

63. Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma / N. Krishnamoorthy, A. Khare, T.B. Oriss et al. // *Nat. Med.* 2012. N 18. P. 1525–1530.
64. Heederik D., Henneberger P.K., Redlich C.A. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection // *Eur. Respir. J.* 2012. N 21. P. 112–124.
65. Guidelines for the management of work-related asthma / X. Baur, T. Sigsgaard, T.B. Aasen et al. // *Eur. Respir. J. Supplement.* 2012. N 39. P. 529–545.
66. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction / J.P. Parsons, T.S. Hallstrand, J.G. Mastronarde et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. N 187. P. 1016–1027.
67. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. N 127. P. 1133–1140.
68. Wood L.G., Garg M.L., Smart J.M. et al. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. N 96. P. 534–543.
69. Physical training for asthma / M.G. Chandratilleke, K.V. Carson, J. Picot et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Issue 5. CD001116.
70. Adeniyi F.B., Young R. Weight loss interventions for chronic asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. N 7. CD009339.
71. Cates C.J., Jefferson T., Rowe B.H. Vaccines for preventing influenza in people with asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Issue 2. CD000364. pub. 3.
72. Sheikh A., Alves B., Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Issue 1. CD002165.
73. Alvarez G.G., Fitzgerald J.M. A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma // *Respiration.* 2007. N 74. P. 228–236. ■

РАЗДЕЛ XVII

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА. ПАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Часть 2

К.В. Сердобинцев

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

В статье рассматриваются различные виды патологии системы комплемента, включая дефицит факторов комплемента. Приводится патогенез, клинические проявления нарушений системы комплемента. Описаны методы дифференциальной диагностики и лечения данных нарушений.

Ключевые слова: комплемент, иммунодефицит, недостаточность компонентов комплемента, диагностика нарушений комплемента, наследственный ангиоотек.

Complement system (part 2). Pathology, diagnostics, treatment

K.V. Serdobintsev

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

The article considers the different types of pathology of the complement system, including a lack of

complement factors. Provided description of the pathogenesis, clinical manifestations of disorders of the complement system. Described methods differential diagnosis and treatment of these disorders.

Key words: complement, immunodeficiency, complement deficiency, diagnostic tools, hereditary angioedema.

Сведения об авторе:

Сердобинцев Кирилл Валентинович — врач аллерголог-иммунолог НККЦ аллергологии и иммунологии, adair@adair.ru

Дефекты системы комплемента – самый редкий вид иммунодефицитов, составляющий около 1% от всех первичных иммунодефицитов.

Обычно дефекты компонентов классического или альтернативного пути комплемента приводят к развитию или системного аутоиммунного заболевания, в основном системной красной волчанки (СКВ), которая часто ассоциирована с врожденными дефектами системы комплемента, или рецидивирующих бактериальных инфекций преимущественно респираторного тракта, как и при гуморальных первичных иммунодефицитных состояниях. Тотальные дефициты белков комплемента редки [1].

Система комплемента играет важную роль при аллергических заболеваниях II типа (цитотоксические антитела) и III типа (иммунокомплексная патология, реакция Артюса).

Система комплемента взаимодействует с другими гуморальными системами, активируемыми при воспалительных процессах и способствует вовлечению этих систем в реакцию иммунного воспаления. Отложение компонентов комплемента в составе иммунных комплексов на биологических мембранах инициирует развитие иммунопатологии в результате привлечения в очаг поражения макрофагов и других эффекторов иммунного воспаления. Микроорганизмы активируют систему комплемента и чувствительны к литическому действию мембрано-атакующего комплекса (МАК). Это комплекс компонентов комплемента C5b-C6-C7-C8-C9, разрушающий мембраны [2, 3].

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Следует отметить, что при многих заболеваниях оценка комплемента не всегда информативна, но изучение этой системы позволяет сделать заключение об индивидуальной динамике течения заболевания. Исследование комплемента обязательно при наличии в анамнезе частых тяжелых бактериальных инфекций в связи с возможной генетической аномалией.

Оценка системы комплемента направлена на решение двух основных вопросов:

1. Участвуют ли в патогенезе заболевания активированные компоненты комплемента?

2. Имеются ли дефекты системы комплемента?

Чтобы ответить на эти вопросы, определяют общую гемолитическую активность системы комплемента (CH_{50}), используя эритроциты барана и инактивированную антисыворотку. Для выявления дефекта по определенному фактору используют сыворотки, не содержащие изучаемый фактор, который добавляют к исследуемой пробе. Концентрации C1 и C3 (и практически всех других компонентов) в сыворотке крови количественно определяют с помощью специфических антител [3].

Проба на общую гемолитическую активность комплемента (CH_{50}) позволяет выявить большинство нарушений этой системы. Нормальные результаты пробы свидетельствуют о способности всех 11 компонентов классического пути активации комплемента и мембрано-атакующего комплекса лизировать покрытые антителами эритроциты. Регистрируют разведение сыворотки, в которой происходит лизис 50% клеток. При наследственной недостаточности компонентов от C1 до C8 показатель CH_{50} близок к нулю, а при недостаточности C9 он составляет примерно 5 от нормы. При приобретенной недостаточности комплемента значения CH_{50} зависят от характера и тяжести основного заболевания. Данная проба не выявляет ни факторов В-или D-альтернативного пути, ни пропердина, ни маннозосвязывающего лектина (МСЛ). При недостаточности факторов I или H расходование C3 сохраняется, и CH_{50} частично снижается. Хранение свернувшейся крови или сыворотки в течение часа приводит к снижению CH_{50} (хотя и не до нуля), и результаты пробы могут оказаться ложносниженными.

При наследственном ангиоотеке (НАО) CH_{50} во время приступов уменьшается из-за снижения уровня C4 и C2. Для НАО характерны низкий уровень C4 и нормальная концентрация C3. С помощью антител можно определить и уровень ингибитора C1, хотя примерно в 15% случаев его уровень остается нормальным. Поскольку C1 обладает эстеразной активностью, диагноз можно установить по увеличенной способности сыворотки гидролизировать синтетические эфиры.

Одновременное снижение концентраций C4 и C3 указывает на активацию классического

пути иммунными комплексами. Напротив, низкий уровень С3 при нормальном уровне С4 свидетельствует об активации альтернативного пути. Эти различия особенно важны для дифференциальной диагностики нефрита, связанного с отложением иммунных комплексов и с С3-нефритическим фактором. В последнем случае, а также при недостаточности факторов I и H усиленно расходуется фактор В, что сопровождается снижением его концентрации. Активность альтернативного пути относительно просто оценивается по степени гемолиза кроличьих эритроцитов, которые служат активирующей (пермиссивной) поверхностью и одновременно мишенью альтернативного пути.

Нарушение функции комплемента следует подозревать во всех случаях рецидивирующего отека Квинке, аутоиммунных заболеваний, хронического нефрита или сегментарной липодистрофии, а также при частых гнойных инфекциях, диссеминации менингококковой или гонококковой инфекции и повторной бактериемии у больных любого возраста [3, 5].

ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА

Описаны случаи врожденной недостаточности всех 11 компонентов комплемента классического пути, а также фактора D-альтернативного пути.

Первичная недостаточность С1q чаще всего обнаруживается при СКВ или волчаночном синдроме (в отсутствие характерных для СКВ серологических данных), хронической сыпи (при которой в биоптатах кожи находят васкулит) или мезангиопролиферативном гломерулонефрите. У некоторых детей с недостаточностью С1q развиваются тяжелые инфекции, включая септицемию и менингит.

Для недостаточности С1rs характерно полное отсутствие С1г в сочетании с той или иной степенью недостаточности С1s. Это обусловлено, вероятно, близким соседством генов обоих белков на хромосоме 12. Как и при недостаточности С1q, больные с недостаточностью С1r/С1s, С4, С2 или С3 очень часто подвержены аутоиммунным заболеваниям, особенно СКВ или волчаночному синдрому (при котором уровень антиядерных антител не повышен). Компонент С4

кодируется двумя генами, и их продукты называются С4А и С4В. Полное отсутствие С4А встречается примерно у 1% населения и также предрасполагает к СКВ, хотя общий уровень С4 при этом снижен лишь в умеренной степени. Пациенты с недостаточностью С5, С6, С7 или С8 могут страдать СКВ, но для них более характерны частые инфекции, вызываемые микроорганизмами рода *Neisseria*. Причина ассоциации аутоиммунных заболеваний с недостаточностью компонентов комплемента не совсем ясна. Отложение С3 на аутоиммунных комплексах облегчает их удаление из крови за счет связывания с РК1 на эритроцитах и транспорта в селезенку и печень. Ранние компоненты комплемента ускоряют уничтожение некротизированных или подвергающихся апоптозу клеток, которые служат источником аутоантигенов, и отсутствие этих этапов процесса, возможно, объясняет повышенную предрасположенность больных с нарушениями классического пути к аутоиммунным заболеваниям.

У ряда больных с недостаточностью С2 повторно развивается угрожающая жизни септицемия, чаще всего пневмококковая. Это наиболее распространенная форма недостаточности комплемента у представителей европеоидной расы. Однако у большинства подверженность инфекциям не повышена, что связано, вероятно, с защитной функцией компонентов альтернативного пути. Гены С2, фактора В и С4 расположены на хромосоме 6 близко друг к другу, и недостаточность С2 может сочетаться со снижением фактора В. При недостаточности обоих белков риск инфекций особенно высок.

Поскольку С3 активируется по ходу как классического, так и альтернативного пути, нарушение одного из них может, по крайней мере, частично компенсироваться другим. Однако без С3 не образуется хемотаксический фрагмент С5 (С5а) и не происходит опсонизации бактерий. Уничтожение некоторых микробов возможно лишь после их надежной опсонизации. Поэтому генетическая недостаточность С3 сопровождается частыми и тяжелыми гнойными инфекциями, вызываемыми пневмококками, менингококками и гонококками.

Более чем у 50% больных врожденной недостаточностью С5, С6, С7 или С8 развивается

менингококковый менингит или экстрагенитальная гонококковая инфекция. При недостаточности С9 показатель CH_{50} снижен примерно вдвое, у 30% таких больных обнаруживается инфекция, вызываемая микроорганизмами рода *Neisseria*. Особенно часто дефицит С9 регистрируют в японской популяции (более 1:500). У 3–15% больных (в возрасте 10 лет и старше) с системной менингококковой инфекцией обнаруживается генетическая недостаточность С5, С6, С7, С8, С9 или пропердина. При инфекциях, вызываемых редкими серогруппами (X, Y, Z, W135, 29E и другими несгруппированными) у 33–45% больных выявляется исходная недостаточность комплемента. Причина повышенной предрасположенности больных с недостаточностью одного из поздних компонентов к инфекциям, вызываемым микроорганизмами рода *Neisseria*, остается неясной; не исключено, что лизис бактерий в сыворотке крови играет исключительно важную роль в защите от этих микроорганизмов. В то же время некоторые пациенты с недостаточностью поздних компонентов комплемента не имеют серьезных инфекционных заболеваний.

У немногих больных выявлена недостаточность фактора D-альтернативного пути. Все они страдали рецидивирующими инфекциями, обычно вызванными *Neisseria*. Гемолитическая активность комплемента оставалась нормальной, но активность альтернативного пути практически отсутствовала.

МСЛ – важный компонент врожденного иммунитета, который защищает организм от инфекций одновременно с возникновением специфического иммунного ответа. Полиморфизм промоторной области гена МСЛ и мутации его структурного гена обуславливают резкие различия уровня МСЛ в крови разных людей. При очень низкой его концентрации (недостаточность МСЛ) возрастает предрасположенность к рецидивирующим гнойным и грибковым инфекциям, особенно в раннем детском возрасте. Эта тенденция исчезает с возрастом по мере становления функциональной активности иммунной системы.

У взрослых лиц дефицит МСЛ не ассоциирован с тяжелыми нарушениями, если он не сопровождается иммуносупрессией. Например, при ВИЧ-инфекции с одновременным дефицитом

МСЛ оппортунистические инфекции регистрируют чаще, чем у ВИЧ-инфицированных больных с высоким уровнем МСЛ.

Почти все компоненты комплемента наследуются кодоминантно аутосомно-рецессивным путем. Это означает, что сывороточный уровень компонента наполовину определяется геном, полученным от отца, и наполовину геном, полученным от матери. Недостаточность возникает при наследовании нулевой мутации гена одного из родителей; у гемизиготных родителей показатель CH_{50} обычно находится на нижней границе нормы. Способ наследования недостаточности факторов В и D неизвестен; вероятно, она также наследуется аутосомно-рецессивно. Недостаточность пропердина наследуется как X-сцепленный признак [4, 5].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЛАЗМЕННЫХ, МЕМБРАННЫХ ИЛИ СЕРОЗНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ КОМПЛЕМЕНТА

Известны случаи недостаточности пяти белков плазмы, регулирующих активность комплемента.

Недостаточность фактора I впервые была описана как недостаточность С3, обусловленная его ускоренным катаболизмом. Первый из выявленных больных страдал рядом тяжелых гнойных инфекций, как это характерно для агаммаглобулинемии или врожденной недостаточности С3. В дальнейшем выяснилось, что в основе этого состояния лежит недостаточность фактора I, незаменимого регулятора активности обоих путей комплемента. Его недостаточность продлевает время существования С3b в составе С3-конвертазного комплекса (С3bBb) альтернативного пути.

В результате этот путь остается постоянно активированным, и С3 все больше расщепляется с образованием С3b. Внутривенное введение плазмы или очищенного фактора I быстро увеличивало концентрацию С3 в сыворотке крови больного и нормализовало зависимые от С3 функции (в частности опсонизацию бактерий) *in vitro*.

Недостаточность фактора H имеет те же клинические проявления, так как фактор H способствует распаду С3-конвертазы альтернативного пути. Во всех известных случаях уровни С3 и фактора В, а также общая гемолитическая

активность комплемента и активность его альтернативного пути были резко сниженными. Больные постоянно страдают системными инфекциями, вызванными гнойными бактериями, особенно менингококками, и почти в 50% случаев наблюдается гломерулонефрит. У некоторых больных с установленной недостаточностью С4-связывающего белка его уровень составлял примерно 25% от нормы. Скольнибудь специфические заболевания у них отсутствовали, хотя у одного больного имелись отек Квинке и болезнь Бехчета (системный васкулит неустановленной этиологии).

При недостаточности пропердина резко повышается заболеваемость менингококковым менингитом, часто с септициемией. Это состояние, наблюдающееся только у лиц мужского пола, подчеркивает роль альтернативного пути активации комплемента в защите организма от бактериальной инфекции. У больных сохраняется нормальная гемолитическая активность комплемента, при наличии специфических антибактериальных антител необходимость в активации альтернативного пути и пропердине резко снижается. Отмечены случаи кожного васкулита и дискоидной красной волчанки.

Для наследственной недостаточности ингибитора С1 характерны рецидивирующие отеки Квинке – наследственные ангионевротические отеки (НАО). У больных из 85% пораженных семей концентрация этого ингибитора составляли всего 5–30% от нормы, а у остальных уровень этого белка (реагирующего со специфическими антителами) был нормальным или даже повышенным, но белок оказался функционально неактивным. Обе формы патологии наследуются аутосомно-доминантным способом.

Без ингибитора С1 активность этого компонента становится неконтролируемой: усиливается распад С4 и С2, что приводит к образованию вазоактивных пептидов (кининов). В результате их сосудорасширяющего действия на посткапиллярном уровне эпизодически возникают локальные «тугие» отеки. Механизм активации С1 у таких больных неясен.

Отек нарастает быстро и не сопровождается высыпаниями, зудом, обесцвечиванием или гиперемией пораженных участков. Обычно отсутствует и боль, хотя и отек кишечной стен-

ки может вызывать сильные спазмы в животе, иногда с рвотой и поносом. Это далеко не всегда сопровождается отеками кожи, и больные часто обращаются к хирургу или психиатру. Отек гортани может привести к летальному исходу. Возникая после травм, физического и эмоционального напряжения или во время менструаций, приступы продолжаются 2–3 дня, а затем постепенно стихают. Они могут впервые возникать и до двухлетнего возраста, но особенно тяжелыми становятся у старших детей и подростков. В-лимфоцитарные опухоли или аутоантитела к ингибитору С1 могут быть причиной приобретенной недостаточности ингибитора С1. У лиц с наследственной недостаточностью наблюдались СКВ и гломерулонефрит.

С3b стимулирует образование комплекса С3bBb, обладающего С3-конвертазной активностью. Образованию и стабилизации этого комплекса препятствуют три мембранных регуляторных белка комплемента: РК1, мембранный кофакторный белок и ФУР (фактор, ускоряющий распад) С3bBb. CD59 (мембранный ингибитор мембранного лизиса) препятствует сборке МАК, образующего «дыры» в мембране мишени. В отсутствие ФУР и CD59 на поверхности эритроцитов развивается гемолитическая анемия, носящая название пароксизмальной ночной гемоглобинурии. В основе этого состояния лежит хромосомная мутация гена PIG-A, расположенного на X-хромосоме кроветворной стволовой клетки. Продукт данного гена необходим для синтеза гликозилфосфатидилинозитола, который обеспечивает фиксацию на клеточной мембране около 20 белков, в том числе ФУР и CD59. У одного больного с изолированной генетической недостаточностью CD59 была слабая гемолитическая анемия несмотря на нормальную экспрессию ФУР на мембране. Напротив, при изолированной генетической недостаточности ФУР гемолитическая анемия не развивается.

У больных с СКВ и членов их семей обнаружена частичная (вероятно, наследственная) недостаточность рецептора комплемента 1 (РК1). Это может повышать риск сывороточной болезни (болезни иммунных комплексов) и тем самым играть роль в патогенезе СКВ.

В серозных жидкостях присутствует протеаза, разрушающая С5а и ИЛ-8, которые служат

хемоаттрактантами для нейтрофилов. При семейной средиземноморской лихорадке выявлена недостаточность этой протеазы в перитонеальной и синовиальной жидкости. У больных имелась миссенс-мутация гена, кодирующего фактор транскрипции пирин. Они страдали частыми приступами лихорадки, сопровождающей болезненное воспаление суставов, плеврит и перитонит. По-видимому, С5а, ИЛ-8 или оба они в норме образуются на серозных поверхностях, а серозная жидкость содержит ингибитор этих хемоаттрактантов, который препятствует развитию воспалительных реакций [4, 5].

гит. Такой дефект обнаруживается у детей и взрослых с сегментарной липодистрофией. Липоциты служат основным источником фактора D; они синтезируют также С3 и фактор В. Нефритический фактор вызывает лизис этих клеток. При остром постинфекционном нефрите и СКВ обнаружен нефритический фактор класса IgG, связывающий и защищающий от распада С4-С2 (С3-конвертазу классического пути). Это, как и активация комплемента иммунными комплексами, могло бы приводить к усиленному потреблению С3, характерному для таких состояний. В одном случае у больного с дефицитом компонентов комплемента и

Таблица. *Клинические проявления при генетической недостаточности компонентов комплемента в плазме [1, 5]*

Компонент комплемента	СКВ-подобное ауто-иммунное заболевание	Бактериальные инфекции
C1, C2, C4	Да	Широкий спектр возбудителей
C3	Нет	Широкий спектр возбудителей
C5, C6, C7	Да	<i>Neisseria</i> (менингит, гонорея, бактериемия)
C8, C9	Нет	<i>Neisseria</i>
Пропердин	Да	Иногда кожный васкулит или дискоидная красная волчанка
Фактор D	Нет	Изредка <i>Neisseria</i>
C1-ингибитор	НАО	Нет
Фактор H	Гломерулонефрит	Менингококковый менингит и бактериемия

ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

При тяжелом комбинированном иммунодефиците или гипогаммаглобулинемии может иметь место частичная недостаточность C1q, обусловленная, по-видимому, дефицитом IgG, который в норме обратимо связывает C1q и замедляет его распад.

В плазме больных хроническим мезангиопротеративным гломерулонефритом присутствует белок, получивший название нефритического фактора. Он представляет собой IgG-антитело к С3-расщепляющему ферменту (С3bBb) альтернативного пути и препятствует инактивации этого фермента, приводя к усиленному расходованию С3. Однако концентрация С3 у больных колеблется в широких пределах. В случаях ее снижения до 10% от нормы развиваются гнойные инфекции, в том числе менин-

мезангиопротеративным гломерулонефритом в крови обнаружен ингибитор фактора H в ограничении конверсии С3.

У новорожденных содержание всех компонентов комплемента в плазме в той или иной степени снижено. Дефицит компонентов классического или альтернативного пути обуславливает значительное ослабление опсонизирующей и хемотаксической активности сыворотки крови доношенных новорожденных. Для недоношенных детей характерна еще более выраженная недостаточность комплемента. Резкое снижение уровня и функциональной активности комплемента наблюдается также при тяжелом хроническом циррозе печени, печеночной недостаточности, истощении и нервной анорексии. Это связано не только с угнетением синтеза компонентов комплемента, но и с образованием иммунных комплексов, ускоряющих их расходование.

У больных с серповидноклеточной анемией активность классического пути комплемента нормальна, но у некоторых из них компоненты альтернативного пути не опсонизируют *Streptococcus pneumoniae* и *Salmonella*, а также не лизируют и кроличьи эритроциты. Отсутствие кислорода в эритроцитах при серповидноклеточной анемии изменяет их мембрану, обнажая фосфолипиды, которые активируют альтернативный путь комплемента и расходование его компонентов. При болевых кризах этот процесс усиливается. Нарушения альтернативного пути выявляются примерно у 10% больных, перенесших спленэктомию, а у также у некоторых больных с большой бета-талассемией. Механизм этого нарушения при двух последних состояниях остается неясным. Снижение опсонизирующей активности сыворотки на фоне низкого уровня факторов В и D наблюдается у детей с нефротическим синдромом.

Расходование компонентов комплемента может быть связано с образованием иммунных комплексов при попадании в организм микробов или их токсинов. Это происходит главным образом за счет фиксации С1 этими комплексами и активации классического пути. При СКВ иммунные комплексы активируют С1-С4-С2, и в пораженных органах, включая почки и кожу, откладывается С3. Отмечалось и торможение синтеза С3. Образование иммунных комплексов и расходование комплемента обнаружено также при лепроматозной форме проказы, бактериальном эндокардите, инфицировании шунтов между мозговыми желудочками и шейными венами, малярии, инфекционном мононуклеозе, геморрагической форме лихорадки Денге и остром гепатите В. Отложение иммунных комплексов в тканях может быть причиной нефрита или артрита. Активация классического пути комплемента со снижением уровня его компонентов (вследствие появления иммунных комплексов в крови) может приводить к развитию синдрома периодической крапивницы, отеку Квинке и эозинофилии. Циркулирующие иммунные комплексы и низкий уровень С3 обнаружены у некоторых больных с герпетиформным дерматитом, целиакией, первичным билиарным циррозом и синдромом Рейе.

При токсическом шоке продукты бактерий, по-видимому, непосредственно активируют альтернативный путь комплемента. Быстрая и значительная активация этого пути наблюдается и при внутривенном введении йодированных рентгенконтрастных веществ. Это может объяснять некоторые реакции, иногда возникающие при их введении.

Резкая активация комплемента, особенно его альтернативного пути, наблюдается через несколько часов после ожогов. При этом образуются С3а и С5а, которые стимулируют нейтрофилы и вызывают их секвестрацию в легких. Это может играть важную роль в развитии респираторного дистресс-синдрома после ожоговой травмы. Аналогичный синдром может развиваться при проведении искусственного кровообращения, плазмофереза или гемодиализа (с использованием целлофановых мембран), поскольку такие процедуры также сопровождаются активацией комплемента в плазме с образованием С3а и С5а. У больных с эритропоэтической протопорфирией или поздней кожной порфирией под действием некоторых волн света происходит активация комплемента и возрастает хемотаксическая активность. При гистологическом исследовании кожи в этих случаях обнаруживают лизис эндотелиальных клеток капилляров, дегрануляцию тучных клеток и скопление нейтрофилов [3–5].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Специфическая терапия при дефектах комплемента отсутствует, за исключением врожденного отека Квинке (наследственные ангиоотеки).

Применяется антибактериальная профилактика при рецидивирующих инфекциях. При присоединении аутоиммунного заболевания показано проведение противовоспалительной терапии.

При дефиците ингибитора С1-эстеразы возникают отеки Квинке–НАО. Заболевание обычно начинается в возрасте от 2 до 8 лет и характеризуется рецидивирующими отеками подкожной жировой клетчатки и подслизистой основы любой локализации. Приступы отека могут появляться спонтанно и провоцироваться трав-

мой, психическим напряжением, переутомлением, менструацией. Опасны отеки гортани, которые при отсутствии терапевтического вмешательства могут привести к смерти пациента.

При НАО отсутствует крапивница, зуд, а также эффект от антигистаминных препаратов и ГКС у большинства пациентов, что позволяет дифференцировать его от других форм отека Квинке [1].

Лечение начинают с устранения провоцирующих факторов (травмирующих условий).

Для терапии НАО у взрослых пациентов применяются препараты Даназола, свежемороженая плазма. Даназол – синтетический андроген со слабой вирилизующей и анаболической активностью. При приеме внутрь это вещество многократно увеличивает уровень ингибитора С1 и предотвращает приступы. Накапливается опыт применения высокоэффективного препарата С1-ингибитора (обработанный паром концентрат). Этот препарат снимает острые приступы и является безопасным и эффективным способом их долговременной профилактики. Этот способ используют также при подготовке больных к операциям или стоматологическим вмешательствам.

Также в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат Икатибант (антагонист рецепторов брадикинина) в виде раствора для подкожного применения. Препарат предназначен для купирования острых приступов НАО у взрослых пациентов, включая самостоятельное применение пациентами.

При других первичных нарушениях системы комплемента используют поддерживающие меры. Они зависят от конкретного дефекта в этой системе. Риск таких осложнений, как аутоиммунные и инфекционные заболевания, диктует необходимость тщательной диагностики и раннего лечения.

При СКВ с нарушением системы комплемента лечебные мероприятия обычно оказываются

столь же эффективными, как и в отсутствие недостаточности комплемента.

Необъяснимая лихорадка требует посева крови на стерильность, а антибиотикотерапию следует начинать быстрее и по менее строгим показаниям, чем у других детей. Родителей и самих больных необходимо снабжать описаниями возможных бактериальных инфекций (отит, пневмония, фурункулез и т.п.), характерных для недостаточности того или иного компонента комплемента, лечебными рекомендациями для врачей школы, летнего лагеря, скорой помощи. Больных и их окружение следует иммунизировать (провести профилактические прививки) против *Haemophilus influenza* типа В, *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) и *Neisseria meningitidis* (менингококк). Специфические антитела в высоких титрах опсонизируют бактерии и в отсутствие полноценной системы комплемента. Поэтому иммунизация членов семьи больного уменьшает риск его заражения этими особенно опасными патогенными агентами [1, 4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010. 528 с.
2. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил.
3. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. 229 с.
4. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот и др. / пер. с англ. М.: Логосфера, 2007. 568 с.: ил.
5. Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. / пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Джексон / под ред. А.А. Баранова. М.: Рид Элсивер, 2009. Т. 3. 1184 с.: ил.