

## Иммунитет и инфекции

Взаимодействие между системой иммунитета и микроорганизмом может либо не иметь последствий, либо привести к колонизации им тканей, что проявится широким спектром клинических вариантов инфекционного процесса – от манифестной формы инфекционного заболевания, до бессимптомного микробного носительства

### **Противобактериальный иммунитет**

Факторы, определяющие форму и тяжесть течения инфекционного процесса, зависят от микроорганизмов (доза, патогенность, вирулентность и т.д.) и от состояния макроорганизма (возраст, общее состояние здоровья, состояние иммунокомпетентных систем и т.д.).

Результатом взаимодействия микробов и макроорганизма может быть *нестерильный иммунитет*, когда факторы патогенности и иммунитет уравновешены, *стерильный иммунитет* – освобождение от инфекта и *инфекция* – размножение вирулентного микроба.

### **Неспецифическая резистентность и местный иммунитет**

Возбудители заболеваний часто проникают в организм через слизистые оболочки носа, дыхательных путей, глаз, мочеполовых путей и кишечного тракта. Реже это происходит через кожу, преимущественно при повреждении эпителия.

На пути проникновения микробов находятся местные факторы защиты. Неповрежденная кожа и слизистые оболочки непреодолимы для многих микроорганизмов. Кроме механического барьера, кожа обладает значительными бактерицидными свойствами, которые связаны с выделением молочной и жирных кислот, ферментов, пота, сального секрета и т.д. Слизистые оболочки носоглотки и дыхательных путей обладают выраженными защитными свойствами. Секреты, выделяемые слизистыми, слюнными и пищеварительными железами, не только смывают микроорганизмы с поверхности слизистых оболочек, но и оказывают существенное бактерицидное действие за счет содержащихся в них лизоцима, различных ферментов, кислой среды желудочного содержимого, а также нормальной микрофлоры организма и др.

Нормальная бактериальная флора слизистых оболочек, особенно кишечника, препятствует развитию патогенных микроорганизмов. Ее нарушение при антибиотикотерапии ведет к дисбактериозам и инфекции.

Неспецифическая защита организма в значительной мере контролируется генетическими механизмами, которые обеспечивают *видовой иммунитет* – невосприимчивость организмов одного вида к инфекционным заболеваниям другого вида вследствие исключения возможности размножения возбудителей. Имеются данные о генетически наследуемой невосприимчивости в отдельных популяциях людей к ряду инфекционных заболеваний (малярия, туберкулез, корь, полиомиелит и др.).

Тяжелое течение инфекционного процесса или фатальный для хозяина исход может наблюдаться при снижении уровня неспецифической защиты и иммунологической реактивности хозяина, большой дозе и высокой

вирулентности возбудителя, а также при неестественных путях его проникновения. Хронизация инфекционного процесса, как правило, определяется несостоятельностью иммунного ответа к возбудителю. Чувствительность к менингококкам повышена при дефиците терминальных компонентов комплемента, а тяжелое течение менингококковой инфекции ассоциировано с определенным аллотипом FcγRIIIa рецептора.

*Комплекс факторов естественного врожденного иммунитета* может полностью элиминировать микроорганизмы без развития специфического иммунного ответа. В этот комплекс входят гуморальные факторы: лизоцим, СРБ, маннансвязывающий белок, комплемент (альтернативный путь активации), трансферрин, а также лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги), которые выделяют ранние цитокины – ФНОα, ИЛ-1, ИНФγ и др., активирующие все клетки СИ.

*Антитела В1-лимфоцитов* серозных полостей – важный фактор естественного иммунитета. Антитела классов IgM и sIgA, образуемые ими, осуществляют врожденный антибактериальный иммунитет, в первую очередь, против бактерий кишечника, а также капсулообразующих микробов (пневмококков, гемофильной палочки). IgM-антитела оказывают комплементзависимую цитотоксичность, а sIgA опсонировывают до 90% бактерий тонкого кишечника, препятствуя их адгезии к эпителию. Эти антитела исходно специфичны к распространенным антигенам бактерий: фосфорилхолину, полисахаридам и ЛПС.

γδ-T-клетки, представляющие врожденный клеточный иммунитет, во многом определяют резистентность мышей к *M.tuberculosis*, так дефицитные по ним мыши быстро погибают от этой инфекции.

В некоторых ситуациях микроорганизмы персистируют без явного иммунного ответа на фоне полезной ареактивности организма. Однако существуют механизмы, сдерживающие их размножение. К такой ситуации можно отнести *бактерионосительство*.

Факторы естественного иммунитета служат первым этапом защиты, а затем они включают механизмы адаптивного (приобретенного) иммунитета.

### **Формирование противобактериального иммунитета**

Клетки системы иммунитета (СИ) – макрофаги, Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные – широко представлены в коже и в слизистых оболочках. Часть их (макрофаги, тучные клетки, гранулоциты) находится на эпителии в криптах миндалин, в местах покрытых плоским эпителием (пейеровы бляшки, бронхоассоциированная лимфоидная ткань). Здесь происходит первая встреча клеток СИ с микробными антигенами. Иммунный ответ носит местный характер. Вдоль желез эпителия сосредоточены В-клетки, продуцирующие IgA, который, мигрируя через эпителиальную клетку, приобретает секреторный компонент и становится секреторным. На 1 см<sup>2</sup> поверхности кишечника приходится около 10<sup>10</sup> антителообразующих клеток. Антитела этого класса играют важную роль в защите слизистых оболочек от микробов, т.к. опсонировывают микроорганизмы, препятствуют их прикреплению к эпителию и размножению, но не связывают комплемент,

чем предотвращают тотальное воспаление в слизистых оболочках. Маннозосодержащие боковые ветви тяжелых цепей sIgA могут «неспецифично» связывать лектины фимбрий некоторых бактерий, чем усиливают антибактериальный эффект. В секретах слизистых оболочках представлены иммуноглобулины секреторных IgM, IgA классов, в значительном количестве присутствуют лейкоциты.

**Специфический иммунный ответ** развивается в макроорганизме против антигенов возбудителя, его токсинов и других продуктов жизнедеятельности или против антигенов вакцин и анатоксинов. В результате такого взаимодействия клетки СИ, в первую очередь макрофаги, дендритные клетки, распознают чужеродные антигены уже в местах их первичного внедрения и запускают иммунный ответ. На клетках усиливается экспрессия адгезинов и интегринов.

Сила и специфичность этого ответа зависит от совокупности генов, контролирующих систему главного комплекса гистосовместимости (МНС) или **HLA-антигенов** у человека. Кроме того, весьма важную роль в распознавании липидных, например, микобактериальных антигенов, играют **CD1-молекулы**.

Наконец, важнейшую роль в индукции антимикробного иммунитета с дальнейшим перенаправлением его по клеточному или гуморальному пути играет система **Toll-like рецепторов (TLR)**, распознающих **молекулярные структурные образы патогенов** (подробнее – см. гл. 1).

Для каждого конкретного возбудителя имеются свои условия и особенности развития инфекции или иммунитета, зависящие от его вирулентности, пути проникновения и других свойств. Проникновение многих возбудителей в организм сопровождается фазой бактериемии и антигемии, когда бактерии и их антигены циркулируют в крови (брюшной тиф, сальмонеллез и др.). Часто она сопровождается началом клинических проявлений, потому что часть бактерий распадается и их эндотоксин – ЛПС – вызывает клинические синдромы (лихорадку и др.).

В зависимости от химической природы антигенов возбудителя, внутри- или внеклеточной его локализации и других факторов, иммунный ответ макроорганизма может происходить с преобладанием **T-клеточного** или **антительного B-клеточного** иммунитета с образованием вначале IgM, а затем IgG и IgA антител. После элиминации возбудителя клоны эффекторных клеток под влиянием супрессии иммунного ответа уменьшаются и остаются долгоживущие клетки памяти, обеспечивающие длительный, а при отдельных инфекциях – пожизненный иммунитет. Приобретенный антибактериальный иммунитет и противовирусный имеют много общего.

При повторной встрече макроорганизм за счет даже небольшого фонового количества антител, а также способности быстрого размножения Т- и В-лимфоцитов с вовлечением клеток памяти способен нейтрализовать возбудителя. *Феномен развития иммунологической памяти* после первичной

встречи с антигенами возбудителя *служит основой приобретенного иммунитета*, а феномен усиления иммунологической памяти после повторных встреч с антигенами используется при ревакцинации – повторном введении вакцин с целью поддержания достаточно напряженного иммунитета.

Специфический иммунитет у части компактно проживающего населения (коллектива) составляет основу *коллективного иммунитета*: 80% иммунных людей достаточно для прекращения эпидемического распространения самых контагиозных инфекционных заболеваний. Однако в связи с тем, что не все вакцинированные отвечают достаточным иммунитетом, на практике для прекращения эпидемического процесса при различных инфекциях требуется прививать не менее 95% населения. Для объективного контроля за уровнем индивидуального и коллективного иммунитета определяют титры протективных антител в крови.

Способность к иммунному ответу *изменяется с возрастом*. В организме новорожденного функционируют уже все механизмы системы иммунитета, однако дети первых месяцев и даже первых лет жизни иначе чем взрослые реагируют на антигены. Защита новорожденных от микроорганизмов обеспечивается антителами –иммуноглобулинами класса G, проходящими трансплацентарно от матери. Существенный вклад в поддержание иммунологической реактивности детей вносит поступление секреторных иммуноглобулинов A, лизоцима и даже иммунокомпетентных клеток с молоком матери. У многих пожилых людей, особенно на фоне вирусных инфекций и других заболеваний, наблюдается снижение иммунологической реактивности и повышение чувствительности к инфекции.

### **Варианты приобретенного антибактериального иммунитета**

Приобретенный иммунитет к бактериальным инфекциям различается по механизмам в зависимости от факторов патогенности возбудителя. В одних случаях, когда бактерии выделяют токсины, или чувствительны к антителам, он эффективен, в других – неэффективен, например, при индукции антител к внутриклеточным бактериям, в третьих – при выделении избытка цитокинов, иммунный ответ повреждает собственные ткани.

Бактериальные инфекции, которые зависят от продукции *экзотоксинов*, индуцируют антитоксический иммунитет (дифтерия, столбняк, ботулизм и др.). Ведущая роль в нейтрализации токсинов принадлежит IgM- и IgG-антителам. IgM-антитела в крови выявляются уже через 48 часов после заражения и достигают пика через 7-10 дней (при инфекциях – позже). Затем преобладают IgG-антитела. Молекула антитела, присоединившись вблизи активного центра токсина, может стереохимически блокировать его связь с рецептором. В комплексе с антителами токсин теряет способность к диффузии в тканях и может стать объектом фагоцитоза.

Основным механизмом *антибактериальной защиты* является фагоцитоз. В иммунном организме эффективность фагоцитоза повышается за

счет опсонизирующего действия специфических IgM- и IgG-антител, взаимодействующих Fab-фрагментами с антигенами на поверхности бактерий и одновременно с Fc-рецепторами на мембранах фагоцитов. Это приводит к окислительному взрыву и активации других бактерицидных систем фагоцитирующих клеток.

Активация системы комплемента комплексами «антитела-бактерии» приводит к разрушению липопротеиновых оболочек грамотрицательных бактерий, особенно нейссерий, а также к высвобождению анафилотоксинов, которые стимулируют дополнительный приток из плазмы крови гуморальных компонентов иммунитета и вызывают хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, осуществляющих фагоцитоз.

Некоторые бактерии уклоняются от контактов с фагоцитирующими клетками, прикрепляясь к поверхности слизистых оболочек и заселяя их. Функцию защиты слизистых оболочек выполняет секреторный IgA. Во всех секретах IgA, связавшись с бактериями, предотвращает их адгезию к поверхности слизистой.

Приобретенный антибактериальный иммунитет, особенно с антителами против полисахаридных антигенов, как правило, является *типоспецифическим* и нестойким. Этим объясняются частые случаи повторных заболеваний бактериальными инфекциями и необходимость проведения частых ревакцинаций при использовании бактериальных профилактических вакцин, формирование нестерильного иммунитета, или неэффективность вакцинации при отдельных бактериальных инфекциях.

Липополисахариды бактерий индуцируют синтез антител к полисахаридным детерминантам, которые не всегда являются «иммунодоминантными», так как такие антитела не создают иммунитет, что наблюдается при бруцеллезе, туберкулезе и других инфекциях. В то же время такие антитела эффективны против *E.coli*, лептоспир и других бактерий.

**Внутриклеточно паразитирующие бактерии:** микобактерии туберкулеза, бруцеллы, сальмонеллы и др., а также риккетсии, хламидии и микоплазмы отличаются повышенной устойчивостью к гибели после фагоцитоза. Они защищаются от механизмов уничтожения, подавляя слияние фагосом с лизосомами, образуя наружную оболочку, или выходя из фагосом в цитоплазму. Эти бактерии уничтожаются механизмами Т-клеточного иммунитета.

Специфические *цитокин-продуцирующие Т-хелперы* при контакте с зараженными макрофагами выделяют  $\gamma$ -интерферон, активирующий ЕК и макрофаги, которые становятся после этого более эффективными, что напоминает противовирусный иммунитет. Однако важнейший механизм – это индукция активности Т-киллеров, которые разрушают инфицированные клетки и делают доступными бактерии для других бактерицидных факторов, в том числе для активированных макрофагов.

Поэтому напряженность антибактериального иммунитета при внутриклеточных инфекциях определяется не гуморальным, а Т-клеточным иммунитетом. Причем разные Т-субпопуляции оказывают различный эффект.

Среди цитотоксических эффекторов одни разрушают зараженные клетки хозяина путем апоптоза и выделения цитокинов, а другие лизируют непосредственно сами бактерии.

Выраженность и сила этого иммунитета определяется путем постановки кожно-аллергических проб и в тестах оценки Т-клеточного иммунитета *in vitro*.

В целом же защита от внутриклеточных бактерий, особенно после иммунизации, носит комбинированный характер и в ней участвуют активированные фагоциты, поглощающие опсонированные микробы. В большинстве случаев для оценки уровня противобактериального иммунитета применяют различные методы выявления антител в сыворотке крови, даже если их уровень и не определяет напряженности антибактериального иммунитета.

Для серологической диагностики используют *феномен нарастания титра циркулирующих антител* в динамике инфекционных заболеваний (метод парных сывороток), или определение в острую фазу заболевания ранних IgM-антител. IgG-антитела появляются несколько позже, в период ранней реконвалесценции, и могут циркулировать в течение всей жизни, как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации.

Таким образом, иммунитет к бактериям формируется в результате постоянного взаимодействия между СИ организма и микробами, изменяющими свои свойства, эволюционная цель которых – выжить и противостоять действию этой системы. Выживаемость микробов обеспечивается защитой от фагоцитоза за счет капсул, секрецией экзотоксинов, подавляющих фагоциты и иммунные реакции. Иногда микробы заселяют относительно недоступные для СИ места организма. Антитела обеспечивают иммунитет, нейтрализуя токсины, активируя комплемент непосредственно на поверхности бактерий, преодолевая антифагоцитарные свойства капсулы, опсонировав её с помощью IgG и C3b. Недостаточный эффект антител могут дополнить Т-киллеры.

### **Роль бактерий в иммунопатологии**

Патологическое действие бактерий не ограничивается действием токсинов, и даже после разрушения бактерии оставляют иммунопатологический след.

Продукты разрушения бактерий, в частности ЛПС, индуцируют запуск цитокинов (ИЛ-1, ФНО $\alpha$  и др.), которые участвуют в развитии эндотоксического шока и «безмикробного» сепсиса. Эти цитокины в определенных условиях могут продуцироваться неограниченно долго, без дальнейшей стимуляции, или же их выделение дополнительно усиливается новыми ЛПС, появившимися из бактерий сапрофитов, разрушенных антибиотиками при малообоснованной терапии. Длительное выделение цитокинов приводит к хроническому воспалению и развитию аутоаллергических реакций как из-за антигенной мимикрии разрушенных бактерий и тканей организма, так и в связи с неспецифическим

повреждением последних воспалительной реакцией и включением механизмов апоптоза.

**Антигенная мимикрия** различных белков, ферментов бактерий и тканей макроорганизма широко распространена. М-протеины стрептококка антигенно сходны с протеинами эндокарда и синовиальных оболочек суставов. Белки теплового шока hsp60 и 70 kDa бактерий и млекопитающих идентичны приблизительно на 60%. Эта антигенная общность – основа развития аутоаллергии. Кроме того, антигены бактерий способны индуцировать инфекционную аллергию.

### **Противовирусный иммунитет**

Вирусы проникают в организм через кожу или слизистые оболочки. Многие из них непосредственно поражают слизистые оболочки дыхательного и желудочно-кишечного трактов: риновирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, ротавирусы. Другие, размножаясь в слизистой оболочке, затем быстро распространяются по крови, лимфе, нейронам: пикорнавирусы, вирусы кори, паротита, простого герпеса, гепатитов и др. Некоторые – путем переноса насекомыми и другими способами попадают в кровь и органы: альфавирусы, флавивирусы, буньявирусы и др.

Противовирусный иммунитет – состояние устойчивости организма к патогенному вирусу, осуществляемое системой иммунитета. Однако кроме системы иммунитета невосприимчивость к инфекции зависит от неиммунитетных факторов.

### **Врожденная резистентность и иммунитет**

Резистентность и иммунитет к вирусам зависят от комплекса причин и факторов. Существует генетически обусловленная, врожденная, неспецифическая резистентность к вирусной инфекции у одних видов по сравнению с другими видами. Животные не восприимчивы ко многим инфекциям людей и, наоборот, человек не болеет чумой собак, а последние – гриппом, ВИЧ-инфекцией, другими инфекциями человека. Такая резистентность – обычно результат отсутствия условий у данного вида для паразитирования конкретного вируса. Часто она зависит от того, что на клетках этого вида не экспрессируются рецепторы, связывающие вирус. Например, для проникновения ВИЧ-вируса в клетку нужна молекула-рецептор CD4, связывающая его gp120, а также необходим корецептор CCR5. Вирус Эпштейн-Барр связывается с CD21 (CR2 рецептор комплемента), вирус кори – с CD46, широко представленной на лейкоцитах и других тканях, и т.д. Поэтому, вирусы тропны (обладают сродством) к клеткам и тканям, несущим к ним рецепторы: вирусы гепатита к клеткам печени – гепатоцитам, вирусы гриппа к эпителию верхних дыхательных путей, ВИЧ к Т-хелперам и т.д.

На пути проникновения вирусов в клетку существуют различные неспецифические барьеры и факторы резистентности (табл. 3.1).

### **Таблица 3.1**

Врожденная резистентность и иммунитет к вирусам

<b>Локализация вируса</b>	<b>Неспецифические факторы резистентности</b>	<b>Факторы системы иммунитета, действующие при данной локализации</b>
Накожно	Барьеры кожи (рН, эпидермис), неспецифические факторы	
Слизистые оболочки	Слизь, эпителий, секрет, рН среды (кислоты желудочного сока), ферменты, вироцидные факторы ( $\beta$ -дефензины и др.)	Фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), секреторные IgA антитела, интерфероны, ЕК, $\gamma\delta^+$ Т-клетки, В-клетки
Плазма крови	Вируссвязывающие белки, СРБ, комплемент	Интерфероны, фагоциты, ЕК, антитела IgM, IgG, IgD, Т-киллеры, комплемент
Мембраны клеток	Наличие или отсутствие рецепторов для вируса, местное воспаление	Т-лимфоциты с рецепторами для вирусов на клетках (например, CD4 или CD8), антитела, Т-киллеры
Внутриклеточная	Ферменты активированных интерфероном клеток	Специфические Т-киллеры, антитела

Кожа служит защитным барьером против большинства вирусов и они могут проникнуть в организм только при ее повреждении. То же самое относится к слизистым оболочкам, где на пути вирусов имеется слизь с вироцидными и вируссвязывающими факторами, которая удаляется вместе с ними. Ферменты слизи, протеазы, кислая среда желудочно-кишечного сока, желчь разрушают многие вирусы. Вирусы могут удаляться и выделяться всеми органами выделения: почками с мочой, печенью с желчью, секретами экскреторных желез, как в результате повреждения клеток, так и из-за повышения проницаемости эпителия.

На эпителии слизистых оболочек имеются фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), которые могут нейтрализовать вирусы, хотя сами могут служить для них мишенью, особенно когда они предварительно не активированы и находятся в покое. Дефензины эпителия и нейтрофилов разрушают многие вирусы.



Нейтрализовать вирусы могут ЕК-клетки. Наиболее эффективны активированные (например, интерфероном) ЕК, которые появляются обычно через двое суток после проникновения вируса. ЕК разрушают клетки, пораженные вирусом, которые теряют антигены HLA I класса и поэтому становятся «чужими».

Комплемент, активированный вирионом по классическому или альтернативному пути, может повреждать его суперкапсид. Этот процесс более эффективен, если вирусные оболочки покрыты антителами и комплемент активируется образовавшимся комплексом антиген-антитело.

**Интерфероны**, которые могут содержаться в секрете в значительном количестве, стимулируют резистентность клеток к вирусам.

Альфа-интерферон и омега-интерферон обладают противовирусным и антипролиферативным, противоопухолевым действием. Гамма-интерферон усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителолиз, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, внеклеточную и внутриклеточную вирицидность лейкоцитов, усиливает экспрессию Fc-рецепторов на моноцитах/макрофагах и поэтому связывание ими антител.

Интерфероны блокируют репликацию вирусов в клетках. Они вырабатываются клетками, инфицированными вирусом, а также после стимуляции клеток лекарствами-интерфероногенами или вакцинами. Интерфероны видоспецифичны: человеческие не влияют на инфекции животных и наоборот. При стимуляции лейкоцитов вирусными и другими антигенами они выделяются в значительном количестве. Интерфероны-препараты применяют для лечения гепатитов, опухолей и других заболеваний.

Интерфероны не блокируют проникновение вируса в клетку и их противовирусный эффект является опосредованным через изменение клеточного метаболизма.

Сильным специфическим защитным фактором слизистых оболочек против проникновения вирусов служат **секреторные IgA-антитела**, которые, связываясь с ними, блокируют рецепторы вирусов и их способность адсорбироваться на клетках. Однако такие антитела имеются или после предварительной иммунизации, или после перенесенной инфекции, т.е. при наличии *иммунологической памяти к антигенам* данного вируса.

В плазме крови или лимфе, куда вирусы попадают, преодолев барьеры кожи или слизистой оболочки, они могут нейтрализоваться IgM, IgG-антителами и комплементом, а возможно и Т-киллерами, если таковые имеются при наличии поствакцинного иммунитета или после перенесенной инфекции.

Критическим моментом в развитии инфекции является связывание поверхностных структур вируса с мембраной клетки мишени, в котором участвуют или специальные белки и гликопротеиды-рецепторы или

молекулы адгезии. Однако и после проникновения вируса в клетку у нее есть механизм защиты – блокировка его репликации, если она активирована интерфероном.

### **Антигены вирусов и преодоление иммунитета**

Антигены вирусов – это белки и гликопротеиды их суперкапсида, капсида, внутренние белки-ферменты

Антигены вирусов – это белки и гликопротеиды их суперкапсида, капсида, внутренние белки-ферменты и нуклеопротеиды. Так, у вируса гриппа основными антигенами служат нейтроаминидаза и гемагглютинин, у вируса гепатита В – поверхностный НВ<sub>s</sub> антиген, а также НВ<sub>e</sub>, НВ<sub>c</sub>, у ВИЧ вируса – его белки р14, 18 и гликопротеиды – gp120 и другие. У вируса гепатита А идентифицировано более 40 антигенореактивных доменов в структурных и неструктурных белках. Каждая такая антигенная молекула имеет много антигенных эпитопов, поэтому антитела к ним могут отличаться по специфичности. Кроме того, антигенная структура многих вирусов может изменяться, что препятствует развитию иммунитета. Протективными свойствами – способностью индуцировать иммунитет обладают поверхностные, оболочечные антигены вирусов.

Вирусы уклоняются от элиминации системой иммунитета, изменяя антигенные свойства. Точечные мутации вызывают небольшие изменения (*антигенный дрейф*), а большие изменения, приводящие к эпидемиям, могут возникать в результате пересортировки сегментов генома или обмена генетическим материалом с другими вирусами, имеющими иных хозяев (*антигенный шифт*).

Зараженные вирусом клетки экспрессируют на своей поверхности его антигены, так как оболочки вирусов часто формируются из клеточных мембран. Если экспрессируется белок слияния, то клетки образуют синцитий. Вирусные антигены на поверхности клеток распознаются системой иммунитета с образованием антител и Т-киллеров. Антитела и Т-киллеры специфичны против разных эпитопов одного антигена.

Иммунитет возникает если уничтожаются свободные вирионы или/и зараженные ими клетки.

Вирусные антигены (наряду с антителами) могут присутствовать в крови и других биологических жидкостях больных. Их выявление (обычно методом ИФА или РИФ) используется для диагностики инфекций.

### **Приобретенный противовирусный иммунитет**

Резистентность к вирусам в иммунном организме, например, после вакцинации вирусными вакцинами, при прочих равных условиях с неиммунным организмом по неспецифической резистентности, зависит от наличия специфических факторов иммунитета – IgG, IgM, секреторных IgA антител, возможно IgD антител, а также иммунных Т-киллеров.

Все вирусные антигены являются Т-зависимыми. Антигенпредставляющие клетки презентруют одни вирусные антигены, связанные с HLA I класса, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, из которых возникают иммунные Т-киллеры. Другие антигены представляются в комплексе с HLA

II класса CD4<sup>+</sup> Т-хелперам, которые индуцируют синтез антител к вирусным антигенам вначале IgM, а затем IgG-класса. Антитела против вирусных антигенов, даже в низких концентрациях, способны нейтрализовать вирус, блокируя его рецепторы и проникновение через входные ворота в кровь и/или фиксацию на клетках-мишенях (IgG, IgM), а также при первичном попадании его на эпителий слизистых – sIgA может связывать их даже в эпителиальных клетках. Это объясняет высокую эффективность вакцинации при долговременной профилактике и эффективность введения специфических иммуноглобулинов для экстренной кратковременной профилактики при многих вирусных инфекциях. Антитела, при их наличии в достаточном количестве, могут нейтрализовать свободные вирионы, особенно в тех случаях, если они находятся в крови внеклеточно. Однако антитела только блокируют вирионы, а их лизис осуществляют компоненты активированного комплемента. Разрушать вирион, «покрытый» антителами, могут клетки, осуществляющие антителозависимую клеточную цитотоксичность. Антитела же обеспечивают защиту и от повторного заражения. Они эффективны при кори, полиомиелите, паротите, краснухе, гриппе (к конкретному серотипу) и других инфекциях. При таких инфекциях уровень антител отражает напряженность иммунитета. Однако антитела не всегда эффективны против вирусов, особенно после их проникновения в клетку.

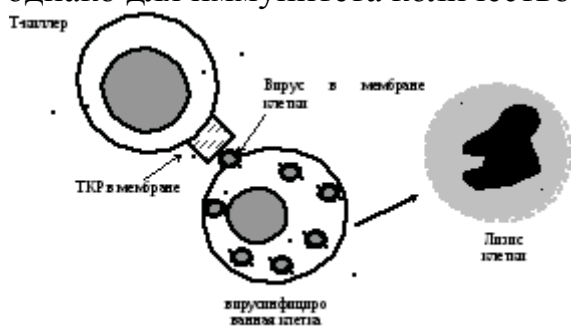
Появление антител у больных не ликвидирует развившуюся ВИЧ-инфекцию, гепатиты и другие инфекции. Для этого необходимо дополнительное сочетание факторов: активированные макрофаги, Т-киллеры, активация интерферонами резистентности к вирусам у клеток-мишеней. В некоторых ситуациях антительный иммунный ответ препятствует развитию эффективного Т-клеточного ответа (конкуренция активности Тх 2 и Тх 1). Более того, покрывая вирус, но не повреждая его, антитела могут усиливать его проникновение в клетку, связываясь своими Fc-фрагментами с Fc-рецепторами клеток (например, вирус денге).

Вирусы, которые проникают в соседние клетки, минуя встречу с антителами, уничтожаются механизмами клеточного иммунитета. Макрофаги фагоцитируют вирусы, и многие из них разрушают. Фагоцитоз усиливается, если вирион опсонирован антителами. Однако некоторые вирусы, например ВИЧ, резко активируют макрофаги, которые выделяют избыток цитокинов (ИЛ-1, ФНО $\alpha$ ), повреждающих другие клетки, но не вирусы.

Важным фактором противовирусного иммунитета служат *вируспецифические Т-киллеры*.

При большинстве контролируемых вирусных инфекций Т-клетки либо элиминируют вирус, либо супрессируют его, что приводит к развитию безвредной персистентной инфекции. Однако, например, ВИЧ инфицирует ключевые клетки СИ – CD4<sup>+</sup> и дезорганизует ее реакции. Инфицированные клетки начинают экспрессировать поверхностные вирусные антигены через короткое время после проникновения в них вируса. Быстрое уничтожение

таких клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами (рис. 3.2) предотвращает репликацию вируса, а Т-хелперы 1 типа, выделяя гамма-интерферон, подавляют репликацию вируса в здоровых клетках. Вирус-специфические Т-клетки находят как при иммунитете, так и при персистирующей инфекции, однако для иммунитета количество их должно быть достаточным.



ТКР – рецептор Т-киллера

### Рис. 3.2. Лизис вирус-инфицированных клеток Т-киллером

Результат иммунной реакции на внедрение вирусов может быть различным: уничтожение или инаktivация самого вируса без разрушения зараженных вирусом

клеток; разрушение и элиминация модифицированных вирусом клеток хозяина с повреждением органов и тканей; элиминация вируса и повреждение органов и тканей; отсутствие реакции на латентную персистенцию вирусов. Некоторые вирусы паразитируют непосредственно в клетках системы иммунитета, повреждая их и вызывая иммунодефицит не только к своим антигенам, но и к возбудителям других заболеваний (цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека и др.).

Продолжительность активного противовирусного иммунитета составляет от нескольких месяцев до многих лет (в течение всей жизни – к вирусам кори, полиомиелита и др.). Она зависит от наличия долгоживущих субпопуляций Т- и В-клеток памяти. Именно феномен иммунологической памяти лежит в основе приобретенного активного противовирусного иммунитета. При наличии клеток памяти они быстро активируются антигенами вируса и выделяя цитокины и антитела, активируют другие лейкоциты, обеспечивающие защиту от инфекции.

### Индукция вирусами иммунопатологии

Помимо антигенной изменчивости (как способа уклонения от факторов иммунитета) белки вирусов могут иметь общность строения с белками клеток организма – антигенную мимикрию, что мешает распознавать их чужеродность, а в случае развития иммунного ответа вызывает аутоиммунные реакции. Более того, некоторые белки, продуцируемые вирусами, имеют свойства цитокинов и вызывают иммуномодуляцию.

Вирусы блокируют процесс представления антигена молекулами ГКГ I и II классов, литическое действие ЕК и цитокиновую модуляцию экспрессии молекул HLA.

*Иммунодефициты и аллергия* часто индуцируются вирусами. Угнетение реактивности организма при острых вирусных инфекциях обычно транзиторны, наблюдаются в течение 7-22 дней. Однако в некоторых случаях возникший иммунодефицит может сохраняться всю жизнь, особенно если он возник у плода или новорожденного. Вирусные инфекции обычно ассоциируются с дефектами Т-клеток.

Вирусная иммуносупрессия ответа на один инфект может сопровождаться его гиперактивацией на другие инфекционные антигены или неинфекционные аллергены, что служит причиной развития аллергии.

Механизм нарушений иммунореактивности при вирусных инфекциях может быть обусловлен:

- размножением вируса и разрушением части клеток (лимфотропные вирусы: Эпштейн-Барр трансформируют В-лимфоциты, а ВИЧ разрушает CD4 Т-лимфоциты; вирусы краснухи, ветряной оспы, герпеса, полиомиелита подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов);
- активацией макрофагов с выделением ими цитокинов, изменяющих реактивность (ВИЧ-вирус и др.), подавлением экспрессии HLA-DR антигенов на антигенпредставляющих клетках, нарушением адгезии, кооперации клеток в иммунном ответе (ВИЧ, вирусы гепатитов, гриппа и др.);
- апоптозом, индуцированным вирусом, некоторых субпопуляций клеток, особенно Т-хелперов; стимуляцией дисбаланса между T<sub>H</sub>1 и T<sub>H</sub>2, приводящего к развитию иммунодефицита или аллергии (вирус гриппа, аденовирусы, вирус кори и др.);
- цитокиноподобным действием вирусных пептидов, связыванием цитокинов вирусными белками, подавлением их синтеза (цитомегаловирус, вирусы гепатита и др.);
- подавлением бактерицидности нейтрофилов (вирусы кори, гриппа);
- поликлональной активацией Т- и В-лимфоцитов вирусными суперантигенами, приводящей к угнетению специфического противовирусного ответа и развитию аутоиммунных реакций.

Вирусы индуцируют *иммунопатологические процессы*. Комплексы «вирусный антиген – антитело» повреждают сосуды, вызывая васкулиты, которые наблюдаются при многих вирусных инфекциях. В сезон гриппа увеличивается количество инфарктов, а вакцинация уменьшает частоту сердечно-сосудистой патологии.

Наиболее часто возникают вирусные иммунокомплексные гломерулонефриты (гепатит В и др.), синовиты и артриты. Вирус-специфические Т-киллеры лизируют инфицированные гепатоциты и другие клетки, даже если они не разрушаются вирусом.

Противопаразитарный и противогрибковый иммунитет

### **Иммунитет против простейших**

Простейшие имеют много различных антигенов и вызывают длительные инфекции. При протозойных инвазиях, когда возбудитель находится *в крови* (малярия, трипаносомозы), напряженность иммунитета определяют гуморальные факторы, а когда паразиты размножаются *в тканях* – клеточные.

Полостные паразиты, находящиеся на поверхности слизистой оболочки (*Amoeba, Giardia, Trichomonas*) индуцируют иммунный ответ, однако он

недостаточен для их элиминации уже потому, что ограничен контакт между антигенами паразита и клетками СИ.

При протозойных инвазиях, как правило, наблюдается паразитоносительство, сопровождаемое иммунными и аллергическими реакциями. Обычно значительно усиливается синтез IgE, что может приводить к индуцируемому тучными клетками притоку эозинофилов к месту инфекции. Шистосомы, покрытые IgG или IgE, уничтожаются прилипающими к ним эозинофилами и другими лейкоцитами (АЗКЦ). **Эозинофилы** – основные эффекторы противопаразитарного иммунитета. С помощью низкоаффинных Fcε – рецепторов (FcεII или CD23) они прикрепляются к IgE антителу, связанному с гельминтом, дегранулируют и выделяют цитокины (интерлейкины 1, 3, 4, 5, 6, 8 и др.), главный основной белок, катионный белок, пероксидазу, анионы супероксида, которые лизируют кутикулу гельминта. Цитокины привлекают клетки, возникают клеточные инфильтраты по типу поздней фазы аллергии немедленного типа с накоплением эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, Tх 2, выделяющих новую серию цитокинов и ферментов, что в итоге обеспечивает разрушение паразита. Его могут уничтожить макрофаги, если будут активированы лимфокинами, которые продуцируют Т-клетки. Для изгнания гельминтов из кишечника требуется совместное действие как антител, так и стимулированных лимфокинами бокаловидных клеток, выделяющих муцин. Против простейших, паразитирующих *внутриклеточно*, основную защиту обеспечивают Tх1, выделяющие ИФНγ и активирующие макрофаги, а также цитотоксические CD8(+) Т лимфоциты.

Однако, в целом многие паразиты, хотя всегда вызывают иммунный ответ, довольно резистентны к его эффекторным факторам и могут долго персистировать в организме.

Для диагностики многих протозойных инвазий используются внутрикожные пробы или лабораторные тесты клеточного иммунитета. В последние годы в связи с разработкой высокочувствительных серологических тестов (иммуноферментный и радиоиммунный анализ) все более широко используют определение IgM- и IgG-антител. Особенностью противопаразитарного иммунитета является также синтез большого количества IgE-антител.

### **Противогрибковый иммунитет**

Антигены грибов содержатся в их спорах (конидии), клеточных стенках (полисахариды, гликопептиды) и цитоплазме. Выявлено более 80 различных антигенов.

Споры непатогенных и условно-патогенных грибов имеются в воздухе в течение года, но особенно в весенне-осенний период, в большом количестве и являются причиной респираторной аллергии (риниты, бронхиальная астма). При этом выявляются IgE-антитела против аллергенов спор грибов.

При каждой форме инфекций имеются особенности реакций СИ. Однако, как правило, наблюдаются смешанные реакции.

Естественный врожденный иммунитет обеспечивается нейтрофилами и макрофагами за счет фагоцитоза и действия дефензинов и кислородзависимых механизмов цитолиза. Грибы могут запускать альтернативный путь активации комплемента.

Предрасположенность к грибковым инфекциям обусловлена недостаточностью факторов иммунитета, клеточные факторы которого (Тх 1) могут угнетаться преимущественной активацией антигенами Тх 2 и их цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-10).

Некоторые инфекции – кандидозы кожи и слизистых оболочек, развиваются только на фоне иммунодефицита.

Защитный эффект антител может проявляться в опсонизации клеток грибов для фагоцитоза, хотя некоторые из них могут быть чувствительны и к лизису комплементом. Антитела класса IgG к некоторым условно-патогенным грибам (*Candida albicans*), часто встречаются у здоровых лиц, однако увеличение титра IgM-антител указывает на инфекцию.

IgE-антитела находят при аллергических реакциях, которые часто сопровождают грибковые инфекции. Также они могут возникать на аллергены непатогенных грибов. Выявление антител и антигенов (маннаны) в крови больных применяют для диагностики грибковых инфекций. У больных положительны немедленные и замедленные кожные пробы на аллергены грибов.