иммунной системе в этих вопросах отводится весьма значительное место.

Наметилось несколько подходов к оптимизации иммунной системы. Прежде всего, это ограничение калорийности диеты. Еще в 1935 году McCay обнаружил, что снижение калорийности диеты оказывает влияние на иммунную систему организма и продолжительность жизни. По всей видимости, ограниченная диета замедляет нормальное созревание иммунной системы, что задерживает связанное с возрастом понижение её функциональной активности. Отмечено, что у животных, содержащихся на низкокалорийной диете, усиливается устойчивость к опухолям, скорее всего, за счет снижения синтеза блокирующих антител, которые частично или полностью угнетают клеточный иммунитет к опухолям у животных, которых содержат на обыкновенной диете. Напротив, у животных, содержащихся на высококалорийной диете, возрастают аутоиммунные нарушения, снижается клеточный иммунитет и укорачивается продолжительность жизни.

На иммунную систему оказывает влияние снижение температуры. Однако если у животных это прослеживается во влиянии на продолжительность жизни, то у человека такой зависимости не обнаружено. Вероятно, диета и охлаждение влияют как на иммунную, так и на эндокринную системы (диета в раннем, а охлаждение в более позднем периоде жизни), и комбинация этих двух воздействий может дать потенцированный синергический эффект в отношении здоровья и продолжительности жизни человека.

7 ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА

Иммунная система каждого отдельного организма имеет достаточно вариабельные параметры функционирования всех составляющих иммунитета. Иммунный статус индивидуума зависит от многих факторов внешней и внутренней среды. Эпидемиология иммунной недостаточности и иммунодефицитных состояний находится в тесной зависимости от экологических, промышленно-производственных и бытовых факторов, а также от особенностей географического региона, этнической, социальной и профессиональной принадлежности человека.

7.1 ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА

В 1988 году эксперты Всемирной Организацией Здравоохранения для оценки иммунного статуса в норме и патологии предложили комплекс наиболее информативных методов с учетом дальнейшего развития иммунологии. В 1993 году этот перечень был существенно дополнен, изменен и в настоящее время считается наиболее отвечающим требованиям иммунологической науки.

Этот комплекс включает в себя изменение специфических антител к микробным антигенам, аутоантигенам, аллоантигенам, аллергенам.

Иммунохимические исследования

1 Количественная и качественная оценка иммуноглобулинов, иммунных комплексов в плазме и биологических жидкостях.

2 Определение цитокинов и растворенных рецепторов для цитокинов в плазме и биологических жидкостях.

3 Определение продуктов эффекторных клеток и восстановительных реакций.

4 Определение компонентов комплемента.

5 Определение белков острой фазы.

6 Определение других белков, например, бета 2-микроглобулина.

Клеточные исследования

1 Определение субпопуляции лимфоцитов и фенотипических маркеров, характеризующих изменение функционального состояния клеток.

2 Определение функциональной активности лимфоцитов in vitro, пролиферативного ответа, продукции иммуноглобулинов.

3 Определение клональности лимфоидных клеток.

4 Определение цитотоксичности лимфоцитов и других эффекторных клеток.

5 Оценка функциональной активности макрофагов и нейтрофилов.

6 Оценка функциональной активности тучных клеток, базофилов, эозинофилов.

Иммунологические исследования

1 HLA-типирование с помощью серологической и молекулярно-биологической технологии.

2 Фенотипическое и генотипическое определение аллотипов сывороточных белков.

3 Пренатальная диагностика и наследование генетически детерминированных дефектов иммунной системы.

7.2 ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Иммунная система весьма чувствительна к влиянию различных факторов, среди которых можно выделить следующие воздействия:

1) физические, в результате которых организм подвергается облучению лучами Рентгена, гамма-лучами или другими видами ионизирующего излучения. В результате этого развивается острая лучевая болезнь, характеризующаяся разной степенью угнетения иммунологической реактивности организма;

2) хирургические, в результате которых удаляются центральные или периферические органы лимфоидной системы, либо удаляются рециркулирующие через кровь и лимфу лимфоциты (например, при хроническом дренаже грудного лимфатического протока);

3) химические, обусловленные применением фармакологических средств – иммунодепрессантов, относящихся к различным классам цитостатиков (аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, алкилирующие соединения, ингибиторы белкового синтеза, кортикостероиды, метафазные яды, производные химолина и др.);

4) иммунологические, основанные на применении иммунных антилимфоцитарных, антитимоцитарных или антиглобулиновых сывороток.

При всех видах иммунодепрессивных состояний отмечается повышение чувствительности к инфекциям, приживление на длительный

срок аллогенных (чужеродных) трансплантатов и повышение частоты возникновения злокачественных опухолей.

Весьма показательны в этом отношении сведения, представленные Международным центром, регистрирующим результаты пересадки почек. К 1974 году было проведено более 1500 трансплантаций почек, которые сопровождались длительной иммунодепрессией с помощью химических препаратов, антилимфоцитарных сывороток, дренажа грудного протока. Было отмечено, что частота ретикулоклеточных сарком у этих пациентов в 300 раз выше, чем у лиц, не получивших иммунодепрессивной терапии. В 35 раз возрастала вероятность появления лимфом. Наиболее частыми осложнениями являлись пневмония и другие заболевания дыхательной системы.

Таким образом, каждый конкретный вид воздействия приводит к угнетению преимущественно определенного типа клеток или даже их субпопуляций. Например, воздействие радиации приводит к уменьшению количества лимфоцитов; длительный прием некоторых лекарств (аспирин, сульфаниламидные препараты, декарис, некоторые антибиотики и др.) вызывает угнетение нейтрофилов и, как следствие, – агранулоцитоз.

Об иммунной недостаточности можно с уверенностью говорить при наличии снижения некоторых показателей лейкограммы (до уровня ниже определенных значений). Такими критериями является непроходящее резкое уменьшение в крови относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов при сильном повышении числа нулевых клеток; значительное снижение нейтрофилов, вплоть до полного агранулоцитоза.

8 ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ

Иммунодефицитное состояние или иммунологическая недостаточность – это врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, выражающийся неспособностью организма осуществлять реакции клеточного или гуморального иммунитета.

В настоящее время известно более 50 типов врожденных иммунодефектов. Чаще всего они характеризуются не исчезновением или дефицитом какой-либо субпопуляции лимфоцитов или лейкоцитов других типов, а дефектом функционирования этих компонентов, в частности, синтеза ими тех или иных веществ – иммуноглобулинов, комплемента и

других. Следует подчеркнуть, что врожденные иммунодефекты – весьма редкая патология, особенно те её типы, которые связаны с отсутствием лимфоцитов той или иной субпопуляции.

Врожденные дефекты иммунной системы не так уж часто приводят к развитию иммунной недостаточности и следующими за ней тяжелотекущими, воспалительными аутоиммунными и онкологическими процессами. Причем, некоторые дефекты хорошо компенсируются иммунной системой. Так, дефекты синтеза иммуноглобулинов класса А, ряда компонентов комплемента, Пельгеровская аномалия лейкоцитов (у этих больных с врожденным дефектом большое число нейтрофилов не дифференцируются в сегментоядерные, а остаются на уровне палочкоядерных форм клеток) могут в значительной мере компенсироваться.

Характерным примером приобретенного иммунодефицита стало заболевание, которое интенсивно распространяется во всем мире – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Это заболевание вызывает группа вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), относящихся к ретровирусам. Вирус размножается в Т-лимфоцитах-хелперах, что вызывает гибель этих клеток и, как следствие, резкое сокращение их численности. У больных СПИДом наблюдается резкое снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Аналогичные изменения отмечаются также при некоторых инфекционных заболеваниях (например, кори, при тяжелых воспалительных процессах – при сепсисе, перитоните) (рисунок 16). Причем, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры снижается в основном за счет повышения уровня Т-супрессоров.

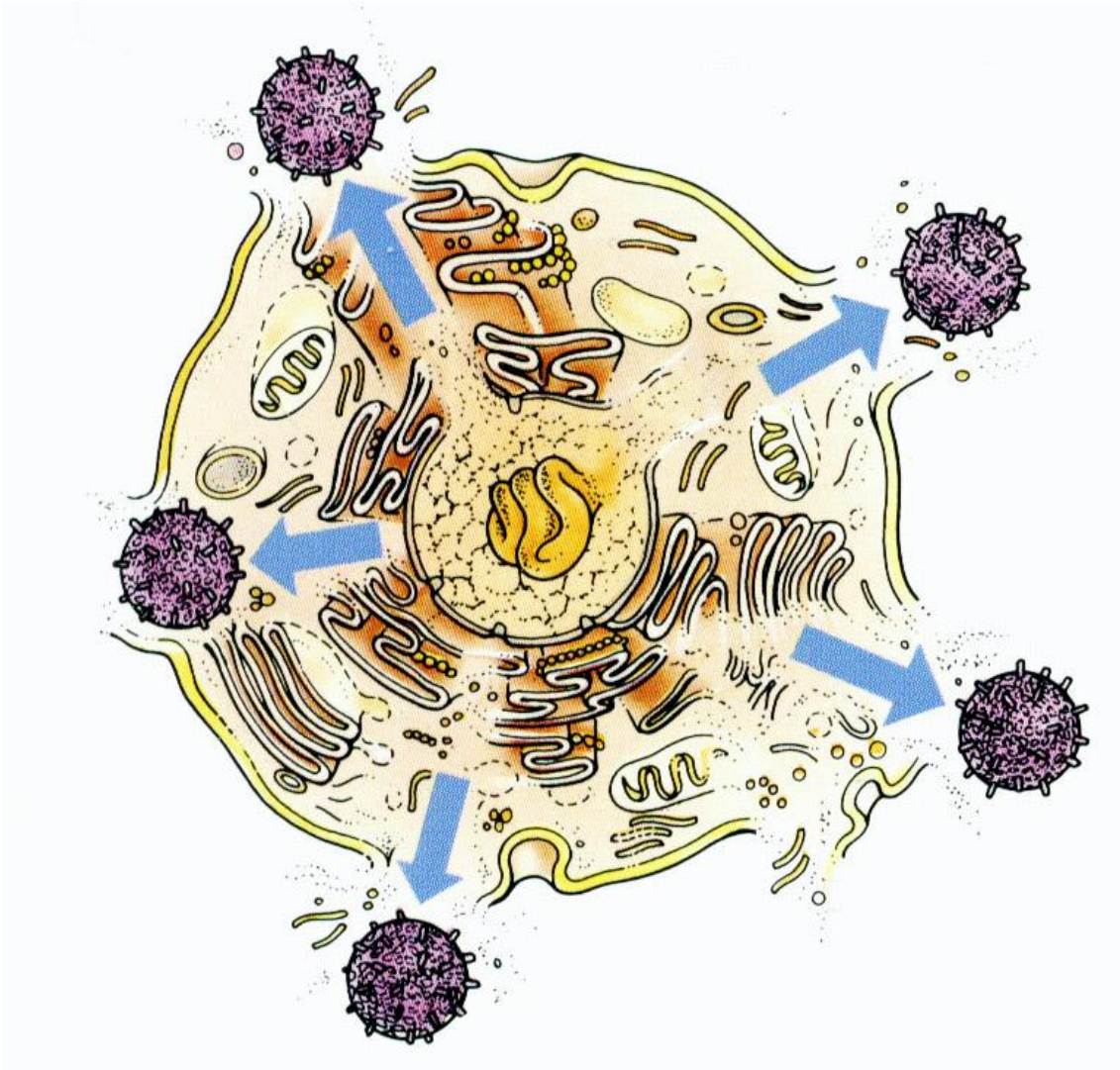


Рисунок 16 – Вирусные частицы покидают клетку после атаки

Существенное нарушение соотношения при СПИДе субпопуляций Т-лимфоцитов определяется именно разрушением Т-хелперов. Резкое снижение числа этих клеток (в норме они редко преобладают над остальными лимфоцитами) является настолько выраженным, что обусловливает уменьшение в крови количества всех Т-лимфоцитов.

В диагностике развития заболевания СПИДом характерным признаком является сочетание трех критериев:

1) снижение в крови количества лимфоцитов;

2) снижение количества Т-лимфоцитов;

3) резкое снижение количества Т-хелперов.

Следует отметить, что заболевание СПИДом развивается не сразу, да и не у всех носителей вируса. У этих больных отмечаются рецидивирующие, тяжело протекающие инфекционные и воспалительные процессы. Однако носители ВИЧ также могут болеть воспалительными за-

болеваниями, а их важно уметь отдифференцировать от начинающегося СПИДа с развивающимся иммунодефицитом.

Другая группа иммунодефицитов связана с дефектами пролиферации (размножения) лейкоцитов – лейкопролиферативные заболевания. На основе анализа лейкограммы различают миелолейкоз, моноцитарный лейкоз и лимфолейкоз. При первом заболевании в крови преобладают клетки нейтрофильного ряда, при втором – моноциты, при третьем – лимфоциты. Было установлено, что основное число лимфолейкозов связано с транформацией В-лимфоцитов, реже – Т-лимфоцитов и очень редко – нулевых клеток.

8.1 ВРОЖДЕННАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под болезнями, вызванными первичной, или врожденной иммунологической недостаточностью, принято понимать генетически обусловленный дефект развития того или иного звена иммунной системы. Большинство из них являются наследственными, причем, ряд заболеваний сцеплен с полом (например, агаммаглобулинемия Брутона, синдром Вискотта-Олдрича, которым болеют только мальчики).

Часть заболеваний наследуется по аутосомно-рецессивному типу (например, синдром Незелофа, аутосомно-рецессивная форма тяжелой комбинированной иммунной недостаточности).

Приведем краткие сведения о некоторых формах иммунной недостаточности. Достаточно полно описаны две формы иммунной недостаточности, развивающиеся на фоне аплазии или гипоплазии центрального органа иммунной системы – вилочковой железы: синдром Ди Джорджа и синдром Незелофа.

При синдроме Ди Джорджа аплазия тимуса сочетается с аплазией паращитовидных желез и характеризуется дефицитом Т-лимфоцитов. У этих больных нарушено развитие ряда органов, закладывающихся в 3–4 жаберных дугах: эпителиальный компонент вилочковой железы, часть дуги аорты, рукоятка грудины, мочка уха и др. У некоторых детей обнаружен порок сердца, а в периферических органах иммунной системы дефицит лимфоцитов в тимусзависимых зонах. Отмечается угнетение клеточного иммунитета при сохранении гуморального иммунитета. Больные с синдромом Ди Джорджа высокочувствительны к кожным инфекциям, инфекциям дыхательного и пищеварительного тракта.

При синдроме Незелофа отмечается избирательный дефицит Т-системы с глубоким дефицитом реакции клеточного иммунитета. Реакции гуморального иммунитета могут быть сохранены. После рождения дети страдают рецедивирующими инфекционными процессами, в основном вирусной и грибковой этиологии.

Агаммаглобулинемия Брутона представляет собой селективный дефицит В-системы иммунитета при сохранении клеточного иммунитета. Заболевание характеризуется в основном пиогенными инфекциями, которые развиваются с середины первого года жизни, когда перестают оказывать защитное действие полученные от матери иммуноглобулины. Для больных детей наиболее характерны конъюнктивиты, отиты, пневмонии и абсцессы. У них практически отсутствуют плазматические клетки и резко угнетены реакции гуморального иммунитета при сохраненном клеточном иммунитете.

Синдром Луи-Бар относится к аутосомно-рецессивной форме иммунной недостаточности с атаксией-телеангиэктазией. Это заболевание характеризуется многочисленными расстройствами: неврологическими (телеангиоэктазии кожи и конъюнктивы), психическими (умственная отсталость), эндокринными (нарушение функции надпочечников, половых желез и др.), рецидивирующими с раннего детства синусопульмональными инфекциями. У этих больных отмечаются комбинированные дефекты иммунной системы как Т-, так и В-систем.

Синдром Вискотта-Олдрича – иммунодефицит, сцепленный с полом (болеют только мальчики), характеризуется экземой и тромбоцитопенией. При данной форме комбинированного иммунодефицита сохраняется нормальное число В-лимфоцитов, но резко угнетена продукция естественных антител в ответ на иммунизацию антигенами. В 10 % случаев развиваются злокачественные новообразования.

Таким образом, обобщая вышеуказанные данные можно утверждать, что иммунная система выполняет в организме жизненно необходимые функции. Её основное предназначение – сохранение качественного гомеостаза организма. Однако в свете последних данных этим её функция не ограничивается. Есть основание полагать, что иммунная система выполняет важные регуляторные функции, выступая в качестве третьей регуляторной системы, дополняя функции нервной и гуморальной систем регуляции.

Имеются многочисленные экспериментальные данные об участии иммунокомпетентных клеток в регуляции морфогенеза и течении неко-

торых физиологических функций. Установлено, что Т-лимфоциты активно участвуют в регенерации тканей. Т-лимфоциты и макрофаги усиливают или тормозят процессы эритропоэза и лейкопоэза. Монокины и лимфокины, продуцируемые лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, оказывают влияние на деятельность центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, регулируют сократительную функцию поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры.

Многогранные регуляторные воздействия на физиологические функции выполняют интерлейкины, которые оказывают влияние практически на все физиологические процессы, протекающие в организме.

Иммунная система активно участвует в регуляции процессов, обеспечивающих гомеостаз. Это воздействие реализуется за счет выработки антител, благодаря которым связываются активные ферменты, избыточные гормоны, факторы свертывания крови. Причем, иммунологическая регуляция проявляет себя с одной стороны, как гуморальная, поскольку большинство физиологических и биохимических процессов протекает с участием гуморальных посредников, с другой стороны, как нервная, потому что иммуннологическая регуляция носит локальный прицельный характер.

Однако наиболее значимой (а может быть, наиболее изученной) является защитная функция иммунной системы против чужеродных агентов, способных нанести ему вред. Иммунный ответ начинается после взаимодействия антигенпредставляющих клеток с антигеном. Первым этапом этого взаимодействия является фагоцитоз, в результате которого продукты деградации антигена оказываются за пределами антигенпредставляющих клеток.

Специфичность иммунного ответа у человека обеспечивается наличием особых лейкоцитарных антигенов II класса, типа DR (у мышей этот антиген получил название Iа-белка).

На всех кроветворных клетках присутствует Iа-белок, но его нет на зрелых Т-лимфоцитах. Посредством интерлейкинов обеспечивается экспрессия белка и на этих клетках. Iа-белок играет важную роль в узнавании «своё», «чужое». Иммунокомпетентные клетки могут распознавать антиген лишь при контакте со специфическими рецепторами. Тем не менее, количество разных антигенов столь велико, что трудно предполагать наличие заготовленных на каждый антиген специфических рецепторов. Поэтому инородный агент («чужое») может быть

идентифицирован лишь в комплексе с Ia-белком или антигенами DR, HLA, как «своё».

Продукты деградации антигена взаимодействуют с Ia-белком, в результате чего образуется комплекс, стимулирующий антиген-представляющую клетку. Параллельно макрофаг, принимающий участие в фагоцитозе антигена, начинает продуцировать ряд интерлейкинов. ИЛ-1 активирует Т-амплифайер, в результате чего у последнего появляется рецептор к комплексу «Ia–белок–антиген». За счет этой реакции обеспечивается специфичность иммунного ответа.

В свою очередь, активированный Т-амплифайер синтезирует ИЛ-2, который стимулирует различные клоны Т-хелперов и цитоксические лимфоциты, обеспечивающие реакции клеточного иммунитета.

Активированные клоны Т-хелперов продуцируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, которые обеспечивают активацию эффекторного звена иммунного ответа и переход В-лимфоцитов в антигенпродуцирующие клетки. ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12 обеспечивают рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, повышая надежность иммунного ответа.

Клеточный иммунитет обеспечивается гуморальными факторами, цитотоксическими лимфоцитами (Т-киллерами), именно поэтому их иногда называют «перфоринами» и «цитолизинами». Известно, что отдельный Т-эффектор может лизировать несколько антигенов. В этом процессе можно выделить следующие стадии:

1) распознавание и контакт с клетками-мишенями;
2) летальный удар;
3) лизис клетки-мишени.

Последняя стадия осуществляется под влиянием перфоринов и цитолизинов, которые действуют на мембрану клетки-мишени и образуют в ней поры, через них поступает вода, разрывающая клетку.

К гуморальным факторам относят интерфероны и фактор некроза опухолей. Интерфероны активируют деятельность естественных киллеров и макрофагов, непосредственно влияя на ДНК- и РНК-содержащие вирусы, подавляя их рост и активность. Фактор некроза опухолей задерживает рост и разрушает злокачественные клетки.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами с участием всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD).

Установлено, что интенсивность иммунного ответа зависит от функционального состояния нервной и эндокринной систем. Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы (автоном-

ной), как и введение адреналина, усиливают фагоцитоз и интенсивность иммунного ответа. Повышение тонуса парасимпатической нервной системы вызывает противоположный эффект. Депрессия и сильное стрессовое возбуждение могут заметно снизить иммунитет вплоть до создания повышенной восприимчивости к развитию заболеваний и злокачественных новообразований.

Имеются сведения, что эпифиз и гипофиз посредством цитомединов (пептидные биорегуляторы) регулируют деятельность тимуса. Предполагают, что передняя доля гипофиза регулирует преимущественно клеточный, а задняя – гуморальный иммунитет.

Таким образом, иммунная система оказывает влияние на функциональные и регуляторные процессы, обеспечивая их оптимальную деятельность и поддерживая качественное постоянство внутренней среды. Многие интимные механизмы работы иммунной системы уже достаточно хорошо описаны, другие ещё ждут своей расшифровки.

9 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННЫЙ СТАТУС

В жизни любого человека часто возникают ситуации, при которых приходится сталкиваться с эмоциональным напряжением. При этом может весьма существенно меняться физиологический статус организма. Проблема стресса, выдвинутая в свое время Г. Селье, сейчас все больше трансформируется в проблему эмоционального стресса. Описанная им триада стресса включает: гипертрофию коры надпочечников, инволюцию тимико-лимфатической системы и образование язв в желудочно-кишечном тракте. До 90 % всех заболеваний могут быть связаны со стрессом [15; 59; 65; 70].

В условиях эмоционального стресса происходят изменения на органном, клеточном и молекулярном уровнях иммунитета. Включение одной из наиболее лабильных систем организма – иммунной системы, в развитие общего адаптационного синдрома, тем не менее, представляется безусловным.

Существенные изменения в работе внутренних органов, в том числе и в работе пищеварительных желез, могут быть итогом тех изменений иммунитета, которые возникают при сдвигах гормонального гомеостаза при стрессе.

Иммунная система обладает интегральной функцией между составляющими ее звеньями. Это обеспечивает ее высокий уровень адаптивности и резистентности к действию экзо- и эндогенных факторов [5]. Стрессовые ситуации способствуют выявлению несостоятельности иммунного ответа [48]. Кроме того, различные экстремальные воздействия на организм могут индуцировать иммунодефицитные состояния [61; 63]. Считается, что Т-система иммунитета наиболее чувствительна к действию стрессоров, при этом происходит изменение как количества циркулирующих Т-клеток, так и их субпопуляционного состава [26].

Цитокины, среди которых семейство интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), интерфероны, фактор некроза опухолей, обладают влиянием на многие органы и системы организма, в том числе и на иммунную [3; 41]. Все цитокины в ходе иммунологических взаимодействий работают как аутокринные и паракринные регуляторы, а при попадании в кровоток оказывают гормоноподобные эффекты.

Выявленные изменения эндогенной продукции цитокинов: γ-интерферона (γ-ИФН), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) при стрессе носят разнонаправленный характер [79; 72]. γ-ИФН продуцируется эффекторными Т-клетками после индукции адаптивного иммунного ответа [14] и является основным активатором макрофагов [9].

Желудочно-кишечный тракт занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой, а слизистая его органов сталкивается с постоянным потоком антигенов, бактерий, вирусов, поэтому природа создала несколько уровней ее защиты. Развитие патологических процессов в желудке при стрессе зависит от соотношения агрессивных агентов и факторов защиты. К числу деструктивных показателей относятся соляная кислота, активность протеолитических ферментов, обсемененность слизистой Helicobacterpylori, нарушение микроциркуляции, усиление продукции перекисного окисления липидов и др. К факторам защиты относятся собственно слизистый покров (целостность бикарбонатно-слизистого барьера) и состояние иммунной функции желудка.

Защитные свойства слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта осуществляются комплексом факторов: перистальтические движения, движения ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов, а также выработкой иммуноглобулинов, интерферона, лизоцима, лактоферрина и других иммунных механизмов [76].

В желудке уровень защиты от различных антигенов представлен гуморальными факторами желудочного сока либо факторами защиты,

находящимися в гелевом предэпителиальном слое. К ним относятся соляная кислота, лизоцим, иммуноглобулины [46].

Лизоцим является одним из факторов неспецифической резистентности организма, представляет собой фермент, относящийся к классу мурамидаз. Продуцентами лизоцима являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги [54]. Как уже отмечалось, антитела (иммуноглобулины) – это белки, которые синтезируются под влиянием антигена и специфически с ним реагируют.

В исследованиях Н. В. Сажиной, А. П. Кузнецова, Л. Н. Смелышевой [44] представлены сведения по исследованию влияния эмоционального напряжения на иммунологический профиль, на некоторые показатели мукозального иммунитета (концентрацию и активность лизоцима, содержание секреторного IgA (sIgA) в составе смешанной слюны, желудочного и панкреатического сока) и на концентрацию сывороточных иммуноглобулинов класса A, M , G у здорового человека.

Исследование проводилось в условиях эмоционального покоя за 8–10 дней до действия эмоционального напряжения. В качестве модели эмоционального напряжения использовали сдачу государственного экзамена.

Данное исследование осуществлялось методом фракционного гастродуоденального зондирования через 12–14 часов после приема пищи. Исследование проводилось утром натощак, не менее чем за 1 час до завтрака, чтобы устранить условно-рефлекторное влияние времени приема пищи. Извлечение секрета происходило в межпищеварительный период, сразу после введения зонда в течение 3 минут, далее исследовалась часовая базальная секреция 15-минутными порциями. В качестве стимулятора внешнесекреторной функции поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку через зонд вводили 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты, далее исследовалась часовая стимулированная панкреатическая секреция и часовая ингибированная желудочная секреция 15-минутными порциями.

Иммунологический профиль определяли общепринятой методикой определения иммунного статуса организма, рекомендованной Институтом иммунологии. Количественное определение иммуноглобулинов класса A, M, G в сыворотке крови было проведено иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Использовали набор реагентов proConJg производства ООО «Протеиновый контур» (по инструкции производителя). Для количественного определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовался стандартный метод [14].

Количественное определение интерлейкина-4, γ-интерферона в исследуемых сыворотках крови человека производилось методом ИФА-анализа с использованием тест-системы «Цитокин» (Санкт-Петербург, по инструкции производителя). Регистрацию результатов производили на горизонтальном фотометре ELx800 (США) при длине волны 450 нм. Работа проводилась в лаборатории НИИ клинической иммунологии (Тюменский филиал Сибирского отделения РАМН).

Для характеристик локальных факторов защиты проводили определение уровня sIgA (по Манчини) и активности лизоцима [54] в смешанной слюне, желудочном и панкреатическом соке.

В условиях покоя (до сдачи экзамена) после стимуляции панкреатической секреции выявлено снижение некоторых показателей лейкоцитарной формулы (рисунки 17, 18, 19): достоверное снижение относительного содержания лимфоцитов, моноцитов при сочетанном повышении общего числа лейкоцитов (в основном за счет увеличения основных клеточных популяций (сегментоядерных нейтрофилов) по отношению к соответствующим фоновым показателям (рисунок 18). В этих условиях результаты, приведенные на рисунке 20, демонстрируют изменения со стороны лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы в ответ на адидификацию двенадцатиперстной кишки соляной кислотой (достоверное снижение общего числа и относительного содержания Т-лимфоцитов – CD 3+ по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции, соответственно. При этом отмечено снижение хелперно-индукторной субпопуляции CD 4+ общего числа и абсолютного числа (рисунок 21) и снижение абсолютного числа субпопуляции CD 8+ по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции, соответственно (рисунок 22).

Уровень натуральных киллеров (NK-клеток) и содержание аутороз­еток в этих условиях достоверно повышались по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции, соответственно (рисунки 24, 25), а иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 не изменялся (рисунок 24). Показатели фагоцитарного звена в условиях ацидификации дуоденума (до сдачи экзамена, фон) оказались более устойчивы (рисунки 25, 26, 27), чем характеристики лейкоцитарной формулы (рисунки 17, 18, 19).

В условиях межпищеварительного периода при интрадуоденальной стимуляции слизистой двенадцатиперстной кишки выявлено достоверное повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM), (рисунок 28) и комплемента по 50 % гемолизу по отно-

шению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции, соответственно (рисунок 29).

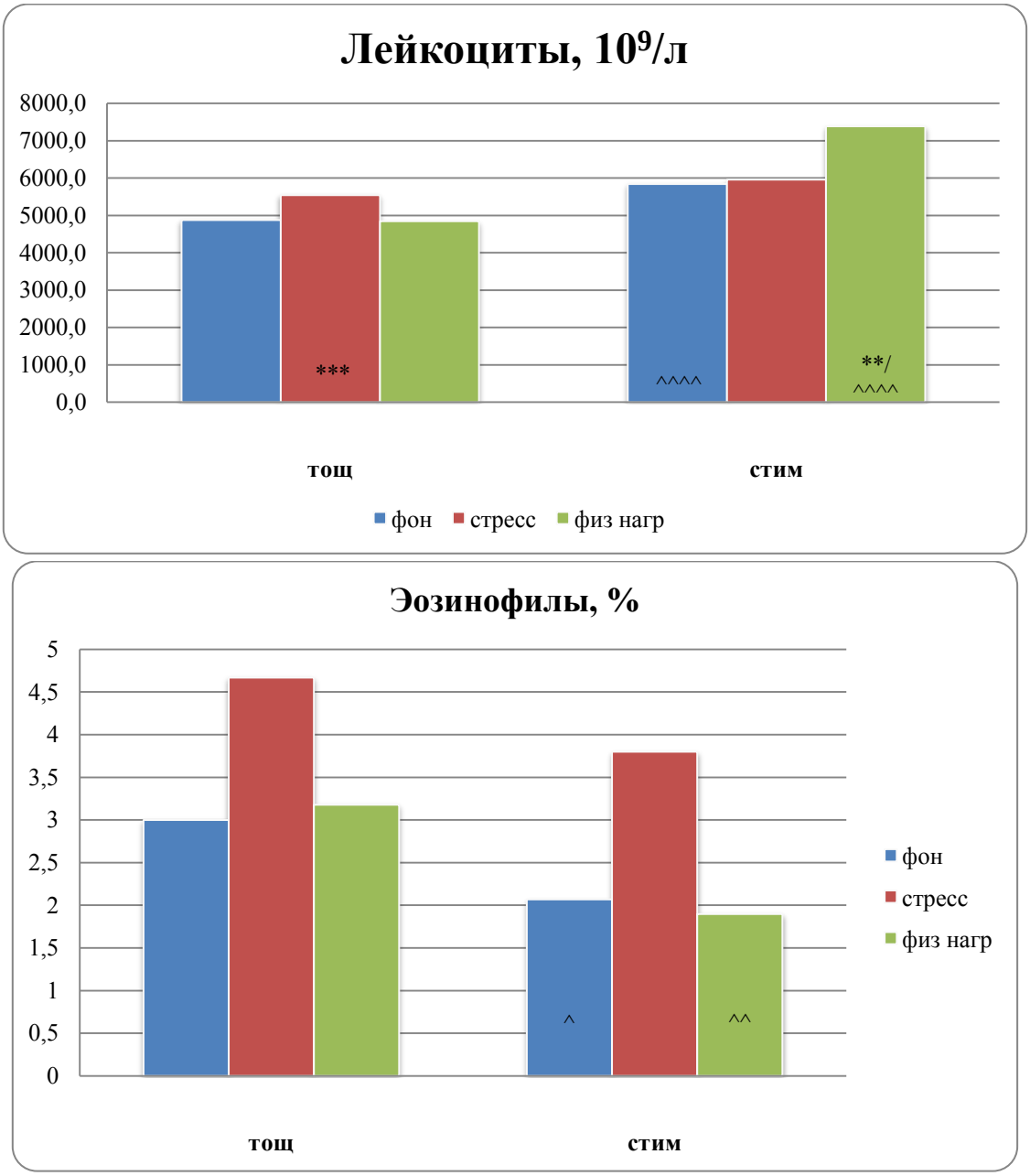
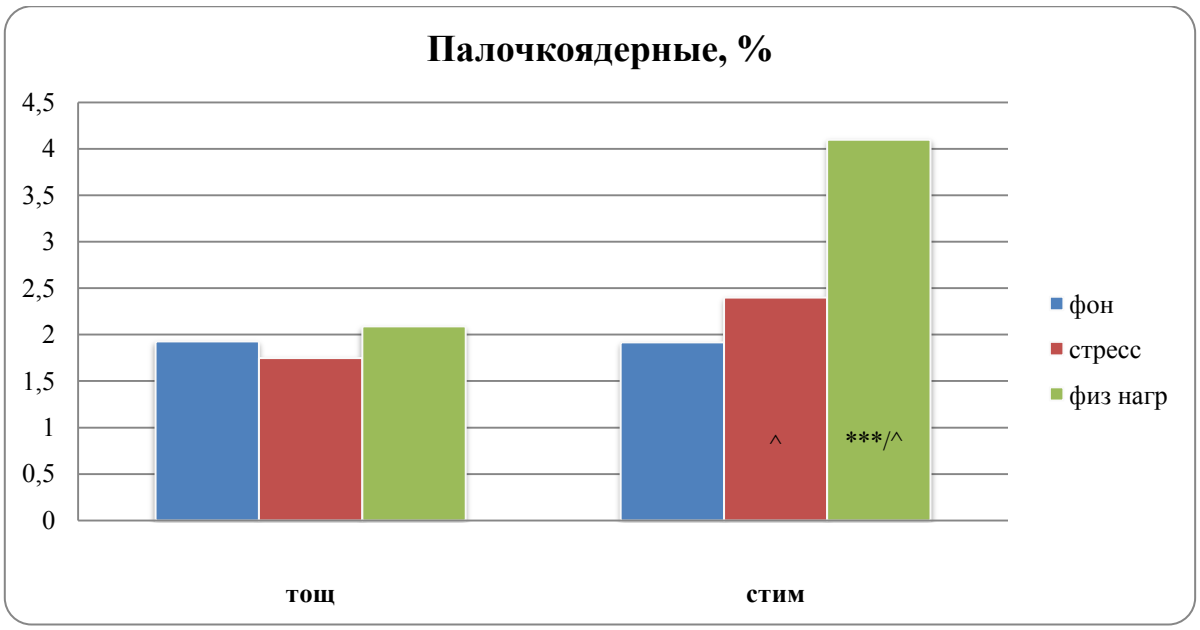


Рисунок 17 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на содержание числа лейкоцитов и процентного содержания эозинофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.



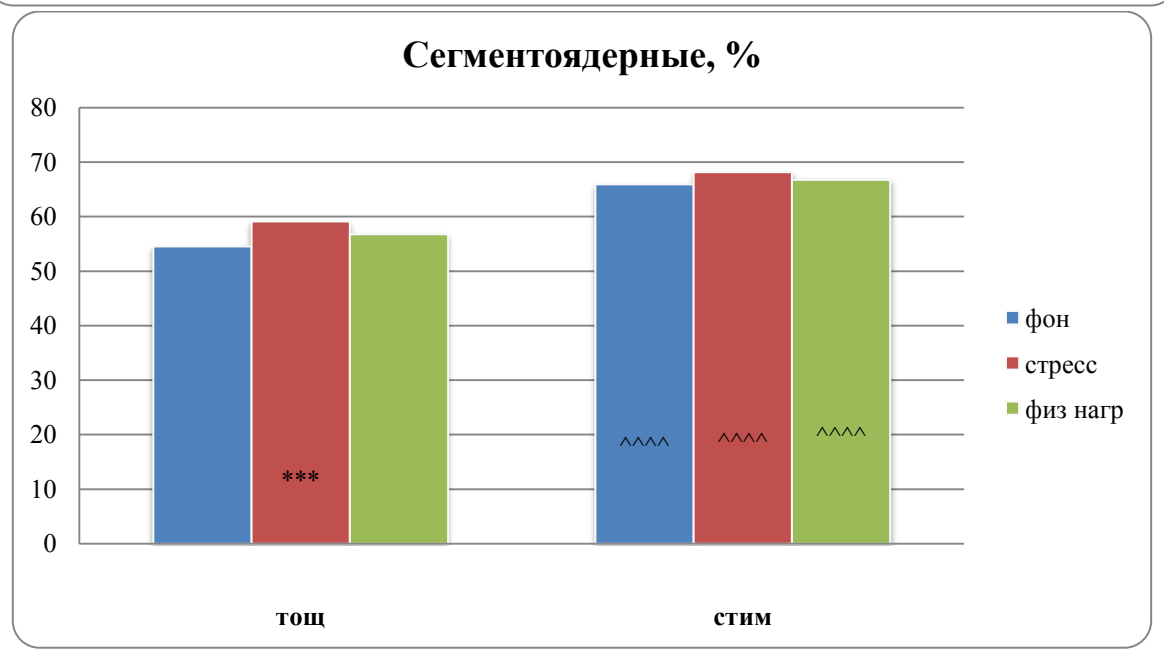


Рисунок 18 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

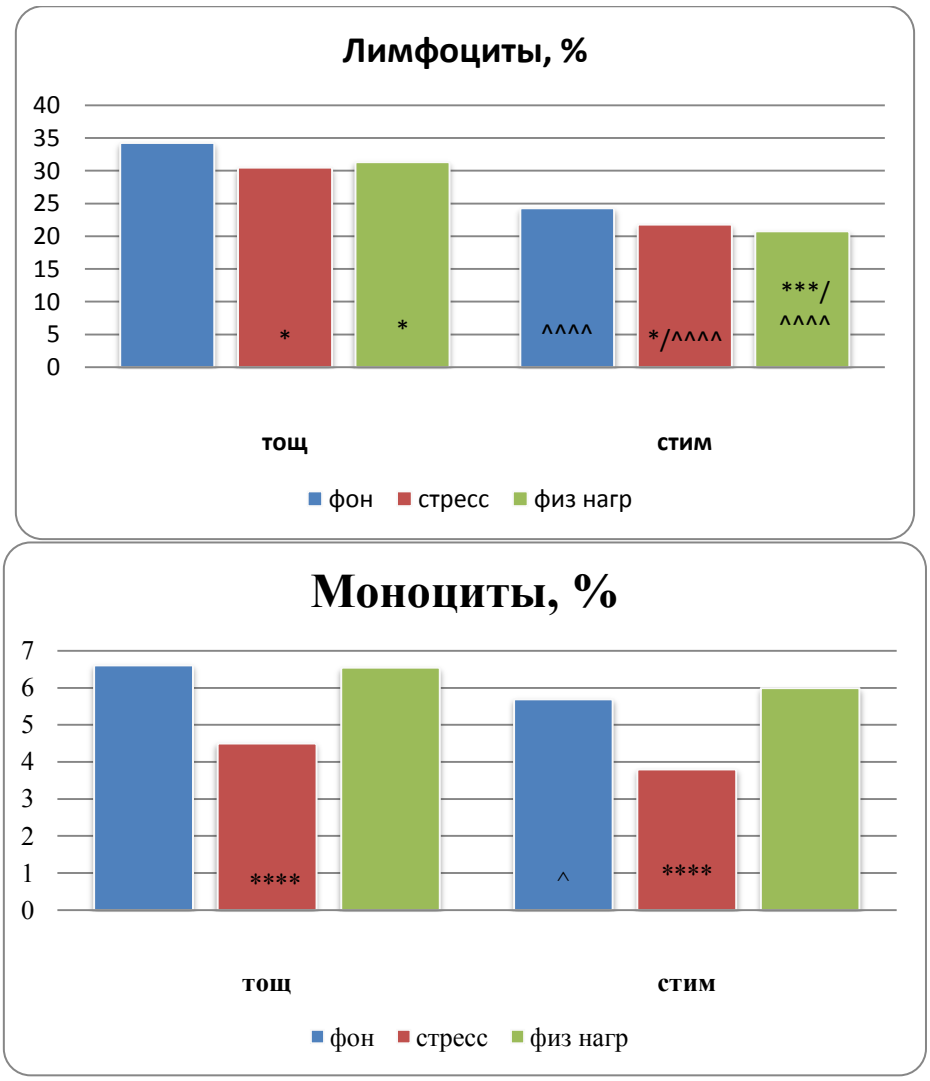


Рисунок 19 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание лимфоцитов и моноцитов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

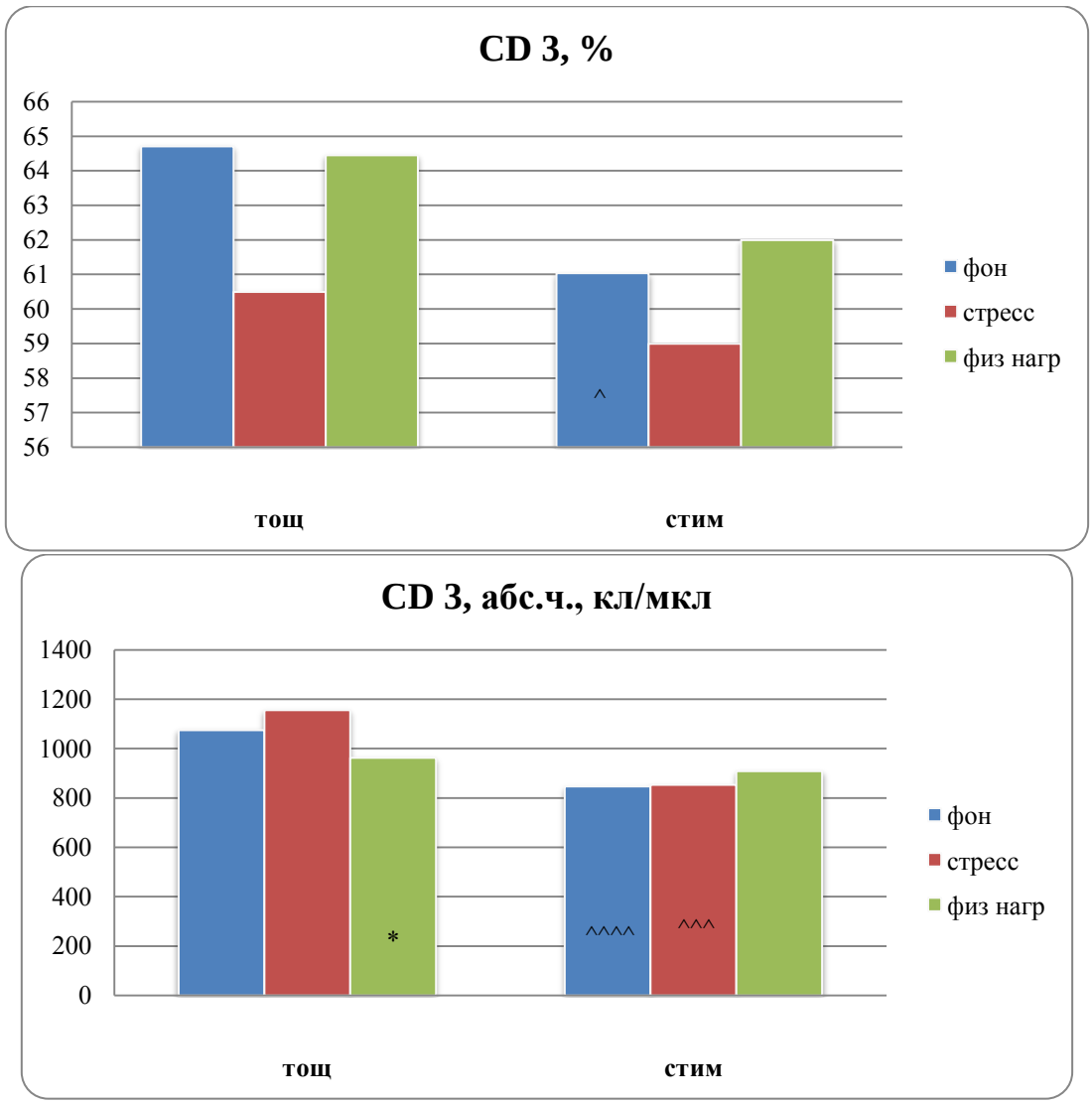


Рисунок 20 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 3 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

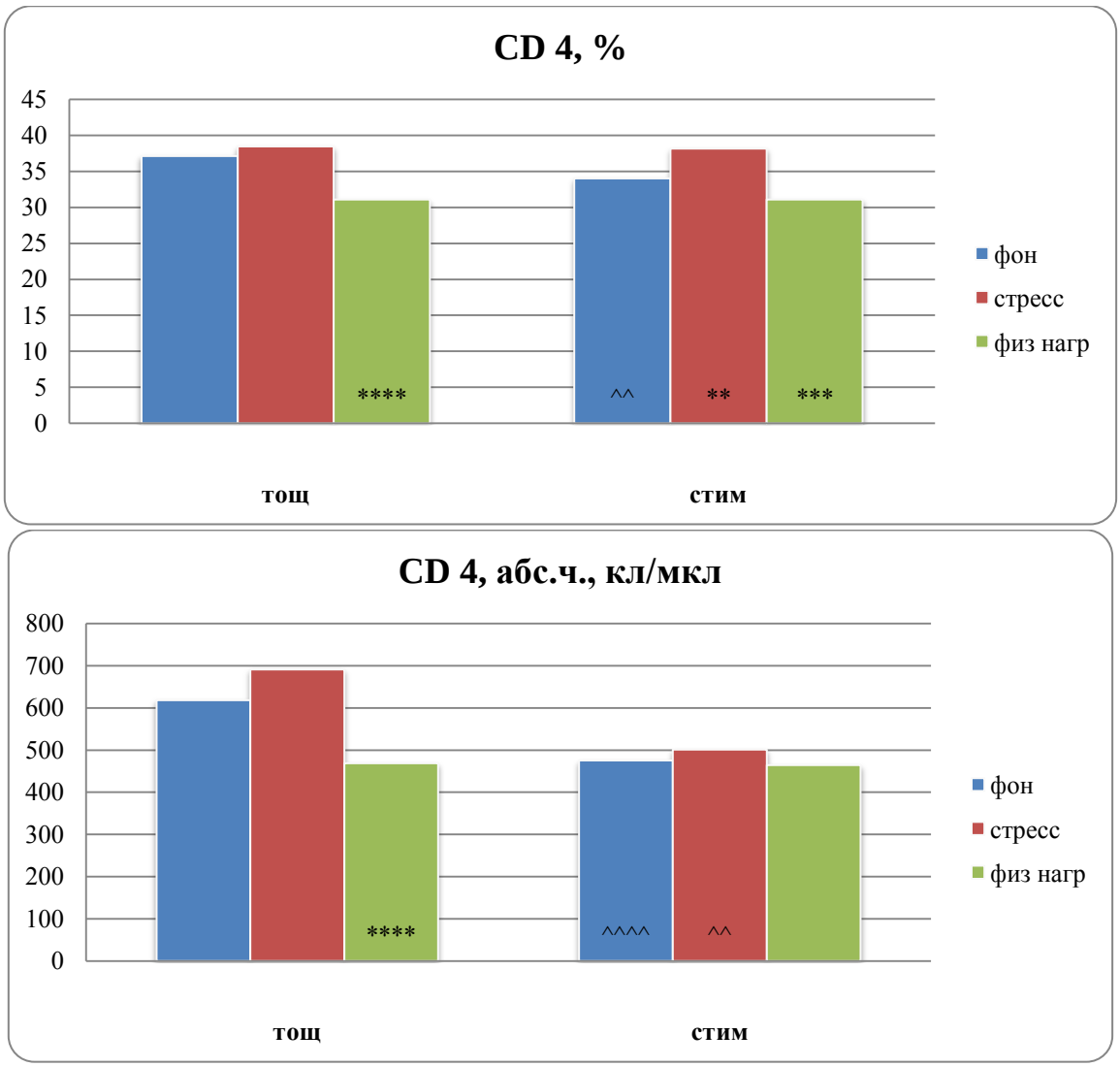


Рисунок 21 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 4 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

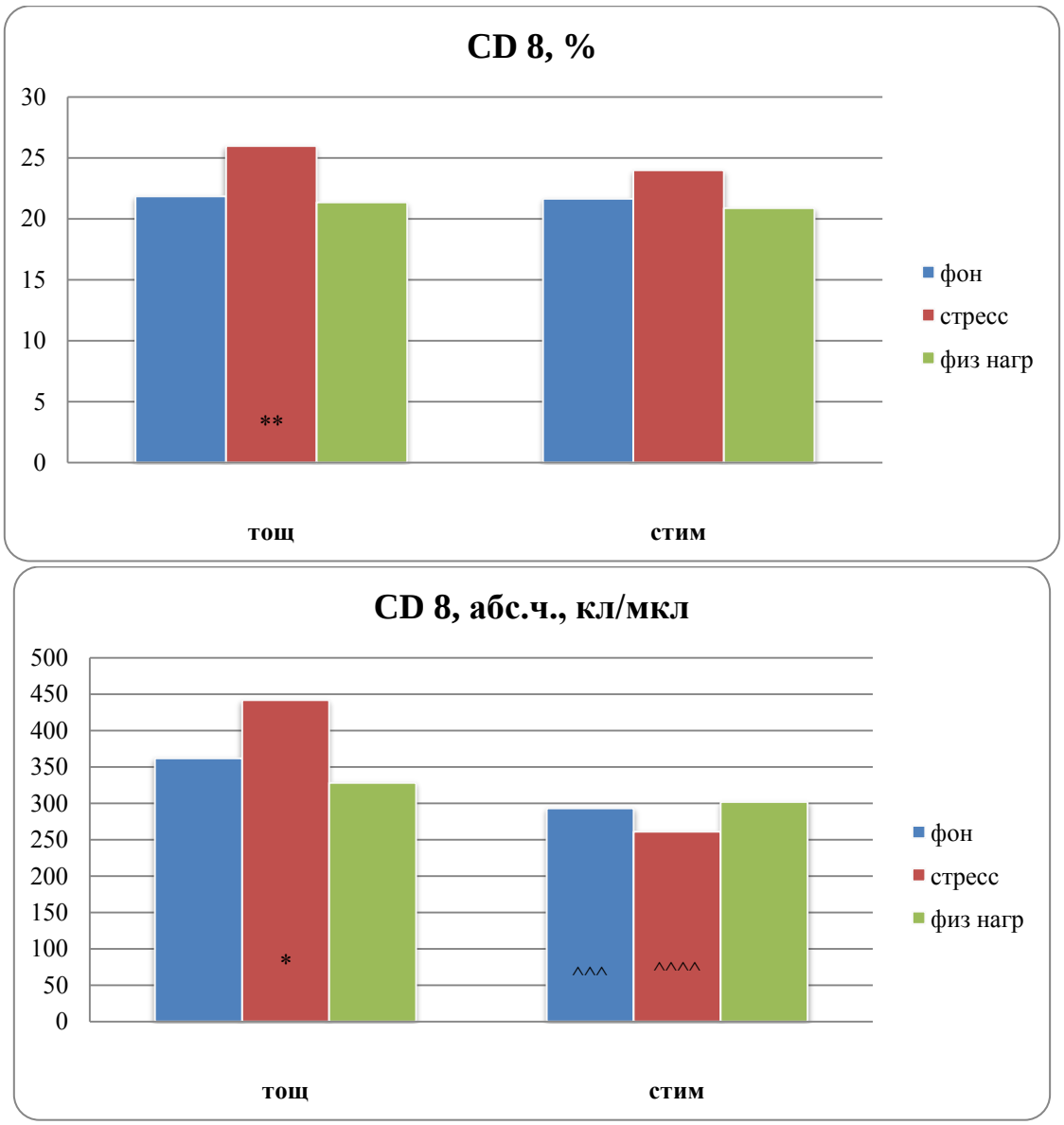


Рисунок 22 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 8 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

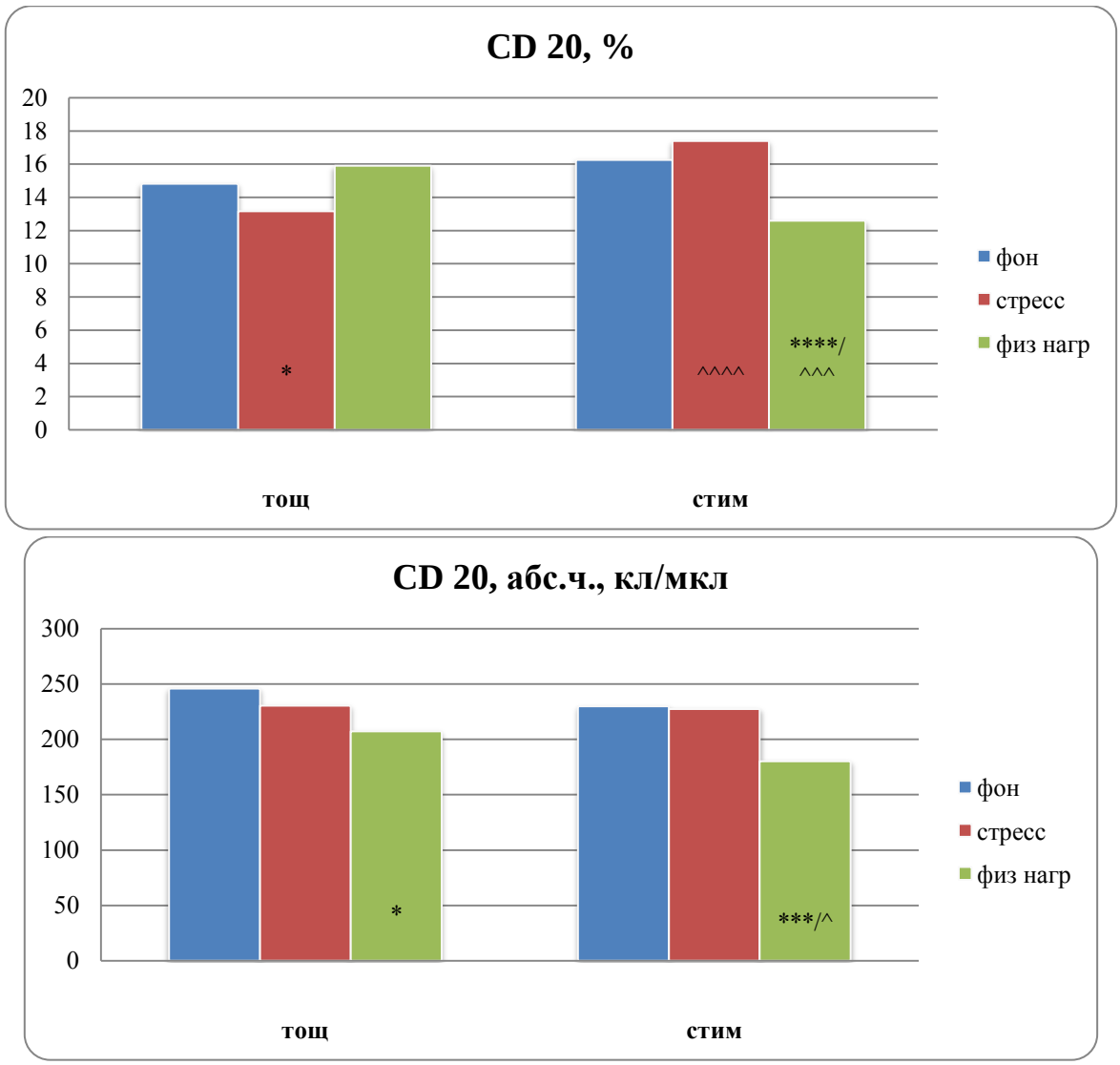


Рисунок 23 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 20 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

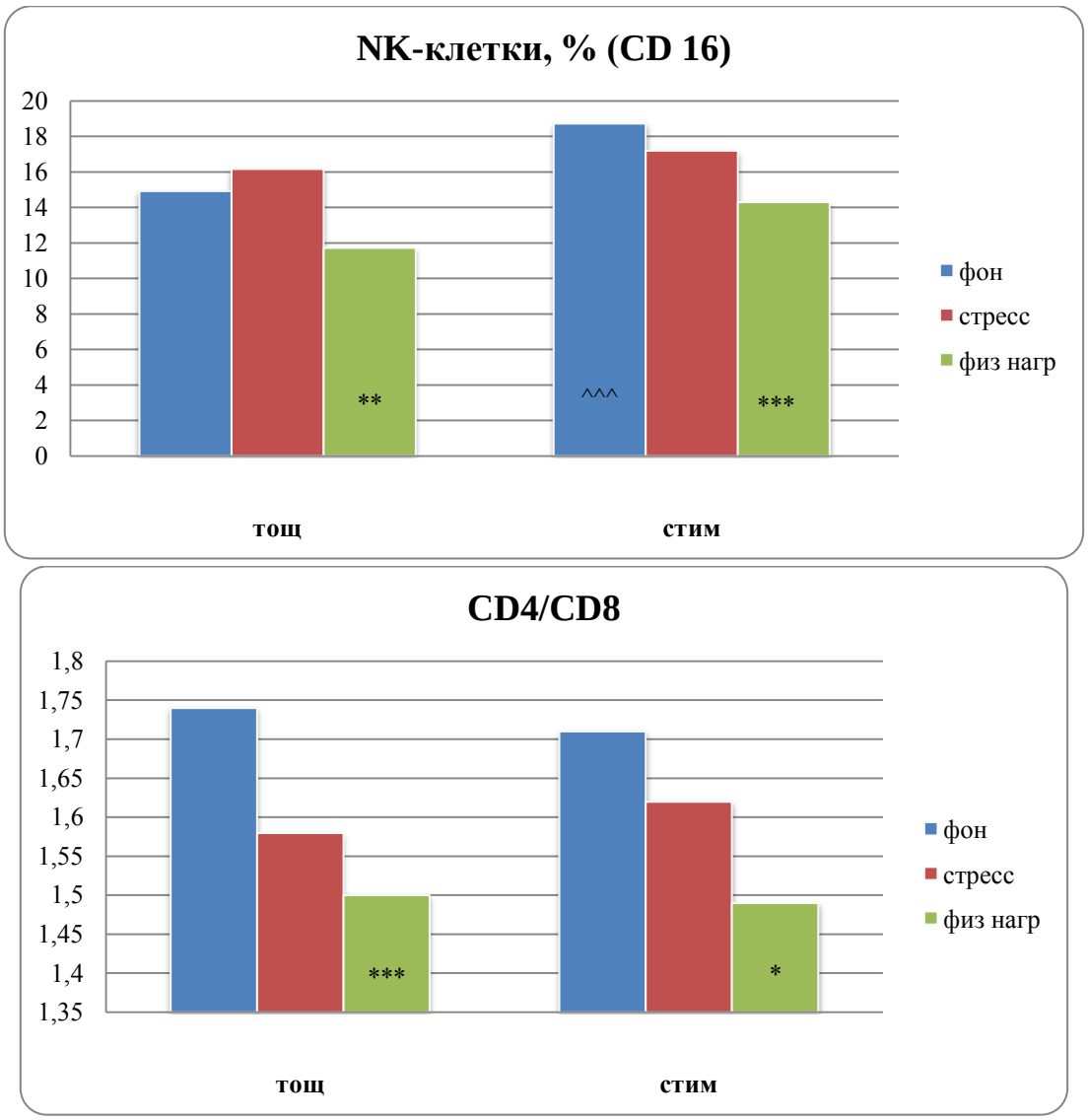


Рисунок 24 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание NK-клеток (CD 16) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)
*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

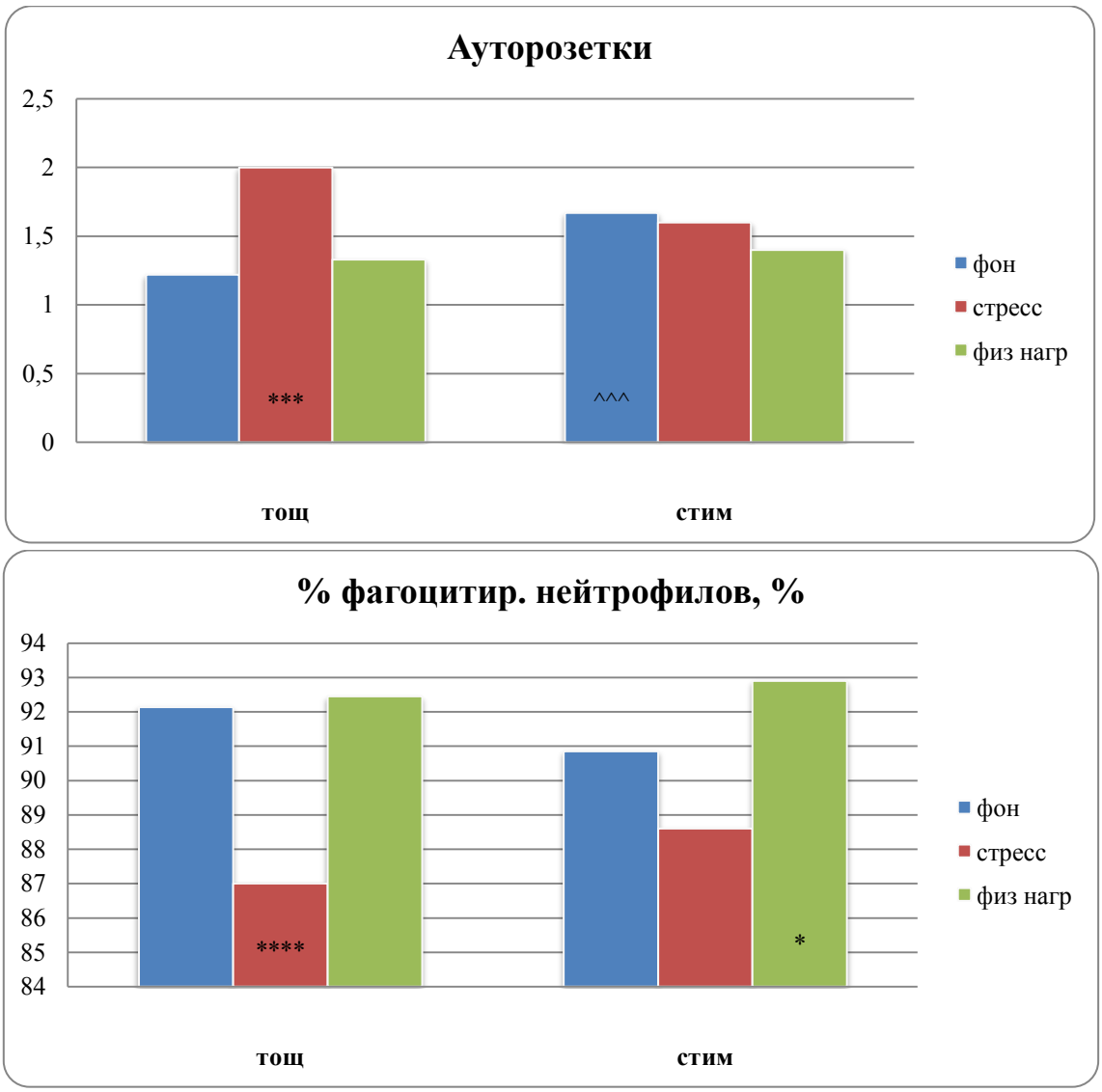


Рисунок 25 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на содержание ауторозеток и процентное содержание фагоцитирующих нейтрофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)
*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

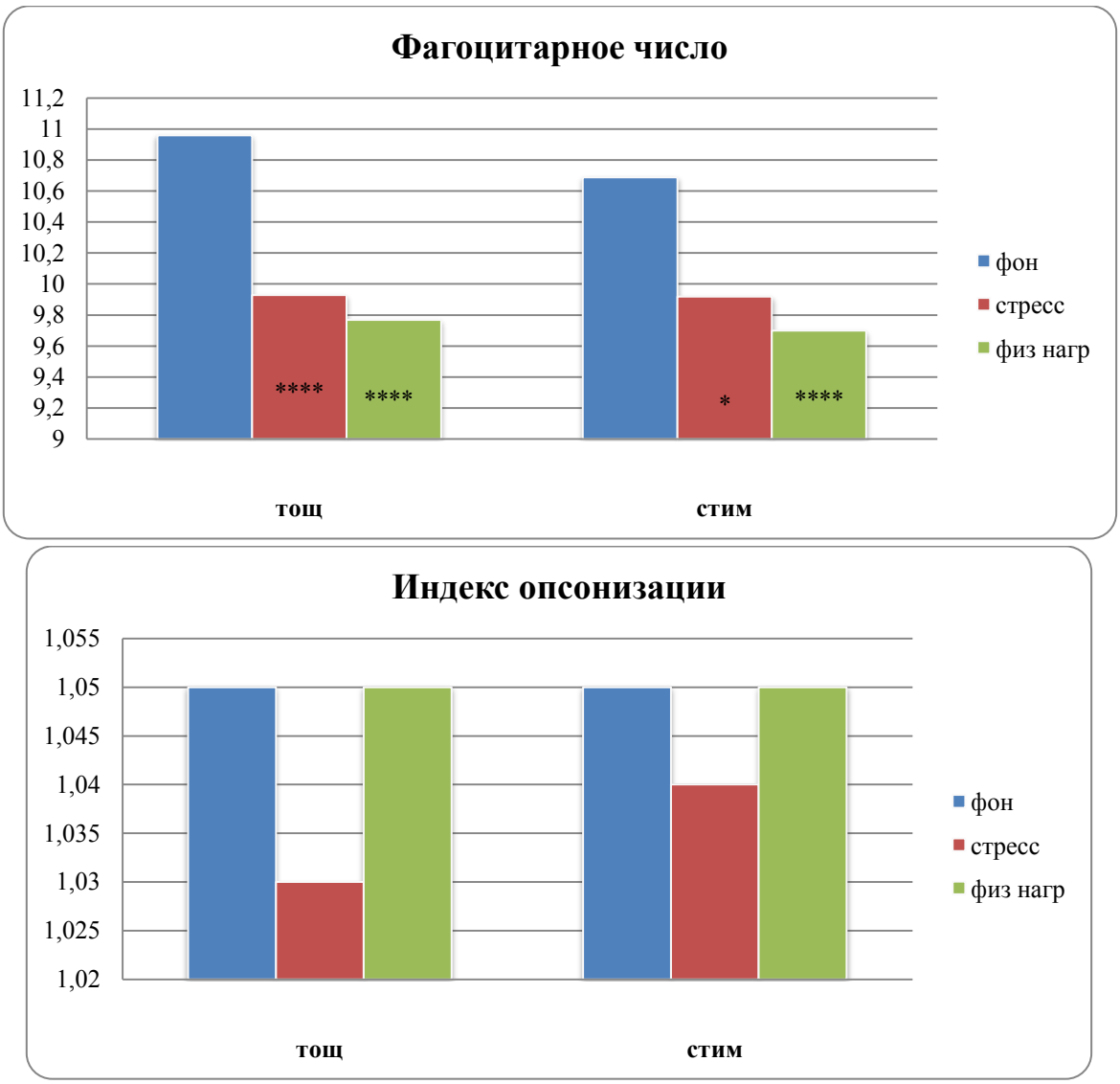


Рисунок 26 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на фагоцитарное число и индекс опсонизации в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p<0,05; ** - p<0,02; *** - p<0,01; **** - p<0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p<0,05; ^^ - p < 0,02.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

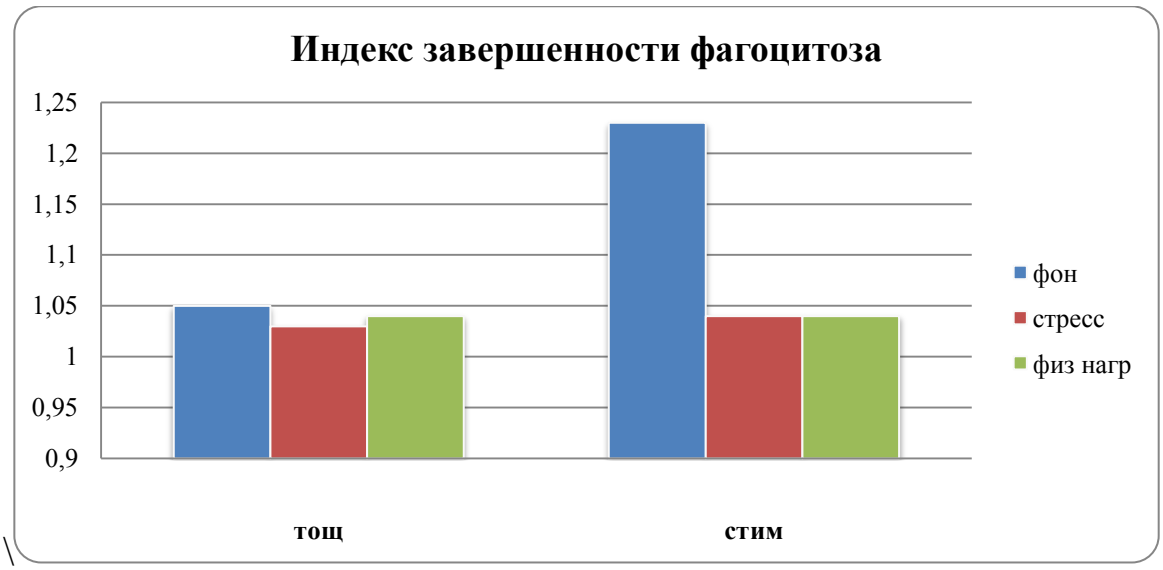


Рисунок 27 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на индекс завершенности фагоцитоза в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)
*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

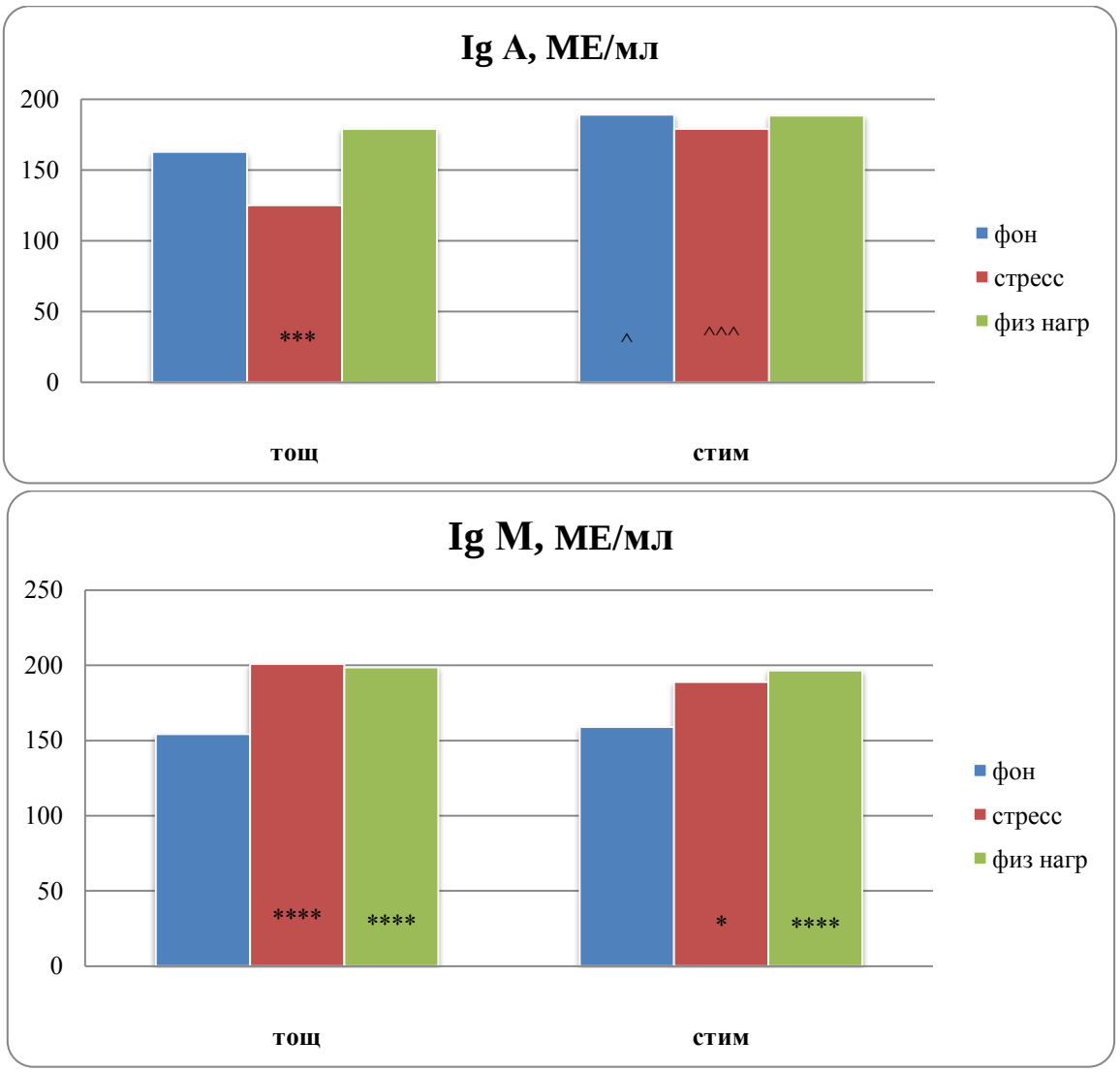


Рисунок 28 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию иммуноглобулинов класса А и М в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (М±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

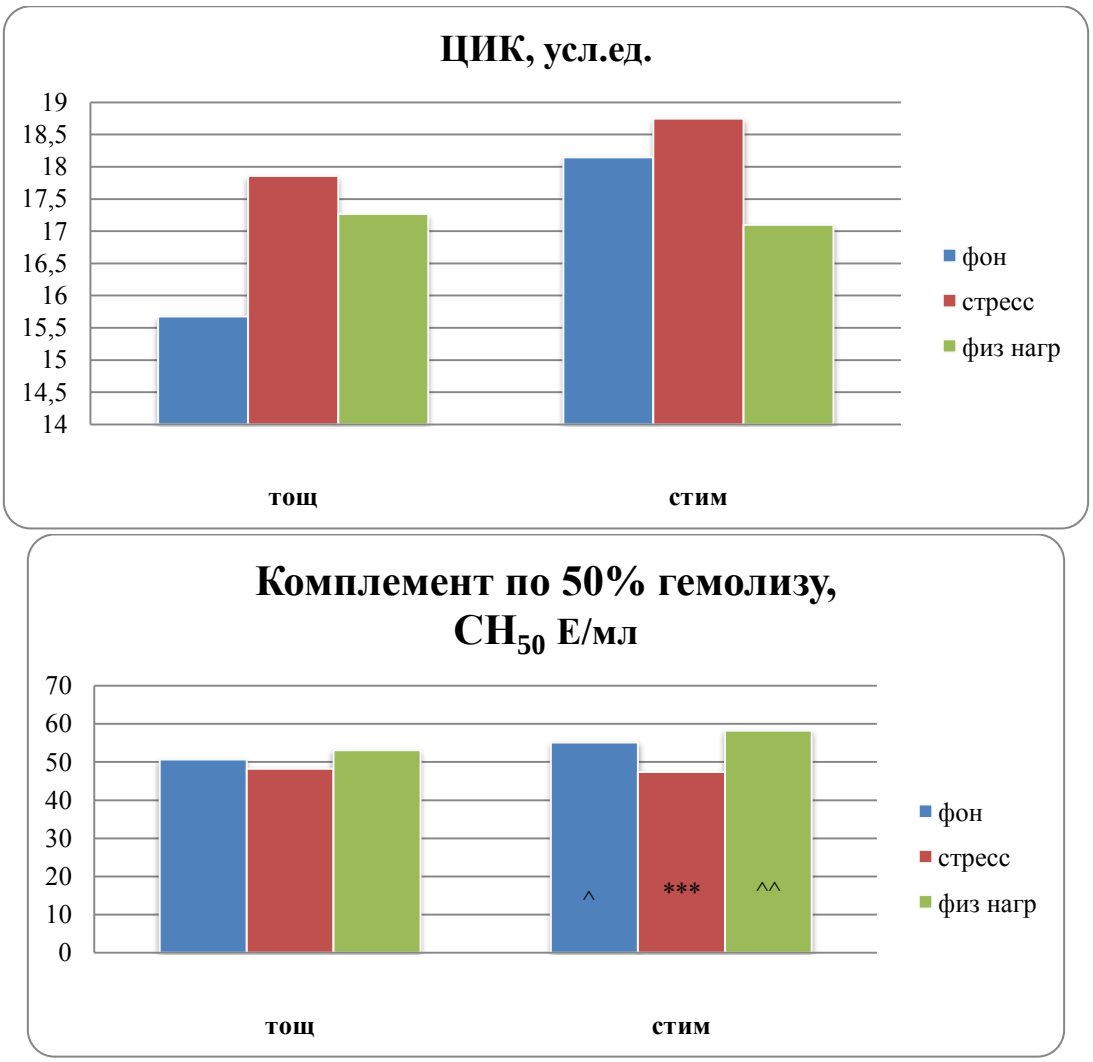


Рисунок 29 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию ЦИК и комплемента по 50 % гемолизу в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$;
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,02$.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

Уровень цитокинов (Il 4, γ-ИФН) при этом не изменялся. При этом обращает на себя внимание достоверное падение концентрации sIgA в смешанной слюне в условиях базальной и ингибированной желудочной секреции (рисунок 30) и, соответственно, повышение ее в составе панкреатического сока в условиях стимулированной панкреатической сек-

реции по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 31).

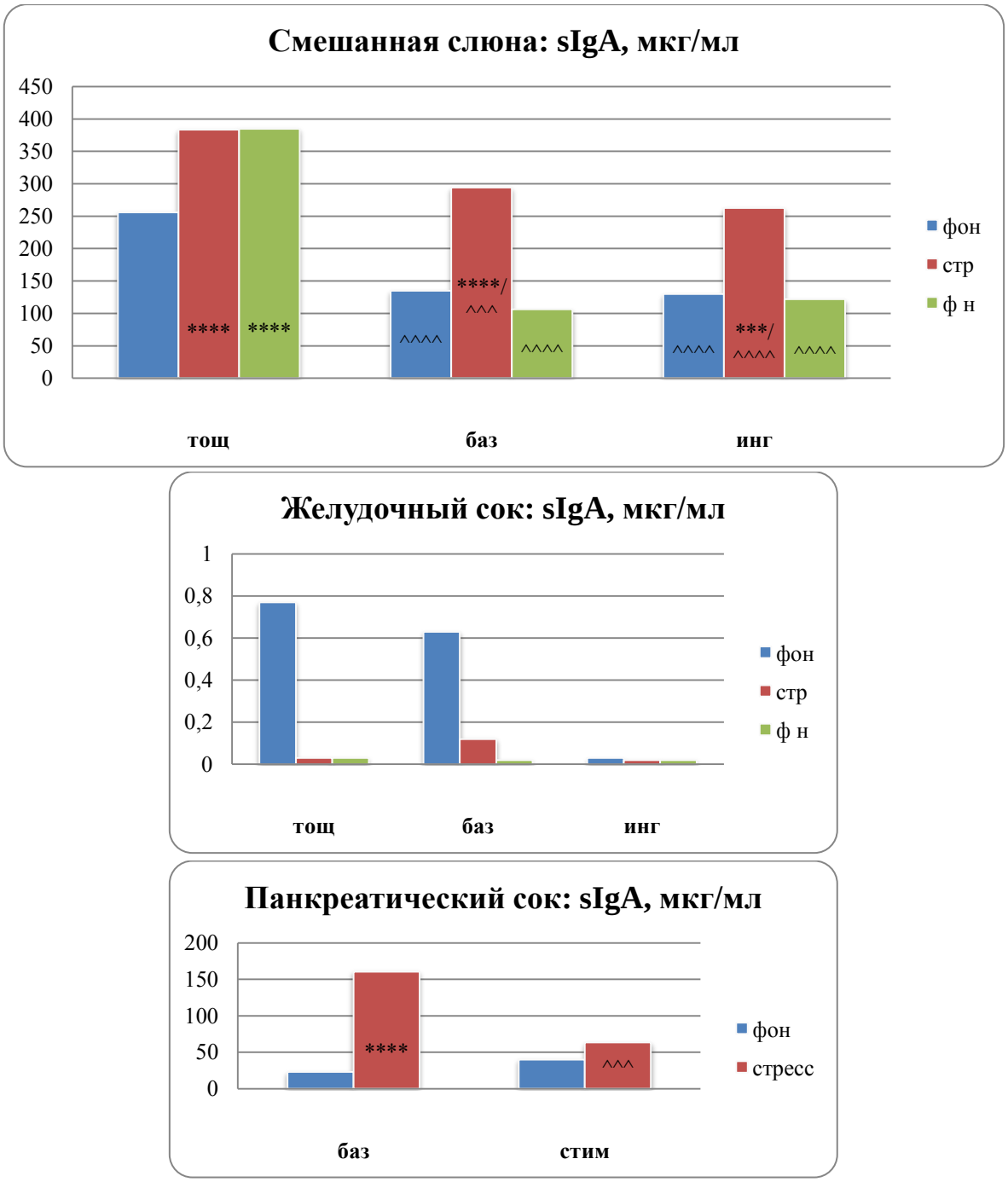


Рисунок 30 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию sIgA, в составе смешанной слюны, желудочного и панкреатического сока в условиях тощаковой (ТОЩ), базальной (БАЗ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)
*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01; **** - p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,02; ^^^ - p < 0,01; ^^^^ - p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5-процентного раствора соляной кислоты.

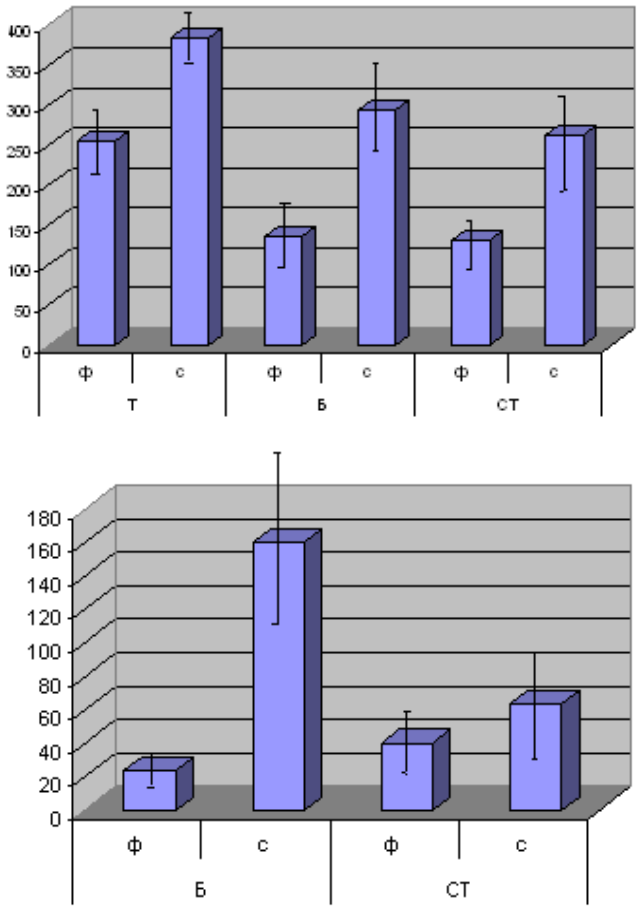


Рисунок 31 – Влияние эмоционального стресса на концентрацию sIgA в смешанной слюне и панкреатическом соке в условиях тощаковой (Т), базальной (Б) и стимулированной (СТ) панкреатической секреции

9.1 ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Анализ динамики изменения показателей иммунологического профиля продемонстрировал следующие изменения: в условиях тощаковой секреции после стрессового воздействия происходило достоверное повышение некоторых показателей лейкоцитарной формулы (рисунки 17, 18, 19): достоверное повышение общего числа лейкоцитов (рисунок 17) в основном за счет увеличения основных клеточных популяций (сегментоядерных нейтрофилов) (рисунок 18), процентного содержания лимфоцитов, моноцитов по отношению к соответствующим фоновым показателям (рисунок 19).

М. Ф. Захаровой, С. П. Левушкиным [20] получены результаты, характеризующие изменения в лейкоцитарной формуле крови, а именно общего количества нейтрофилов и количества лимфоцитов:у спортсменов-легкоатлетов после 2 видов нагрузок наблюдалась вторая нейтрофильная фаза миогенного лейкоцитоза, лимфопения, резкая нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, отражающей реакцию раздражения костного мозга, предшествующей развитию утомления.

В нашем исследовании показатели лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы (рисунки 20–25) оказались более устойчивы к эмоциональному напряжению по сравнению с показателями лейкоцитарной формулы (рисунки 17–19). Так, в условиях тощаковой секреции после стрессового воздействия происходило достоверное повышение процентного содержания и абсолютного числа супрессорно-цитотоксической субпопуляции (CD 8+) (рисунок 22), ауторозеток (рисунок 25), снижение процентного содержания CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям.

Г. А. Егоровой [17] отмечено значительное уменьшение количества процентов Т-лимфоцитов и повышение содержания В-лимфоцитов в периферической крови у студентов перед экзаменами. Выявлено уменьшение количества Т-лимфоцитов под действием эмоционального стресса [9; 17].

G. F. Solomon, S. C. Segerstrom [80] сообщают об увеличении числа CD 8 клеток при стрессе.

Сравнительный анализ показателей гуморального звена иммунной системы в межпищеварительный период после эмоционального напряжения выявил достоверное увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM), снижение концентрации IgA по отношению к таковым показателям в условиях фона (рисунок 28).

В этих условиях после стимуляции панкреатической секреции наблюдали снижение концентрации комплемента по 50 % гемолизу по отношению к таковым показателям в условиях фона (рисунок 29), а также концентрации IgA и увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 28).

Более устойчивыми в этих условиях оказались механизмы выработки IgG и ЦИК (рисунок 29).

Наиболее чувствителен к эмоциональному стрессу оказался механизм выделения sIgA, отмечено повышение его концентрации в составе

смешанной слюны и панкреатического сока (рисунки 30, 31). Наиболее значимые изменения зафиксированы в секрете смешанной слюны.

В. А. Левандо [26] отмечено резкое снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне студентов во время экзаменационной сессии.

Иммунитет находится в тесной взаимосвязи с системой гемостаза и составляет единую клеточно-гуморальную систему защиты, связующим звеном в которой выступают цитокины.

Цитокины, синтезируемые клетками иммунной системы, получили название интерлейкинов (ИЛ) – факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – белковый фактор, синтезируется и выделяется моноцитами и макрофагами. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой белок, синтезируемый Т-хелперами. ИЛ-4 является основным цитокином Th 2 лимфоцитов. Эмоциональное напряжение вызывало значительное увеличение сывороточной концентрации ИЛ-4 и γ-ИФН (в условиях ингибирования желудочной секреции). В межпищеварительный период при стрессе происходило повышение концентрации γ-ИФН.

Эмоциональное напряжение вызвало достоверное понижение активности лизоцима в панкреатическом соке и в тощаковом секрете смешанной слюны (рисунок 32).

Эмоциональный стресс вызывал снижение концентрации лизоцима во всех порциях желудочного сока и в панкреатическом соке в условиях ацидификации дуоденума. В этих условиях в смешанной слюне показатели концентрации лизоцима оставались устойчивы к эмоциогенному фактору.

Таким образом, в нашем исследовании реакция пищеварительных желез на эмоциональное напряжение сопровождается повышением концентрации секреторного IgA в смешанной слюне и панкреатическом соке.

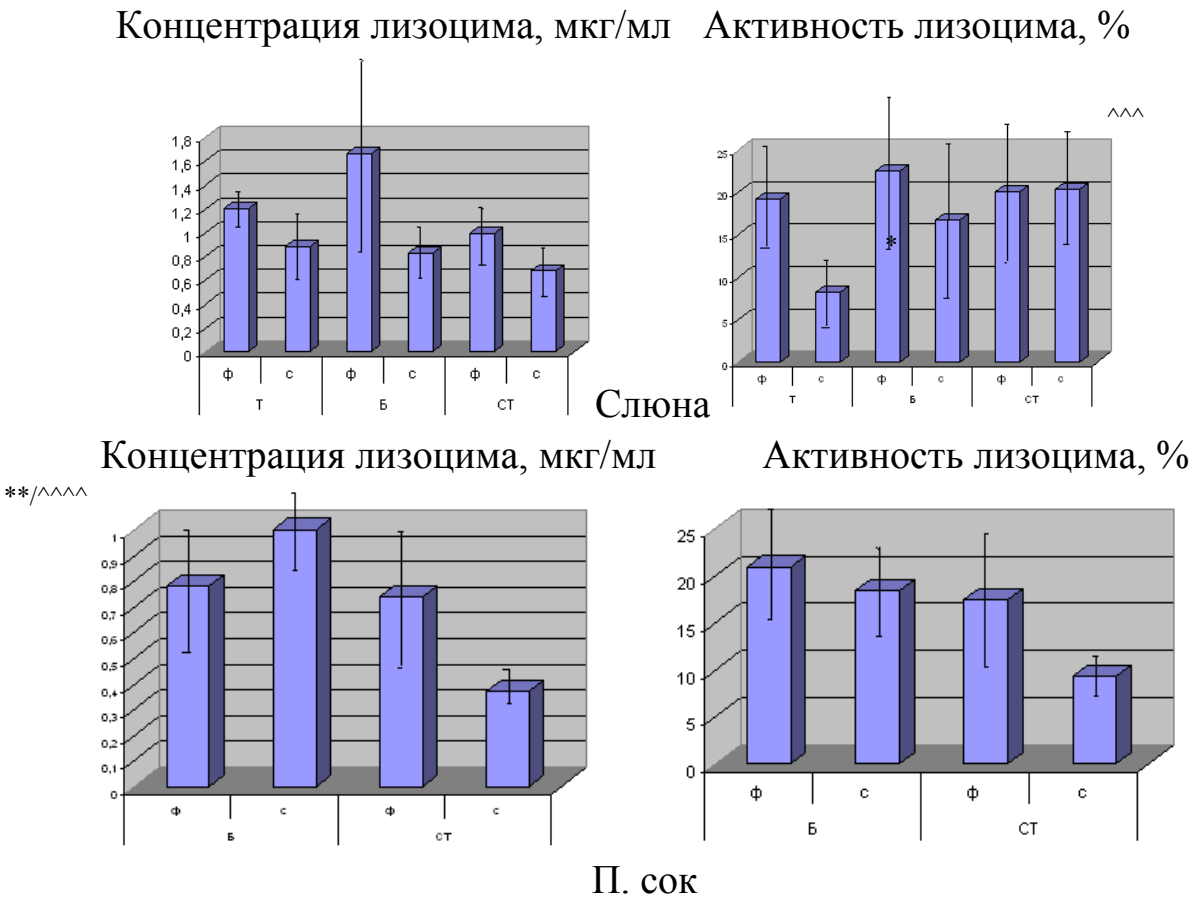


Рисунок 32 – Влияние эмоционального стресса на концентрацию и активность лизоцима в смешанной слюне и панкреатическом соке в условиях тощаковой (Т), базальной (Б) и стимулированной (СТ) панкреатической секреции
*Примечание: различия достоверны относительно показателей в условиях фона: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001, **** - p<0,0001, различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,02; ^^^ - p<0,01.*

Однако усиление продукции sIgA не может полностью обеспечить защиту слизистой от действия стрессора, что приводит к повышению уровня сывороточного IgM. При этом показатели концентрации лизоцима в смешанной слюне оставались стабильными, а в панкреатическом соке достоверно снижались. Активность лизоцима в смешанной слюне и панкреатическом соке падала.

Эмоциональное напряжение вызывает сочетанные (зачастую однонаправленные) изменения в деятельности защитных факторов слюнных желез, желудка и поджелудочной железы.

Наиболее вероятным механизмом стресс-индуцированных изменений иммунитета является активация симпато-адреналовой системы, регулирующее действие которой доказано на всех стадиях иммунного ответа [57; 77]. Кроме того, в модуляции иммунных процессов при стрессе особая роль отводится гормонам надпочечников, так как харак-

тер иммунного ответа определяется дозой и продолжительностью их воздействия [14].

Анализ показателей иммунного статуса выявил высокую чувствительность некоторых звеньев иммунитета к эмоциогенному стрессору. Выявлено потенцирующее действие стрессора на Т-клеточный иммунитет при выраженном повышении концентрации сывороточного JgM и активности клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности.

9.2 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

В условиях тощаковой секреции после физической нагрузки происходило достоверное снижение процентного содержания лимфоцитов (рисунок 19), абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD 3+) (рисунок 20), снижение процентного содержания и абсолютного числа хелперно-индукторной субпопуляции CD 4+ (рисунок 21), снижение процентного содержания и абсолютного числа CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям. При этих условиях также снижались процентное содержание NK-клеток и иммунорегуляторный индекс CD 4/CD 8 (рисунок 24), фагоцитарное число (рисунок 26) и повышалась концентрация сывороточных иммуноглобулинов класса M (IgM) (рисунок 28) по отношению к таковым показателям в условиях фона.

При стимуляции панкреатической секреции после физической нагрузки происходило достоверное повышение общего числа лейкоцитов (рисунок 17), в основном за счет увеличения основных клеточных популяций палочкоядерных нейтрофилов (рисунок 18), и снижение процентного содержания эозинофилов в крови (рисунок 17), процентного содержания лимфоцитов (рисунок 19) по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции. При этом наблюдали снижение процентного содержания и абсолютного числа CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям и по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции. При этих условиях также снижались процентное содержание NK-клеток и иммунорегуляторный индекс CD 4/CD 8 (рисунок 24), фагоцитарное число (рисунок 26) и повышались процент фагоцитирующих нейтрофилов (рисунок 25), концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса M (IgM) (рисунок 28), концентрация комплемента по 50 % гемолизу в крови (рисунок 29) по отношению к таковым показателям в условиях фона.

Исследования последних лет показывают, что интенсивные физические нагрузки могут сопровождаются иммуносупрессией, развитие которой затрагивает иммунокомпетентные клетки различных субпопуляций, такие как хелперно-индуцирующие лимфоциты, цитотоксические клетки, натуральные киллеры, лимфокинактивированные киллерные клетки, моноциты и др. Ее механизмы в достаточной степени не изучены и являются мультифакториальными. Поэтому при различных видах спортивной деятельности характер клеточных реакций неодинаков.

М. Ф. Захарова [21] изучала адаптационные возможности организма высококвалифицированных легкоатлетов по 2 видам физических нагрузок. Первый вид физической нагрузки использовался в подготовительном периоде и состоял из двухнедельного тренировочного цикла (6 раз в неделю, 1 раз в день, продолжительностью 1,5–2 часа). Второй вид нагрузки использовался в соревновательном периоде и представлял собой участие спортсменов в соревнованиях по двум дистанциям (200 и 400 м). В ходе исследования были выявлены изменения общего количества нейтрофилов и количества лимфоцитов: у спортсменов-легкоатлетов после 2 видов нагрузок наблюдалась вторая нейтрофильная фаза миогенного лейкоцитоза, лимфопения, резкая нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, отражающей реакцию раздражения костного мозга, предшествующей развитию утомления. По мере развития утомления в крови отмечалось резкое уменьшение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов. Через 24 часа происходило полное восстановление лейкоцитарной формулы крови.

Ю. И. Стерниным и Г. Ю. Кноррингом [45] установлено, что при воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок у спортсменов происходит угнетение микробицидной активности нейтрофильного звена с истощением адаптационных резервов нейтрофилов.

К настоящему времени имеются данные о влиянии физических нагрузок и стресса на уровень иммуноглобулинов у спортсменов высших достижений. Н. В. Шартановой [68] выявлено одновременное снижение уровня иммуноглобулинов различных классов (JgM и IgG, IgA и IgG, JgM и IgE).

Ю. И. Стерниным и Г. Ю. Кноррингом [45] установлено, что при воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок у спортсменов на фоне нарастающих нагрузок в период подготовки к соревнованиям отмечалась выраженная тенденция, а к концу 1-го месяца тренировок – достоверное различие в динамике всех трех классов иммуноглобулинов и нормальных антител.

При изучении влияния физических нагрузок на иммунную систему выявлено, что выраженность недостаточности Т-клеточного звена нарастает к концу 1-го месяца тренировок сезона. Отмечается иммунодефицит клеточного звена, снижение содержания CD3+-клеток, дальнейшее уменьшение содержания CD4+ с инверсией иммунорегуляторного индекса, усиление цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток [45].

При стимуляции панкреатической секреции после физической нагрузки происходило снижение концентрации секреторного IgA в смешанной слюне и повышение его в панкреатическом соке (рисунок 30) по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции.

Н. В. Шартановой [68] проведено комплексное обследование по оценке некоторых показателей мукозального иммунитета, включающего оценку содержания и активности лизоцима, sIgA, лактоферрина, IgA, IgG в слюне. Было установлено снижение активности лизоцима в слюне у 137 (64,3 %) спортсменов высших достижений. Установлено, что более частое и выраженное снижение активности лизоцима отмечается у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (лыжные гонки, биатлон), спортивными играми (бейсбол, водное поло, волейбол, софтбол, теннис, хоккей на траве и др.) и спортом со сложной координацией (прыжки в воду, прыжки на батуте, спортивная гимнастика, сноуборд). Снижение уровня IgA в слюне выявлено у 94 из 136 (69,1 %) спортсменов. Снижение содержания IgA в слюне наиболее часто отмечалось в спорте со сложной координацией (71,4 %), циклических видах спорта (70 %) и реже у фехтовальщиков (30 %), конном спорте, скалолазании (35,3 %), технических видах спорта (20 %) [68].

Реже снижение активности лизоцима в смешанной слюне встречалось у спортсменов технических видов спорта (пулевая стрельба, стрельба из лука и др.) [68].

При любой физической нагрузке в крови мобилизуются CD4+ и CD8+-лимфоциты, однако их число после упражнений всегда ниже, чем до него. При этом клетки всегда функционально «поляризованы» в зависимости от цитокинов, которые они продуцируют. Тип 1 Т-лимфоцитов продуцирует ИФН-у, тогда как тип 2 Т-лимфоцитов продуцирует ИЛ-4. После физических упражнений снижается количество клеток типа 1.

Высвобождение перечисленных цитокинов играет ключевое значение для развития рабочей гипертрофии мышечной системы и, следовательно, адаптации к интенсивным мышечным напряжениям.

10 ПОНЯТИЕ О ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, СПИДЕ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

10.1 ПОНЯТИЯ «ВИЧ», «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ», «СПИД»

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. Он поражает разные клетки организма человека, в первую очередь, клетки иммунной системы. Если человек заражен ВИЧ, то ставится диагноз «ВИЧ-инфекция». Люди, зараженные ВИЧ, называются «ВИЧ-инфицированными».

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.

В английском языке для обозначения СПИДа используют термин AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), во французском SIDA (syndrome dimmunodeficience acquise).

Общепринятым международным обозначением СПИДа стало AIDS. СПИД развивается у людей, заразившихся ВИЧ-инфекцией, и является конечной стадией ВИЧ-инфекции.

С момента заражения ВИЧ до развития СПИДа может пройти от 7 до 15 лет. Если не применять современных средств лечения, больной СПИДом может прожить от 2 до 3 лет.

ВИЧ-инфекция на разных стадиях заболевания может проявляться опухолями, поражениями головного мозга или нарушениями способности организма бороться с вторичными инфекциями. Сам по себе СПИД не приводит к смерти, но он способствует развитию других болезней (таких, как воспаление легких, поражение других органов, различные инфекции, опухоли и т. д.), которые и являются непосредственной причиной смерти больного.

10.1.1 ОТКРЫТИЕ ВИЧ

В 1981 году в «Еженедельном вестнике заболеваемости и смертности», издаваемом в США Центром по контролю за заболеваниями (СДС, г. Атланта) появилось первое упоминание о СПИДе. В нем говорилось о мужчинах-гомосексуалистах, у которых была обнаружена пневмоцистная пневмония. У этих мужчин в анамнезе не было диагнозов врожденного или вторичного иммунодефицитов.

Возбудитель Pneumocystis carinii широко распространен на земном шаре среди людей и животных и не является патогенным для лиц с нормальной иммунной системой.

Впоследствии появились сообщения о пациентах, у которых наряду с пневмоцистной пневмонией был диагностирован кандидоз (грибковое поражение).

К августу 1981 года имелась информация о 111 таких больных. Кроме пневмонии (P. carinii) и кандидоза, среди этих больных с необычайно высокой частотой наблюдалось еще одно редкое заболевание – саркома Капоши (ранее саркома Капоши встречалась только у пожилых людей в возрасте после 60 лет). 99 % заболевших были мужчины, 95 % из них относились к возрастной группе от 25 до 49 лет, 40 % умерли в ближайшее время. Поразительно высокий процент смертности побудил СДС (Центр по контролю за заболеваниями) с августа 1981 г. организовать обязательный учет, наблюдение и изучение всех случаев подобного заболевания. Исследователи пришли к выводу о поражении иммунной системы неизвестной этиологии, что было подтверждено иммунологическими исследованиями.

Появился термин «СПИД» – синдром приобретенного иммунодефицита. Середину 1981 г. принято считать началом глобальной эпидемии СПИДа. Вскоре многочисленные случаи СПИДа были выявлены среди наркоманов, использующих внутривенное введение наркотиков; людей, страдающих гемофилией и получающих заместительную терапию препаратами, полученными из крови доноров; людей, получивших переливание донорской крови; новорожденных детей от матери из какой-либо группы риска; проституток; сексуальных партнеров лиц, заболевших СПИДом.

10.1.2 ТЕОРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ВИЧ

Вопрос о происхождении ВИЧ 1-го и 2-го типов является одним из ключевых в современном понимании проблемы СПИДа, поскольку его решение в значительной мере определяет направления диагностики, лечения и профилактики данной патологии [19].

Итак, известны следующие возбудители ВИЧ-инфекции:

• вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – LAV/HTV-3 (HIV, ВИЧ-1), распространенный в основном в Америке, Европе, центральных, восточных и южных районах Африки:

• родственные обезьянам вирусы подгруппы западно-африканских Т-лимфотропных ретровирусов (LAV-2, HIV-2, ВИЧ-2), выделенные

группой Л. Монтанье в 1986 г. от больных СПИДом африканцев из Гвинеи;

• вирус HTLV-4, выделенный американскими учеными от представителей групп повышенного риска (Сенегал). Распространен в основном в Африке.

Описаны случаи одновременного существования в организме человека ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV-4 в различных сочетаниях.

По поводу происхождения вирусов иммунодефицита человека в литературе представлено много данных, порою противоречивых и не всегда полных. Споры продолжаются. По мере накопления материала возникли гипотезы происхождения ВИЧ.

1 Вирус создан искусственно в конце 70-х годов прошлого столетия посредством методов генной инженерии на основе новых знаний о влиянии различного рода излучений иммунодепрессантов и мононуклеарных антител на различные звенья иммунной системы.

2 В естественных условиях вирус иммунодефицита человека может иметь антропогенное происхождение, а именно:

– ВИЧ – типичный экзогенный ретровирус, существовавший у людей с древних времен и эволюционировавший вместе с человеком при его расселении на земле;

– в глухих уголках Центральной Африки ВИЧ циркулировал и вызывал эндемические заболевания СПИДом длительное время, затем через о. Гаити попал в США, а в последующем довольно быстро распространился на все континенты;

– ВИЧ не африканского происхождения, а возник и до нынешней пандемии существовал в странах умеренного климата (Северная Америка, Европа), в силу слабой патогенности вызывая отдельные заболевания, практически не диагностируемые как СПИД.

3 Зоонозное происхождение вируса иммунодефицита человека, что могло быть реализовано следующими путями:

– в начале 50-х годов прошлого столетия конструирование ВИЧ произошло при генетических рекомбинациях (видимо, случайных) вируса лейкоза человека и животных (ретровируса типа С) с вирусом опухоли молочной железы мышей (ретровирус типа В) или с вирусом обезьяньего СПИДа (ретровирус типа D);

– в древние времена мутанты вируса иммунодефицита зеленой мартышки трансформировались и обрели нового хозяина-человека;

– по структуре генома и биологическим свойствам ВИЧ близок к лентивирусу висна и вирусу инфекционной анемии лошадей, отмечается выраженная общность их внутренних (сердцевинных) белков.

Ряд авторов утверждает, что пробел в структуре и свойствах между вирусами иммунодефицита обезьян и человека уже частично заполнен сходными вирусами HTLV-4, ВИЧ-2, а также недавно открытым шведским ученым вирусом SBL, и процесс этот будет продолжаться.

Выделение вируса – возбудителя ВИЧ (HIV)

В истории открытия возбудителя СПИДа – вируса HIV (Hцman Immune Deficiency Virus) или в русской аббревиатуре ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) имел место непродолжительный спор о приоритете между Робертом Галло (R. C. Gallo), руководителем лаборатории клеточной биологии опухолей в Национальном институте рака в США, и Люком Монтанье (L. Montagnier), профессором вирусологии из Института Пастера во Франции. В октябре 1988 г. в журнале «Scientific American» (V. 259, № 4) появилась первая совместная статья этих авторов под названием «СПИД в 1988». По их общему признанию, идея того, что этиологическим инфекционным агентом СПИДа, вероятно, является ретровирус, принадлежит Р. Галло. Это предположение и подтвердилось. Первое экспериментальное наблюдение вируса при электронно-микроскопическом исследовании препаратов из лимфоузла больного было сделано в лаборатории Л. Монтанье. Р. Галло занимался ретровирусами с 1970 г. В результате продолжительных и трудоемких работ в 1980 г. Р. Галло выделил первый ретровирус человека. Его назвали HTLV (от Human T-Cell LeukemiaVirus). Вскоре он получил номер 1 HTLV-1. Этот ретровирус поражает Т-лимфоциты человека и вызывает их злокачественную трансформацию, приводящую к развитию агрессивного Т-клеточного лейкоза. В 1982 г. Р. Галло выделил второй ретровирус человека, названный HTLV-2. Этот ретровирус также поражает Т-лимфоциты и вызывает развитие хронического волосистоклеточного Т-лейкоза.

Поэтому после того, как стало известно, что у заболевших СПИДом резко истощается популяция Т-лимфоцитов и, кроме того, эпидемиологические параметры нового заболевания СПИД (заражение через кровь, половые контакты и трансплацентарно) таковы же, как у Т-лейкозов, вызываемых вирусами HTLV-1 и HTLV-2 в эндемичных районах, Р. Галло высказал вслух идею о том, что возбудителя СПИДа

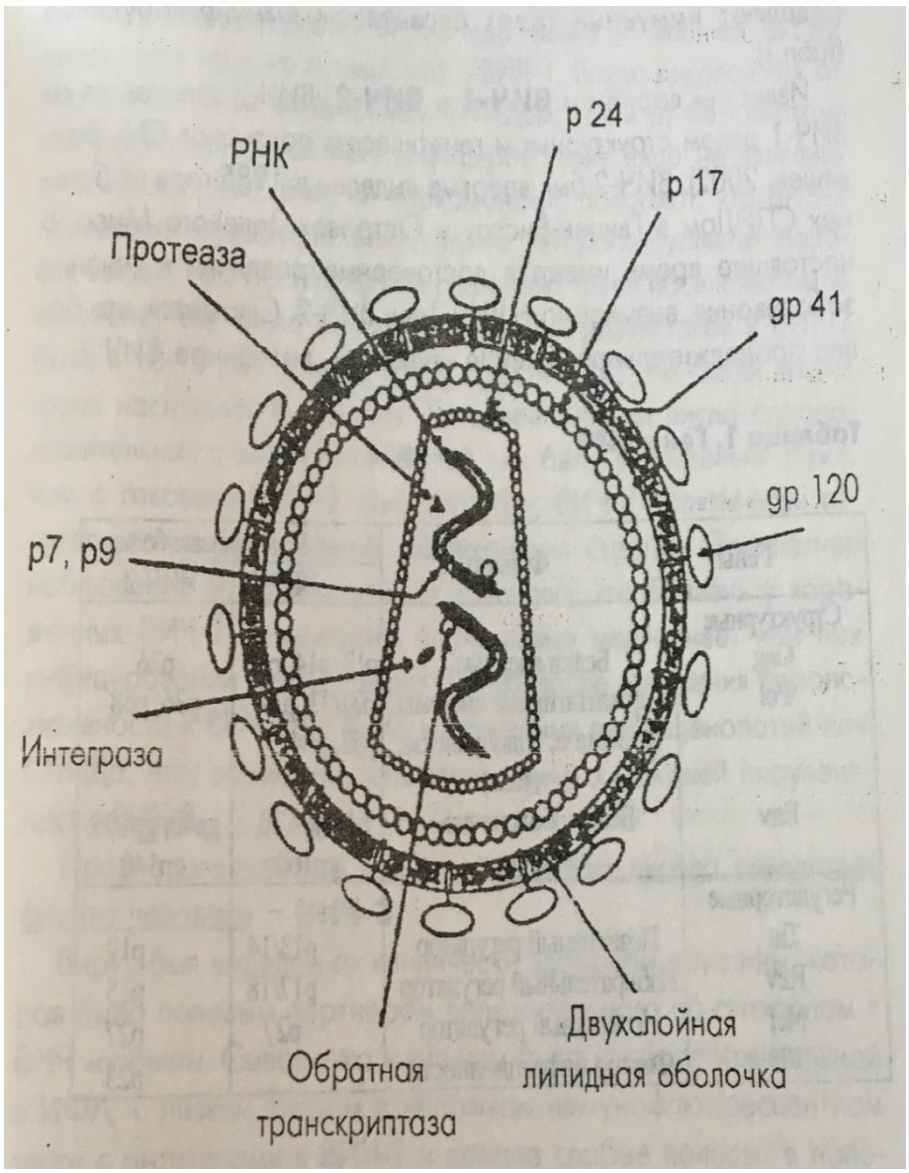
стоит искать среди ретровирусов. Его группа начала работы по выделению предполагаемого возбудителя СПИДа. Один из сотрудников Л. Монтанье И. Лебович, командированный в лабораторию Р. Галло, передал идею Р. Галло своим коллегам во Франции. К тому времени в Институте Пастера была создана специальная междисциплинарная группа по изучению СПИДа под руководством Л. Монтанье. Они решили проверить гипотезу Р. Галло. В январе 1983 г. в лаборатории Л. Монтанье был выделен ретровирус из клеток лимфатического узла гомосексуалиста с синдромом лимфаденопатии, который уже принято было считать характерным ранним проявлением СПИДа. Новый вирус назвали LAV (Lympfadenopathy – associated Virus).

К концу 1983 г. в лаборатории Р. Галло вывели несколько линий перевивных Т-клеток, способных поддерживать размножение ретровирусов в препаративных количествах. Сотрудники лаборатории выделили ретровирусы от 48 больных СПИДом, получили специфические антитела против одного из изолятов и с их помощью показали, что у всех этих больных выделяются иммунологически тождественные вирусы. Вирус назвали HTLV-3. Вскоре было показано, что HTLV-3 и LAV – это один и тот же вирус. Р. Галло и Л. Монтань – первооткрыватели вируса СПИДа – согласились с Международной комиссией при ICTV (International committee for taxonomy of viruses) в том, чтобы в дальнейшем называть новый вирус единым термином, HIV (human immune deficiency virus). На русском языке он звучит как ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

10.1.3 СТРУКТУРА ВИРИОНА ВИЧ

ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов (медленных вирусов, Dentitivirinae) семейства ретровирусов (Retroviridae). ВИЧ обладает лимфотропностью и цитопатическим действием.

При электронной микроскопии вирус обнаруживается в виде почкообразных частиц с серпообразным ядром, отделенным от клеточной поверхности пораженных лимфоцитов в виде незрелых свободных частиц с серпообразным ядром, а также от зрелых вирионов со сжатым, эксцентричным, очерченным ядром. Вирион ВИЧ имеет сферическую форму диаметром 100–140 нм (рисунок 33).



gp – гликопротеины; p – белки (протеины)
Рисунок 33 – Строение вириона ВИЧ

Наружная оболочка вируса, или «конверт», состоит из бимолекулярного липидного слоя, который имеет происхождение из клеточной мембраны клетки хозяина.

Наружная оболочка пронизана вирусными белками (оболочечными): трансмембранным (гликопротеин с молекулярной массой 41 тысяч дальтон – gp 41) и внешним (гликопротеин с молекулярной массой 120 тысяч дальтон – gp 120). Оба они участвуют в прикреплении к мембране клетки-хозяина. С внутренней стороны липидной оболочки расположен матриксный каркас, образованный белком-протеином с молекулярной массой 17 (p 17). Он окружает внутреннюю структуру вириона – нуклеотид или сердцевину (core – англ.), которая имеет форму усе-

ченного конуса. Собственная оболочка сердцевины образована «коровым» белком с молекулярной массой 24 – р 24. Внутри нуклеотида различают геном вируса, состоящий из двух цепочек РНК, окруженных низкомолекулярными белками р 7 и р 9.

Вблизи молекул РНК расположены различные ферменты (обратная транскриптаза или ревертаза, интеграза, РНКаза Н, протеаза) [27].

Обратная транскриптаза, состоящая из 2 субъединиц р 64/53, осуществляет синтез вирусной ДНК с молекулярной вирусной РНК. Эндонуклеаза (интеграза) состоит из субъединицы р 31, она производит встраивание вирусной ДНК в геном клетки хозяина, в результате чего образуется провирус. Протеаза состоит из субъединицы р 22 и участвует в «нарезании» предшественников вирусных белков при созревании новой вирусной частицы.

Каждая молекула РНК содержит 9 генов ВИЧ.

Геном ВИЧ состоит из 9 генов, которые представлены тремя структурными генами (gag – group-specific antigens, pol – polymerasae, env – envelope), характерными для всех ретровирусов, и шестью регуляторньми (tat – transactivator of transcription, rev – regulator of expression of virus proteins, vif – virion infectivity factor, nef – negative regulatory factor, а также дополнительными генами vpr, vpu для ВИЧ-1, vpx для ВИЧ-2 с малоизученной функцией) [22].

Ген tat – наиболее активный регулятор, обеспечивающий усиление в 1000 раз репликации вируса. Он также регулирует экспрессию клеточных генов. Ген rev избирательно активирует синтез структурных белков вируса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции ген rev замедляет синтез регуляторных белков.

Ген nef при взаимодействии с LTR замедляет транскрипцию вирусных геномов, обеспечивая равновесие между вирусом и организмом.

Синхронная функция tat и nef обусловливает взвешенную репликацию вируса, не приводящую к гибели инфицированной вирусом клетки.

Структурные гены gag, pol и env обеспечивают синтез белков вириона:

1) гены оболочки (enf) кодируют трансляцию белка-предшественника оболочки вируса gp 160, в дальнейшем расщепляющегося на gp 120 и gp 41;

2) группоспецифические гены (gag) кодируют трансляцию белка-предшественника внутренней части вируса (нуклеотида и матриксный)

с молекулярным весом 55 кD, расщепляющегося на р 24/25, р 7/9, р 13, р 15, р 17/18;

3) ген pol кодирует ферментные системы вируса, обратную транскриптазу (р 66/51), интеразу (р 31/33), рибонуклеазу Н (р 15).

Белки вириона в организме инфицированного человека определяют иммунный ответ с синтезом иммуноглобулинов (таблица 2).

Таблица 2 – Гены ВИЧ

Гены	Функция	Кодируемые белки	
		ВИЧ-1	ВИЧ-2
Структурные			
Gag	Белки ядерные	р 13, р 14, р 35	р 26
Pol	Ферментативные системы (ревертаза, эндонуклеаза, протеаза)	р 31/33, р 34, р 53, р 64	р 36, р 68
Env	Белки оболочечно-клеточные	р 41, gp 120, gp 160	gp 40, gp 105, gp 140
Регуляторные			
Tat	Позитивный регулятор	р 13/14	р 19
Rev	Избирательный регулятор	р 17/18	р 15
Nef	Негативный регулятор	р 27	р 27
Vif	Фактор инфекционности		р 23

Известны варианты ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ-2 отличается от ВИЧ-1 рядом структурных и генетических признаков [15]. ВИЧ-2 был впервые выделен в 1985 году от больных СПИДом в Гвинее-Биссау и Островах Зеленого Мыса. В настоящее время имеются достоверные различия в течении заболевания, вызываемого ВИЧ-1 или ВИЧ-2. Считается, что более продолжительное течение инфекции, вызванное ВИЧ-2.

Помимо структурных и регуляторных генов, в состав вириона ВИЧ-1 входят длинные концевые повторы (LTR), а в состав ВИЧ-2 - дополнительный ген X.

Тип ВИЧ-1, в зависимости от строения фрагментов гена env, имеет субтипы (клайды) A, B, C, D, E, F, G, H, J и др., а также O (от outlier – «в стороне»). Субтипы A–H составляют группу M (major), на сегодняшний день доминирующую на Земле, причем почти половину составляет субтип C.

С 1990 г. идет рост распространенности субтипа E.

Эпидемиология ВИЧ-2 изучена относительно мало. Полагают, что распространение ВИЧ-2 еще только начинается. ВИЧ-2 передается теми же путями, что и ВИЧ-1. Вирус выделен как от лиц с клинически выраженным СПИдом, так и от бессимптомных носителей. Поскольку инфицированные лица не являлись ни гомосексуалистами, ни наркоманами полагают, что ВИЧ-2 передается преимущественно путем гетеросексуальных половых связей. При обследовании различных групп населения было выявлено, что число сероположительных результатов к ВИЧ-2 было в 10–15 раз больше среди проституток, чем среди других групп населения. В странах Западной Африки число сероположительных с антигенами ВИЧ-1 лиц было значительно ниже, чем с таковыми ВИЧ-2. Вместе с тем, ВИЧ-2 практически отсутствовал в центральных африканских странах. Трехлетнее наблюдение за проститутками показало, что болезнь у зараженных ВИЧ-2 развивается значительно медленнее, чем при инфицировании ВИЧ-1. Через 3 года после выявления серопозитивности к ВИЧ-2 не было выраженных лимфаденопатий или СПИДа, что, возможно, свидетельствует о меньшей вирулентности ВИЧ-2.

Предполагается, что выделен новый тип вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-3. Вирус был выделен от клинически здоровой женщины, которая была половым партнером положительного по антителам к ВИЧ мужчины. Сыворотка женщины было слабоположительной в ИФА, с низким титром в непрямом иммунофлюоресцентном тесте с антителами к ВИЧ-1 и давала слабые полосы в положениях, характерных для белков p 24 и gp 41 в иммуноблоке. Анализ выделенного ретровируса с помощью модифицированного теста на связывание антигенов показал, что выделенный изолят не является ВИЧ-1. Сравнение белков выделенного изолята – ANT 70 – с белками ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показало, что их молекулярная масса отличается от соответствующих белков ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Сыворотки женщины, а потом и ее партнера, лучше реагировали с ANT 70, чем с ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Позже вирус ANT 70 был выделен и от полового партнера женщины.

Нуклеотидная последовательность генома выделенного вируса существенно отличается от последовательностей геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Последовательность длинного концевого повтора (LTR – long terminal repeatt) на третьем конце вирусного генома отличается примерно на 30 % от оснований LTR ВИЧ-1, и более чем на 50 % – от LTR ВИЧ-2. Если учесть, что у разных штаммов ВИЧ-1 ТК различаются примерно на 15 %, то обнаруженные у выделенного штамма отличия в

30 % и более дают основания полагать, что выделен новый, третий представитель семейства вирусов-возбудителей СПИД – ВИЧ-3.

10.1.4 УСЛОВИЯ СУЩЕСТВОВАНИЯ ВИЧ

ВИЧ нестоек во внешней среде, чувствителен к внешним воздействиям, практически полностью инактивируется при нагревании выше 56 °С в течение 30 минут, погибает при кипячении через 1–3 минуты.

ВИЧ быстро инактивируется (в среднем за 10 минут):

– этиловым спиртом (70 % раствор);

– эфиром;

– ацетоном;

– перекисью водорода (3 % раствор);

– лизолом (5 % раствор);

– гипохлоритом натрия (0,2 % раствор);

– гидрохлоридом натрия (40 ммоль/л);

– глютаральдегидом (1 % раствор).

M. A. Harbison, S. M. Hammer [73] показали, что хлоргексидин инактивирует ВИЧ только при концентрациях выше 0,2 %, а производные бетадина – при концентрациях больше 0,5 %.

Губительны для ВИЧ солнечное и искусственное ультрафиолетовое излучения, а также все виды ионизирующего излучения.

Ошибочно утверждение, что ВИЧ мгновенно разрушается вне организма человека. Этот вирус имеет белковую оболочку и в высохшей капле крови или слизи сохраняется в течение нескольких дней, а при благоприятных для него условиях – даже несколько недель [66].

У ВИЧ-инфицированных ВИЧ присутствует в лимфоцитах, в плазме крови, сперме, слюне, отделяемом влагалища женщин, в секрете шейки матки, слезной и спинномозговой жидкостях [19]. В некотором количестве ВИЧ был обнаружен в моче, поте, в грудном молоке [1]. Концентрация вируса в перечисленных биологических жидкостях существенно различна.

Возможно сохранение ВИЧ во внешней среде в жидкостях, содержащих вирус в высоких концентрациях, таких, как кровь и сперма. Появились данные о том, что ВИЧ, возможно, теряет активность под воздействием защитных ферментов, содержащихся в слюне и поте. В крови, предназначенной для переливания, ВИЧ живет годы, в замороженной сперме – несколько месяцев [12].

10.2 ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Пути передачи ВИЧ-инфекции представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Пути передачи ВИЧ-инфекции

Доказанные пути передачи	Нет документальных данных о возможности передачи
Половой путь: при сексуальном контакте с инфицированными или с лицами, больными СПИДом	При эпизодическом социальном общении, бытовых контактах
Парентеральный путь: а) через зараженную кровь и препараты, приготовленные из нее; б) через загрязненные шприцы и иглы (например, при введении наркотиков); в) при трансплантации (пересадке) от инфицированного лица органов и тканей	1 Воздушно-капельным (например, как грипп) или фекально-оральным путем (например, как гепатит) 2 Через пищевые продукты или воду 3 Через укусы кровососущих насекомых
Перинатальный (трансплацентарный), или вертикальный: от инфицированной матери ребенку до, во время или после родов	При контакте со слезой, потом

Первый путь передачи ВИЧ-инфекции – половой, реализуется при гетеросексуальных и гомосексуальных, мужских и женских половых контактах с больными СПИДом или ВИЧ-инфицированными. Заразиться можно при сексуальном контакте без презерватива, когда в организм попадает сперма; вагинальный секрет или кровь. Группу риска составляют лица, ведущие беспорядочную половую жизнь.

При гомосексуальных связях происходит заражение как пассивного, так и активного партнеров [29]. Риск ВИЧ-инфицирования особенно велик у пассивных гомосексуалистов, имеющих много половых партнеров.

В США и Европе около 70 % больных СПИДом составляют гомосексуалисты. В Юго-Восточной Азии и странах Центральной и Южной

Африки ВИЧ обычно передается при гетеросексуальных половых контактах.

Болезни, передающиеся половым путем, особенно сопровождающиеся нарушением целостности слизистой половых органов (гонорея, сифилис, вирусные заболевания половых органов), повышают риск инфицирования ВИЧ [67].

Вероятность гетеросексуальной передачи ВИЧ возрастает при заболеваниях гениталий, сопровождающихся изъязвлениями, при применении оральных контрацептивов и при наличии в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем (таких, как генитальный герпес, гонорея, хламидиоз) [69].

Передача вируса при половых контактах между женщинами считается маловероятной. Анализ литературы позволил обнаружить единственное сообщение о «возможной» передаче **ВИЧ** при половом контакте лесбиянок.

ВИЧ-инфицирование возможно при искусственном оплодотворении женщины спермой, взятой у ВИЧ-инфицированного донора.

Второй путь передачи ВИЧ-инфекции – парентеральный.

1 ВИЧ-инфекция передается **парентерально** при переливании инфицированной крови или препаратов крови.

Заражение СПИДом при переливании крови было впервые официально зарегистрировано в 1982 г. у 2-летнего ребенка, которому при рождении была перелита кровь, полученная, как потом установили, от инфицированного ВИЧ-донора [42].

До выяснения этиологии СПИДа заражение было возможно при переливании зараженной крови и ее препаратов, например, при введении факторов VIII и IX больным гемофилией. До введения в 1985 г. обязательной проверки донорской крови на антитела к ВИЧ только в США было заражено 80 % больных гемофилией [67].

2 ВИЧ-инфекция при введении передается **парентерально** при введении наркотика или любого лекарственного вещества шприцем, который загрязнен кровью ВИЧ-инфицированного.

3 ВИЧ-инфекция передается **парентерально** при использовании любых загрязненных инфицированной кровью предметов, применение которых связано с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек (инструменты в хирургических кабинетах, стоматологических кабинетах, парикмахерских, маникюрные принадлежности, иглы

для прокалывания ушей, иглы для акупунктуры, инструменты для татуировки) [38].

По данным А. И. Новикова и соавторов [29], известны случаи заражения ВИЧ-инфекцией при маникюре.

В литературе описаны ситуации заражения медицинского персонала ВИЧ-инфекцией.

В 1986 г. в США из 1200 обследованных зубных врачей выявлен один случай заражения врача, когда у него не было других факторов риска, кроме профессиональных контактов со своими пациентами [78].

В Атланте в 1987 году было зарегистрировано 3 случая заражения медицинских сестер в результате попадания брызг инфицированной крови пациентов на кожу и слизистые губ. Описаны редкие случаи домашнего заражения матерей, братьев, сиделок, ухаживающих за больными СПИДом родственниками и имеющих трещины или дерматит на коже рук [60].

Известны случаи заражения медицинских работников при случайных уколах инфицированными иглами, при длительном контакте с зараженной кровью больного, когда руки медицинского работника не были защищены перчатками [29].

4 ВИЧ-инфекция передается **парантерально** при использовании предметов личной гигиены загрязненных инфицированной кровью (зубные щётки, зубочистки, расчески, ножницы, опасные бритвы, лезвия, жесткие мочалки).

5 К **парантеральному** пути можно отнести передачу инфекции при ритуальных процедурах, связанных с кровью, и при манипуляциях знахарей. Описывают заражение европейца, совершившего обряд кровного братания с африканским другом, заключающийся в соприкосновении нанесенных ножом ран на предплечьях братающихся с целью смешения крови [38].

6 К **парентеральному** пути относят передачу ВИЧ при трансплантации (пересадке) органов и тканей, взятых у вирусоносителей и больных СПИДом. Так, при трансплантации ВИЧ-инфицированных органов (роговицы, сердца, печени, почек) риск заражения реципиента составляет почти 100 % [67].

Третий путь заражения ВИЧ-инфекцией – перинатальный (трансплацентарный) или вертикальный – от ВИЧ-инфицированной матери ребенку до, во время или после родов.

ВИЧ способен проникать через плацентарный барьер и инфицировать плод. Возможна передача ВИЧ-инфекции во время родов при прохождении плода через родовые пути. Возможно инфицирование грудного ребенка при вскармливании материнским молоком [16].

Если женщина заражена ВИЧ, то вероятность инфицирования плода составляет около 50 % [12]. При отсутствии профилактических мероприятий частота передачи ВИЧ-инфекции от инфицированной матери ребенку составляет до 50 %. По данным многочисленных исследований, во время беременности, особенно во второй половине, заражение ВИЧ-инфекцией плода происходит в 15–23 % случаев, во время родов в 63–70 % случаев, при грудном вскармливании – около 12 % в зависимости от продолжительности вскармливания грудью.

Трансмиссивный путь передачи ВИЧ-инфекции (через укусы кровососущих насекомых) не выявлен.

Л. Монтанье и Р. Галло считают, что передача ВИЧ от насекомых человеку маловероятна, поскольку вирус довольно быстро разрушается и не размножается в пищеварительном тракте насекомого. Теоретически можно допустить вероятность механической передачи вируса. Однако эпидемиологическая значимость такого пути практически равна нулю, поскольку подсчитано, что комар может передать от одного человека другому 0,0000000001 мл инфицированной крови, вероятность внесения в неё вируса равна 1 на 10 миллионов [42]. Неспособность комаров и других членистоногих передавать ВИЧ подтверждена обширными эпидемиологическими наблюдениями и окончательно доказана экспериментально [1; 66].

Возможна ли передача ВИЧ через слюну пот, слезы?

Одни исследователи считают, что концентрация ВИЧ в этих секретах незначительна и заражение вряд ли возможно. Другие полагают, что, несмотря на низкую концентрацию вируса, эти секреты могут быть причиной заражения, особенно, если они попадут на поврежденную кожу или слизистую оболочку [42].

Возможно заражение при поцелуе? Этот вопрос сложен и не имеет однозначного ответа.

Чтобы произошло заражение, вирус из слюны должен попасть в кровь.

В случае попадания инфицированной слюны при так называемом «сексуальном» («влажном») поцелуе на слизистую оболочку полости рта или губ, имеющую микротравмы, трещины, эрозии или язвочки, инфицирование, очевидно, возможно. При «сухих» поцелуях (товари-

щеских в щеку, джентльменских – в пальцы или кисть руки дамы, родительских и т. п.) передача ВИЧ практически исключается [66]. Некоторыми исследователями описаны случаи заражения при глубоком поцелуе, укусе [29]. Возможно, что при укусе ВИЧ из слюны попадает в кровь. Известен один случай, когда психически больной (на стадии СПИДа) искусал 30 медицинских работников, что не привело к заражению хотя бы одного из них [38].

Большинство ученых считает, что передача ВИЧ со слюной маловероятна, так как в слюне содержится незначительно количество вируса, и благодаря своей кислотности слюна оказывает *вирулицидное действие* на ВИЧ [42].

Американские ученые проводили эксперимент по введению крови больных СПИДом, а также чистой вирулентной культуры ВИЧ обезьянам. После многочисленных экспериментов у обезьян не удалось получить клиническую кортику СПИДа.

В опытах на крысах, мышах, павлинах и кошках ни разу не удалось получить заражения [19].

В таблице 3 представлены варианты передачи ВИЧ-инфекции, которые являются спорными или практически невозможными.

ВИЧ не передается:

– воздушно-капельным путем (при кашле, чихании, разговоре);

– фекально-оральным путем;

– при социальных контактах;

– во время бытовых контактов (при использовании общей ванной, туалетом, посудой, одеждой, общественным транспортом, в бассейнах, банях саунах, спортивных залах и т. д.);

– через укусы кровососущих насекомых;

– через пищевые продукты, воду.

10.3 ИСТОЧНИК ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Источником ВИЧ-инфекции является ВИЧ-инфицированный человек на всех стадиях заболевания, как в период бессимптомного вирусоносительства, так и во время развернутых клинических проявлений болезни. Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая. *Причиной невосприимчивости к заражению ВИЧ могут быть специфические иммуноглобулины класса А, обнаруживаемые на слизистых оболочках половых органов* [12].

10.4 ГРУППЫ РИСКА

К группам риска могут относиться:

l) мужчины – гомо, би- и гетеросексуалисты и женщины, ведущие беспорядочную половую жизнь (много половых партнеров, в том числе с половыми извращениями);

2) наркоманы, вводящие наркотики парентерально (внутривенно, подкожно);

3) реципиенты крови (лица, которым многократно переливалась кровь);

4) больные гемофилией;

5) дети, рожденные матерями, инфицированными ВИЧ или больными СПИДом;

6) неклассифицированные больные.

10.5 ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА. ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ (1996–2003)

В настоящее время ВИЧ-инфекция и СПИД зарегистрированы на всех континентах. После обнаружения болезни в США (в 1981 году) была выявлена высокая заболеваемость на Гаити и в Африке, а также присутствие ВИЧ-инфекции в Европе.

Установлено, что в Европу ВИЧ-инфекция проникла двумя путями: из Африки – с африканцами, приезжающими в Европу, или с европейцами, жившими в Африке. Из США в Европу ВИЧ-инфекцию, возможно, «завезли» гомосексуалисты.

Доказано, что наркоманы и гомосексуалисты завезли инфекцию в Австралию и ЮАР. В некоторые европейские страны ВИЧ попал с закупленной в США кровью и факторами свертывания крови.

В мае 1987 г. в США было зарегистрировано 35 000 больных, в ФРГ – 1025 человек, во Франции – 1400, Великобритании – 734, Бразилии – 1542, Канаде – 1000, Гаити – 810, Танзании – 1130, Уганде – 1138, Руанде – 705, Австралии – 442, Японии – 30 человек.

Всего о случаях СПИДа сообщили 106 стран, что, по мнению экспертов ВОЗ, является свидетельством начала пандемии [38].

В 1987 г. в СССР была выявлена цепочка из одного больного СПИДом, заразившегося в Африке, и четырнадцати носителей вируса,

источником заражения которых он явился. Кроме того, в СССР было выявлено более 30 зараженных вирусом иностранцев, из которых больных СПИДом было 3.

К середине 1987 г. число ВИЧ-инфицированных составляло около 60 тыс. человек, а больных СПИДом – 930 человек [1].

В течение первой декады пандемии распространение ВИЧ шло преимущественно среди групп риска (наркоманы, проститутки, гомосексуалисты, больные врожденной гемофилией). К концу первой декады пандемии в ВОЗ накопился материал, свидетельствующий о том, что ВИЧ вышел за пределы названных групп риска. Он вышел в основную популяцию населения.

В 1991 году (по данным ВОЗ) более 80 % новых случаев заражения во всем мире произошли в основной популяции населения детородного и работоспособного возраста.

Весьма новым заключением специалистов ВОЗ стало то, что главным путем распространения эпидемии стали ***гетеросексуальные связи*** [60].

С 1991 года началась вторая декада пандемии. СПИД к 1991 г. был зарегистрирован во всех странах мира, кроме Албании.

Всемирной организацией здравоохранения к началу 1992 г. было зарегистрировано: всего на планете – 12,9 млн ВИЧ-инфицированных, из них 4,7 млн женщин, 7,1 млн мужчин и 1,1 млн детей. Одна пятая часть этих инфицированных людей (2,6 млн человек) имели к началу 1992 года клинический СПИД. Новой особенностью пандемии явился тот факт, что скорость ее распространения среди женщин существенно стала превышать скорость инфицирования мужчин.

10.5.1 ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Статистические данные Курганского областного центра по профилактике СПИДа (1996–2003)

К 31 декабря 2000 г. по России выявлено более 120 тыс. ВИЧ-инфицированных (например, в Санкт-Петербурге – более 5 тыс. человек, в Екатеринбурге – более 9 тыс. человек, в Тюменской области – более 8 тыс. человек, в Челябинской – около 5 тыс. человек). По данным

[10], в 2000 г. в Самарской области было зарегистрировано 2349 ВИЧ-инфицированных.

Пораженность населения Российский Федерации ВИЧ-инфекцией достигла к концу 2000 г. 57,1 человек на 100000 населения, в то время как 1 января 1996 года этот показатель был равен лишь 0,6.

К 1 декабря 2001 года в мире было зарегистрировано **более 47 млн ВИЧ-инфицированных,** умерло 22 млн человек; умерло от СПИДа 2 тыс. человек. В Московской области – 15 тыс. ВИЧ-инфицированных, в Москве – 13 тыс. чел., в Иркутской и Самарской областях – более 10 тыс. человек. Глобальные данные по эпидемии ВИЧ-инфекции/ СПИДа в мире представлены в таблицах 4–10.

Таблица 4 – Глобальные данные по эпидемии ВИЧ/СПИДа в мире на конец 2001 г.

		Расчетное число, чел.
Число людей, живущих с ВИЧ/СПИДом	Всего: Взрослое население Женщины Дети до 15 лет	40 млн 37,2 млн 17,6 млн 2,7 млн
Люди, впервые инфицированные ВИЧ в 2001 г.	Всего: Взрослое население Женщины Дети до 15 лет	5 млн 4,3 млн 1,8 млн 800 тыс.
Числа случаев смерти от СПИДа в 2001 г.	Всего: Взрослое население Женщины Дети до 15 лет	3 млн 2,4 млн 1,1 млн 580 тыс.

Таблица 5 – Количество человек с ВИЧ/СПИДом в регионах мира по состоянию на конец 2001 г.

Регион мира	Расчетное число, чел.
Северная Америка	940 тыс.
Западная Европа	560 тыс.
Восточная Европа и Центральная Азия	1 млн
Карибский бассейн	420 тыс.
Северная Африка и Ближний Восток	440 тыс.
Южная и Юго-Восточная Азия	6,1 млн
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	1 млн
Латинская Америка	1,4 млн
Африка к югу от Сахары	28,1 млн
Австралия и Новая Зеландия	15 тыс.
Всего:	**40 млн**

Таблица 6 – Особенности эпидемий ВИЧ/СПИДа в регионах мира по состоянию на конец 2001 г.

Название региона мира	Начало эпидемии	Взрослые и дети с ВИЧ/ СПИДом	Число новых случаев ВИЧ среди взрослых и детей	Уровень распространенности среди взрослого населения	% ВИЧ-инфицированных женщин среди взрослых	Основные пути заражения среди взрослых, живущих с ВИЧ/СПИДом
Африка к югу от Сахары	Конец 70-х–начало 80-х	28,1 млн	3,4 млн	8,4 %	55 %	Гетеросексуальный
Северная Африка и Ближний Восток	Конец 80-х	440 тыс.	80 тыс.	0,2 %	40 %	Гетеросексуальный, ПИН
Южная и Юго-Восточная Азия	Конец 80-х	6,1 млн	800 тыс.	0,6 %	35 %	Гетеросексуальный, ПИН
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	Конец 80-х	1 млн	270 тыс.	0,1 %	20 %	ПИН, Гетеросексуальный, МСМ
Латинская Америка	Конец 70-х–начало 80-х	1,4 млн	130 тыс.	0,5 %	30 %	МСМ, ПИН, Гетеросексуальный

Продолжение таблицы 6

Карибский бассейн	Конец 70-х– начало 80-х	420 тыс.	60 тыс.	2,2 %	50 %	Гетеросексу-альный, МСМ
Восточная Европа и Центральная Азия	Начало 90-х	1 млн	250 тыс.	0,5 %	20 %	ПИН
Западная Европа	Конец 70-х– начало 80-х	560 тыс.	30 тыс.	0,3 %	25 %	МСМ, ПИН
Северная Америка	Конец 70-х– начало 80-х	940 тыс.	45 тыс.	0,6 %	20 %	МСМ, ПИН, гетеро-сексуальный,
Австралия и Новая Зеландия	Конец 70-х– начало 80-х	15 тыс.	500	0,1 %	10 %	МСМ
Всего:		40 млн	5 млн	1,2 %	48 %	

Таблица 7 – Расчетное число случаев смерти от СПИДа среди взрослых и детей в регионах мира в 2001 г.

Регион мира	Расчетное число, чел.
Северная Америка	20 тыс.
Западная Европа	6,8 тыс.
Восточная Европа и Центральная Азия	23 тыс.
Карибский бассейн	30 тыс.
Северная Африка и Ближний Восток	30 тыс.
Южная и Юго-Восточная Азия	400 тыс.
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	35 тыс.
Латинская Америка	80 тыс.
Африка к югу от Сахары	2,3 млн
Австралия и Новая Зеландия	120
Всего:	**3 млн**

Таблица 8 – Количество детей (до 15 лет) с ВИЧ/СПИДом в регионах мира по состоянию на конец 2001 г.

Регион мира	Расчетное число, чел.
Северная Америка	10 тыс.
Западная Европа	4 тыс.
Восточная Европа и Центральная Азия	15 тыс.
Карибский бассейн	20 тыс.
Северная Африка и Ближний Восток	20 тыс.
Южная и Юго-Восточная Азия	200 тыс.
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	7 тыс.
Латинская Америка	40 тыс.
Африка к югу от Сахары	2,4 млн
Австралия и Новая Зеландия	<200
Всего:	**2,7 млн**

Таблица 9 – Количество случаев смерти от ВИЧ/СПИДа среди детей (до 15 лет) в регионах мира в 2001 г.

Регион мира	Количество, чел.
Северная Америка	<100
Западная Европа	<100
Восточная Европа и Центральная Азия	<100
Карибский бассейн	5 тыс.
Северная Африка и Ближний Восток	6 тыс.
Южная и Юго-Восточная Азия	40 тыс.
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	1,5 тыс.
Латинская Америка	8 тыс.
Африка к югу от Сахары	500 тыс.
Австралия и Новая Зеландия	<100
Всего:	**580 тыс.**

Таблица 10 – Количество новых случаев обнаружения ВИЧ-инфекции среди детей (до 15 лет) в регионах мира в 2001 г.

Регион мира	Количество, чел.
Северная Америка	<500
Западная Европа	<500
Восточная Европа и Центральная Азия	1 тыс.
Карибский бассейн	6 тыс.
Северная Африка и Ближний Восток	12 тыс.
Южная и Юго-Восточная Азия	65 тыс.
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	3 тыс.
Латинская Америка	10 тыс.
Африка к югу от Сахары	700 тыс.
Австралия и Новая Зеландия	<100
Всего:	**800 тыс.**

Количество новых случаев ВИЧ-инфекции в мире (ежедневно в 2001 г.)

Более 14 000 новых случаев ВИЧ-инфекции возникало ежедневно в 2001 г.:

- более 95 % из них – в развивающихся странах;
- около 2 000 – среди детей в возрасте до 15 лет;
- около 12 000 – среди лиц в возрасте от 15 лет до 49 лет, из которых: – 50 % – женщины;
- – более 50 % – лица в возрасте 15–24 лет.

Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Курганской области с 1996 по 2003 гг. (январь)

С 1996 года по январь 2003 года (включительно) в Курганской области зарегистрировано **1413 ВИЧ-инфицированных**, из этого числа **369 человек – выявленные в СИЗО**.

Если за период 1996–1999 гг. было зарегистрировано 13 случаев ВИЧ-инфекции, в 2000 г. – 170, то за 2001 год – уже 862 случая. Таким образом, инфицированность ВИЧ в Курганской области **выросла в 5 раз** по сравнению с 2000 г. и в **66,3 раза** по сравнению с периодом 1996–1999 гг. (таблица 11).

Таблица 11 – Количество выявленных ВИЧ-инфицированных в Курганской области (с 1996 г. по 31 января 2003 года)

Наименование районов	1996 – 1999 гг.	2000 г.	2001 г.	2002 г.												Всего за 2002 г.	Январь 2003 г.	Итого с 1996 г. по январь 2003 г.
				январь	февраль	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь	ноябрь	декабрь			
Альменевский	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1/-
Белозерский	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	3	1	6/-
Варгашинский	-	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Далматовский	-		$\frac{11}{1}$	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	$\frac{17}{2}$
Зверинголовский	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1/-
Каргапольский	1	2	$\frac{11}{4}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	$\frac{15}{4}$
Катайский	1	1	$\frac{27}{2}$	4	2	1	1	1	-	-	1	1	-	1	1	13	-	$\frac{42}{2}$
Кетовский	-	2	$\frac{17}{2}$	-	-		1	1	-	2	-	-	1	-	-		1	$\frac{27}{3}$
Куртамышский	-	2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Лебяжьевский	-	-	$\frac{22}{2}$	-	1		1	-	-	-	-	-	-	-	-		-	$\frac{28}{3}$
Макушинский	-	1	4		-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-		1	
Мишкинский	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/-
Мокроусовский	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1/-
Петуховский	-		1	-	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	
Половинский	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-			-	

Продолжение таблицы 11

Прито-больный	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Сафаку-левский	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Целинный	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/-
Часто-озерский	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Шадринский	-	1	$\frac{15}{3}$	1	-	2		1		1		3	-	-	-	$\frac{12}{3}$	1	$\frac{29}{6}$
Шатровский	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1/-
Шуми-хинский	1	2	$\frac{43}{7}$		1	-	4	-	3	1	-	2	-	2	2	$\frac{20}{2}$	-	$\frac{66}{9}$
Щучанский	-			1	-	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1	5	-	$\frac{14}{4}$
Юрга-мышский	-	-		-	1		1	-	-	-	-	-	-	-	-		-	
г. Курган		$\frac{130}{22}$	$\frac{500}{129}$	$\frac{23}{9}$	$\frac{22}{8}$	$\frac{32}{19}$	$\frac{34}{6}$	$\frac{12}{4}$	$\frac{17}{13}$		$\frac{13}{2}$	$\frac{10}{1}$	$\frac{14}{7}$	6	$\frac{11}{1}$	$\frac{200}{73}$	7	$\frac{843}{225}$
г. Шадринск	-		$\frac{173}{60}$	$\frac{13}{4}$					-			5	1			$\frac{63}{22}$	3	$\frac{245}{84}$
Иностранцы	4	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6/-
Итого	$\frac{13}{1}$	$\frac{170}{35}$	$\frac{862}{221}$	$\frac{50}{16}$	$\frac{32}{10}$	$\frac{52}{29}$	$\frac{56}{10}$	$\frac{23}{7}$	$\frac{23}{14}$	$\frac{22}{6}$	$\frac{19}{4}$	$\frac{21}{1}$	$\frac{17}{7}$	$\frac{15}{2}$	$\frac{22}{5}$	$\frac{352}{111}$	$\frac{16}{1}$	$\frac{1413}{369}$

Примечание. Через дробь – в т. ч. ВИЧ-инфицированные, выявленные в СИЗО, на железной дороге.

Рост ВИЧ-инфекции в Курганской области начался с августа 2000 г. и до апреля 2001 г. вирус выявлялся в основном в городах Курган, Шадринск, Шумиха, в Кетовском районе, с мая 2001 г. – в Каргапольском, Шадринском районах, с октября – в Катайском и Далматовском.

К концу 2001 года ВИЧ-инфицированные зарегистрированы в 18 районах области из 24 (не зарегистрированы: в Альменьевском, Шатровском, Частоозерском, Звериноголовском, Мокроусовском, Сафакульевском районах), но это не означает, что их нет в шести районах; они просто еще не были выявлены, так как общение наркопотребителей очень широкое (так, в январе 2002 г. первый случай ВИЧ-инфицирования выявлен в Макушинском районе).

На 18.03.2002 г. в мире зарегистрировано более 60 млн ВИЧ-инфицированных; в России – 182 тыс. человек, в Курганской области – 1176 человек, из них 121 ВИЧ-инфицированный выявлен в 2002 году.

В таблице 12 представлены сведения о ВИЧ-инфицированных в Уральском федеральном округе на 1.07.2002 г.

Таблица 12 – Сведения о ВИЧ-инфицированных в Уральском федеральном округе на 1.07.2002 г.

Территория	Месяцы 2002 г.						Итог за 6 месяцев	Кумулятивное число	Население (чел.)	Показатель на 100 тыс. за весь период
	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь				
Свердловская область	647	433	418	375	341	340	2554/55,5	15848	4597300	344,7
Челябинская область	241	292	302	262	195	200	1492/44,6	10651	3342000	318,7
Курганская область	50	32	52	56	23	23	236/21,45	1281	1100000	116,45
Тюменская область	99	90	85	127	87	69	557/41,37	5396	1346400	400,7
Ханты-Мансийский автономный округ	146	110	142	142	126	86	752/53	5995	1417389	422,9
Ямало-Ненецкий автономный округ	21	16	21	12	16	18	104/20,5	740	506800	146,0
Итого по Уральскому федеральному округу	1204	973	1020	974	788	736	5695/46,2	39911	12309889	324,2

Примечание. Числитель – абсолютное число, знаменатель – показатель на 100 тыс. населения.

К концу 2002 г. в России зарегистрировано более 207 тысяч ВИЧ-инфицированных, а число умерших приблизилось к 2 тысячам.

В Свердловской области зарегистрировано 17 тысяч ВИЧ-инфицированных; в Московской области – 17 тысяч ВИЧ-инфицированных; в Челябинской области – более 10 тысяч.

В таблицах 13–17 представлены различные данные о ВИЧ-инфицированных в Курганской области.

Таблица 13 – Количество выявленных ВИЧ-инфицированных и показатели заболеваемости на 100 тыс. населения в Курганской области на 01.01.2002 г.

Место	Город, район	Коли-чество, человек	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения, человек
I место	г. Шадринск	205	179
II место	г. Курган	175,3	636
III место	Шумихинский р-н	125,7	46
IV место	Катайский р-н	93,2	29
V место	Лебяжьевский р-н	91,7	22
VI место	Далматовский р-н	40,2	15
VII место	Кетовский р-н	34,5	19

Таблица 14 – Пути передачи ВИЧ-инфекции в Курганской области в 2001 г.

Пути передачи ВИЧ-инфекции	%
Через наркотики	89,1 %
Половой путь	9,2 %
Не установленный	1,7 %

Таблица 15 – Распределение ВИЧ-инфицированных по возрастам (без учета больных в ведомственных учреждениях) за 2001 г.

Возраст	Количество, человек (%)
13	1 человек (0,2 %)
15–17	54 человека (8,4 %)
18–19	78 человек (11,2 %)
20–24	307 человек (47,9 %)
25–29	119 человек (18,5 %)
30–39	62 человека (9,7 %)
40–49	16 человек (2,5 %)
50 и более	4 человека (10,6 %)
Всего	641 человек (100 %)

Таблица 16 – Распределение ВИЧ-инфицированных по половому признаку в Курганской области в 2001 г.

Пол	Количество, %
Мужчины	82,3 %
Женщины	17,7 %

В 2001 г. в Курганской области зарегистрировано 153 ВИЧ-инфицированных женщин, из них 41 беременная. 14 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, сейчас состоят на учете, 2 ребенка умерло в возрасте до 1 месяца, 2 было мертворожденных, у 56 % детей отмечены нарушения нервной системы, у 3 – врожденные уродства.

В 2001 г. умерло всего 19 ВИЧ-инфицированных, из них 16 – от передозировки наркотиков.

В 2001 г. из общего числа ВИЧ-инфицированных находятся в местах лишения свободы 25,6 % (221 из 862), привлекались к судебной ответственности 59,5 %, болели заболеваниями, передающимися половым путем, – 19,7 %, гепатитами – 58 % (данные неполные, так как выявлены на основании опроса, а ведь многие не обследовались или скрыли заболевание).

Таблица 17 – Социальный состав ВИЧ-инфицированных в Курганской области 2001 г.

Социальный состав ВИЧ-инфицированных	**Количество, %**
Работают	17,4 %
Учатся	7,9 %
Не занимаются общественно-полезным трудом	74,7 %

Среди обследованных контактных по ВИЧ выявлено 26,2 % ВИЧ-инфицированных (в 2000 г. – 16,1 %). Это подтверждает, что ВИЧ-инфекция передается от ВИЧ-инфицированных наркопотребителей их родным и близким. Поэтому в ближайшее время будет увеличиваться % выявления ВИЧ-инфекции у родных и близких наркопотребителей.

Возрастает показатель полового пути заражения ВИЧ (в 2000 году – 8,2 %, а в 2001 г. – 9,2 %).

В области продолжают регистрироваться случаи ВИЧ-инфекции. В последнее время чаще стали заражаться половым путем при получении сексуальных услуг по вызову: в саунах, на дому, на трассах. Лица, занимающиеся коммерческим секс-бизнесом, не проходят должного медицинского обследования, в том числе на ВИЧ, и заражают половых партнеров.

10.5.2 ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МИРЕ, РОССИИ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2020 ГОДАХ

Глобальная эпидемия (пандемия) ВИЧ в мире развивается более 30 лет, оставаясь одной из самых актуальных проблем современности. Интенсивная международная миграция различных групп населения привела к заносу ВИЧ из зон первоначального распространения практически во все страны мира. Наиболее пораженными ВИЧ-регионами в мире являются *Африка* к югу от Сахары, в этом регионе более 4,8 % населения в возрасте 15–49 лет жили с ВИЧ/СПИД в конце 2011 г., *страны Карибского бассейна* – 1,0 % и регион *Восточной Европы* и *Центральной Азии* – 1,0 % [40].

Эпидемия ВИЧ по-прежнему является катастрофой, обрекающей страны, общества и семьи во всем мире на невыносимые страдания. В настоящее время пандемия ВИЧ-инфекции стала одной из самых острых проблем как экономически развитых, так и развивающихся стран. На встрече восьми ведущих экономически развитых стран в 2006 г. ее определили как «глобальную угрозу человечеству», в том же году на заседании Государственной Думы РФ – как «угрозу национальной безопасности России».

За годы, прошедшие со времени обнаружения первого случая ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации, эпидемиологическая ситуация постоянно ухудшалась. Начиная с 2003 г., в России зафиксированы самые высокие в мире темпы роста эпидемии ВИЧ-инфекции.

Значение этой патологии определяется, в первую очередь, ее широким и быстрым распространением среди преимущественно молодой части населения, возможностью передачи возбудителя от матери ребенку, неуклонным прогрессированием с разрушением иммунной системы, приводящим к смерти.

Долгие годы ВИЧ-инфекцию и ее заключительную стадию СПИД рассматривали как болезнь гомосексуалистов и наркоманов. Сегодня

ВИЧ-инфекция/СПИД – серьёзная медико-социальная проблема, так как число заболевших и инфицированных во всем мире продолжает неуклонно расти, охватывая людей, которые не входят в группы высокого риска инфицирования.

Современные особенности пандемии ВИЧ-инфекции характеризуются:

1) стабилизацией эпидемической ситуации в мире;

2) увеличением числа людей, живущих с ВИЧ, в результате лечения, продлевающего жизнь заболевшим;

3) высокими темпами распространения ВИЧ в ряде стран Восточной, Юго-Восточной и Центральной Азии, а также в Восточной Европе [71].

По оценкам ЮНЭЙДС (UNAIDS – Объединённая программа ООН по ВИЧ/СПИД), ВИЧ заразились 75,7 млн человек (оценочный диапазон – 55,9–100 млн), из которых к концу 2019 г. 32,7 млн (24,8–42,2 млн) человек умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ/СПИДом.

К концу 2019 г. в мире жили с ВИЧ 38,0 млн человек (31,6–44,5 млн):

– 36,2 (30,2–42,5) млн взрослых;

– 1,8 (1,3–2,2) млн детей (в возрасте 0–14 лет) [11].

В связи с вышеизложенными фактами изучение проблем ВИЧ-инфекции на современном этапе представляется актуальным.

Эпидемиологическая ситуация в мире

В развитых странах количество заболевших постепенно идет на спад. Особенно положительные тенденции наблюдаются в странах Скандинавии, в Северной Америке и Центральной Европе.

Однако в Африке, а также в восточной части Европы и Азии количество заболевших неуклонно растет.

Согласно докладу Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний и Европейского регионального бюро ВОЗ в феврале 2020 года, в этих регионах в 2019 году в среднем зарегистрирован 61 случай инфицирования ВИЧ на 100 000 человек. В Центральной Европе отмечается 6,5 новых случаев заболевания.

Наиболее низкие показатели заболеваемости наблюдаются в Словакии, Словении, Боснии и Герцеговине (до 2 случаев на 100 тыс. человек). Больше половины из всех случаев инфицирования в 2020 году, зафиксированных в Европе, приходится на Российскую Федерацию.

Если говорить о статистике по территории бывшего СНГ, то и здесь доля России самая высокая (97 %).

Частотность появления новых ВИЧ-положительных больных в нашей стране остается пугающе высокой. За РФ следует Украина и Беларусь (37 и 26, соответственно).

Согласно исследованию UNAIDS и официальной статистике в России ВИЧ занимает 3 место по уровню распространенности рассматриваемого заболевания. По количеству заболевших наша страна уступает лишь ЮАР и Нигерии [52].

В целом по данным UNAIDS, количество новых случаев ВИЧ-инфекции и смертей, связанных со СПИДом, в мире снижается (рисунок 34) [74].

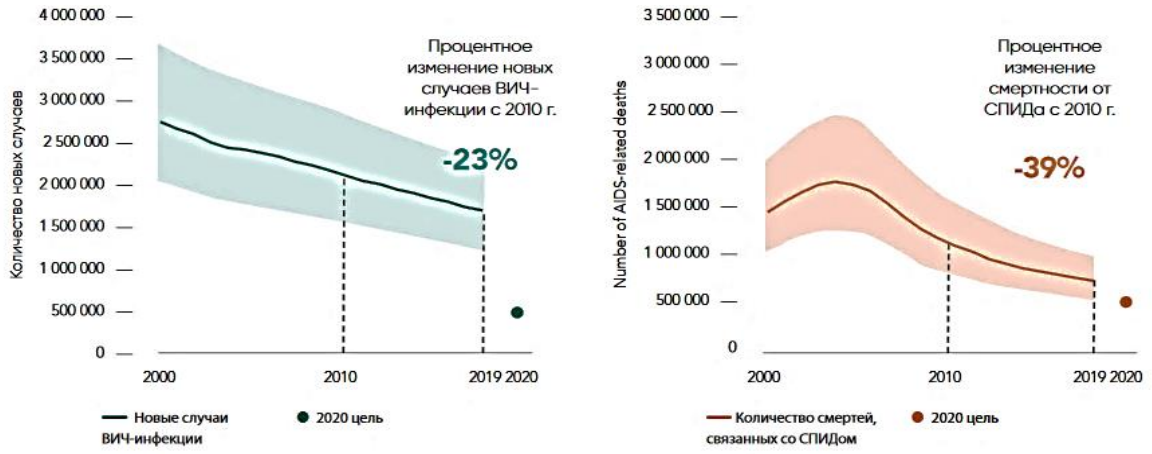


Рисунок 34 – Количество новых случаев ВИЧ-инфекции и смертей, связанных со СПИДом, по всему миру, 2000–2020 гг.

Важные цифры (данные на март 2020 г.)

– 74,9 *миллиона человек* в мире заразились ВИЧ с начала эпидемии в 1981 году;

– 32 *миллиона человек* в мире умерли вследствие СПИДа с начала эпидемии в 1981 году;

– 37,9 *миллиона человек* в мире живут с ВИЧ;

– более ⅔ *ВИЧ-положительных людей* живут в Африке;

– 24,5 *миллиона человек в мире* получают антиретровирусную терапию;

– 79 % *всех людей в мире*, живущих с ВИЧ, знают свой статус;

– 62 % *всех людей*, живущих с ВИЧ, имеют доступ к лечению;

– на 56 % *снизилась смертность* вследствие СПИДа во всем мире с пикового момента в 2004 году [36].

Для серьезных заболеваний, к которым относится ВИЧ, границ не существует. Стран, где отсутствует СПИД, уже нет. Однако в данном контексте можно упомянуть государства с передовой медициной, где даже в случае заражения ВИЧ в большинстве случаев болезни не дают перейти в стадию синдрома приобретенного иммунодефицита. К таким странам можно отнести Швецию, Данию, Норвегию, Израиль и Канаду [52].

Эпидемиологическая ситуация в России

По состоянию на 30 сентября 2020 г. (по предварительным данным) среди граждан Российской Федерации было зарегистрировано 1 476 023 человека с подтвержденным в иммунном блоте диагнозом «ВИЧ-инфекция», в том числе: 1 097 182 россиянина, живущих с диагнозом ВИЧ-инфекция, и 378 841 умерших.

За первые 9 месяцев 2020 г. в России было протестировано на ВИЧ 24 929 033 россиян и было сообщено о 55 048 новых случаях выявления ВИЧ-инфекции в иммунном блоте (без выявленных анонимно и иностранных граждан), что на 13,7 % меньше, чем за аналогичный период 2019 года (63 787 случаев). Снижение количества новых случаев ВИЧ-инфекции, вероятно, связано с сокращением объема обследований на ВИЧ и снижением обращаемости пациентов в Центры по профилактике и борьбе со СПИДом в период осуществления противоэпидемических мероприятий по коронавирусной инфекции COVID-19.

По предварительным данным за 9 месяцев 2020 года умерло 22 071 инфицированных ВИЧ, что на 4,3 % меньше, чем за тот же период 2019 года. Умирают инфицированные ВИЧ в молодом возрасте – в среднем в 39 лет. Ведущей причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ остается туберкулез.

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 9 месяцев 2020 г. составил в Российской Федерации **37,5** на 100 тыс. населения.

В этот период по показателю заболеваемости в стране лидировали 25 субъектов РФ (таблица 18). В перечисленных регионах было зарегистрировано 62,7 % всех новых случаев ВИЧ-инфекции за 9 месяцев 2020 г.

Таблица 18 – Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (данные на 30.09.2020 г.) [56]

№ п/п	Наименование субъекта РФ	Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс. населения)
	Российская Федерация	**37,5**
1	Кемеровская область	101,4
2	Свердловская область	73,5
3	Челябинская область	73,0
4	Пермский край	72,9
5	Томская область	72,7
6	Красноярский край	67,9
7	Оренбургская область	67,8
8	Новосибирская область	67,7
9	Ханты-Мансийский автономный округ	67,2
10	Иркутская область	66,8
11	Тюменская область	56,0
12	Алтайский край	55,1
13	**Курганская область**	**54,8**
14	Самарская область	51,6
15	Омская область	50,1
16	г. Севастополь	48,5
17	Республика Крым	48,1
18	Ульяновская область	46,2
19	Чукотский автономный округ	45,7
20	Тверская область	45,2
21	Удмуртская Республика	44,3
22	Ивановская область	43,4
23	г. Москва	40,8
24	Мурманская область	38,8
25	Республика Башкортостан	37,6

Среди больных ВИЧ-инфекцией в стране доминировали мужчины, они составляли 62,6 % среди всех зарегистрированных случаев заболевания и 60,1 % от впервые выявленных в 2020 году россиян.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в субъектах РФ, относящихся к Уральскому федеральному округу выше средних значений по России (рисунок 35).

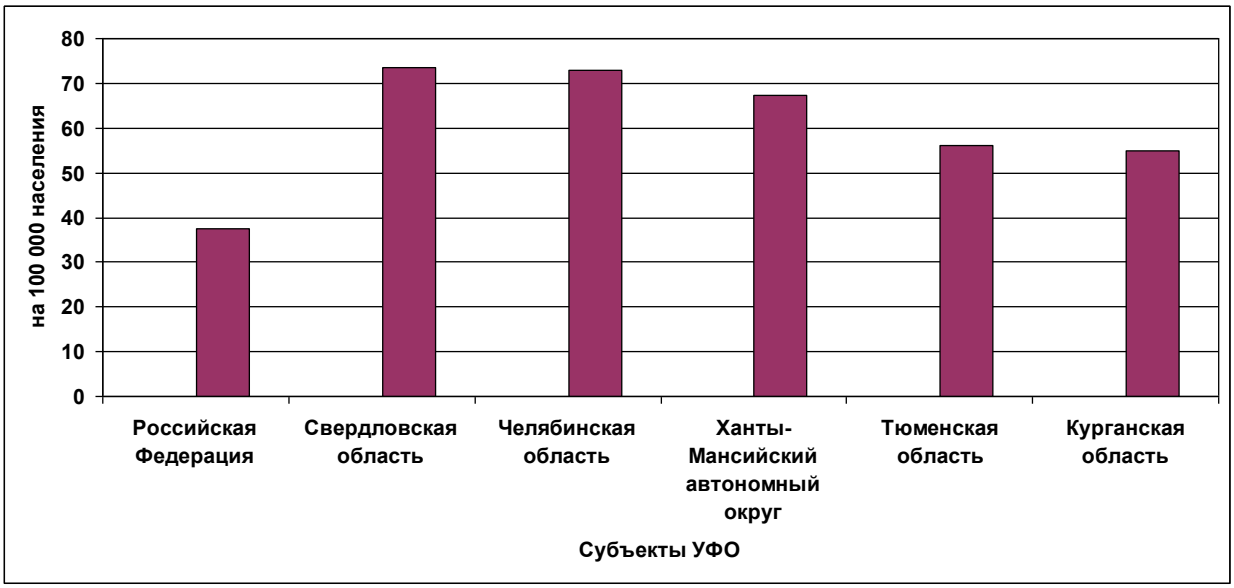


Рисунок 35 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в субъектах РФ, относящихся к УФО (по состоянию на 30.09.2020 г.)

Пораженность ВИЧ-инфекцией (*число живущих с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция*) за 9 месяцев 2020 г. составила 747,7 на 100 тыс. населения России.

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации.

Регистрируется постоянный рост числа регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (более 0,5 % от численности общей популяции): с 22 в 2014 г. до 38 в 2020 г. В этих неблагополучных регионах проживало более половины (62,3 %) всего населения страны и подавляющее большинство (83,6 %) всех инфицированных ВИЧ.

К наиболее пораженным ВИЧ-инфекцией относятся 24 субъекта Российской Федерации (таблица 19).

Таблица 19 – Поражённость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (данные на 30.09.2020 г.) [56]

№ п/п	Наименование субъекта РФ	Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс. населения)
	Российская Федерация	**747,7**
1	Кемеровская область	2000,4
2	Иркутская область	1951,5
3	Свердловская область	1854,9
4	Оренбургская область	1512,1
5	Самарская область	1494,3
6	Челябинская область	1357,6
7	Ханты-Мансийский автономный округ	1350,5
8	Новосибирская область	1315,4
9	Ленинградская область	1275,0
10	Тюменская область	1272,1
11	Пермский край	1230,8
12	Республика Крым	1179,6
13	Красноярский край	1129,6
14	Ульяновская область	1090,6
15	***Курганская область***	***1067,1***
16	Томская область	1066,3
17	Алтайский край	1054,5
18	г. Санкт-Петербург	968,3
19	Ивановская область	928,5
20	Омская область	928,4
21	Тверская область	898,67
22	Мурманская область	794,7
23	Московская область	718,4
24	Республика Бурятия	708,5

Поражённость ВИЧ-инфекцией в субъектах РФ, относящихся к Уральскому федеральному округу выше средних значений по России (рисунок 36).

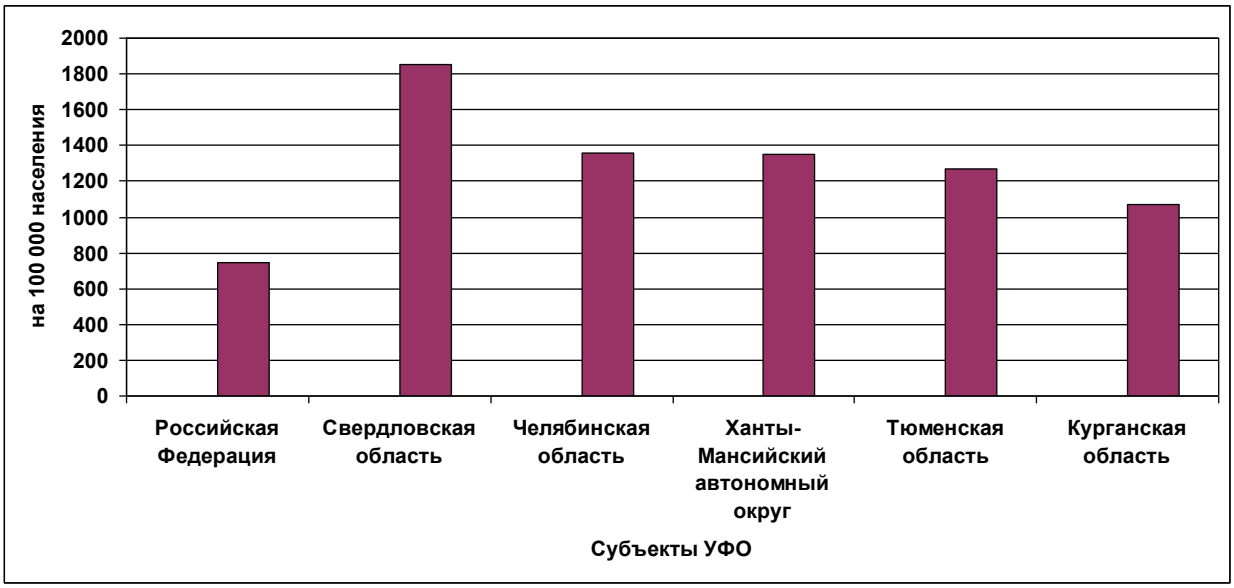


Рисунок 36 – Поражённость ВИЧ-инфекцией в субъектах РФ, относящихся к УФО (по состоянию на 30.09.2020 г.)

В последние годы в Российской Федерации ВИЧ-инфекция диагностируется в более старших возрастных группах.

В 2000 г. 86,7 % ВИЧ-инфицированных получали диагноз в возрасте 15–29 лет, к 2010 г. их доля снизилась до 44,3 %.

В 2020 г. 84,0 % были впервые выявлены в возрасте старше 30 лет.

Преимущественно в 2020 г. ВИЧ-инфекция диагностировалась у россиян в возрасте 30–49 лет (70,9 % новых случаев).

Доля подростков и молодежи снизилась в 2020 г. до 0,9 %; в 2000 г. на их долю приходилось 24,7 % новых случаев ВИЧ-инфекции, а в 2010 г. – 2,2 %.

Наиболее высокий уровень пораженности ВИЧ-инфекцией среди населения наблюдается в возрастной группе 30–44 года. Среди мужчин в возрасте 40–44 года 3,4 % жили с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в 2019 г. Среди населения в возрасте 15–49 лет 1,4 % были инфицированы ВИЧ.

ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. Большинство больных, впервые выявленных в 2020 году, заразились при гетеросексуальных контактах (65,0 %), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 31,5 %. 2,5 % больных инфицировались при гомосексуальных контактах.

Количество зараженных при половых контактах ежегодно увеличивается. В 2020 зарегистрирован 1 случай ВИЧ-инфекции, связанный с

переливанием компонентов крови, 2 случая подозрения на инфицирование в медицинской организации, связанных с оказанием медицинской помощи и 1 случай инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи за пределами Российской Федерации [56].

Важные цифры (данные на март 2020 г.)

– 0,71 % *всех россиян* ВИЧ-положительны;

– 1-е *место* по темпам распространения ВИЧ в Европе принадлежит России;

– 2,5 % *случаев ВИЧ*, выявленных в 2019 году в России, связаны с гомосексуальными контактами;

– 33,6 % *случаев ВИЧ*, выявленных в 2019 году в России, связаны с употреблением наркотиков;

– 62,7 % *случаев передачи ВИЧ*, выявленных в 2019 году в России, связаны с гетеросексуальными контактами;

– 94 668 *новых случаев* ВИЧ-инфекции в России зарегистрировали в 2019 году;

– 3,3 % *российских мужчин* в возрасте от 35 до 39 лет живут с ВИЧ (группа населения, в которой наиболее часто встречаются ВИЧ-положительные люди);

– 13 *российских регионов* имеют более 1 % ВИЧ-положительного населения;

– 1,8 % *жителей Иркутской области* ВИЧ-положительны (самый большой показатель в России);

– 70,5 % *ВИЧ-положительных россиян* состоят на диспансерном учете;

– 48,5 % *ВИЧ-положительных россиян* получают антиретровирусную терапию, 76,3 % *из них* продемонстрировали снижение вирусной нагрузки;

– 60,7 % *россиян*, которые имеют сопутствующие ВИЧ-заболевания, живут с туберкулезом легких;

– 38 *лет* – средний возраст смерти от сопутствующих ВИЧ-заболеваний в России;

– 205 675 *живых детей* родилось у ВИЧ-положительных матерей в России (за весь период наблюдения до 2019 года), 11 322 *из них* оказались ВИЧ-положительными [8].

Эпидемиологическая ситуация в Курганской области

По данным ГБУ «Курганский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Курганской области с начала эпидемии по 2020 годы изменялась волнообразно (рисунок 37).

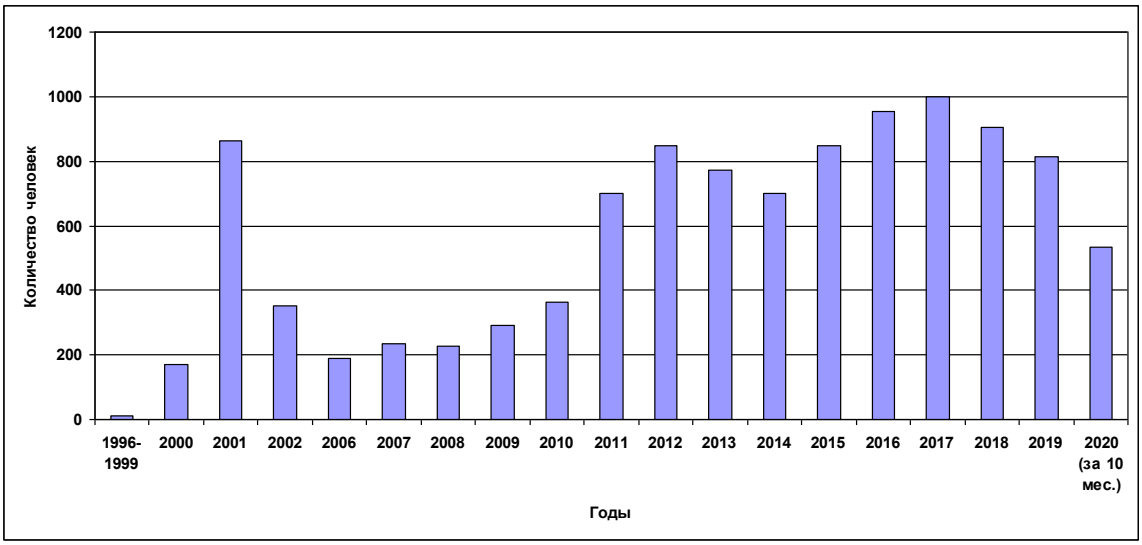


Рисунок 37 – Количество выявленных ВИЧ-инфицированных в Курганской области с 1996 по 2020 годы

За 10 месяцев 2020 года выявлено 532 новых случая ВИЧ-инфекции, что на 29 % меньше, чем за тот же период 2019 года.

Распределение ВИЧ-инфицированных по полу представлено на рисунке 38. Во все периоды наблюдения количество ВИЧ-инфицированных мужчин преобладает над количеством ВИЧ-инфицированных женщин.

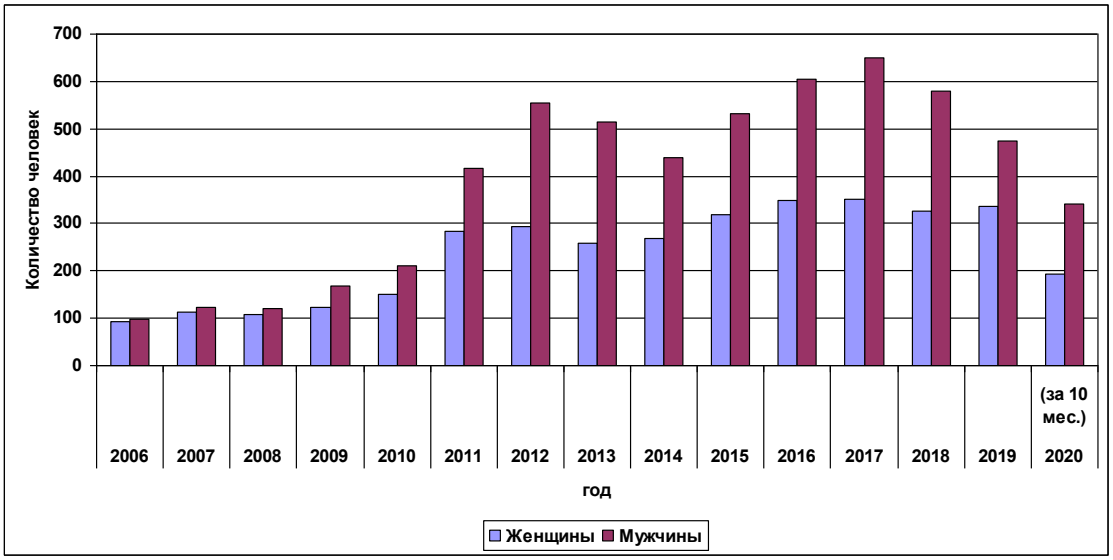


Рисунок 38 – Распределение ВИЧ-инфицированных в Курганской области по полу с 2006 по 2020 годы

В таблице 20 представлены данные по распределению ВИЧ-инфицированных по возрасту и полу с 2006 по 2020 гг.

Таблица 20 – Распределение ВИЧ-инфицированных в Курганской области по возрасту и полу (2006–2020 гг.) [51]

Возрастные группы (лет) / год	Пол	0-14	15-17	18-19	20-29	30-39	40-49	50 и старше	Всего	Итого
2006	Ж	2	3	7	53	16	5	5	**91**	**191**
	М	–	1	1	45	39	12	2	**100**	
2007	Ж	4	3	6	69	21	4	6	**113**	**236**
	М	1	2	4	60	39	6	1	**123**	
2008	Ж	2	2	13	54	32	3	2	**108**	**228**
	М	–	1	2	51	46	16	4	**120**	
2009	Ж	3	4	7	65	36	5	3	**123**	**291**
	М	–	1	5	77	64	14	8	**168**	
2010	Ж	–	3	4	88	38	12	5	**150**	**362**
	М	–	1	4	87	90	23	7	**212**	
2011	Ж	2	5	8	154	89	18	7	**283**	**700**
	М	1	–	5	161	202	42	6	**417**	
2012	Ж	–	2	3	132	121	29	7	**294**	**849**
	М	3	–	4	195	289	50	14	**555**	
2013	Ж	5	2	12	100	105	24	10	**258**	**772**
	М	4	2	3	155	280	57	13	**514**	
2014	Ж	5	3	6	112	101	27	15	**269**	**708**
	М	2	2	1	147	211	60	16	**439**	
2015	Ж	5	6	3	94	142	50	18	**318**	**849**
	М	4	–	3	127	272	104	21	**531**	
2016	Ж	4	2	12	93	135	69	35	**350**	**954**
	М	4	2	4	123	297	142	32	**604**	
2017	Ж	1	2	10	87	152	68	31	**351**	**1001**
	М	3	1	4	143	320	141	38	**650**	
2018	Ж	2	5	4	67	131	68	50	**327**	**906**
	М	2	–	3	107	178	142	47	**579**	
2019	Ж	2	2	3	47	150	92	41	**337**	**812**
	М	4	1	3	62	219	138	48	**475**	
2020 (за 10 мес.)	Ж								**192**	**532**
	М								**340**	

Начиная с 2012 года, наибольшая заболеваемость регистрируется в возрастной группе 30–39 лет, в последние годы высокая выявляемость ВИЧ-инфекции отмечается в возрастной группе 40–49 лет.

С 2014 года увеличивается доля ВИЧ-инфицированных старше 50 лет.

В настоящее время больные ВИЧ-инфекцией составляют 0,9 % населения области, что выше, чем в среднем по Российской Федерации (0,74 % населения).

Данные о распределении ВИЧ-инфицированных по путям заражения представлены в таблице 21. Во все годы наблюдения, за исключением 2011 и 2012 г. (учитывая данные с 2006 года), преобладал половой путь заражения. До 2004 года преобладающим способом заражения являлся парентеральный (наркотический).

Таблица 21 – Распределение ВИЧ-инфицированных по путям заражения (2006–2020 гг.) [51]

Путь заражения / год	**Пол**	**Половой**	**Парентеральный**	**Вертикальный**	**Не установлен**	**Итого**
2006	Ж	123	71	2	1	**191**
	М					
2007	Ж	143	85	5	3	**236**
	М					
2008	Ж	89	15	2	2	**108**
	М	66	51	–	3	**120**
2009	Ж	110	9	2	2	**123**
	М	96	63	–	9	**168**
2010	Ж	123	27	–	–	**150**
	М	99	100	–	13	**212**
2011	Ж	163	99	2	19	**283**
	М	116	261	1	39	**417**
2012	Ж	177	101	–	16	**294**
	М	137	342	2	74	**555**
2013	Ж	182	46	4	26	**258**
	М	187	247	4	76	**514**
2014	Ж	192	43	5	29	**269**
	М	178	211	2	48	**439**

Продолжение таблицы 21

2015	Ж	235	74	5	4	**318**
	М	211	302	4	14	**531**
2016	Ж	245	82	4	19	**350**
	М	250	330	4	20	**604**
2017	Ж	255	64	1	31	**351**
	М	308	275	2	65	**650**
2018	Ж	217	82	2	26	**327**
	М	345	176	1	57	**579**
2019	Ж	230	76	2	29	**337**
	М	250	181	2	42	**475**
2020 (за 10 мес.)	Ж	297	181			**192**
	М					**340**

Социально-профессиональный состав ВИЧ-инфицированных представлен в таблице 22. С 2006 по 2018 годы в структуре ВИЧ-инфицированных преобладали неработающие граждане, в то время как в 2019 году и за 10 месяцев 2020 года преобладали работающие.

С 2012 года по настоящее время фиксировались случаи заражения ВИЧ-инфекцией у пенсионеров, причем до 2017 года динамика была положительной.

С 2006 по 2013 годы наблюдалась положительная динамика в выявлении ВИЧ-инфицированных в системе исполнения наказания (УИН). Наибольшее количество больных было выявлено в 2016 и 2017 годах.

С 2012 по 2016 годы случаи заражения были зарегистрированы среди медицинских работников.

За весь период наблюдения в Курганской области от разных причин умерло 2936 ВИЧ-инфицированных. В стадии СПИДа умерло 872 человека, в том числе в 2020 году – 96 [51].

Таблица 22 – Социально-профессиональный состав ВИЧ-инфицированных в Курганской области (2006–2020 гг.) [51]

Контингент	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020 (10 мес.)**
Дети дошк. организ.	–	1	–	–	–	–	1	1	–	–	–	–	–	–	
Дети дошк. неорганиз.	2	4	2	2	–	3	2	7	7	9	8	3	4	5	
Школьники	–	2	4	4	2	1	2	1	–	2	2	4	1	2	
Подростки до 18 лет, не раб., не учащиеся	2	–	–	–	–	3	–	1	2	4	1	–	1	2	
Уч-ся сред. учеб. завед.	5	5	3	5	4	3	4	5	1	5	7	1	3	2	
Студенты вузов	2	1	3	–	1	6	2	–	–	3	2	–	–	–	
Работающие	49	77	70	66	110	165	200	97	111	177	202	220	214	274	218
Мед. работники					–	–	5	6	6	5	4	–	–	–	
Не работающие	115	97	102	169	190	382	493	507	554	560	252	239	236	197	160
Пенсионеры					-	-	5	5	9	13	27	29	24	20	
УИН	14	49	44	45	52	134	133	142	18	69	146	154	106	95	69
Ведомства	2	–	–	–	3	3	2	–	–	2	1	2	1	–	
Инвалиды											18	7	7	13	
Нет данных											284	342	309	202	
Итого	191	236	228	291	362	700	849	772	708	849	954	1001	906	812	532

10.6 ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА

10.6.1 ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ

ВИЧ поражает преимущественно СД 4 Т-клетки (Т-лимфоциты-хелперы).

Вирус может инфицировать дендритные клетки лимфоузлов, макрофаги, моноциты, сегменто-ядерные нейтрофилы, реже В-лимфоциты и клетки центральной нервной системы [67]. Показано, что ВИЧ может непосредственно поражать гепатоциты (клетки печени), кардиоциты (клетки сердца), другие органы и даже костную ткань [66]. Клетки нейроглии очень чувствительны к ВИЧ. Чувствительность к ВИЧ астроцитов и олигодендроцитов, а также вероятно, нейронов, фибробластоподобных клеток мозга и клеток эндотелия сосудов мозга свидетельствует о наличии у этого вируса не только лимфотропности, но также нейротропности [27].

Прикрепление ВИЧ к клеткам организма человека обусловлено наличием у этих клеток особых белковых структур-рецепторов.

Установлено, что многие клетки организма человека (в частности Т-лимфоциты-хелперы, макрофаги, клетки нейроглии, эпидермальные клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки лимфоузлов и некоторые другие) имеют **особый оболочечный белок** (с молекулярной массой 55.000) – **СД 4-рецептор**, который легко взаимодействует с одним из *антигенов оболочки ВИЧ – гликопротеином 120 (gp, 120)*. Вирусный гликопротеин 120 «подходит» к клеточному белку СД 4, как ключ к замку. Взаимодействие gp 120 и СД 4 приводит прочному прикреплению ВИЧ к клетке и последующему проникновению вируса в нее. Одного контакта между gp 120 и СД 4 недостаточно для проникновения вириона в клетку, и другим вспомогательным контактом служит слияние gp 41 вируса с F-пептидом (fusion peptid) – неспецифическим поверхностным пептидом в мембране клетки хозяина. Наличием этого второго механизма взаимодействия вириона с мембраной клеткой хозяина объясняются те редкие случаи, когда ВИЧ проникает в клетки, лишенные СД 4 на своей поверхности. Так, чувствительность к ВИЧ проявляют некоторые типы клеток, не обладающие СД 4 рецепторами (клетки головного мозга плода, глиальные клетки, клетки эпителия прямой кишки).

Предполагается, что их инфицирование происходит каким-то другим механизмом, включая слияние gp 41 с F-пептидом [27].

Помимо основного рецептора для ВИЧ – СД 4, имеется еще ряд корецепторов, в частности, хемокиновые рецепторы, необходимые для проникновения ВИЧ в клетку [22].

Хемокины – это полепептиды, вызывающие движение клеток в определенной направленности. У человека выделено около 40 отдельных подобных белков, их подразделили на б- и в-хемокины.

В лаборатории Р. Галло в 1995 г. был выделен хемокин из СД 8-лимфоцитов и два белка из макрофагов. Эти три хемокина блокируют инфицирование $СД^{+}$-мононуклеаров макрофаготропными вариантами ВИЧ-1.

В 1996 г. Бергер открыл корецептор для ВИЧ, сегодня получивший название CXCR4. Этот рецептор вместе с CD 4 опосредует инфицирование вариантами ВИЧ-1, адаптированными к росту в Т-хелперах, но не в макрофагах. В 1996 г. открыт еще один корецептор для ВИЧ-1 – CCR5.

Таким образом, выделены белки-хемокины, блокирующие проникновение ВИЧ в макрофаги с антигеном CD 4 и белки-корецепторы, способствующие инфицированию. При этом **корецепторы** – это рецепторы для хемокинов, но их использует ВИЧ в качестве рецептора, с помощью которого проникает внутрь клетки. Некоторые хемокиновые рецепторы необходимы для проникновения ВИЧ в клетку.

Было установлено, что лица, длительно контактирующие с ВИЧ-инфицированными и при этом не заражающиеся, имеют мутации в рецепторе CCR 5, поэтому мононуклеары у них высокорезистентны к ВИЧ.

Жизненный цикл ВИЧ после проникновения в организм (рисунок 39)

1 Связывание вириона ВИЧ с мембраной клетки (например, Т-лимфоцита). Рецепция возможна только при взаимодействии вирусного белка gp 120 со специфическим CD 4-рецептором, расположенным на мембране клетки-хозяина и вирусного белка – gp 41 с неспецифическим поверхностным «связующим пептидом» (fusion peptid, F). Наличием этого второго механизма взаимодействия вириона с мембраной клетки хозяина объясняются те редкие случаи, когда ВИЧ проникает в клетки, лишенные СД 4 рецептора на своей поверхности.

2 В результате такого взаимодействия оболочка вируса сливается с клеточной поверхностью. Вследствие точечного протеолиза освобождается вирусная РНК («раздевание» вириона), которая проникает внутрь клетки.

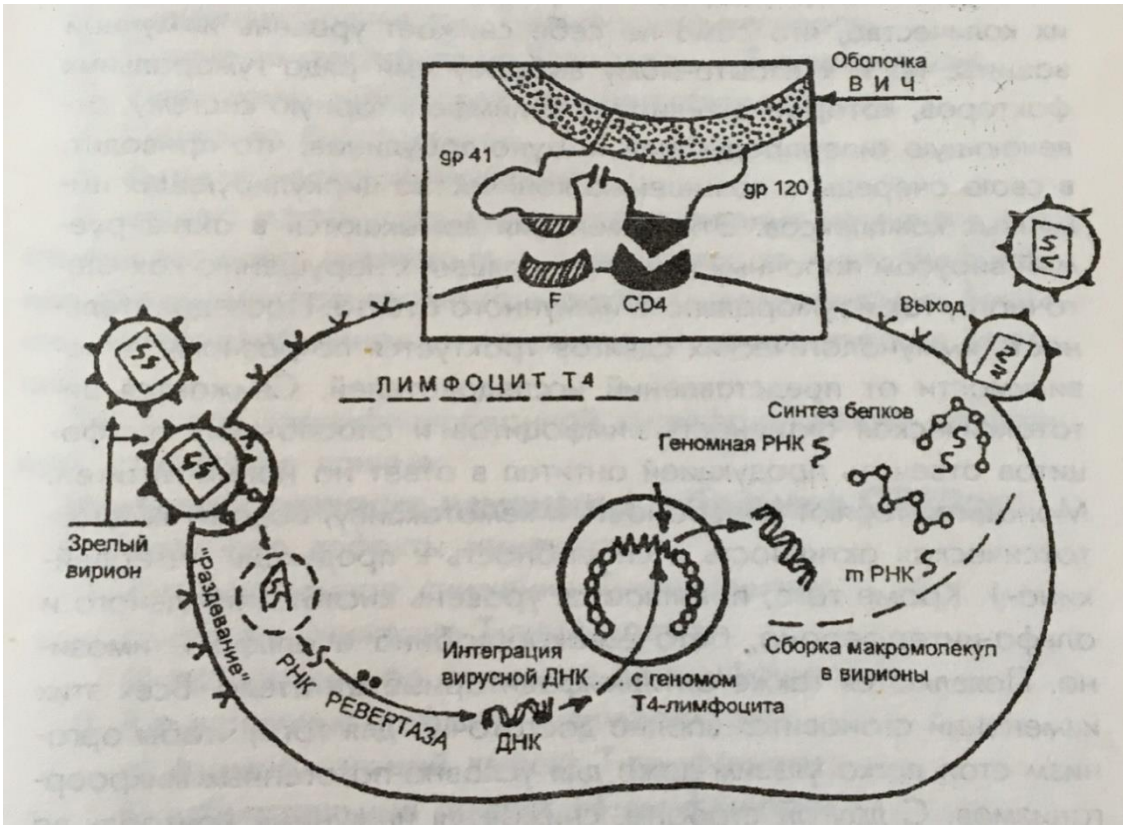


Рисунок 39 – Схема жизненного цикла ВИЧ. На врезке в увеличенном виде – механизм рецепции: gp 120 ВИЧ соединяется с CD 4 Т 4-лимфоцитом (специфический рецептор для ВИЧ), gp 41 – с неспецифическим рецептором F

На матрице вирусной РНК с помощью фермента – обратной транскриптазы – разрушаются нити РНК и синтезируется **ДНК-копия (процесс обратной транскрипции),** которая затем достраивается в 2-цепочечную ДНК-копию.

Обратная транскриптаза – фермент, который на основе РНК-вируса создает ДНК. Для чего ВИЧ надо создавать новую ДНК? В человеческих клетках содержится ДНК и, чтобы вирус мог заставить CD 4-лимфоцит «работать на себя», ему тоже необходимо создать ДНК. Из чего создаётся эта ДНК? Из нуклеотидов самой клетки – это такие кусочки будущей цепи ДНК. Сначала строится одна цепь, затем – вторая [53].

3 ДНК-копия перемещается в ядро клетки. Там она образует кольцевую структуру и встраивается в ДНК клетки-хозяина, т. е. интегрируется в геном клетки.

Интегрированная ДНК от вирусной матрицы называется ПРОВИРУСОМ.

4 ДНК-копия может сохраняться в клетке в течение нескольких лет. Ее присутствие обнаруживается в крови по специфическим антителам.

5 Вторичная инфекция организма стимулирует **транскрипцию ДНК-копии – синтез вирусной матричной РНК (мРНК).**

6 На вирусной мРНК клеточные рибосомы осуществляют **трансляцию –** синтез вирусных белков, включая gp 160, расщепляющийся на gp 120 и gp 41.

7 Из вновь синтезированных вирусных белков и вирусной РНК происходит **сборка новых вирусных частиц**. Выход зрелых вирионов из клетки заканчивается гибелью клетки-хозяина.

8 Новые вирусные частицы покидают клетку хозяина с тем, чтобы инфицировать новые CD 4 Т-клетки.

Репликация вируса с образованием множества вирионов происходит только тогда, когда инфицированная клетка хозяина находится в активированном состоянии. В неактивированной клетке **ВИЧ** может находится в латентном состоянии (**в стадии провируса**) неопределенно долго. Такова его **кардинальная особенность как медленного вируса.**

10.6.2 ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СПИДОМ

Развитие ВИЧ-инфекции начинается сразу после проникновения вируса в организм человека. Патогенез заболевания рассматривается как цепочка нарушений иммунной системы, вызванная поражением CD 4 Т-клеток (Т-лимфоцитов-хелперов), хотя ВИЧ поражает моноциты, сегментоядерные нейтрофилы и т. д.

Возникновение и развитие болезни

Поражение Т 4-лимфоцитов приводит не только к падению их количества, что само по себе снижает уровень иммунной защиты, но и к избыточному выбросу ими ряда гуморальных факторов, которые активируют В-лимфоцитарную систему, отвечающую гиперпродукцией им-

муноглобулинов, что приводит, в свою очередь, к повышению количества циркулирующих иммунных комплексов. Эти изменения замыкаются в активируемый вирусом порочный круг, приводящий к нарушению как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Последовательность иммунологических сдвигом трактуется по-разному, в зависимости от представлений исследователей. Снижается ци-тотоксическая активность лимфоцитов и способность лимфоцитов отвечать продукцией антител в ответ на новый антиген. Моноциты теряют способность к хемотаксису, падает их цитотоксическая активность и способность к продукции интерлейкина-1. Кроме того, повышается уровень кислотолабильного и альфа-интерферона, бета-2-макроглобина и альфа-1-тимозина. Появляются также антилимфоцитарные антитела. Всех этих изменений становится вполне достаточно для того, чтобы организм стал легко уязвим даже для условно-патогенных микроорганизмов. С другой стороны, снижается иммунный контроль за образованием атипичных клеток, что приводит к повышенной заболеваемости опухолевыми процессами пораженных вирусом лиц. Нельзя исключить и прямое онкогенное действие вируса на определенные ткани.

Дальнейший патогенетический процесс определяется характером осложнений. Однако следует отметить, что на фоне измененного иммунитета все осложнения прогрессируют с необычной быстротой.

Вирус поражает лимфоциты-помощники, т. к. он может паразитировать именно в этих клетках. Снижается число лимфоцитов-помощников. Без этих клеток организм не может противостоять некоторым микробам и опухолеродным агентам, и у больных СПИДом развиваются именно те болезни, за предупреждение которых ответственны лимфоциты-помощники (но это не значит, что больной СПИДом может умереть от простуды).

Основные изменения иммунного статуса при СПИДе

1 Снижение количества Т-лимфоцитов-хелперов.

2 Снижение соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам.

3 Увеличение количества иммуноглобулинов.

4 Снижение бластогенеза.

5 Анергия (иммунологическая).

В широко распространенных лабораторных методиках эти изменения могут проявиться в лейкопении за счет лимфопении, увеличении

количества гаммаглобулинов и отдельных фракций иммуноглобулинов и исчезновении аллергических реакций.

Для более квалифицированной аудитории можно предложить следующие данные:

Иммунологические изменения больных СПИДом

I Первичные дефекты иммунитета

1 Количественное снижение Т-лимфоцитов:

а) общее снижение Т-лимфоцитов;

б) избирательное снижение Т 4-лимфоцитов.

2 Качественные дефекты Т-лимфоцитов:

а) функциональный дефект Т-лимфоцитов;

б) избирательный дефект Т 4-лимфоцитов.

3 Повышенная активность В-лимфоцитов:

а) увеличение спонтанной продукции иммуноглобулинов;

б) увеличение уровня сывороточного иммуноглобулина.

II Вторичные нарушения иммунитета

1 Снижение пролиферативного ответа лимфоцитов *ин витро*:

а) преобладающий дефект антиген-специфического ответа;

б) дефект митогенного ответа Т-клеточных культур.

2 Падение цитотоксической активности:

а) натуральных киллеров;

б) клеточно-опосредованной цитотоксичности.

3 В-клеточные нарушения:

а) снижение способности отвечать продукцией антител на новый антиген;

б) увеличение количества иммунных комплексов в сыворотке.

4 Нарушение функции моноцитов:

а) моноциты в предактивированном состоянии;

б) сниженный хемотаксис;

в) сниженная цитотоксичность;

г) сниженная продукция интерлейкина-1.

III Другие нарушения

Увеличение уровня кислотолабильного альфа-интерферона.

1 Антилимфоцитарные антитела.

2 Увеличение уровня бета-2-микроглобина и альфа-1-тимозина.

3 Супрессорные факторы.

4 Снижение сывороточного тимулина.

10.6.3 КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Одна из первых классификаций, рекомендованных ВОЗ (1988), рассматривала 4 стадии болезни, и все классификации более позднего времени практически модернизируют ее, сохраняя основные положения. Эта классификация выделяла следующие **стадии:**

1) начальная (острая) ВИЧ-инфекция;
2) персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
3) СПИД – ассоциированный комплекс, или преСПИД;
4) развернутый СПИД.

В странах СНГ получила распространение **классификация** (таблица 23), **предложенная В. И. Покровским (1989).**

Таблица 23 – Клиническая классификация ВИЧ-инфекции [34]

1 Стадия инкубации

2 Стадия первичных проявлений:

А – острая лихорадочная фаза;

Б – бессимптомная фаза;

В – персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

3 Стадия вторичных заболеваний:

Б-прогрессирующая потеря массы тела более 10 %, необъяснимая диарея или лихорадка более 1 мес., повторные или стойкие бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации) или глубокие поражения кожи и слизистых оболочек, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши; лимфома;

В-генерализованные бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные, паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, атипичный микобактериоз, внелегочный туберкулез, кахексия, диссеминированная саркома Капоши, поражения центральной нервной системы различной этиологии.

4 Терминальная стадия

Описание стадий

1 Стадия инкубации. Диагноз может носить только предположительный характер, так как основывается исключительно на эпидемиологических данных: половой контакт с инфицированным ВИЧ-партнером, переливание крови серо-позитивного к ВИЧ донора, использование нестерильных шприцев при групповом введении наркотиков и т. п.

Инкубационный период при инфицировании ВИЧ продолжается от 2–3 недель до нескольких месяцев и/или даже лет. Клинических проявлений болезни нет, сохраняется нормальная активность, антитела к ВИЧ не определяются. Но уже в этот период возможно *выявление вируса методом полимеразной цепной реакции.*

2 А – острая лихорадочная фаза, она же **начальная (острая) ВИЧ-инфекция.**

Продолжительность лихорадочной фазы от нескольких дней до 1–2 месяцев. У части зараженных лихорадочная фаза развивается спустя 2–5 месяцев после проникновения вируса в организм.

Клинические признаки острой лихорадочной фазы: повышение температуры тела, выраженная интоксикация, тонзиллит (лат. tonsilla – «миндалевидная железа», itis – «воспаление»); мононуклеозоподобный синдром.

Признаки мононуклеозоподобного синдрома: увеличение лимфоузлов, моноцитарная лимфоидно-клеточная ангина, увеличение селезенки, печени, потливость, высокая температура.

Помимо лихорадки, в этой фазе болезни часто встречается кореподобная или краснухоподобная сыпь на коже, язвы в горле, реже в ротовой полости, миалгия (греч. mya – «мышца», algos – «боль») – боль в мышце, возникающая в покое при пальпации, ее растяжении; артралгия (греч. Arthron – «сустав»; algos – «боль») – боль в суставе.

Иногда заболевание протекает по типу острой респираторной инфекции; в этих случаях больных беспокоит кашель. У части больных развивается полиаденопатия с увеличением 2–3 групп лимфатических узлов. Увеличение поверхностных лимфатических узлов чаще начинается с затылочных и заднешейных, затем уже увеличиваются подчелюстные, подмышечные и паховые. При пальпации лимфатические узлы эластичные, безболезненные, подвижные, не спаяны между собой и окружающей тканью, размерами от 1 до 5 см, чаще 2–3 см в диаметре. Иногда этим явлениям сопутствуют немотивированные утомляемость,

слабость. Кроме того, регистрируются преходящие нарушения деятельности ЦНС – от головных болей до энцефалита.

В период лихорадки в крови увеличивается число вирионов ВИЧ. В этот же период наблюдается значительное снижение в периферической крови CD 4 Т-клеток: приблизительно с 1000 клеток в 1 мм^3 крови и до 600 клеток в 1 мм^3 крови [13].

В этот период в крови выявляется лимфопения.

К исходу второй недели в сыворотке крови могут быть обнаружены специфические антитела к антигенам ВИЧ. Этот момент появления СЕРОКОНВЕРСИИ.

Что такое «период окна»? В ответ на проникновение ВИЧ в организме начинают вырабатываться антитела к этому вирусу. Для этого требуется от 2 недель до 3 месяцев. Очень редко этот период длится до 6 месяцев. В «период окна» человек уже инфицирован, но еще нет антител, поэтому тест на антитела к ВИЧ будет отрицательным. Рекомендуется повторный анализ крови через 3–6 месяцев. В «период окна» инфицированный человек уже может передавать ВИЧ другим людям при определенных условиях.

Продолжительность лихорадки от нескольких дней до 1–2 мес., после чего лимфаденопатия может исчезнуть и болезнь переходит в бессимптомную фазу (2 Б).

2 Б – бессимптомная фаза.

Длительность этой фазы – от 1–2 мес. до нескольких лет (в среднем около 6 мес.).

Никаких клинических проявлений заболевания не отмечается, хотя вирус остается в организме и размножается. Иммунный статус при этом сохраняется в пределах нормы, количество лимфоцитов, в том числе СД 4, нормальное. Результаты исследований в ИФА и иммуноблоттинге положительны.

В этот период мобилизуются иммунные механизмы защиты: накапливаются антитела к вирусным белкам и увеличивается количество специфических к вирусу СД 8 Т-клеток.

Вирус в этот период практически полностью исчезает из крови и концентрируется на поверхности фолликулярных дендритных клеток лимфоузлов в виде комплекса с антителами. Отсюда он проникает в интактные СД 4 Т-клетки, окружающие первичные и вторичные фолликулы.

Именно фолликулы лимфоидной ткани являются основным местом поддержания инфекции, а сформировавшийся иммунный ответ не в состоянии препятствовать эффективному накоплению вирионов [13].

2 В фаза – перстистирующая генерализованная лимфаденопатия

Единственным клиническим проявлением болезни в этот стадии может быть только увеличение лимфатических узлов, сохраняющееся месяцы и даже годы. Увеличиваются почти все периферические лимфатические узлы, но наиболее характерно увеличение заднешейных, надключичных, подмышечных и локтевых лимфатических узлов. Особенно характерным и настораживающим врача следует считать увеличение подчелюстных лимфатических узлов при отсутствии патологии полости рта. Нередко увеличиваются мезентеральные лимфатические узлы, которые при пальпации болезненны, иногда симулируют картину «острого» живота. Но лимфатические узлы, увеличенные до 5 см в диаметре, могут оставаться безболезненными, с тенденцией к слиянию. У 20 % больных выявляют увеличение печени и селезенки.

В этой фазе болезнь необходимо дифференцировать с острым токсоплазмозом, инфекционным мононуклеозом, сифилисом, ревматоидным артритом, красной системной волчанкой, лимфогранулематозом, саркоидозом.

При иммунологическом обследовании в этой стадии болезни общее количество лимфоцитов выше 50 % региональной и возрастной нормы, количество CD 4^+-лимфоцитов – более 500 в 1 $мм^3$ крови. Трудовая и половая активность больных сохранена.

3 Стадия вторичных заболеваний характеризуется развитием бактериальных, вирусных и протозойных заболеваний и/или опухолевого процесса, чаще лимфомы или саркомы Капоши.

3 А фаза является переходной от персистирующей генерализированной лимфаденопатии к СПИД-ассоциированному комплексу.

3 А фаза – ранняя стадия или продромальный период СПИДа

Клинические признаки 3 А фазы:

1) признаки вирусной интоксикации, лихорадка с повышением температуры тела до 38 °С, которая носит постоянный или перемежающийся характер;

2) ночной пот;

3) слабость, быстрая утомляемость;

4) диарея;

5) потеря массы тела до 10 %;

6) проявление СПИД-маркерных инфекций.

Проявляются следующие *кожные заболевания:*

а) грибковые (дерматомикоз стопы, голени и др., кандидоз – генитальный, перианальный и др., питириаз);

б) бактериальные (импетиго, угревидный фолликулит);

в) вирусные (простой герпес типа 1 и 2 – оральный, генитальный, перианальный и др., вирус ветряной оспы, вирус папилломы человека);

г) себорейный дерматит;

д) опоясывающий лишай.

Проявляются заболевания *ротовой полости:*

а) зубной кариес;

б) зубные абсцессы;

в) кандидоз ротовой полости;

г) волосистая лейкоплакия языка;

д) изъязвления герпетические, бактериальные, афтозные.

В этот период иммуносупрессия выражена стойко и глубоко – *в сыворотке крови наблюдаются следующие изменения:*

1) количество СД 4^+ – лимфоцитов падает ниже 500 клеток в 1 $мм^3$ крови и на протяжении этой и следующих фаз – до 200 клеток в 1 $мм^3$ крови;

2) повышается содержание гамма-глобулинов (до 20–27 %);

3) повышается уровень иммуноглобулинов, преимущественно за счет класса Ig G;

4) снижается фагоцитарная активность лейкоцитов.

3 Б фаза – ассоциированный комплекс, или **преСПИД**

Клинические признаки 3 Б фазы:

1) потеря массы тела более 10 %;

2) лихорадка длительностью более 1 месяца;

3) упорная необъяснимая диарея;

4) ночной пот, слабость;

5) быстрая утомляемость;

6) генерализованная персистирующая лимфаденопатия.

Изменения показателей крови:

1) в сыворотке крови снижение количества СД 4^+-лимфоцитов до 200 клеток в 1 $мм^3$ крови;

2) снижение коэффициента СД 4/СД 8;

3) нарастание лейкопении, тромбоцитопении, анемии в крови;

4) увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов;

5) дальнейшее снижение показателей РБТЛ;

6) угнетение ГЗТ.

В этой фазе (СПИД – ассоциированный комплекс) наличие двух из характерных клинических проявлений и двух лабораторных показателей позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать ВИЧ-инфекцию [22].

3 В фаза – собственно СПИД, или поздняя манифестация

В сыворотке крови количество СД 4^+-лимфоцитов менее 200 в 1 $мм^3$ крови. На этой стадии за счет глубокого поражения иммунной системы оппортунистическая инфекция приобретает генерализированный характер. Из инфекционных возбудителей чаще всего встречаются пневмоцисты, кандида, вирусы герпетической группы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпшнтейна–Барр). Инфекционный процесс также вызывают микобактерии, легионеллы, сальмонеллы, микоплазмы, а также в южном регионе токсоплазмы, криптоспоридии, криптококи и ряд других возбудителей. На инфекционный процесс наслаиваются диссеминированная саркома Капоши и злокачественная лимфома. Наблюдается астения, развиваются гнойные осложнения, больной более половины времени находится в постели.

Экспертами ВОЗ разработаны **клинические критерии для постановки диагноза СПИД.** В 1987 году были определены 23 СПИД-ассоциируемые заболевания (или СПИД-индикаторные). СПИД-индикаторные болезни первой категории позволяют диагностировать СПИД без лабораторного подтверждения, выявление болезней второй категории должно сопровождаться лабораторным подтверждением.

В зависимости от преимущественной локализации очага при СПИДе выделяют ряд клинических форм:

а) преимущественным поражением легких (до 60 % случаев);

б) с поражением желудочно-кишечного тракта;

в) с церебральными поражениями и/или психоневрологическими проявлениями (энцефалит, менингит, ретинит, демиелинизация, миелопатия, невропатия, слабоумие и т. д.);

г) с поражением кожи и слизистых;

д) генерализированные и/или септические формы;

е) недифференцированные формы, в основном с астеновегетативным синдромом, длительной лихорадкой и потерей массы тела.

4 стадия – терминальная

На этой стадии больной все время проводит в постели. Эта стадия протекает с максимальным развертыванием клиники:

а) постоянная лихорадка;

б) развивается кахексия (истощение);

в) выраженная интоксикация;

г) нарастание вирусемии;

д) развивается деменция.

На этой стадии количество СД 4^+-лимфоцитов падает ниже 200 в 1 $мм^3$ крови. Болезнь прогрессирует, больной погибает. Таким образом, вырвавшийся из-под контроля иммунной системы, процесс вирусного размножения приводит к полному истощению лимфоидной ткани, возникновению сопутствующих инфекций и в результате – к летальному исходу [13].

Разработка клинической классификации позволила унифицировать подходы к клинической оценке болезни, она же определила тот спектр болезней, которые наиболее часто и наиболее характерно отражают манифестную форму ВИЧ-инфекции, представила как единое целое *схему фаз течения болезни*, классифицировала состояния, наблюдаемые наиболее закономерно (таблица 24) [22].

Таблица 24 – Схема фаз течения ВИЧ-инфекции

Инкубация 1 мес. – 1 год (до 3–10 лет)	Начальная фаза 1 мес. – 5 лет	СПИД, клинически выраженный период до 3 лет	
		СПИД-ассоциированный комплекс	Собственно СПИД
Нет клиники	Симптомы: генерализованная лимфоденопатия; продром; преСпид	1 Лимфаденопатия 2 Потеря массы тела 3 Лихорадка 4 Пневмония 5 Диарея 6 Лейко-лимфотромбоцитопения	1 Новообразования 2 Множественная инфекция, преимущественно, оппортунистическая 3 Поражение ЦНС, психики

За рубежом нашла применение классификация, предложенная ВОЗ в 1991 году (таблица 25).

Таблица 25 – Классификация ВИЧ-инфекции

Клиническая стадия	**Клинические проявления**	**Соматическое благополучие**
1	2	3
I Бессимптомная (персистирующая генерализованная лимфаденопатия)	1 Отсутствие симптомов Персистирующая генерализованная лимфаденопатия	Нормальная активность
II Ранняя или слабовыраженная	1 Потеря массы тела менее 10 %. 2 Нетяжелые поражения кожи и слизистых оболочек. 3 Опоясывающий герпес в течение последних 5 лет. Рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей	Нормальная активность
III Промежуточная	1 Потеря массы тела более 10 %. 2 Необъяснимая диарея более 1 мес. 3 Необъяснимая лихорадка более 1 мес. 4 Кандидоз полости рта. 5 Лейкоплакия ротовой полости. 6 Легочный туберкулез в течение 1 года. 7 Тяжелые бактериальные инфекции (пневмония и др.)	Прикован к постели менее 50 % дней в течение половины последнего месяца
IV Собственно СПИД (поздняя, выраженная клиника)	1 Вэйстинг – синдром. 2 Пневмоцистная пневмония. 3 Церебральный токсоплазмоз. 4 Криптоспороидоз с диареей. 5 Цитомегаловирусное поражение органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов. 6 Герпетические поражения кожи, слизистых оболочек более 1 мес. или висцеральные герпетические поражения независимо от длительности. 7 Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.	Прикован к постели менее 50 % дней в течение половины последнего месяца
	8 Любой диссеминирующий эндемичный микоз. 9 Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких. 10 Атипичный диссеминированный микобактериоз. 11 Нефтифозная сальмонеллезная септицемия. 12 Экстрапульмональный туберкулез. 13 Лимфома. 14 Саркома Капоши. 15 ВИЧ-энцефалопатия	Прикован к постели более 50 % дней в течение последнего месяца

СПИД-индикаторные заболевания

Заболевания I группы[1]

1 Кандидоз пищевода, бронхов или легких.

2 Внелегочный криптококкоз (европейский бластомикоз).

3 Криптоспородиоз с диареей, продолжающейся более 1 мес.

4 Цитомегаловирусные поражения каких-либо органов (за исключением печени, селезенки и лимфатических узлов) у больного дольше 1 мес.

5 Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса с язвенным поражением на коже и / или слизистых оболочках, которые персистируют дольше 1 месяца; герпетические бронхиты, пневмония или эзофагиты любой продолжительности у больных старше 1 мес.

6 Саркома Капоши у больного моложе 60 лет.

7 Лимфома головного мозга у больного моложе 60 лет.

8 Лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 14 лет.

9 Диссеминированная инфекция, вызванная бактериями группы Mycobakterium aviumintercellulare или M. kansassii с поражением различных органов (за исключением или помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов).

10 Пневмоцистная пневмония.

11 Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

12 Токсоплазмоз ЦНС у больных дольше 1 мес.

Заболевания II группы[2]

1 Бактериальные инфекции, сочетание или рецидивирующие у детей до 14 лет (более 2 случаев за 2 года наблюдения): септицемия; пневмония; менингит, поражение костей и суставов.

2 Кандидомикоз диссемированный (внелегочная локализация).

3 ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция», «СПИД-деменция»).

4 Гистоплазмоз диссеминированный с внелегочной локализацией.

5 Изоспориоз с диареей, персистирующей более 1 мес.

6 Саркома Капоши у людей старше 60 лет.

7 Лимфома головного мозга (первичная) у людей старше 60 лет.

---

[1] *Для постановки диагноза СПИД не требуется лабораторное подтверждение.*

[2] *Для постановки диагноза требуется лабораторное подтверждение.*

8 Другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа.

9 Микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением, помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов.

10 Туберкулез внелегочный (с поражением органов помимо легких).

11 Сальмонеллезная септицемия рецидивирующая, обусловленная не S. thyphi.

12 ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудение).

Как можно обнаружить ВИЧ? ВИЧ может жить в организме 7–15 лет, прежде чем появятся какие-либо симптомы. Часто люди, живущие с ВИЧ, чувствуют себя прекрасно в течение этого времени и даже не подозревают, что в их организме находится вирус. Единственный путь определить это – тест крови на наличие специфических антител к ВИЧ. Определенные антитела вырабатываются иммунной системой для борьбы с определенной инфекцией.

Что такое тест на антитела к ВИЧ? Тест определяет наличие или отсутствие антител к ВИЧ в крови человека.

Положительный результат означает, что у человека обнаружены антитела к ВИЧ. Это дает основание считать, что человек ВИЧ-инфицирован и может в определенных случаях передать вирус другим.

Отрицательный результат означает, что антитела к ВИЧ не обнаружены. Есть три ситуации, когда тест может дать отрицательный результат:

- если человек не заражен ВИЧ;
- если человек заражен ВИЧ, но организм еще не выработал антитела к вирусу («период окна»);
- если у человека развился СПИД и иммунная система уже не работает (в этом случае человек очень тяжело болен).

Где можно пройти тест? В любом СПИД-центре в вашем регионе. Тест можно пройти также в специальном кабинете анонимного обследования на ВИЧ. Согласно закону до и после теста с вами должен поговорить специалист, объяснить значение результата теста и ответить на ваши вопросы.

Зачем знать, есть ли у меня ВИЧ?

• Чтобы вовремя начать применять специальные препараты, замедляющие развитие СПИДа.

• Чтобы быть еще более внимательным к своему здоровью, так как любое заболевание на фоне ВИЧ-инфекции протекает тяжелее и требует специального лечения. Особенно это относится к венерическим заболеваниям, вирусным гепатитам и туберкулезу.

• Чтобы не заразить близких и любимых людей.

Особенности инфицирования и заболевания у детей и подростков

Если статистически основным фактором риска у взрослых является зависящие в значительной мере от самого человека его поведение, то заражение вирусом иммунодефицита ребенка – всецело, на 100 % – на совести взрослых людей. Возможно, именно с изучением естественной теории развития инфекции ВИЧ, начиная с раннего эмбрионального периода человека, наука может открыть неизвестные пока природные механизмы толерантности и невосприимчивости организма человека к разрушающему патогенному действию на него ВИЧ и, следовательно, способы контроля над инфекцией ВИЧ детей.

Насколько дети по своей биологии отличаются от взрослых, настолько и течение инфекции ВИЧ в детском организме весьма отличается от того, что бывает у взрослых. Клиническая картина зависит от стадии онтогенеза, на которой происходит проникновение вируса иммунодефицита в организм (внутриутробно или постнатально), и от возраста ребенка в случае постнатального заражения.

Возникновение ВИЧ-инфекции у детей может быть связано с заболеванием матерей, переливанием зараженной крови при гемофилии, с проведением некачественных инъекций, с наркоманией.

Если женщина заражена ВИЧ-инфекцией, то вероятность инфицирования плода составляет около 50 % [12].

Сама по себе беременность благоприятствует развитию СПИДа, так как обычно сопровождается иммунодепрессией, особенно депрессией клеточного иммунитета. При нормальной беременности, главным образом в третьем триместре, отношение числа Т-хелперов к Т-супрессорам снижается. Иммунитет восстанавливается примерно через 3 месяца после родов. Имеются указания на повышенный риск беременных женщин в отношении СПИДа, поскольку роды у инфицированных ВИЧ, очевидно, способствует более быстрому развитию заболе-

вания. Заражение детей происходит преимущественно в матке, родовых путях и после родов. ВИЧ способен проникать через плаценту. Заражение потомков может быть связано и с грудным вскармливанием, так как вирус выделен из молока инфицированных матерей [19].

Описаны случаи, когда инфицированные матери рожали близнецов, из которых только один был инфицирован.

Дети, зараженные от матерей, начинают болеть через 4–6 месяцев после инфицирования. У таких детей наблюдается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов, частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, кожи. При отсутствии специфической терапии антиретровирусными препаратами может произойти быстрое прогрессирование болезни.

Большинство таких детей обычно умирает в течение 2 лет жизни [18].

Варианты естественного патогенеза инфекции ВИЧ у детей (в зависимости от момента заражения):

1) инфицирование произошло антенатально в эмбриональном периоде (трансплацентарно);

2) заражение произошло перинатально (с 28 недели внутриутробной жизни) или постнатально (в родах, при вскармливании грудным молоком или парентерально).

При заражении уже родившегося ребенка или плода в позднем пренатальном периоде течение инфекции ВИЧ направлено к СПИДу с тем же исходом, что и у взрослых. При этом есть свои особенности, как в симптоматике, так и в динамике. Если считать детским возраст от 0 до 13 лет, то средний инкубационный период у детей короче, чем у взрослых, и составляет 3–5 лет.

Средний срок выживания от момента манифестации клинических симптомов также короче, чем у взрослых. У перинатально зараженных детей средний возраст проявления клинических симптомов СПИД – 2,5 года.

Если симптоматика появляется на 1-м году жизни, то, как правило, ребенок не переживает свой первый год. У 80 процентов детей отмечено более медленное развитие болезни. При своевременном начале антиретровирусной терапии ребенок может жить и полноценно развиваться [18].

В начале эпидемии ВИЧ, когда ожидалось, что инфицированные малыши не будут жить долго, сокрытие их диагноза считалось способом защитить их. Появление антиретровирусной терапии и превращение ВИЧ во вполне управляемое хроническое состояние значительно улучшило прогнозы по выживанию детей, рожденных с ВИЧ, и сегодня, при условии надлежащего доступа к антиретровирусной терапии, они могут жить и достигать зрелого возраста [33].

10.7 ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА

Профилактические мероприятия в отношении ВИЧ-инфекции включают следующие основные направления [22].

1 Участие медицинской службы в проведении мероприятий по санитарной охране территории страны и зарубежных государств, а также среди лиц, возвращающихся в страну из длительных зарубежных командировок, членов их семей и прибывающих в нашу страну иностранных граждан.

2 Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Санитарно-эпидемиологический надзор за выполнением норм и правил санитарно-противоэпидемического режима в лечебно-профилактических учреждениях. Совершенствование системы эпидемиологического надзора: разработка новых подходов к прогнозированию распространения ВИЧ-инфекции и выбору управленческих решений по сдерживанию инфицированности (заболеваемости) ВИЧ.

3 Широкая разъяснительная работа, проводимая медицинскими работниками, учителями школ, преподавателями ПТУ, техникумов, вузов; пропаганда здорового образа жизни, санитарное просвещение, сексуальное воспитание, объяснение причин и характера заболевания, его последствий, путей заражения и мер по предупреждению болезни.

4 Соблюдение гигиенических норм, противоэпидемиологических правил, мер личной профилактики медицинским персоналом, чтобы не допустить самозаражения и инфицирования ВИЧ больных всех профилей.

5 Активное выявление больных ВИЧ-инфекцией (СПИДом) и вирусоносителей среди лиц *в группах повышенного риска заражения:* наркопотребителей, гомо-бисексуалов, ведущих беспорядочную половую жизнь; больных венерическими болезнями; инфицированных вирусными гепатитами В, С, Д; лиц, которым часто переливают кровь.

Среди лиц из группы повышенного риска проводят разъяснительную работу, убеждая их в необходимости пройти медицинское освидетельствование на наличие ВИЧ-инфекции для сохранения своего здоровья и здоровья других людей.

Обследованию на ВИЧ должны подлежать граждане России, возвращающиеся из длительных зарубежных командировок.

6 Диспансерное динамическое наблюдение за ВИЧ-инфицированными, лицами с серопозитивными и сомнительными результатами лабораторного обследования.

7 Предупреждение ВИЧ-инфицированных беременных женщин о высокой вероятности рождения ими инфицированных детей. Профилактика заражения здоровых новорожденных при кормлении грудным молоком инфицированных матерей. ВИЧ-инфицированные женщины, особенно беременные, обязательно должны быть предупреждены о высокой вероятности рождения ими инфицированных детей. Они самостоятельно принимают решение о донашивании плода и родах. Женщинам, решившим рожать, проводят экстренную химиопрофилактику (превентивное лечение) применяемыми в лечебной практике препаратами (АЗТ), что значительно снижает вероятность вертикальной передачи ВИЧ. Химиопрофилактика назначается врачом Центра Анти-СПИД с 14 недели беременности на весь срок до родов. Если ВИЧ-инфекция выявлена на более поздних сроках, профилактика должна быть начата как можно раньше с момента установления диагноза.

Для снижения риска передачи ВИЧ новорожденным во время родов разработано несколько схем химиопрофилактики, в том числе кесарево сечение (до начала родовой деятельности, по показанию).

Постановка/исключение диагноза ВИЧ-инфекции у новорожденных первых месяцев жизни возможно только путем исследования крови с помощью полимеразной цепной реакции [50].

После родов необходимо отказаться от грудного вскармливания. Женщина должна быть информирована об этом заранее. Использовать можно заменители грудного молока, сцеженное пастеризованное женское молоко, донорское молоко или питательные смеси. Новорожденному нужно провести профилактическое лечение в течение 6 недель.

Проведенное лечение в период беременности, родов и после родов (новорожденному) позволяет снизить риск инфицирования ребенка вирусом иммунодефицита человека до 5–8 %.

Дети, рождённые ВИЧ-инфицированными матерями, должны быть под наблюдением до 3 лет [37].

8 Совершенствование и внедрение в лабораторную практику медицинской службы современных методов диагностики ВИЧ-инфекции, раннего выявления маркеров заражения ВИЧ.

9 Широкое внедрение в практику анонимного обследования на ВИЧ-инфекцию, дотестового и послетестового психосоциального консультирования всех желающих.

10 Интенсификация подготовки преподавателей медицинских вузов, руководителей медицинской службы всех уровней, медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений, клинических и иммунологических лабораторий по проблеме ВИЧ-инфекции.

Рекомендации по предупреждению передачи ВИЧ-инфекции половым путем

Убедитесь в том, что ваши отношения с половым партнером основаны на взаимном доверии, что вы оба серонегативны по ВИЧ-инфекции, и что никто из вас не подвергался контакту с зараженной кровью (например, вследствие внутривенных инъекций наркотиков или совместного использования игл для инъекций).

Если вы намереваетесь вступить в половую связь, но не имеете сексуального партнера, которому полностью доверяете, то учтите, что на вероятность вашего заражения влияют следующие факторы.

1 Выбор сексуального партнера (партнеров)

Опасность заражения непосредственно связано с возможностью ВИЧ-инфицирования партнера, эта вероятность инфицирования гетеросексуальных и гомосексуальных половых партнеров значительно варьируется в разных странах мира.

Следовательно:

– не вступайте в половую связь со случайными или неизвестными партнерами;

– не имейте половых контактов с лицами, которые практикуют (или практиковали) инъекции наркотиков (например, героин, кокаин);

– не вступайте в сексуальные отношения с людьми, имеющими много разных половых партнеров, например, с проститутками мужского или женского пола.

2 Число половых партнеров

Чем больше число партнеров, с которыми вы вступаете в половые контакт, тем выше вероятность встречи с ВИЧ-инфицированным. Поэтому необходимо максимально ограничить число половых партнеров.

3 Характер сексуального поведения

Если вы намереваетесь вступить в половую связь с человеком, в отношении которого у вас нет данных о его инфекционном статусе, прежних половых контактах и внутривенных инъекциях наркотиков, то устранение риска заражения ВИЧ-инфекцией возможно, только если вы ограничите сексуальные контакты с этим человеком, придав им такую форму, при которой исключено соприкосновение со спермой, вагинальными и цервикальными секретами или кровью (ласки, объятия), в других случаях рекомендуется постоянное правильное использование презервативов.

Рекомендуется использование презерватива в течение всего полового акта при всех видах половых контактов. Рекомендовано использование презерватива из латекса или полиуритана.

4 Профилактика заболеваний, передающихся половым путем (гонорея, хламидиоз, язвенное поражение гениталий и др.).

5 Рекомендации по предупреждению передачи ВИЧ-инфекции парентеральным путем (через кровь)

1 Всегда пользуйтесь одноразовыми или (и) стерильными инструментами для процедур, связанных с проникновением в организм с нарушением целостности кожного покрова или слизистых оболочек (нестерильные шприцы; иглы; хирургические инструменты; стоматологические инструменты; приборы для маникюра, педикюра, татуировки; лезвия; бритвы; зубные щетки и т. д.).

2 Не допускать (по возможности) ранок, язвочек, трещинок на коже и слизистых (здоровая кожа – надежная защита от проникновения ВИЧ). Своевременно профилактировать заболевания кожи, слизистых; укреплять иммунитет, повышать резистентность организма, вести ЗОЖ.

3 При переливании крови ВИЧ-инфицированного человека необходим контроль донорской крови и препаратов для больных гемофилией; донорских органов и тканей.

Рекомендации по предупреждению передачи ВИЧ-инфекции перинатальным путем (от ВИЧ-инфицированной матери к ребенку)

1 Своевременная диагностика ВИЧ-инфекции у беременной женщины.

2 Беременным ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендовано кесарево сечение при родах.

3 Не допускать грудного кормления новорожденного ребенка ВИЧ- инфицированной матерью.

Профилактика ВИЧ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях

Целью этих мероприятий является предупреждение заражения как пациентов медицинским персоналом, так и медицинских работников от больных ВИЧ-инфекцией и вирусоносителей. Общепризнано, что меры предосторожности, которые рекомендованы по профилактике вирусного гепатита В, достаточны и для защиты от ВИЧ-инфекции.

Лица с экссудативным поражениями на коже или мокнущими дерматитами, другими повреждениями кожи и слизистых оболочек с нарушениями их целостности не допускаются к работе с инфицированной кровью, аппаратурой, которая используется для обследования и лечения больных с симптомами ВИЧ-инфекции и вирусоносителей.

В процессе работы и по ее окончании использованная лабораторная посуда, инструменты многократного использования и т. п. подвергаются дезинфекции путем замачивания в разобранном виде в соответствующих дезинфицирующих растворах в течение следующего времени: 3 % раствор хлорамина – 60 мин, 4 % раствор перекиси водорода – 90 мин, щелочной раствор 2 % глютарового альдегида и препараты, его содержащие – 15–20 мин. и др.

Наиболее оправдано в современных условиях применение медицинского и лабораторного инструментария одноразового использования, особенно систем для переливания крови, шприцев, игл. Категорически запрещается проводить какие-либо инъекции с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек нескольким лицам одним шприцем при смене только игл. При проведении любых манипуляций и диагностических исследований должен применяться отдельный стерильный инструментарий для каждого больного.

Оправдано применение **защитной одежды** индивидуального пользования соответствующего размера и хранение в шкафу отдельно от личной одежды. Она состоит из хирургического халата, медицинской шапочки (косынки), резиновых перчаток, марлевой четырехслойной маски, защитных очков или пластикового защитного щитка. Костюм при необходимости может быть дополнен прорезиненным (полиэтиленовым) фартуком, такими же нарукавниками и второй парой резиновых перчаток. Защитный костюм снимают после работы в специально отведенном для этого помещении или в комнате, где проводилась работа. Защитная одежда и белье из лечебного, диагностического и лабораторного отделений до передачи в стирку подлежат дезинфекции.

Для **обеззараживания костюма и белья** должны быть предусмотрены посуда (емкости) и дезинфицирующие растворы (двухпроцентный мыльно-содовый раствор или любое моющее средство, трехпроцентный раствор хлорамина, четырехпроцентный раствор перекиси водорода с 0,5 % раствором моющего средства, 0,5 % растворы ДП-2, хлорцина, сульфохлорантина и т. д.).

Для **обработки поверхностей столов и других предметов** применяют 3 % раствор хлорамина, 2 % осветленный раствор хлорной извести, 0,5 % раствор нейтрального гипохлорита кальция, 0,5 % растворы ДП-2, дезоксона – 1(4), сульфохлорантина или 6 % раствор перекиси водорода.

Иглы, шприцы, скальпели, пинцеты, скарификаторы и другой медицинский инструментарий, пробирки, пипетки, стеклянные палочки обеззараживают путем погружения в 4 % раствор перекиси водорода или 3 % раствор хлорамина на 2 ч, или на 10–15 мин в 2 % щелочной раствор глютарового альдегида, затем их помещают на 15 мин в подогретый до 50 °С 0,5 % раствор моющего средства, после чего многократно промывают и тщательно прополаскивают водопроводной водой. Полноту отмывания от моющего средства контролируют путем постановки фенолфталеиновой пробы.

Флаконы с кровью и ее препаратами, забракованные на основании выявления маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В, С и сифилиса, обрабатываются автоклавированием под давлением пара 2 кгс/см^2 (132 °С) в течение 20 мин. Спецодежду и полотенца, загрязненные кровью, погружают в 3 % раствор хлорамина или 0,5 % растворы ДП-2, сульфохлорантина, хлорцина из расчета 5 л раствора на 1 кг сухого белья сроком на 1–2 часа в зависимости от степени загрязнения по-

следнего. Затем прополаскивают в воде и стирают обычным способом. Ветошь, мочалки для мытья посуды и поверхностей столов погружают на 1 ч в 3 % раствор хлорамина, 2 % осветленный раствор хлорной извести, 1 % осветленный раствор ДТСГК или на 1–2 ч в 0,6–1 % раствор нейтрального гипохлорита кальция, соответственно. После экспозиции уборочный инвентарь прополаскивают и высушивают. Полы протирают ветошью, смоченной 1 % раствором гипохлорита кальция или 3 % раствором хлорамина.

АПТЕЧКА для ликвидации последствий аварии с материалом, зараженным или подозрительным на заражение ВИЧ

70 % этиловый спирт, 5 % спиртовой раствор настойки йода, сухой марганцево-кислый калий, 4 % раствор перекиси водорода, 3 % раствор хлорамина, сухие навески борной кислоты, протаргола и азотнокислого серебра, которые в необходимых случаях легко растворить в определенном объеме дистилированной воды (100 мл) для получения свежеприготовленного 1 % раствора.

После окончания работы с подозрительным на заражение материалом, а также в каждом отдельном случае выхода персонала из лечебных и диагностических помещений в течение дня уходящий обязан убрать материал и посуду со стола, обработать дезраствором рабочую поверхность последнего, а затем руки в перчатках – 1 % раствором хлорамина или 3 % раствором перекиси водорода, или 4 % раствором хлоргексидина. По окончании экспозиции дезинфекции необходимо снять защитную одежду и перчатки и подвергнуть их обеззараживанию.

Руки после снятия перчаток дважды обрабатывают 70 % этиловым спиртом или 1 % раствором хлорамина, или 3 % раствором перекиси водорода. После выхода на чистую половину руки следуют тщательно вымыть горячей водой с мылом.

Применяемые дезинфицирующие растворы готовит лаборант (медицинская сестра) под руководством врача, который является ответственным за правильность их приготовления. Дезинфицирующие растворы, предназначенные для обработки рук (других частей тела), используют только свежеприготовленными, максимум в течение 3 суток [22].

ВНИМАНИЕ!

Порядок действий в случаях укола инфицированной иглой или попадания биоматериалов на кожу и слизистые оболочки

1 Пострадавший (пострадавшие) немедленно покидают помещение, где произошла авария;

– снимают защитную одежду, предварительно обработанную дезинфицирующим раствором;

– находящиеся под одеждой места укола, подозрительные на соприкосновение с зараженным материалом, обеззараживают дезинфектантом (1 % раствор хлорамина, 4 % хлоргексидина, 4 % перекись водорода), через 5 минут моют водой с мылом (принимают душ), надевают чистую одежду;

– зараженную одежду дезинфицируют;

– слизистые оболочки обрабатывают 0,01 % раствором марганцевокислого калия или 1 % раствором борной кислоты.

2 При попадании крови больного (ВИЧ-инфицированного) на слизистые оболочки глаз:

– немедленно промывают глаза чистой водой;

– закапывают по несколько капель 1 % раствора азотнокислого серебра в целях профилактики заражения через конъюнктиву.

3 При загрязнении кожных покровов кровью или другими биологическими жидкостями нужно:

– обнажить область травмы;

– немедленно снять тампоном остатки биоматериала;

– кожу дважды обработать 70 % этиловым спиртом.

4 При нарушении целостности кожных покровов и загрязнении их кровью или другими биологическими жидкостями нужно:

– выдавить из ранки кровь;

– обработать ранку 3 % раствором перекиси водорода, а ее края – 5 % раствором спиртовой настойки йода;

– руки тщательно обеззараживают 1 % раствором хлорамина или 3 % раствором перекиси водорода или дважды 70 % этиловым спиртом и тщательно моют горячей водой с мылом.

ПОМНИТЕ!

**** Чем раньше у Вас будет выявлен вирус, тем больше возможности приостановить развитие заболевания и продолжить Вашу жизнь.**

В кабинете психосоциального консультирования и добровольного обследования областного центра профилактики СПИД каждый желающий может получить консультации специалистов, амбулаторно пройти обследование и анонимно сдать кровь на наличие вируса иммунодефицита человека.

10.8 СПИД-ДИССИДЕНТСТВО И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА

ЧТО ТАКОЕ СПИД-ДИССИДЕНТСТВО? СПИД-диссидентство – это движение людей, отрицающих существование ВИЧ или связь ВИЧ и СПИДа. Движение зародилось в конце 80-х годов XX века, и основной его целью является отрицание существования ВИЧ и пропаганда отказа от АРВ-терапии (АРВТ). Последователи движения отрицают медицинскую необходимость приема АРВТ, настаивают на ее крайней токсичности и губительности для организма.

Зачастую СПИД-диссиденты сами являются ВИЧ-положительными, но отрицают собственный диагноз. Отрицание болезни – весьма распространенный защитный психологический механизм. Также среди СПИД-диссидентов есть люди, которые пропагандируют идеи движения с целью обогащения и предлагают пациентам альтернативные виды лечения. В интернете так называемые СПИД-диссиденты рекламируют «действенные» гомеопатические средства, лечат ВИЧ нагреванием организма, гипнозом, уринотерапией и т. п.

Медицина идет в ногу с прогрессом, и благодаря этому регулярно создаются новые медикаменты, направленные на значительное улучшение качества жизни с ВИЧ. Усовершенствованные АРВ-препараты, эффективные и безопасные лекарства, излечивающие сопутствующие заболевания, – всё это нацелено на успешную борьбу за здоровье и благополучие каждого пациента. Всего тридцать лет назад диагноз «ВИЧ» был равносилен вынесению смертного приговора, он вселял ужас и сеял панику. Сегодня ВИЧ-позитивные люди живут обычной, полноценной жизнью. И единственная неизменная вещь, которая не зависит от прогресса, исследований ученых и цены на препараты, но играет ключевую

роль в жизни ВИЧ-позитивных людей – **это знания.** Пациент, который хорошо разбирается в вопросах жизни с ВИЧ, никогда не откажется от приема терапии, не поставит под угрозу свое будущее и здоровье своих близких. Он будет привержен лечению. Он будет доверять своему врачу. Он будет сражаться за свою мечту – за рождение здорового ребенка, за благополучие своей семьи. ВИЧ – не приговор, его можно и нужно лечить.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВП – антиретровирусные препараты.
АРТ – антиретровирусная терапия.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Антиретровирусная терапия (АРТ) – этиотропная терапии инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), позволяющая добиться контролируемого течения заболевания, назначаемая пожизненно и основанная на одновременном использовании нескольких антиретровирусных препаратов, действующих на разные этапы жизненного цикла ВИЧ.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – возбудитель ВИЧ-инфекции из семейства ретровирусов, вызывающий постепенное развитие иммунодефицита.

Вирусная нагрузка – количество вируса в материале пациента (плазма, ликвор и т. д.), определяемое с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выраженное в количестве копий рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ в 1 миллилитре (мл) плазмы.

Генотипирование – метод, основанный на непрямой оценке лекарственной устойчивости путем сравнения консенсусной последовательности РНК ВИЧ с последовательностью РНК ВИЧ, полученной от пациента.

Иммунный статус (ИС) – оценка состояния иммунной системы. При ВИЧ-инфекции исследуют процентное содержание и абсолютное количество иммунных клеток регуляторного звена (хелперные Т-лимфоциты и супрессорные Т-лимфоциты) и эффекторного звена (цитотоксические Т-лимфоциты), наиболее важных в патогенезе заболевания. Используется для мониторинга естественного течения ВИЧ-инфекции и оценки эффективности АРТ.

Иммуноблотинг (ИБ) – лабораторный иммунологический метод определения антител в крови к различным белкам ВИЧ. Вследствие высокой специфичности используется как подтверждающий метод после получения положительного результата на этапе.

Паллиативная медицинская помощь (ПМП) – медицинская помощь, направленная на улучшение качества жизни граждан, страдающих неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями и состояниями, которые, как правило, приводят к преждевременной смерти, а также заболеваниями в стадии, когда исчерпаны возможности радикального лечения [8].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1 Азбука СПИДа / под ред. М. Адлера ; пер. с англ. – Москва : Мир, 1991. – 69 с.
2 Баранова Н. И. Школьникам о СПИДе / Н. И. Баранова, О. П. Курыленок. – Курган, 1991.
3 Бережная Н. М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте / Н. М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1. – № 1. – С. 45–60.
4 Биохимия мембран / под ред. А. А. Болдырева, А. Я. Кульберг. – Рецепторы клеточных мембран. – Москва, 1987.
5 Биохимия мембран. Кн. 9. Клеточные мембраны и иммунитет : учеб. пособие / Р. В. Петров, Р. И. Атауллханов ; под ред. А. А. Болдырева. – Москва : Высшая школа, 1991. – 144 с.
6 Бронз Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы / Б. Д. Бронз. – Москва, 1987.
7 ВИЧ в России и в мире. 30 важных чисел: заболеваемость, смертность, темпы распространения и успехи в борьбе с вирусом. – URL: https://meduza.io/feature/2020/03/08/vich-v-rossii-i-v-mire-30-vazhnyh-chisel. (дата обращения: 08.12.2020).
8 ВИЧ-инфекция у взрослых: Клинические рекомендации. – Москва, 2019. – 212 с.
9 Волчек И. А. Клинико-иммунологические характеристики ближайших и отдаленных последствий влияния на организм человека экстремальных факторов внешней среды : дис. … д-ра мед. наук / И. А. Волчек. – Москва, 1999. – 380 с.
10 Вулис Я. А. Об угрозе ВИЧ-инфицирования / Я. А. Вулис, Г. Г. Фурсов // Соц. и клин. психиатрия. – 2001. – № 1. – С. 103.
11 Глобальный мониторинг эпидемии СПИДа 2020 // Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). – URL: http://aidsinfo.unaids.org/(дата обращения: 08.12.2020).
12 Голохвостова Е. Л. Клиника и лечение ВИЧ-инфекции / Е. Л. Голохвостова // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 17–21.
13 Галактионов В. Г. Иммунология : учебник / В. Г. Галактионов. – Москва : Нива России, 2000. – 488 с.
14 Гриневич Ю. А. Кинетика образования розеток клетками крови и небных миндалин, больных хроническим тонзиллитом при взаимодей-

ствии с сенсибилизированными эритроцитами барана in vitro / Ю. А. Гриневич // ЖМЭИ. – 1974. – № 1. – С. 97–101.
15 Громбах М. Школа и психическое здоровье учащихся / М. Громбах. – Москва, 1988. – 205 с.
16 Психосексуальное воспитание в образовательных учреждениях и профилактика СПИДа / В. И. Дружинин, К. К. Саяпин, С. Г. Анисимова, Т. Л. Хмелинина. – Курган, 1996. – 126 с.
17 Егорова Г. А. Особенности неспецифических адаптационных реакций и иммунного статуса у студентов в процессе адаптации к условиям обучения в вузе : дис. … канд. биол. наук / Г. А. Егорова. – Москва, 2000. – 154 с.
18 Дети со знаком «плюс»: Книга для настоящих и будущих родителей (информационное пособие для родителей и опекунов детей, затронутых эпидемией ВИЧ-инфекции) / А. И. Загайнова, Л. Ю. Афонина, Е. Е. Воронин, Т. А. Епоян ; под ред. А. И. Загайновой. – Москва, 2010. – 187 с.
19 Заркешев Э. Г. Профилактика СПИДа : учебно-методическое пособие / Э. Г. Заркешев. – Петропавловск, 2002. – 152 с.
20 Захарова М. Ф. Влияние различных видов физических нагрузок на показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови спортсменов / М. Ф. Захарова, С. П. Левушкин. – URL: http// www. teoriya.ru/ru. (дата обращения: 08.12.2020).
21 Захарова М. Ф. Влияние различных видов физических нагрузок на показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови спортсменов / М. Ф. Захарова // Lib.sportedu.ru /Press/ TPPEVS. – 2012. – № 1. – С. 57–59.
22 Змушко Е. И. ВИЧ-инфекция: рук. для врачей / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. – Санкт-Петербург : Питер, 2000. – 318 с.
23 Кубанова А. А. Современные представления об эпидемическом процессе инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ-инфекции / А. А. Кубанова, В. А. Аковбян, И. А. Тоскин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 6. – С. 14–19.
24 Купер Э. Сравнительная иммунология / Э. Купер. – Москва : Мир, 1980.
25 Лебедев К. А. Анализ крови: вчера, сегодня, завтра / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва : Знание, 1991. – № 6.
26 Левандо В. А. Стрессорные иммунодефициты у человека / В. А. Левандо, Р. С. Суздальский, Г. Н. Кассиль // Успехи физиол. наук. – 1990. – № 3. – С. 79–97.

27 ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / А. Я. Лысенко, М. Х. Турьянов, М. В. Павдовская, В. М. Подольский. – Москва : ТОО Рарогь, 1996. – 624 с.
28 Молекулярная биология клетки / Б. Альберс [и др.]. – Москва, 1987. – Т. 5.
29 Новиков А. И. Болезни, передающиеся половым путем / А. И. Новиков, Э. Логинова, В. А. Охлопков. – Омск : Омское книжное издательство, 1994. – 96 с.
30 Переплетчиков Л. Проблема ВИЧ: прогноз неутешительный / Л. Переплетчиков // Мед. газ. – 2001. – 6 апр. – С. 2.
31 Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – Москва : Знание, 1990.
32 Петров Р. В. Клеточные мембраны и иммунитет / Р. В. Петров, Р. И. Атауллаханов. – Москва : Высшая школа, 1991.
33 Подростки, живущие с ВИЧ: Развитие и усиление услуг по уходу и поддержке // Юнисэф. – 2017. – 149 с.
34 Покровский В. И. ВИЧ-инфекция или СПИД? / В. И. Покровский // Тер. архив. – 1989. – № 11. – С. 3.
35 Покровский В. И. Об основных результатах исследований по проблеме СПИДа за 1999 г. / В. И. Покровский, А. А. Краевский, Л. В. Урываев // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 6. – С. 4–7.
36 Покровский В. И. Первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина СССР / В. И. Покровский // Тер. архив. – 1988. – Т. 60. – № 7. – С. 10–14.
37 Покровский В. В. Передача ВИЧ от ребенка к матери во время кормления грудью / В. В. Покровский // Журнал микробиологии. – 1990. – № 3. – С. 23–26.
38 Покровский В. И. СПИД. Синдром приобретенного иммунодефицита / В. И. Покровский, В. В. Покровский. – Москва : Медицина, 1988. – 48 с.
39 Профилактика ВИЧ-отрицания : пособие для медиков и активистов. – Санкт-Петербург, 2017. – 54 с.
40 Профилактика заражения ВИЧ. Методические рекомендации. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014.
41 Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; пер. с англ. – Москва : Мир, 2000. – 592 с.
42 Рытик П. Г. СПИД: Синдром приобретенного иммунного дефицита / П. Г. Рытик, Н. Д. Коломиец. – Минск : Беларусь, 1988. – 127 с.

43 Сабсай Б. Н. Сравнительная оценка некоторых методов определения протеолитической активности желудочного сока / Б. Н. Сабсай // Бюл. Экспериментальной биологии и медицины. – 1966. – Т. 52. – № 9. – С. 117–120.
44 Сажина Н. В. Влияние эмоционального напряжения на некоторые показатели иммунологического профиля у здорового человека / Н. В. Сажина, А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева // XXI съезд Физиологического общества им. И. П. Павлова : тезисы докладов. – Москва; Калуга : Типография ООО «БЭСТ-принт», 2010. – С. 533–534.
45 Стернин Ю. И. Особенности состояния иммунной системы при спортивной деятельности / Ю. И. Стернин, Г. Ю. Кнорринг // Лечащий врач. – 2008. – № 8.
46 Семенов Е. Е. Значение ряда местных механизмов в возникновении острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ / Е. Е Семенов, О. В. Мрих, Т. Т. Сабиров // Здравоохранение Башкортостана. – 2000. – № 2. – С. 98–100.
47 Сапин М. Р. Иммунные структуры пищеварительной системы (Функциональная анатомия) / М. Р. Сапин. – Москва : Медицина, 1987.
48 Сапин М. Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк. – Москва : АПП «Джангар», 2000. – 184 с.
49 Смирнов Ф. В. В России возник новый вариант ВИЧ / Ф. В. Смирнов // Мед. газ. – 4 апр. – С. 2.
50 Смольская Т. Т. Методы выделения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) / Т. Т. Смольская, Г. И. Коровина, А. В. Закревская // Экспресс-информация. СПИД. – 1993. – Вып. 1–3. – С. 18.
51 Статистика ВИЧ-инфицированных в Курганской области (ГБУ «Курганский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»). – URL: http://www.aids45.ru/node/1. (дата обращения: 16.12.2020).
52 Статистические данные о ВИЧ-инфицированных в России. – URL: https://gepatit-abc.ru/.(дата обращения: 16.12.2020).
53 Степанова Е. Ю. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции: Информация для медицинских работников о возможностях химиопрофилактики передачи ВИЧ: Фонд развития МСП / Е. Ю. Степанова. – 2017. – 31 с.
54 Способ определения активности лизоцима в слюне и сыворотке крови / В. И. Стогний, В. П. Гомек, Л. В. Воропаева, С. Е. Полякова // Лаб. дело. – 1989. – № 6. – С. 15–17.

55 Тищенко Л. Д. СПИД: проблемы лечения и профилактика : учеб. пособие / Л. Д. Тищенко, Г. К. Гагаев, А. Б. Сомов. – Москва : Изд-во УДН, 1989. – 64 с.
56 Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – URL: http://www.hivrussia.info/(дата обращения: 16.12.2020).
57 Филаретов А. А. Адаптация как функция гипофизарно-адренокортикальной системы / А. А. Филаретов, Т. Т. Подвигина, Л. П. Филаретова. – Санкт-Петербург : Наука, 1994. – 59 с.
58 Филаретова Л. П. Стрессорные язвы желудка: защитная роль гормонов гипофизарно-адренокортикальной системы / Л. П. Филаретова // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1995. – Т. 81. – № 3. – С. 50–53.
59 Фурдуй Ф. И. Стресс и его патогенетические механизмы / Ф. И. Фурдуй. – Кишинев, 1973. – 189 с.
60 Хаитов Р. М. СПИД / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева. – Москва : Издательство народной академии культуры и общечеловеческих ценностей, 1992. – 352 с.
61 Хаитов Р. М. Иммунитет и стресс / Р. М. Хаитов, В. П. Лесков // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2001. – Т. 86. – № 3. – С. 254–267.
62 Хаитов Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Исшамов. – Москва : Изд-во ВНИРО, 1995.
63 Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы / Р. М. Хаитов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 87. – № 8. – С. 1060–1071.
64 Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова. – Москва : Мир, 1982–1983.
65 Чазов Е. И. Сердце и XX век / Е. И. Чазов. – Москва : Педагогика, 1982. – 128 с.
66 Чайка Н. А. Рекомендации для населения «111 вопросов и ответов о СПИДе» / Н. А. Чайка, А. Г. Рахманова. – Ленинград, 1990. – 128 с.
67 Черноф Д. ВИЧ-инфекция / Д. Черноф // Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – Москва : Практика, 2000. – С. 582–622.
68 Шартанова Н. В. Аллергия и спорт : дис. … д-ра мед. наук / Н. В. Шартанова. – Москва, 2013. – 210 с.
69 Шах Р. Женщины и ВИЧ-инфекция – состояние проблемы десять лет спустя / Р. Шах, К. Брэдбир // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. – № 6. – С. 12–18.

70 Эверли Дж. С. Стресс: природа и лечение / Дж. С. Эверли, Р. Розенфельд. – Москва : Медицина, 1985. – 224 с.
71 Эпидемиология ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированной патологии : учебное пособие для врачей / сост. Т. А. Баянова, А. Д. Ботвинкин, Ю. К. Плотникова, В. В. Бородина ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск : ИГМУ, 2013. – 77 с.
72 Barbaer, Y. T-cell subsets in observe compulsive disorder / Y. Barbaer, P. Toren, A. Achiron et al. // Neuropsychobiology. – 1996. – Vol. 34. – № 2. – P. 63.
73 Harbison M.A., Hammer S.M. Inactivation of hiv by betadine products and chlorhexidine // J. AIDS. - 1989. – 2. –№ 1. – S. 16–20.
74 HIV/AIDS surveillance in Europe / European Centre for Disease Prevention and Control, 2019. – 96 p.
75 Immunophysiology / Eds. J. / Oppeuheem., E. Shevach, N.V. / 1990.
76 Mellert T.K., Gatchell M.L., Sparks L. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa // Otolayng Head Neck Surg. 1992/ V/ 106(2). P.181-188.
77 Ma Huegung, Zhahg Li, Zhou Yong. Beijing Univit radit [Text] // Clin. Med. – 1996. – 19, Suppl. – P. 66–68.
78 Mc Evoy M., Porter K., Mortimer P. et al. Prospective study of clinical, laboratory, and ancillary staff with accidental exposures to blood or body fluids from patients infected with HIV // BVJ. – 1987. – 294.–June 20. – S. 1595–1597.
79 Richardson, M.A. Copind life attitudes and group support after breast cancer treatment / M.A. Richardson, I. Post-White, E.A. Crimm et al. // Aftern. Ther. Health. Med. – 1997. –Vol. 3. – № 2. – P.114–127.
80 Solomon, G.F. Shaking upimmunity: psychological and disaster / G.F. Solomon, S.C. Segerstrom, D. Grohr et.al. // Psychosom. Med. – 1997. – Vol. 59. – № 2. – P. 114–127.

Научное издание

Кузнецов Александр Павлович
Смелышева Лада Николаевна
Сажина Нина Витальевна
Архипова Ольга Алексеевна

ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Монография

Редактор Л. П. Чукомина, А. С. Темирова

Подписано в печать 28.05.2021	Формат 60x84 1/16	Бумага 80 г/м^2
Печать цифровая	Усл.-печ. л. 10,5	Уч.-изд. л. 10,5
Заказ 69	Тираж 100	

БИЦ Курганского государственного университета.
640020, г. Курган, ул. Советская, 63/4.
Курганский государственный университет.