

# ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

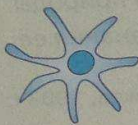
Под редакцией: А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова



практическая медицина



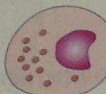
Дендритная клетка



Клетка Лангерганса



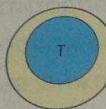
Моноцит



NK-клетка



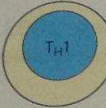
Макрофаг



T-лимфоцит



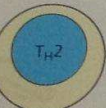
Нейтрофил



T-хелпер 1 типа



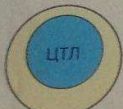
Эозинофил



T-хелпер 2 типа



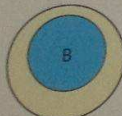
Базофил



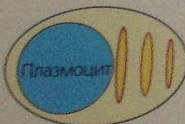
Цитоксический T-лимфоцит



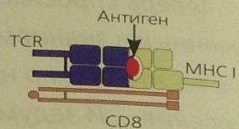
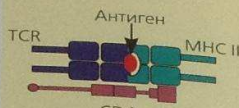
Тучная клетка



B-лимфоцит



Плазмочит



Иммуноглобулин класса G (IgG)



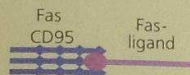
C1-компонент комплемента



Toll-подобный рецептор



Хемикиновый рецептор



Бактерия



Вирус

---

# ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

---

цветной атлас

Под редакцией: А. А. Воробьева,  
А. С. Быкова,  
А. В. Караулова

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому  
и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия  
для студентов медицинских вузов

Библиотека  
Московской медицинской  
академии им. И. М. Сеченова

практическая медицина

Москва 2006

Рецензенты:

**Б. Ф. Семенов** — академик РАМН, директор НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН  
**В. А. Черешнев** — академик РАН и РАМН, директор института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург), председатель УрО РАН

Авторский коллектив:

**Анатолий Андреевич Воробьев** — академик РАМН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией ММА им. И. М. Сеченова  
**Анатолий Сергеевич Быков** — д-р мед. наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ММА им. И. М. Сеченова  
**Александр Викторович Караулов** — чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И. М. Сеченова  
**Сергей Анатольевич Быков** — врач кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И. М. Сеченова  
**Май Яковлевич Корн** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН

И53 **Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов** / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.: ил.

ISBN 5-98811-021-5

Атлас представляет собой иллюстрированное руководство по иммунологии, иммунопатологии и аллергологии. В книге описаны основы иммунологии, диагностические реакции, схемы патогенеза первичных и вторичных иммунодефицитов, аллергодерматозов, васкулитов, заболеваний системы крови, почек, печени, легких, желудочно-кишечного тракта и других систем организма, протекающих с иммунологическими нарушениями. Наряду с классическими понятиями иммунологии и иммунопатологии книга содержит современные данные об отдельных патологических процессах, представленные с позиций иммунопатогенеза. Это расширяет возможности учебников и руководств как по общей и клинической иммунологии и иммунопатологии, так и по другим клиническим дисциплинам. Материал изложен наглядно, в краткой и доступной форме. Иллюстрации созданы или скорректированы авторами с учетом последних достижений в области иммунологии, иммунопатологии и методов лабораторной диагностики.

Для студентов медицинских вузов и врачей различных специальностей.

УДК [612.017+616-056.3+615.37](075.8)  
ББК 52.54

ISBN 5-98811-021-5

© Коллектив авторов, 2006 г.  
© «практическая медицина», 2006 г.

# Содержание

---

Список сокращений .....	11
Вступительное слово (Р. М. Хаитов) .....	15
Предисловие .....	16
<hr/>	
<b>Глава 1. Основы иммунологии</b> .....	<b>17</b>
1.1. Иммунология, иммунитет и компоненты иммунной системы .....	19
1.2. Антигены .....	26
1.3. Врожденный иммунитет .....	32
1.3.1. Комплемент .....	33
1.3.2. Фагоцитоз и макрофаги .....	38
1.3.3. Опсонины .....	44
1.3.4. Антимикробные пептиды .....	47
1.3.5. Белки теплового шока .....	47
1.3.6. Естественные киллеры (NK-клетки) .....	48
1.3.7. Цитокины (интерфероны, интерлейкины и др.) .....	50
1.4. Антитела. Строение и функции иммуноглобулинов .....	58
1.5. Презентация антигена, антигенпрезентирующие клетки, Т- и В-лимфоциты .....	64

1.6.	Иммунный ответ: гуморальный, клеточный .....	74
1.7.	Противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противопаразитарный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет .....	80
1.8.	Иммунологическая память, иммунологическая толерантность .....	86
1.9.	Аллергия. ГНТ, ГЗТ. Гиперчувствительность I, II, III и IV типов .....	87
1.10.	Иммунный статус и методы его оценки .....	98
1.11.	Иммуномодуляторы .....	99
1.12.	Нормальная микрофлора человека .....	102

---

## Глава 2. Диагностические реакции и методы .....

2.1.	Иммунодиагностические реакции (реакции антиген-антитело) .....	113
2.1.1.	Реакция агглютинации .....	114
2.1.2.	Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации .....	116
2.1.3.	Реакция коагглютинации .....	117
2.1.4.	Реакция Кумбса .....	117
2.1.5.	Реакция торможения гемагглютинации .....	118
2.1.6.	Реакция преципитации .....	119
2.1.7.	Реакция нейтрализации .....	120
2.1.8.	Реакция связывания комплемента .....	122
2.1.9.	Реакция радиального гемолиза .....	122
2.1.10.	Реакция иммунного прилипания .....	123
2.1.11.	Реакция иммунофлюоресценции .....	123
2.1.12.	Имуноферментный анализ .....	125
2.1.13.	Радиоиммунный анализ .....	127
2.1.14.	Радиоаллергосорбентный тест .....	127
2.1.15.	Иммуноблоттинг .....	129
2.1.16.	Иммунная электронная микроскопия .....	130
2.1.17.	Проточная цитометрия .....	130
2.2.	Молекулярно-биологические методы .....	131
2.2.1.	Полимеразная цепная реакция, лигазная цепная реакция .....	131
2.2.2.	Саузернблоттинг .....	132
2.2.3.	Нозернблоттинг .....	133
2.2.4.	ДНК-ДНК-гибридизация .....	133
2.2.5.	Риботипирование .....	134

2.2.6. Рестрикционный анализ .....	134
2.3. Кожно-аллергические пробы .....	134
2.4. Провокационные тесты .....	136

### Глава 3. Первичные и вторичные иммунодефициты .....

3.1. Первичные (врожденные) иммунодефициты .....	139
3.1.1. Первичные гуморальные иммунодефициты (нарушения В-звена) .....	140
3.1.1.1. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия .....	140
3.1.1.2. Селективный дефицит IgA .....	141
3.1.1.3. Селективный дефицит субклассов IgG .....	142
3.1.1.4. Гипер-IgM-синдром .....	142
3.1.1.5. Общий переменный иммунодефицит .....	143
3.1.1.6. Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорожденных .....	144
3.1.2. Первичные иммунодефициты с дефектами Т-лимфоцитов .....	145
3.1.2.1. Тяжелые комбинированные иммунодефициты .....	146
3.1.2.2. Комбинированные иммунодефициты .....	148
3.1.2.3. Нарушение активации Т-лимфоцитов .....	151
3.1.3. Дефицит системы фагоцитов .....	152
3.1.3.1. Хроническая гранулематозная болезнь .....	152
3.1.3.2. Синдром Чедиака—Хигаси .....	153
3.1.3.3. Дефицит молекул адгезии лейкоцитов .....	154
3.1.3.4. Дефицит миелопероксидазы .....	155
3.1.3.5. Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба) .....	155
3.1.4. Дефицит маннозосвязывающего белка .....	155
3.1.5. Дефицит системы комплемента .....	156
3.1.5.1. Наследственный ангионевротический отек .....	156
3.2. Вторичные (приобретенные) иммунодефициты .....	158
3.2.1. Синдром приобретенного иммунодефицита .....	158

### Глава 4. Аутоиммунные болезни и болезни с синдромом иммунного воспаления .....

4.1. Ревматоидный артрит .....	167
--------------------------------	-----

4.2.	Псориаз.....	170
4.3.	Красный плоский лишай.....	173
4.4.	Буллезные аутоиммунные дерматозы.....	174
4.4.1.	Пузырчатка.....	174
4.4.2.	Буллезный пемфигоид.....	175
4.4.3.	Герпетиформный дерматит Дюринга.....	176
4.5.	Системная красная волчанка.....	176
4.6.	Склеродермия.....	178
4.7.	Дерматомиозит, полимиозит.....	180
4.8.	Синдром Шегрена.....	182
4.9.	Васкулиты.....	183
4.9.1.	Гранулематоз Вегенера.....	185
4.9.2.	Узелковый периартериит.....	185
4.9.3.	Синдром Черджа—Стросс.....	185
4.9.4.	Болезнь Kawasaki.....	186
4.9.5.	Микрополиангиит.....	186
4.9.6.	Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха) ...	187
4.9.7.	Лейкоцитокластический васкулит.....	187
4.9.8.	Гигантоклеточный артериит.....	188
4.9.9.	Болезнь Бехчета.....	190
4.9.10.	Синдром Гудпасчера.....	191
4.10.	Болезни бронхов и легких.....	191
4.10.1.	Саркоидоз.....	191
4.10.2.	Идиопатический фиброзирующий альвеолит.....	192
4.11.	Болезни желудочно-кишечного тракта.....	194
4.11.1.	Хронический атрофический гастрит (тип А).....	194
4.11.2.	Целиакия.....	194
4.11.3.	Неспецифический язвенный колит.....	196
4.11.4.	Болезнь Крона.....	197
4.12.	Болезни печени.....	198
4.12.1.	Аутоиммунный гепатит.....	198
4.12.2.	Первичный билиарный цирроз.....	200
4.12.3.	Первичный склерозирующий холангит.....	200
4.13.	Болезни почек.....	201
4.13.1.	Острый гломерулонефрит.....	203
4.13.2.	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит.....	204
4.13.3.	Гломерулонефрит с минимальными изменениями.....	205

4.13.4. Фокально-сегментарный гломерулосклероз .....	206
4.13.5. Мембранозный гломерулонефрит .....	207
4.13.6. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.....	207
4.13.7. IgA-нефропатия .....	208
4.14. Болезни крови .....	209
4.14.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия .....	209
4.14.2. Гемолитическая болезнь новорожденных .....	211
4.14.3. Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура .....	212
4.14.4. Витамин В <sub>12</sub> -дефицитная (пернициозная) анемия .....	213
4.14.5. Аутоиммунная нейтропения .....	214
4.15. Болезни нервной системы .....	214
4.15.1. Рассеянный склероз .....	215
4.15.2. Миастения .....	216
4.16. Болезни эндокринных желез .....	217
4.16.1. Инсулинозависимый сахарный диабет.....	217
4.16.2. Иммунопатология надпочечников (болезнь Аддисона).....	219
4.16.3. Аутоиммунные болезни щитовидной железы .....	220
4.16.3.1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) .....	220
4.16.3.2. Аутоиммунная болезнь (тиреоидит) Хашимото .....	221
4.17. Болезни глаз .....	222
4.17.1. Увеит.....	223
4.17.2. Симпатическая офтальмия.....	224
4.18. Антифосфолипидный синдром .....	225

---

## **Глава 5. Аллергические болезни** .....

5.1. Анафилактический шок .....	230
5.2. Аллергические болезни кожи .....	231
5.2.1. Атопический дерматит .....	231
5.2.2. Крапивница .....	236
5.2.3. Аллергический контактный дерматит .....	239
5.3. Поллиноз .....	241
5.4. Аллергический конъюнктивит .....	243
5.5. Аллергический ринит.....	245
5.6. Бронхиальная астма.....	246

5.7. Экзогенный аллергический альвеолит .....	251
5.8. Лекарственная аллергия.....	254
5.9. Пищевая аллергия .....	257
5.10. Инсектная аллергия .....	258
<hr/>	
<b>Глава 6. Паразитарные болезни кожи .....</b>	<b>263</b>
6.1. Демодекоз.....	265
6.2. Чесотка.....	267
<hr/>	
<b>Глава 7. Принципы иммунокоррекции и иммунотерапии .....</b>	<b>269</b>
Нобелевские лауреаты по иммунологии и смежным областям .....	279
Список литературы.....	282
Предметный указатель .....	283

## Список сокращений

---

даны обозначения, принятые в русской и англоязычной литературе; особенно это относится к рисункам, где часто приходится использовать большое количество сокращенных названий

- ANCA** – антинейтрофильные цитоплазматические антитела (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
- BCR** – В-клеточный рецептор (B-cell receptor)
- CD** – кластеры (группы) дифференцировки (cluster of differentiation)
- CLA** – антиген лимфоцитов кожи (cutaneous lymphocyte antigen)
- CR** – рецептор к комплементу (complement receptor)
- DAF** – фактор, ускоряющий распад С3-конвертаз (decay-accelerating factor)
- DC** – дендритные клетки (dendritic cells)
- EGF** – эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor)
- FDC** – фолликулярные дендритные клетки (follicular dendritic cells)
- FGF** – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor)
- HLA** – антигены лейкоцитов человека (human leukocyte antigens)
- HSP** – белки теплового шока (heat shock proteins)

- ICAM** – молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules)
- Ig** – иммуноглобулин
- JAK3** – тирозинкиназа семейства JAK (Янус-киназа)
- KIR** – иммуноглобулиноподобные рецепторы клетки-киллера (killer-cell immunoglobulin-like receptors)
- LAK-клетки** – NK-клетки, активированные цитокинами (lymphokine-activated killer)
- LFA** – функциональный антиген лимфоцитов (lymphocyte function-associated antigen)
- MCP** – белок хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractant protein)
- MHC** – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)
- MIP** – макрофагальный провоспалительный белок (macrophage inflammatory protein)
- NK-клетки** – естественные киллеры (natural killer)
- PAF** – фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor)
- PAMP** – патоген-ассоциированные молекулы «образа» (patogen-associated molecular patterns)
- PRR** – рецепторы, распознающие «образ» микроба (pattern recognition receptors)
- RANTES** – группа белков-хемокинов (regulation-upon-activation normal T-cell expressed and secreted – молекулы «регуляции при активации», экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами)
- T** – Т-лимфоцит
- TAPA-1** – мишень для антипролиферативных антител (target of antiproliferative antibody)
- TCR** – антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов
- T<sub>H</sub> 1, 2, 3** – Т-хелперы различных типов (T-helper)
- TLR** – Toll-подобный рецептор (Toll-like receptor)
- VEGF** – фактор роста эндотелия (vascular endothelial growth factor)
- АДА** – аденозиндезаминаза
- АКТГ** – адренокортикотропный гормон

- АПК** – антигенпрезентирующая клетка
- АСИТ** – аллергенспецифическая иммунотерапия
- ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека
- ГЗТ** – гиперчувствительность замедленного типа
- Г-КСФ** – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ГМ-КСФ** – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ГНТ** – гиперчувствительность немедленного типа
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИБ** – иммуноблоттинг
- ИЛ** – интерлейкин
- ИФА** – иммуноферментный анализ
- ИФН** – интерферон
- ИЭМ** – иммунная электронная микроскопия
- ЛПС** – липополисахарид
- ЛЦР** – лигазная цепная реакция
- МАК** – мембраноатакующие комплексы
- МИФ** – макрофагингибирующий фактор
- М-КСФ** – моноцитарный колониестимулирующий фактор
- МФ** – макрофаг
- ПВЧ** – папилломавирус человека
- ПНФ** – пуридинуклеотидфосфорилаза
- ПЦ** – проточная цитометрия
- ПЦР** – полимеразная цепная реакция
- РА** – реакция агглютинации
- РАСТ** – радиоаллергосорбентный метод
- РБТЛ** – реакция бластной трансформации
- РИА** – радиоиммунный анализ
- РИП** – реакция иммунного прилипания
- РИФ** – реакция иммунофлюоресценции
- РКА** – реакция коагглютинации
- РН** – реакция нейтрализации
- РНГА (РПГА)** – реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации

- РОНГА** – реакция обратной непрямой гемагглютинации
- РП** – реакция преципитации
- РРГ** – реакция радиального гемолиза
- РСК** – реакция связывания комплемента
- РТГА** – реакция торможения гемагглютинации
- ТКИД** – тяжелые комбинированные иммунодефициты
- ТТГ** – тиреотропный гормон
- ТФР- $\beta$  (TGF- $\beta$ )** – трансформирующий фактор роста- $\beta$   
(transforming grows factor- $\beta$ )
- ФДК (FDC)** – фолликулярная дендритная клетка  
(follicular dendritic cell)
- ФНО (TNF)** – фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor)
- ЦИК** – циркулирующий иммунный комплекс
- ЦТЛ (CTL)** – цитотоксический Т-лимфоцит

## Вступительное слово

Интенсивное развитие иммунологии и аллергологии требует постоянного обновления знаний по данным дисциплинам, в том числе терминологии и представлений о механизмах работы иммунной системы.

На основе последних достижений иммунологии создаются новые лекарственные средства (в том числе действующие на уровне иммунного синапса), активно внедряются в практику системы иммунодиагностики, генодиагностики и генотипирования. Выявлены иммунные нарушения, лежащие в основе многочисленных заболеваний. Среди мировых достижений важно отметить и существенный вклад российских ученых в области создания оригинальных средств диагностики высокой точности, вакцин, аллелотропинов и синтетических иммуномодуляторов.

Бурный поток новых данных обуславливает необходимость систематизации представлений о механизмах иммунопатогенеза и принципах лечения иммунных и аллергических заболеваний. В России изданы многочисленные руководства и учебные пособия, например, "Клиническая аллергология" (руководство для врачей), "Иммунология" (учебник для вузов), за который коллективу авторов была присуждена премия Правительства РФ.

В представленном цветном атласе по иммунологии и аллергологии обобщены сведения о механизмах врожденного и приобретенного иммунитета в норме и при патологии. Проиллюстрированы иммунодиагностические реакции и молекулярно-биологические методы диагностики. При помощи высококачественных цветных иллюстраций в доступной форме описаны основные органы иммуногенеза, антигены, врожденный иммунитет (система комплемента, эндоцитоз, Toll-подобные рецепторы, цитокины, NK-клетки, антимикробные пептиды, нормальная микрофлора и др.), приобретенный иммунитет, особенности иммунных нарушений при различной патологии. Фотографии клинических проявлений отдельных заболеваний и ряда объектов внешней среды логично дополняют представленные рисунки и схемы.

Наглядность и компактность изложения материала позволит врачам и студентам лучше разобраться в непростой и непрерывно развивающейся науке — иммунологии.

Академик РАМН, профессор  
*Р.М. Хаитов*

## Предисловие

Стремительное обновление данных литературы, практических рекомендаций и лекарственных средств диктует оперативное корректирование сведений по общей и клинической иммунологии. Авторы, исходя из потребностей студентов и врачей в наглядном материале современных данных по иммунологии и иммунопатологии, подготовили атлас, в котором корректно изложены сведения по иммунологии в предельно сжатой и доступной форме. При этом атлас значительно расширяет возможности учебников и руководств как по общей иммунологии, клинической иммунологии и иммунопатологии, так и по другим клиническим дисциплинам.

Авторами созданы обобщающие рисунки и схемы, отражающие канонические и новые «устоявшиеся» положения науки и практики, соответствующие поставленной цели. Иллюстративный материал позволяет в доступной форме изложить новые сведения, касающиеся регуляторных Т-лимфоцитов, Toll-подобных рецепторов, межклеточных взаимодействий, иммунного синапса, мембранных белков теплового шока и иммунопатологии. Весь демонстративный материал, в т. ч. препараты и фотографии, получен лично авторами. Работа выполнена сотрудниками Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией, кафедра клинической иммунологии и аллергологии) и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН.

Данное издание является в России первым опытом в создании наглядного комплексного пособия по иммунологии и иммунопатологии, включающего основы иммунологии, диагностические реакции и схемы иммунопатогенеза основных заболеваний.

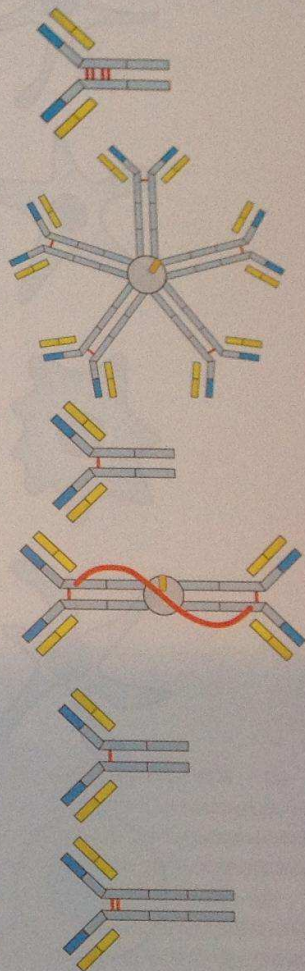
Авторы благодарят сотрудников кафедр микробиологии с иммунологией и вирусологией, кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И. М. Сеченова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, оказавших помощь в создании данного атласа.

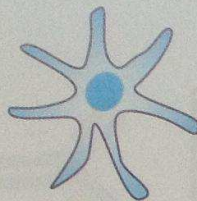
Особо хотелось бы отметить неоценимую помощь и поддержку, оказанную авторам З. Ш. Бигильдиной в подготовке настоящего издания, а также поблагодарить В. А. Миронова за доброжелательное отношение и консультативную помощь в ходе работы над атласом.

Авторы с благодарностью примут советы и замечания коллег.

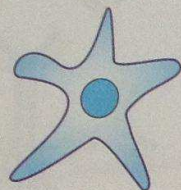
Глава 1  
ОСНОВЫ  
ИММУНОЛОГИИ

---

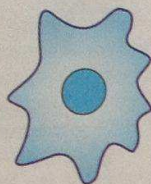




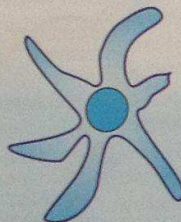
Клетки Лангерганса



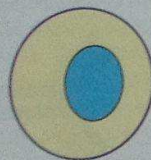
Интердигитирующие клетки



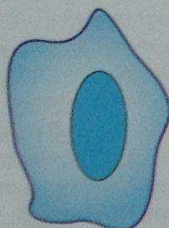
Дендритные клетки центров размножения



Фолликулярные дендритные клетки



В-лимфоциты



Макрофаги

## 1.1.

### Иммунология, иммунитет и компоненты иммунной системы

Иммунология решает многие важные проблемы в биологии и медицине, о чем свидетельствуют ее структура и направления исследований. Она делится на общую и частную.

**Общая иммунология** изучает иммунитет на молекулярном и клеточном уровнях, генетику, физиологию и эволюцию иммунитета, а также механизмы управления иммунными процессами (иммуногенетика).

**Частная иммунология** в соответствии с объектом изучения делится на: аллергологию, иммунопатологию, вакцинологию (вакцинопрофилактику), онкоиммунологию, трансплантационную иммунологию, иммунологию репродукции, иммунобиотехнологию, иммунокардиологию, нейроиммунологию, иммунофармакологию. Выделяют также клиническую иммунологию и экологическую иммунологию.

**Иммунология** — наука, изучающая механизмы и способы защиты организма от генетически чужеродных веществ (антигенов), направленные на сохранение и поддержание гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий

**Иммунитет**  
(от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — защита организма от генетически чужеродных веществ (антигенов) экзогенного или эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий. Выделяют **врожденный** и **приобретенный** иммунитет (табл. 1.1, рис. 1.1)

**Врожденный иммунитет** (естественный, наследственный, неспецифический иммунитет, или неспецифическая резистентность) воздействует на антигены неспецифической реакцией, направляя неспецифические факторы защиты организма на повреждение, нейтрализацию и выведение разнообразных антигенов. Он является первичной воспалительной защитной реакцией организма на антиген, в отличие от вторичной — специфической реакции, т. е. приобретенного иммунитета, защищающего от строго определенного антигена (определенных антигенов).

**Приобретенный иммунитет** (адаптивный, специфический иммунитет) является специфическим. Он формируется при специфическом взаимодействии клеток иммунной системы с антигеном, в результате чего появляются антитела и лимфоциты, направленно, адекватно распознающие данный антиген и, в норме, нейтрализующие его потенциально вредное воздействие на организм. Приобретенный иммунитет бывает активным, пассивным, стерильным и нестерильным:

- **активный иммунитет** формируется в результате перенесенной инфекции или вакцинации;
- **пассивный иммунитет** приобретается в результате введения препаратов иммунных сывороток или иммуноглобулинов; у новорожденных имеется пассивный трансплацентарный иммунитет (плацентарный иммунитет), сформировавшийся в результате перенесенной инфекции или вакцинации;

**Таблица 1.1.**

Факторы врожденного и приобретенного иммунитета

<b>Врожденный иммунитет (неспецифическая резистентность)</b>	<b>Приобретенный (адаптивный) иммунитет и формы иммунного реагирования</b>
<p><b>Механические и физиологические факторы защиты:</b> кожа и слизистые оболочки (сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, слизь, слюна, слезы, кислое pH желудка, пищеварительные ферменты), температура тела, гормональный баланс, чихание, выделение токсических продуктов с мочой и калом.</p>	<p><b>Формы иммунного реагирования</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Антителообразование.</li> <li>2. Иммунный фагоцитоз.</li> <li>3. Киллерная функция лимфоцитов.</li> <li>4. Аллергия, ГНТ и ГЗТ.</li> <li>5. Иммунологическая память.</li> <li>6. Иммунологическая толерантность.</li> </ol>
<p><b>Клеточные и гуморальные факторы защиты:</b> фагоциты (неспецифический фагоцитоз), естественные киллеры (NK), T<sub>H</sub>1- и B1(CD5<sup>+</sup>)-лимфоциты, нормальная микрофлора тела, лизоцим, секреты кожи и слизистых оболочек, комплемент, фибронектин, цитокины (в т. ч. интерфероны — ИФН), белки острой фазы, естественные антитела, антимикробные пептиды.</p>	<p><b>Клеточные и гуморальные* факторы защиты (иммунореагенты):</b></p> <p>CD4<sup>+</sup>-Т-хелперы (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>3), CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), В-лимфоциты, активированные фагоциты (иммунный фагоцитоз), антитела (иммуноглобулины)</p>

\* По основным иммунореагентам различают **гуморальный иммунный ответ** (антителообразование) и **клеточный иммунный ответ**, иммунореагентами которого являются фагоциты, T<sub>H</sub>1 и цитотоксические Т-лимфоциты (разд. 1.6).

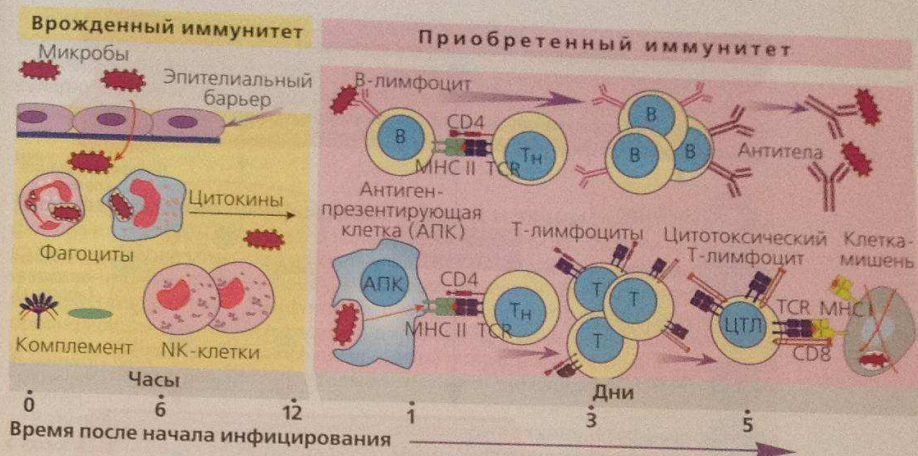


Рис. 1.1. Основные отличия врожденного и приобретенного иммунитета

рованный в результате передачи плоду через плаценту IgG-антител;

- **стерильный иммунитет** поддерживается в отсутствии антигенов возбудителя, а **нестерильный иммунитет** сопровождается присутствием возбудителя, например, при инфицировании возбудителем туберкулеза.

### Органы иммунной системы

Различают центральные и периферические органы иммунной системы, в которых развиваются, созревают и дифференцируются иммунокомпетентные клетки (рис. 1.2)

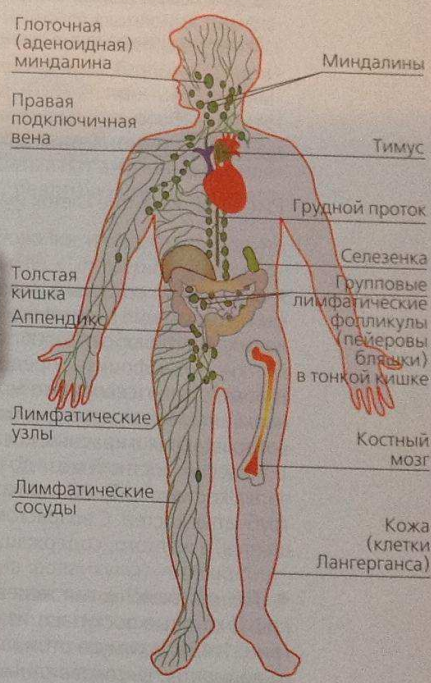


Рис. 1.2. Иммунная система человека

### Центральные органы иммунной системы

— красный костный мозг и тимус. В них лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так называемые наивные (от англ. *naive*), или девственные (от англ. *virgine*), лимфоциты. В-лимфоциты\* дифференцируются до зрелых лимфоцитов в костном мозге, а Т-лимфоциты\*\* — в тимусе. Зрелые неиммунные лимфоциты попадают в периферические лимфоидные органы, циркулируя из крови в лимфу и обратно в кровь.

\* В-лимфоциты, или В-клетки, получили свое название от латинского выражения «*Bursa Fabricius*» — сумка Фабрициуса — органа у птиц, в котором созревают В-лимфоциты, отвечающие за антителообразование.

\*\*Т-лимфоциты, или Т-клетки, получили свое название от слова «тимус» (вилочковая железа), где они созревают.

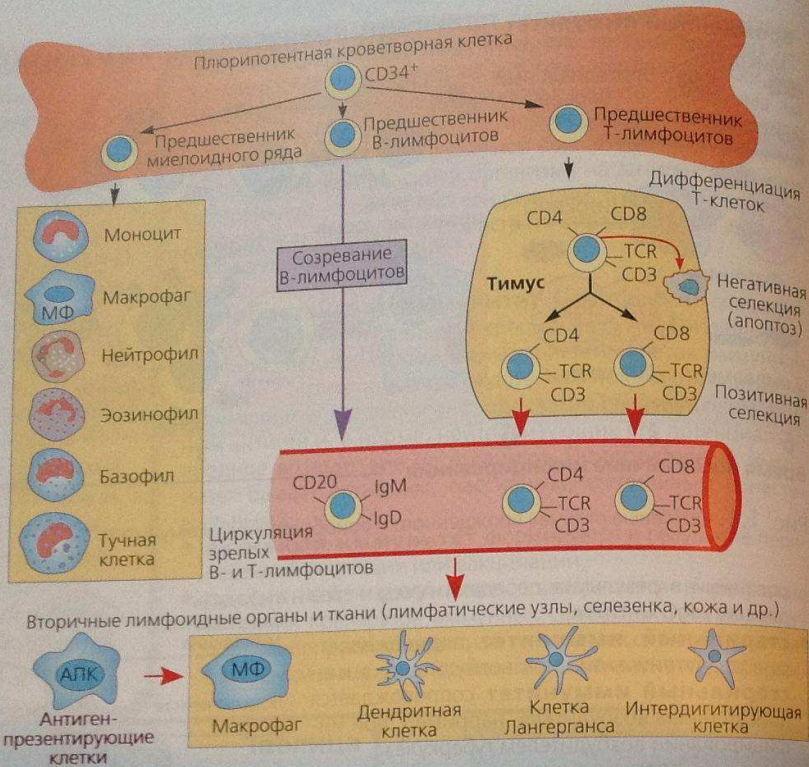


Рис. 1.3. Развитие клеток иммунной системы

- **Красный костный мозг** – место рождения всех клеток иммунной системы и созревания В-лимфоцитов (В-лимфопоэз). В нем из плюрипотентных стволовых клеток образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, дендритные клетки, В-лимфоциты, предшественники Т-лимфоцитов и NK-клетки (рис. 1.3). В-лимфоциты из костного мозга попадают в лимфоидные органы, где под влиянием антигена превращаются в плазматические клетки. Плазматические клетки возвращаются в красный костный мозг, активно продуцируя антитела.

Красный костный мозг до 4–5 лет находится во всех полостях плоских и трубчатых костей. К 18–20 годам он остается в плоских костях и в эпифизах длинных трубчатых костей. С возрастом количество клеток красного костного мозга уменьшается, а желтого, содержащего жировые клетки, увеличивается.

- **Тимус** (вилочковая железа) отвечает за развитие Т-лимфоцитов (Т-лимфопоэз), которые поступают из красного костного мозга в виде пре-Т-лимфоцитов (рис. 1.45). В тимусе отбираются Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) и уничтожаются их варианты, высокоавидные к антигенам собственных клеток. Гормоны тимуса сопровождают функциональное созревание Т-лимфоцитов, повышают секрецию ими цитокинов.

Тимус окружен тонкой соединительнотканной капсулой и состоит из двух асимметричных долей, разделенных на дольки. Периферия долек заселена лимфоцитами, представляя собой корковое вещество (включает субкапсулярную зону и глубокую кору). Центральная часть долек менее заселена лимфоцитами, составляя мозговое (медуллярное) вещество. Основой долек служит сеть эпителиальных клеток. С возрастом тимус подвергается инволюции.

**Периферические лимфоидные органы и ткани** (лимфоузлы, лимфоидные структуры глоточного кольца, лимфатические протоки и селезенка) — территория миграции из костного мозга и тимуса наивных лимфоцитов и заселения ими соответственно Т- и В-зависимых зон. Здесь происходят взаимодействие наивных лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками, пролиферация и антигензависимая дифференцировка (иммуногенез) лимфоцитов. Зрелые неиммунные лимфоциты, получив антигенный и цитотоксичный стимул, превращаются в зрелые иммунные лимфоциты, распознающие антиген.

В эту периферическую группу входят **лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей** (Skin-Associated Lymphoid Tissue — SALT); **лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками** (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* — MALT) желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов. Площадь поверхности слизистых оболочек человека составляет около 400 м<sup>2</sup>. В эпителии и подлежащей соединительной ткани имеются скопления лимфоцитов, расположенные диффузно или в лимфатических фолликулах. В ЖКТ такая лимфоидная ткань состоит из **миндалин, пейеровых бляшек, аппендикса и одиночных лимфатических фолликулов**. Антиген проникает в лимфоидную ткань с поверхности слизистых оболочек через их особые эпителиальные М-клетки (рис. 1.4). Расположенные под эпителием макрофаги и незрелые дендритные клетки поглощают, перерабатывают антиген и передают его специфическую часть Т- и В-лимфоцитам, реализующими, соответственно, клеточный и гуморальный иммунный ответ.

Между эпителиальными клетками слизистой оболочки находятся отдельно расположенные внутриэпителиальные Т-лимфоциты (IEL — *intraepithelial lymphocytes*), среди которых находятся Т<sub>H</sub>1-лимфоциты, распознающие поступающие антигены без предварительной их обработки и презентации (представления) антигенпрезентирующими клетками. Остальной клеточный состав представлен CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами и NK-клетками.

Каждая ткань имеет популяции лимфоцитов, способных узнавать место своего «проживания». Они экспрессируют на мембране хоминговые рецепторы (*homing receptors* — от англ. *home*): для лимфоцитов кожи хоминговым рецептором является CLA-1 (*cutaneous lymphocyte antigen-1* — антиген-1 лимфоцитов кожи), а для внутриэпителиальных Т-лимфоцитов слизистых оболочек — HML-1 (*human mucosal antigen-1*).

- **Пейеровы бляшки** (групповые лимфатические фолликулы) — лимфоидные образования, расположенные в собственной пластинке (*lamina propria*) слизистой оболочки кишечника. В пейеровой бляшке происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в т. ч. IgA и IgE. При переносе IgA на поверхность слизистой оболочки в эпителиальных клетках к ним присоединяются секреторные компоненты, защищающие молекулы секреторного антитела (sIgA) от переваривания.

- Пейерова бляшка имеет три основных составляющих (рис. 1.4):
- 1) эпителиальный купол, состоящий из эпителия, лишённого кишечных ворсинок (эпителий, ассоциированный с фолликулом) и содержащего многочисленные М-клетки;
  - 2) лимфоидный фолликул с центром размножения (герминативный центр), заполненным В-лимфоцитами;
  - 3) межфолликулярная зона клеток, содержащая в основном Т-лимфоциты и интраэпителиальные клетки.

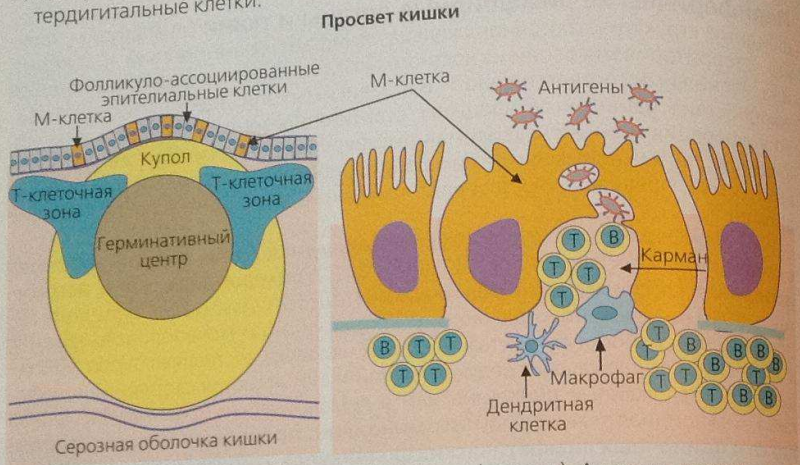


Рис. 1.4. Пейерова бляшка (слева) и М-клетка (справа). Антигены проникают из просвета кишки в пейеровы бляшки через специализированные клетки, не имеющие кишечных ворсинок. М-клетки напоминают букву «М» из-за выраженной инвагинации плазмолеммы, образующей карман, заполненный Т-, В-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками

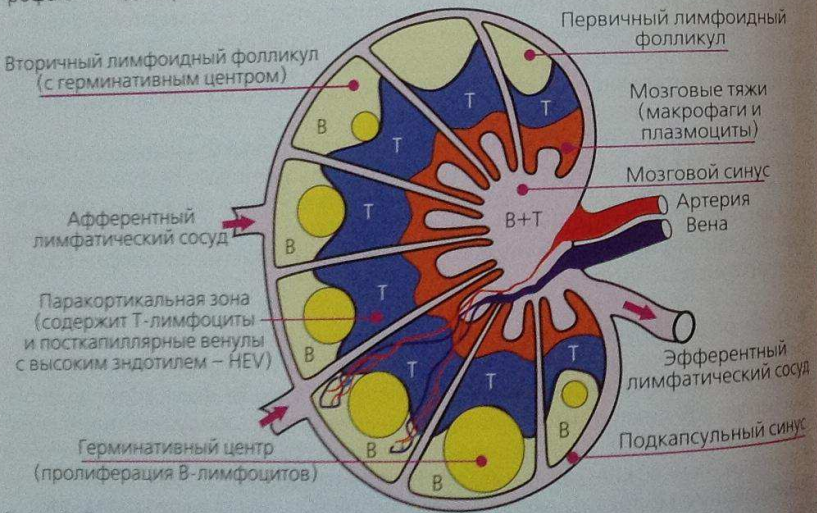


Рис. 1.5. Схема строения лимфоузла

● **Лимфоузлы** фильтруют лимфу, извлекая из нее посторонние вещества и антигены. В них происходят антигензависимая пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов. Лимфоузел покрыт соединительнотканной капсулой, от которой отходят трабекулы. Он состоит из корковой (кортикальной) зоны, паракортикальной зоны, мозговых тяжей и мозгового синуса.

В **корковой зоне** находятся лимфоидные фолликулы, содержащие **фолликулярные дендритные клетки** и В-лимфоциты (рис. 1.5). Первичный фолликул — мелкий фолликул, содержащий неиммунные В-лимфоциты. После взаимодействия с антигеном, фолликулярной дендритной клеткой и Т-хелпером (рис. 1.49) активированный В-лимфоцит образует клон пролиферирующих В-лимфоцитов. В результате (через неделю после попадания антигена) формируется **герминативный центр** (центр размножения, зародышевый центр), содержащий пролиферирующие В-лимфоциты. Таким образом, после завершения процесса иммуногенеза первичный фолликул становится вторичным.

В **паракортикальной зоне** находятся Т-лимфоциты и посткапиллярные вены с высоким эндотелием, обозначаемые как HEV (high endothelial venules). Через их стенки циркулирующие и рециркулирующие лимфоциты мигрируют в лимфоузел. Паракортикальная зона содержит интердигитирующие клетки, которые мигрировали сюда по приносящим лимфатическим сосудам из покровных тканей (из кожи — клетки Лангерганса) вместе с уже процессированным антигеном. В паракортикальной зоне интердигитирующие клетки активируют антигеном Т-хелперы, которые в свою очередь активируют В-лимфоциты и цитотоксические Т-лимфоциты.

**Мозговые (медуллярные) тяжи** находятся под паракортикальной зоной и содержат макрофаги и активированные В-лимфоциты, дифференцирующиеся в плазматические антителообразующие клетки. **Мозговой синус** накапливает лимфу с антителами и лимфоцитами, которая входит в эfferентным лимфатическим сосудом. **Подкапсульный синус (маргинальная зона)** содержит макрофаги и лимфоциты, среди которых преобладают В-лимфоциты, реагирующие на тимуснезависимые антигены.

● **Селезенка** как бы фильтрует кровь, очищая ее от чужеродных антигенов и от стареющих, поврежденных клеток организма. В ней происходят антигензависимая пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, а также создается депо крови и до  $\frac{1}{3}$  всех тромбоцитов. Снаружи селезенка покрыта соединительнотканной капсулой, от которой отходят трабекулы — каркас органа. Основу селезенки составляет пульпа.

**Пульпа селезенки** — пространство между капсулой и трабекулами, содержащее лимфоидную ретикулярную ткань, сосуды и форменные элементы крови. В **белой пульпе** находятся скопления лимфоидных клеток (периаrтериальные лимфатические муфты, вlagалища), расположенные вокруг артериол и герминативные центры (рис. 1.6). Артериолу тесно окружает Т-зависимая зона муфты. Ближе к краю муфты расположены В-клеточные фолликулы и герминативные центры. **Красная пульпа** содержит капиллярные петли, эритроциты и макрофаги.

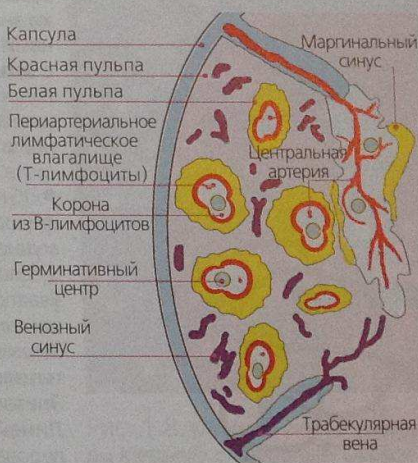


Рис. 1.6. Схема строения белой и красной пульпы селезенки

**Антиген** — генетически чужеродное вещество (белок, полисахарид, липополисахарид, гликопротеин, липопротеин, нуклеопротеин) с характерными химическими группировками, которое может вызывать в организме антителообразование и другие формы иммунного ответа, а также взаимодействовать с антителами и антигенраспознающими рецепторами Т- или В-лимфоцитами.

**Неполноценный антиген**, или **гаптен**, не вызывает иммунного ответа, но может взаимодействовать с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами. Гаптен является веществом с небольшой химической группой. Он вызывает иммунный ответ только после соединения с белком (комплекс белок-гаптен) или с другим полимером-носителем

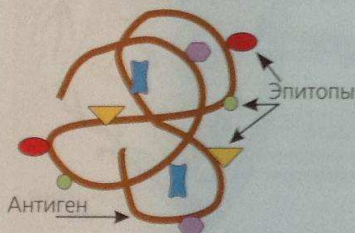


Рис. 1.7. Эпитопы антигена: антиген содержит несколько различных или повторяющихся эпитопов

К антигенам относятся многие сложные вещества организма человека, микробов, а также разнообразные химические соединения, с которыми сталкивается и которые специфически распознает иммунная система человека. Иммунная система контролирует собственные антигены (эндогенные, например антигены гистосовместимости), отличая их от измененных вариантов и от антигенов, попавших в организм извне (экзогенных) и затем элиминируемых из организма.

**Свойства антигенов:** чужеродность, иммуногенность и специфичность.

- **Чужеродность антигена** — отличия данного антигена от антигенов организма, например: альбумин кролика чужероден для других видов животных, но не для него. Чужеродность является главным условием **антигенности**.

- **Иммуногенность антигена** — способность антигена вызывать иммунитет. Она определяется белковой частью антигена. Гаптены не обладают иммуногенностью. Иммуногенность зависит от размера и растворимости антигена, его молекулярной массы (молекулярная масса должна быть более 10 000 Да), конфигурации, количества антигенных детерминант и жесткости структуры. Имеют значение также доза, способ и схема введения антигена. Иммуногенность усиливается при введении антигена с **адьювантом** (от лат. *adjuvare* — помогать), например гидроксидом алюминия, фосфатом алюминия или кальция, которые входят в состав адсорбированных анатоксинов и химических вакцин.

- **Специфичность антигена** обуславливает специфичность антител и эффекторных Т-лимфоцитов при иммунном ответе.

Специфичность антигена определяется характерными участками антигена — эпитопами (антигенными детерминантами). Один антиген может иметь несколько эпитопов. Эпитоп (рис. 1.7) комплементарен активному центру антител или антигенраспознающему рецептору Т-лимфоцитов. Эпитопы могут быть линейными или конформационными. **Линейные**, или секвенциальные (от англ. *sequence* — последовательность), эпитопы состоят из первичных линейных последовательностей аминокислот. **Конформационные** эпитопы имеют пространственное расположение структур, образующееся при свертывании молекулы.

Антигены имеют разные названия в зависимости от их свойств и области изучения; например, антигены, вызывающие аллергию или аутоиммунные болезни, называют соответственно **аллергенами** и **аутоантигенами**, а иммунологическую толерантность — **толерогенами** и так далее (табл. 1.2).

**Таблица 1.2.**

Дисциплины и изучаемые разновидности антигенов

Дисциплина	Основные антигены, изучаемые в данной дисциплине
Иммунология и аллергология	Экзогенные и эндогенные антигены, дифференцировочные антигены, антигены гистосовместимости (МНС), тимусзависимые и тимуснезависимые антигены, аллергены, аутоантигены, толерогены, эмбриоспецифические антигены, суперантигены, гетерогенные антигены
Трансплантология	Трансплантационные антигены, аллоантигены, изоантигены, ткане- и органоспецифические антигены, толерогены
Микробиология	Видо-, группо- и типоспецифические антигены, перекрестно-реагирующие антигены, О-антигены, Н-антигены, К-антигены, Vi-антигены, гетерогенные антигены, корпускулярные антигены, протективные антигены, суперантигены
Онкология	Онкоантигены, раково-эмбриональные антигены, маркерные антигены

По отношению к Т-лимфоцитам различают Т-зависимые и Т-независимые антигены. **Т-зависимые антигены** вызывают иммунный ответ при распознавании антигена с участием Т-лимфоцитов, а **Т-независимые антигены** — без участия Т-лимфоцитов.

**Антигены бактерий.** Бактерии имеют разнообразные антигены — капсульные, жгутиковые, антигены клеточных стенок (О-антиген, порины, липопротеин, пептидогликан и др.).

- **Капсульные К-антигены**, в частности Vi-антиген, представлены полисахаридами. У сибиреязвенной палочки капсула состоит из полипептида. Капсула прочно связана с клеточной стенкой бактерий. Она имеет толщину более 0,2 мкм и выявляется в виде светлого ореола вокруг бактерии при световой микроскопии окрашенных мазков (рис. 1.8 и 1.9). Капсула — антифагоцитарный фактор. Бактерии, имеющие капсулу, при обработке иммунной сывороткой увеличиваются в размере (реакция набухания капсул) в результате отложения антител в веществе капсул. Антитела и другие компоненты сыворотки крови, проникая через капсулу, откладываются в ее основании — на поверхности клеточной стенки бактерии (рис. 1.28).

- **Н-антиген** представляет собой белок жгутика — флагеллин (от лат. *flagellum* — жгутик), который разрушается при нагревании (термолабилен). Жгутики представляют

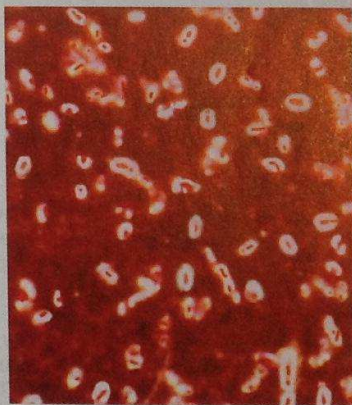


Рис. 1.8. Мазок из чистой культуры палочки *Klebsiella pneumoniae*. Окраска по Бурри—Гинсу. Капсулы в виде светлых ореолов вокруг палочковидных бактерий

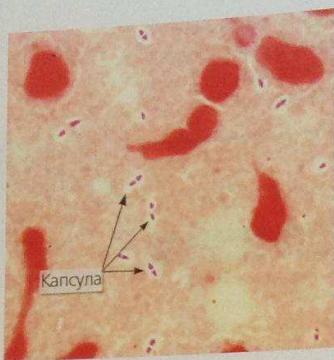


Рис. 1.9. Мазок из клинического материала: капсулы пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*) контрастированы на фоне окружающей ткани. Окраска по Граму

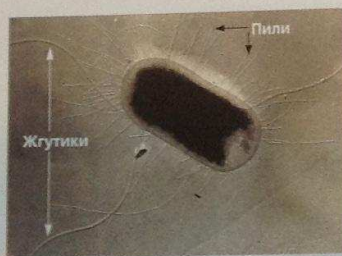


Рис. 1.10. Жгутики и пили кишечной палочки. Электронограмма бактерии (напыление платинопалладиевым сплавом)

собой тонкие нити, берущие начало от цитоплазматической мембраны (рис. 1.10). Толщина жгутиков 12–20 нм, длина 3–15 мкм. Они прикреплены дисками к цитоплазматической мембране и клеточной стенке.

**Пили** (фимбрии, ворсинки) — нитевидные образования, более тонкие и короткие (3–10 нм × 0,3–10 мкм), чем жгутики. Они отходят от поверхности клетки (рис. 1.10) и состоят из белка пилина. Пили тоже обладают антигенной активностью

- **O-антиген** представляет собой липополисахарид наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий (рис. 1.11). Он термостабилен, т. к. выдерживает кипячение в течение часа. ЛПС состоит из трех фрагментов:
  - 1) липида А — консервативной структуры, практически одинаковой у грамотрицательных бактерий, токсичной (ЛПС является **эндотоксином**) и способной усиливать иммунный ответ (адьювант);
  - 2) ядра, или стержневой, коровой части (от лат. core — ядро), относительно консервативной олигосахаридной структуры (наиболее постоянной частью ядра ЛПС является кетодезоксиоктоновая кислота);
  - 3) высоковариабельной O-специфической цепи полисахарида, представляющей повторяющимися идентичными олигосахаридными последовательностями.

ЛПС некоторых бактерий применяли в качестве иммуномодуляторов (продигиозан, пирогенал и др.). Небольшие дозы ЛПС активируют макрофаги, которые выделяют цитокины (ИЛ-1, ФНО и др.), что способствует развитию лихорадки. В больших дозах ЛПС угнетает фагоцитоз, может вызвать тромбозы и эндотоксический шок, например, при массовой гибели возбудителей в организме, вызванной антимикробными препаратами.

Один и тот же вид бактерий может формировать два типа колоний в зависимости от состояния ЛПС: S-форму — гладкие колонии с ровными краями и R-форму — шероховатые колонии с неровными краями. У R-форм бактерий ЛПС (O-антиген) утрачивает O-специфическую цепь полисахарида и типоспецифичность.

С ЛПС связаны порин и липопротеин (рис. 1.11), также обладающие антигенными свойствами.

С ЛПС связаны порин и липопротеин (рис. 1.11), также обладающие антигенными свойствами.

- **Пептидогликан** — основной компонент клеточной стенки грамположительных бактерий (у грамотрицательных бактерий его мало — около 5 % от массы клеточной стенки). Пептидогликан обладает адьювантными свойствами, неспецифически усиливая иммунный ответ. Продукт распада пептидогликана — **мурамилдипептид** и его синтетические аналоги используют в качестве иммуномодуляторов (разд. 1.11).

**Экзотоксины** бактерий — секретируемые белки, обладают специфичностью действия на организм, вызывают антиоксический иммунитет. Экзотоксин, обработанный 0,4 % раствором формалина (при температуре 38 °С в течение

3–4 нед.), теряет свои ядовитые свойства, сохраняя иммуногенность. Такой препарат в виде **анатоксина** (дифтерийного, столбнячного и др.) используют при вакцинации для создания искусственно приобретенного активного антитоксического иммунитета.

● **Антигенная мимикрия.** У бактерий и человека существуют общие, сходные по строению, антигены (так называемая антигенная мимикрия). Так, гемолитические стрептококки содержат М-протеин, общий с антигенами миокарда и клубочков почки человека, что способствует образованию антител против данных тканей и аутореактивных лимфоцитов. В результате инициируются иммунопатологические реакции и такие заболевания, как ревматизм и постстрептококковый гломерулонефрит.

**Антигены вирусов.** Вирусные антигены представлены разнообразными белками, в т. ч. липопротеинами, гликопротеинами и нуклеопротеинами (сердцевинные антигены). Различают структурные белки и неструктурные белки вируса, обеспечивающие его репродукцию.

● У **простоустроенных вирусов** (рис. 1.12) нуклеиновая кислота связана с белковой оболочкой, называемой **капсидом** (от лат. *capsa* – футляр). Капсид состоит из повторяющихся морфологических субъединиц – **капсомеров**. Нуклеиновая кислота и капсид взаимодействуют друг с другом, образуя нуклеокапсид.

● **Сложноустроенные вирусы** состоят из нуклеиновой кислоты, капсида и липопротеиновой оболочки (суперкапсида), которая является производной структурой от мембран вирусинфицированной клетки. На липопротеиновой оболочке вируса расположены **гликопротеиновые «шипы»**, или «шипики» (**пепломеры**). Под оболочкой некоторых вирусов находится **М-белок**. Внутренней структуры вирусов называют **сердцевинной**. Капсид и липопротеиновая оболочка обуславливают избирательное

Рис. 1.12. Представители простых, безоболочечных вирусов (вирус гепатита А) и сложных, оболочечных вирусов (вирус гриппа и коронавируса)

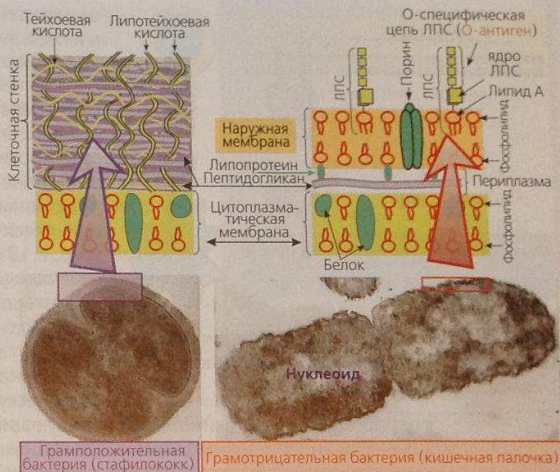
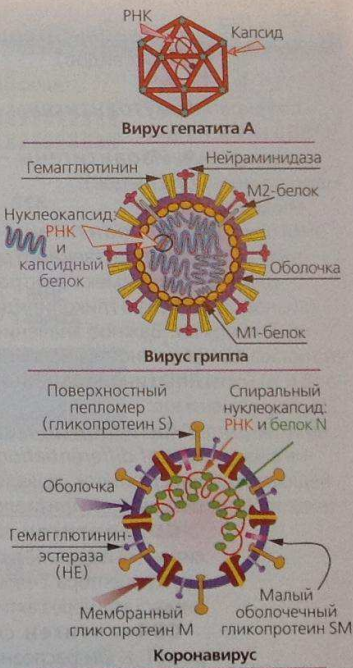


Рис. 1.11. Схема строения оболочек грамположительных и грамотрицательных бактерий (вверху) и электрограмма ультратонких срезов представителей этих бактерий (внизу)



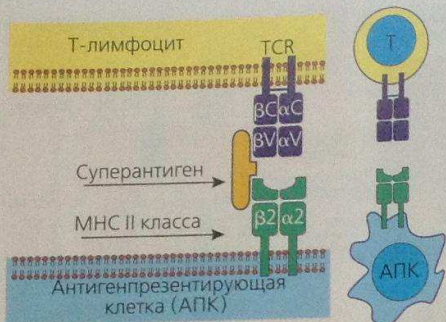


Рис. 1.13. Взаимодействие суперантигена с молекулами антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита

взаимодействие (адсорбцию) с определенными клетками, а также антигенные и иммуногенные свойства вирионов.

**Суперантигены** — антигены микробов, взаимодействующие с MHC II класса АПК и антигенраспознающими рецепторами Т-лимфоцитов, вне антигенсвязывающей щели, т. е. не в активных центрах. Суперантигены присоединяются как бы сбоку молекул MHC II и TCR (рис. 1.13), т. е. без предварительной обработки антигенов (процессинга) в АПК. Они блокируют возможный специфичный иммунный ответ и стимулируют ложную реакцию распознавания антигена. Суперантигены вызывают поликлональную активацию и антигеннеспецифическую пролиферацию лимфоцитов, ги-

перпродукцию цитокинов, способствующих развитию воспаления, деструкции тканей и гибели Т-лимфоцитов с явлениями иммунодефицита. Суперантигенами являются энтеротоксины стафилококков, токсин синдрома токсического шока (TSST), суперантигены стрептококков, вируса Эпштейна—Барр и др.

**Антигены человека.** Наиболее четко выявлены отличия антигенов у пар донор-реципиент.

- **Ксеноантигены** — антигены от неродственного донора (от разных биологических видов).
- **Аутоантигены** — антигены собственных тканей.
- **Изоантигены** — антигены от генетически идентичного донора (идентичных близнецов).
- **Аллоантигены** — общие антигены одного биологического вида. Происходят от неродственного донора того же вида. Наибольшее значение для переливания крови имеют эритроцитарные антигены системы АВ0, отличающиеся по составу гексоз в гликолипидах мембран эритроцитов и образующие четыре группы крови. Важное значение имеет также отличие по резус-фактору — Rh-системе, основанное на наличии на поверхности эритроцитов высокоиммуногенного белка RhD (индивиды Rh+ и резус Rh-).
- **Антигенные маркеры клеток человека** — **CD-антигены** (от англ. *clusters of differentiation* — кластеры, группы дифференцировки) — молекулы поверхности клеток, выявляемые с помощью меченых моноклональных антител. Примером важного физиологического значения CD-антигенов служат следующие из них:
  - CD3-антиген** состоит из трансмембранных белков: гамма ( $\gamma$ ), дельта ( $\delta$ ), эпсилон ( $\epsilon$ ) и дзета ( $\zeta$ ), обозначаемого как CD247. Являясь частью антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов, CD3-антиген передает активирующие сигналы в Т-лимфоцит (через активационный мотив ITAM) после его связывания с антигеном.
  - CD4-антиген** служит костимулирующей молекулой поверхности Т-хелперов ( $T_H$ ). Он распознает MHC II на антигенпредставляющих клетках. CD4 также

имеется на поверхности моноцитарно-макрофагальных, дендритных клеток и некоторых клеток опухолей.

**CD8-антиген** служит костимулирующей молекулой поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов. Он распознает МНС I класса на клетках-мишенях и антигенпредставляющих клетках.

• **Антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex).** Антигены МНС у человека называются HLA (от англ. *Human Leucocyte Antigens*). **Антигены МНС I класса**, обозначаемые как HLA-A, HLA-B, HLA-C, имеются у всех клеток организма (кроме эритроцитов, нейронов и ворсинчатого трофобласта). К антигенам HLA I класса относятся недавно открытые неклассические молекулы HLA-G, HLA-E, HLA-F (псевдогены и гены транскрипции). Оказалось, что их функция связана с репродукцией.

**Антигены МНС II класса**, обозначаемые как HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ, образуют только определенные АПК (рис. 1.14, табл. 1.6) и активированные Т-лимфоциты. Эти антигены также появляются на эндотелиальных и эпителиальных клетках, активированных ИФН-γ.

Индивидуальность организма определяется молекулами МНС I класса, т. к. они являются маркером «свой» для антигенраспознающих Т-лимфоцитов, которые уничтожают клетки с измененными молекулами МНС I. Гены, кодирующие МНС I и II классов\*, находятся в хромосоме 6. Между

Антигены МНС I и II классов участвуют в презентации клетками антигенного пептида Т-лимфоцитам: молекулы МНС I класса представляют **внутриклеточные антигены CD8<sup>+</sup> цитотоксическим Т-лимфоцитам**, а МНС II класса представляют внеклеточные антигены CD4<sup>+</sup> Т<sub>H</sub>-лимфоцитам (хелперам), т. е. иммунный ответ рестриктирован (от англ. *restriction* – ограничение) по МНС I и МНС II. Например, молекулы МНС I представляют Т-лимфоцитам внутриклеточно синтезированный антигенный пептид, обеспечивая защиту от внутриклеточных возбудителей вирусных и бактериальных инфекций (рис. 1.48, 1.53, 1.55)

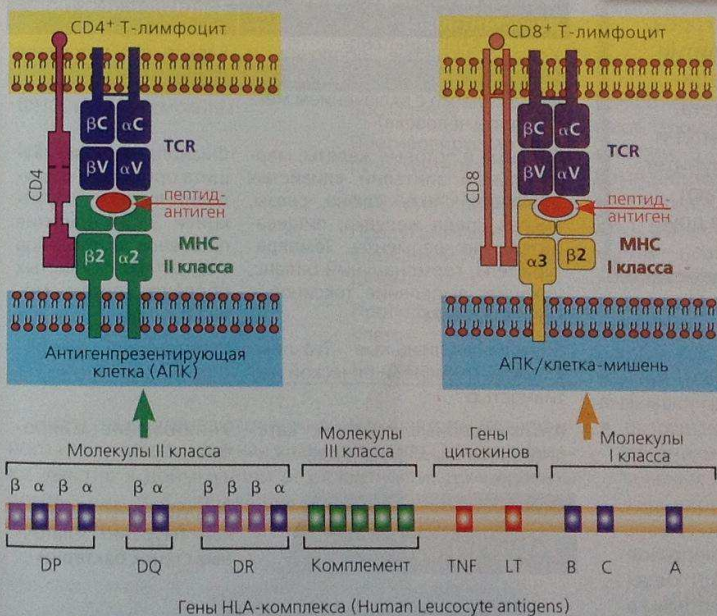


Рис. 1.14. Презентация пептид-антигена CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам с помощью молекул МНС I и II: МНС I состоит из тяжелой α-цепи (α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, α<sub>3</sub>-домены) и β<sub>2</sub>-микροглобулина; МНС II состоит из двух цепей (α и β) с доменами α<sub>2</sub>, β<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, β<sub>1</sub>. Пептид-антиген расположен в антигенсвязывающей полости (бороздке) МНС

\* Кроме генов МНС II класса имеются другие гены данного локуса, которые кодируют молекулы, участвующие в презентации антигена: TAP1, TAP2, LMP2, LMP7, HLA-DM. Молекулы LMP2, LMP7 оптимизируют размер пептидов для соответствия их связывающим сайтам молекул МНС.

ними находится область МНС III класса с генами, кодирующими белки теплового шока, комплемент и ферменты.

Имеются МНС-подобные антигены (например, Ib и CD1). Молекулы CD1 (CD1a-d) представляют липидные, гликолипидные антигены (например, гликолипид и липоарабиноманнан клеточной стенки микобактерий туберкулеза) оп-ределенным T- и NK-T-лимфоцитам\*, что важно при туберкулезе и лепре.

### 1.3

## Врожденный иммунитет

**Врожденный иммунитет** обусловлен неспецифическими факторами защиты (резистентности) организма, которые участвуют в неспецифической (доиммунной) защите организма. Они наиболее активны в первые 4–6 часов после внедрения микроба, участвуя затем в развитии приобретенного (специфического) иммунитета. Врожденный иммунитет и приобретенный иммунитет в дальнейшем работают синхронно, усиливая друг друга (рис. 1.1)

Понятие доиммунной защиты от микробов и повреждающих воздействий включает неспецифическое защитное действие покровных тканей, физиологических реакций, гуморальных и клеточных факторов защиты организма (табл. 1.3).

**Таблица 1.3.** Характеристика факторов неспецифической резистентности

Фактор неспецифической резистентности	Защитное действие
Кожа, слизистые оболочки и «микробная оболочка» (биологическая пленка с включением микрофлоры человека)	Барьер для патогенов (рис. 1.71)
Сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, слюнь, слюна, слезы, кислая среда желудка, пищеварительные ферменты. Температура тела, гормональный баланс, чихание, выделение токсинов с мочой и калом	Физиологическая защита организма с «выделительной» функцией для удаления патогенов и токсинов с секретами слизистых оболочек, потом, мочой и калом
Внутриэпителиальные T <sub>H</sub> 1-лимфоциты с неспецифической активностью	Уничтожение микробов
Антимикробные пептиды: кателицидины (LL-37 и др.), дефенсины и др.	Уничтожение микробов
Лизоцим (мурамидаза)	Разрушает пептидогликан (муреин) клеточных стенок бактерий

\* Молекулы CD1 взаимодействуют с «двойными негативными» T<sub>H</sub>17 CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup> T-лимфоцитами (рис. 1.45).

Фактор неспецифической резистентности	Защитное действие
Бета-лизин	Антибактериальный белок тромбоцитов
Фибронектин, белки острой фазы* (в т. ч. С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин)	Неспецифическая нейтрализация патогенов и опсонизация, обеспечивающая эффективность фагоцитоза
Естественные антитела**	Разрушает клетки, играет роль опсонина, анафилатоксина, хемоаттрактанта
Комплемент*	Фагоцитоз (неспецифический фагоцитоз), секреция цитокинов, стимулирующих воспаление
Фагоциты* (гранулоциты, макрофаги)	Уничтожение измененных клеток; противоопухолевое и противовирусное действие
Естественные киллеры (NK)*	Продукция преимущественно полиспецифичных антибактериальных IgM
V1(CD5+)-лимфоциты	

#### Цитокины

ФНО, ИЛ-12, хемокины	Воспаление
ИФН- $\alpha$ , - $\beta$	Противовирусная резистентность
ИФН- $\gamma$	Активация макрофага
ИЛ-12	Продукция ИФН- $\gamma$ НК-клетками и Т-лимфоцитами
ИЛ-15	Пролиферация НК-клеток
ИЛ-10, ТФР- $\beta$	Контроль воспаления

Ниже рассматриваются важнейшие факторы врожденного иммунитета, начиная с комплемента. Они принимают участие в доиммунной резистентности, доиммунном воспалении и в дальнейшем развитии приобретенного иммунного ответа с иммунным воспалением.

\* При внедрении микробов происходит их разрушение в результате действия лизоцима, бета-лизина и активированного комплемента по альтернативному и лектиновому путям активации. Активированные компоненты комплемента, например C5a, привлекают фагоциты в участок внедрения микробов. Через 4–6 ч после внедрения микробов начинает действовать ранний индуцибельный ответ (в течение 96 ч) вследствие выделения активированными макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками цитокинов — ФНО- $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12), ИФН- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и др. В свою очередь цитокины активируют другие клетки иммунной системы, которые также продуцируют цитокины. Цитокины усиливают продукцию клетками печени белков острой фазы.

\*\* Естественные антитела имеются независимо от введения в организм антигена. К ним относятся  $\alpha$ - и  $\beta$ -аллоантитела (представляют собой IgM) против А- и В-аллоантигенов эритроцитов. Естественные антитела имеются и к разнообразным микробам, вызывая неспецифическую нейтрализацию их антигенов.

### 1.3.1. Комплемент

Компоненты комплемента обозначают буквой «С» (Complement) и цифрой, а продукты расщепления компонентов комплемента — малой латинской буквой (C3b, C4b и др.). Большинство белков комплемента — неактивные проферменты, которые активируются после протеолиза. Они реагируют в следующем порядке: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9. Активированные компоненты комплемента вызывают различные эффекты:

- разрушают измененные клетки организма, клетки грамотрицательных бактерий и оболочечные вирусы (в результате образования **мембраноатакующих комплексов — МАК**, формирующих трансмембранные каналы в мембране клетки или вируса);

**Комплемент** – система сывороточных белков (более 20 компонентов), которые находятся в крови в неактивном состоянии и могут каскадно (последовательно друг за другом) активироваться при наличии в организме чужеродного антигена. Активация комплемента происходит по классическому, альтернативному и лектинзависимому пути (рис. 1.15)

- усиливают фагоцитоз за счет образования на объекте фагоцитоза **опсоинов** (C3b, C4b и др.), взаимодействующих с рецепторами фагоцитов;
- участвуют в анафилактических реакциях в виде **анафилаксинов** (C5a, C3a), вызывающих освобождение гистамина из тучных клеток;
- вызывают хемотаксис – направленное движение клеток (C5a является выраженным **хемоаттрактантом**);
- изменяют физико-химические свойства иммунных комплексов.

• **Классический путь** активации комплемента – антителозависимый. Он начинается с присоединения C1 к комплексу антиген-антитело (рис. 1.15, рис. 1.16). При этом C1 присоединяется к двум рядом расположенным молекулам IgG (IgG1, IgG3) или к одной молекуле IgM к комплементсвязывающему участкам Fc-фрагментов иммуноглобулинов (C<sub>1</sub>2-домену IgG или C<sub>1</sub>4-домену IgM) последовательно присоединяются C1q, C1r, C1s, в результате чего образуется активированный комплемент

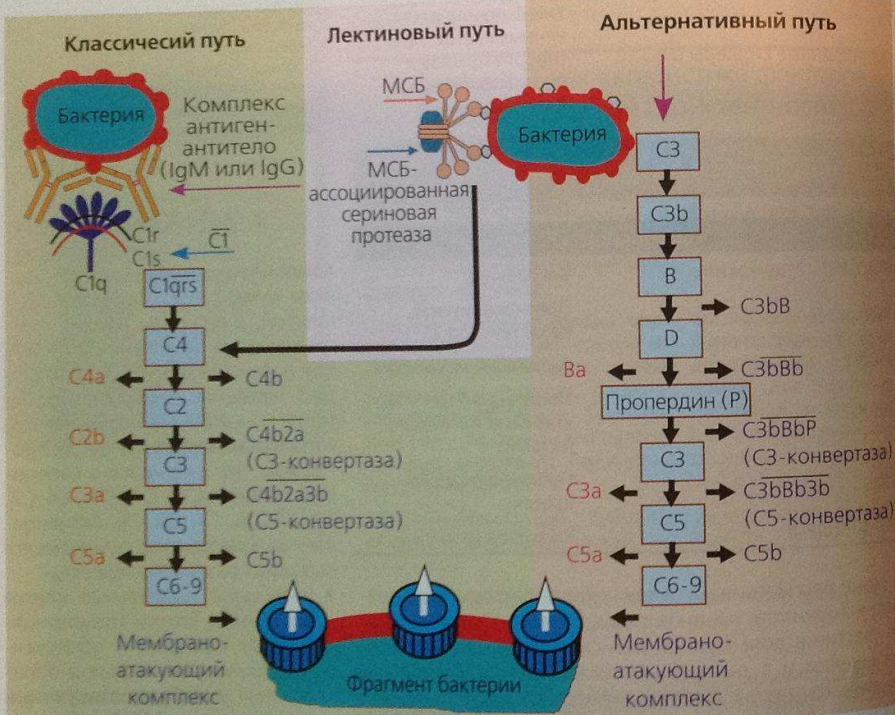


Рис. 1.15. Схема классического, лектинового и альтернативного путей активации комплемента. МСБ – маннозсвязывающий белок крови (черта над комплексом белков означает его ферментативную активность)

лекс C1qrs. Присоединенный к иммунному комплексу C1q вызывает конформационные изменения в C1. Это ведет к активации C1r и C1s (сериновой протеазы) и протеолизу сывороточного белка C4 с образованием C4a- и C4b-фрагментов. C4b связывается с поверхностью клетки и с C2-компонентом комплемента, который расщепляется (с участием C1s) с образованием C2a и C2b. Фрагмент C2a связывается с C4b, образуя C3-конвертазу (C4b2a-протеазу) классического пути. C4b2a катализирует протеолиз белка C3 в C3a и высокореактивный фрагмент C3b. C5-конвертаза (C4b2a3b-протеаза) синтезируется как конечный продукт классического пути активации комплемента. Дальнейшая активация комплемента приводит к образованию МАК (см. ниже).

В плазме небольшие количества C3 непрерывно гидролизуются в C3a и C3b. C3b-компонент комплемента, связываясь с поверхностью микроорганизма, активирует комплемент по альтернативному пути.

- **Альтернативный путь** активации комплемента происходит без участия антител (комплекса антиген-антитело) и без C1, C4, C2. Он развивается в результате активации системы комплемента (начиная с C3) и факторов В, D, Р, Н с образованием C3/C5-конвертаз (протеаз) альтернативного пути. Активаторами альтернативного пути являются компоненты микробов и агрегаты различных белков.

- **Лектиновый путь** активации комплемента инициируется маннозосвязывающим белком — лектином крови, структурным аналогом C1q. Маннозосвязывающий белок связывается с маннозой поверхности микробной клетки с последующим расщеплением C4-, C2-компонентов комплемента и образованием C3-конвертазы классического пути (C4b2a).

- **Мембраноатакующий комплекс.** Образовавшиеся C5-конвертазы классического пути (C4b2a3b) и альтернативного пути (C3bBb3b) активации комплемента через C3b связывают C5-компонент и расщепляют его на C5a- и C5b-фрагменты (рис. 1.16, рис. 1.17). Фрагмент C5b связывает C6- и C7-компоненты комплемента. Образуется гидрофобный комплекс C5b67, который встраивается (с помощью C7) в мембрану клетки. Далее C8- и C9-компоненты компле-

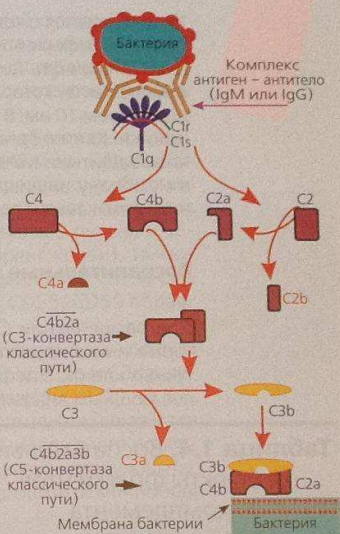


Рис. 1.16. Схема классического пути активации комплемента (завершающий этап приведен на рис. 1.17)

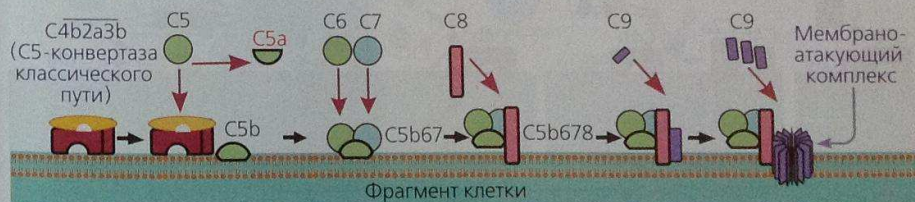


Рис. 1.17. Схема формирования мембраноатакующего комплекса комплемента (начало активации комплемента представлено на рис. 1.15 и 1.16)

та связываются с комплексом C5b67, образуя C5b6789-комплекс (C5-C9-комплекс). C9 формирует полимерные комплексы, содержащие до 14 мономерных C9-молекул. Таким образом, формируется МАК, состоящий из компонентов комплемента, которые внедряются в мембрану клетки и образуют канал (пору) диаметром 10 нм. В результате образования многочисленных МАК клетки разрушаются. Клетки организма имеют поверхностный белок-опосредованный механизм защиты от МАК-индуцированного лизиса. Например, CD59\*, заякоренный в мембрану, защищает от комплементзависимого лизиса в результате подавления связывания и полимеризации C9.

### Воспалительные эффекты комплемента

При расщеплении C3 и C5 образуются два малых фрагмента (C3a и C5a), которые инициируют выброс гистамина в результате дегрануляции базофилов и тучных клеток. Эти фрагменты известны как анафилатоксины (табл. 1.4). Наиболее мощным анафилатоксином является C5a. Он почти в 100 раз более активен, чем C3a. Наименьшую активность имеет C4a (десятая часть активности от C3a). Анафилатоксическая активность определяется рецепторами, которые индуцируют сокращение гладких мышц, увеличивают сосудистую проницаемость и дегрануляцию базофилов и тучных клеток. Эти фрагменты комплемента также индуцируют хемотаксис и активацию гранулоцитов, заканчивающуюся реализацией протеолитических ферментов и продукцией свободных радикалов. C5 усиливает экспрессию CR1 и CR3 на фагоцитах.

**Таблица 1.4.** Воспалительные эффекты фрагментов комплемента

Анафилатоксины	Сокращение гладких мышц	Нарушение проницаемости сосудов	Дегрануляция базофилов и тучных клеток	Хемотаксис, реализация O <sub>2</sub> -радикалов и ферментов лизосом
C3a	+	+	+	-
C4a	(+)	(+)	(+)	-
C5a	++++	++++	+	++++

### Иммунологические эффекты комплемента и рецепторы к его компонентам — CR (complement receptor)

Конечные компоненты комплемента вызывают лизис главным образом грамотрицательных бактерий, в наружной мембране которых образуются МАК (рис. 1.19, а). Грамположительные бактерии устой-

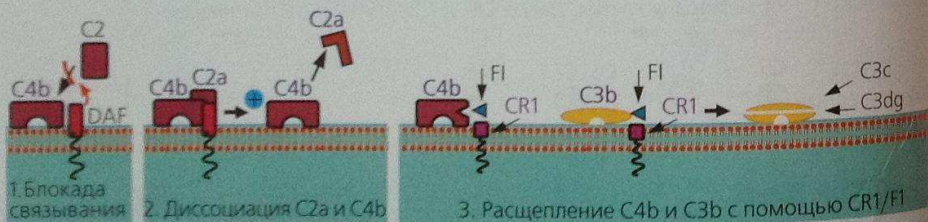


Рис. 1.18. Регуляция комплемента: защита аутологических клеток

\* Дефект CD55 и CD59 приводит к приобретенному клональному расстройству гемопозитических клеток, сопровождающемуся повышенной чувствительностью к разрушающему действию комплемента. В результате дефицита CD55 и CD59 эритроцитов развивается пароксизмальная ночная гемоглобинурия, являются рецидивирующие приступы внутрисосудистого гемолиза. Дефицитом CD55 также сопровождается псориатическое поражение кожи.

чивы к комплементзависимому лизису из-за толстой клеточной стенки. Процесс обволакивания микроорганизмов компонентами комплемента усиливает их фагоцитоз (опсонизация). Такое «связывание» комплемента предотвращает накопление опасного избытка антителоизолирующих иммунных комплексов. Имеется 4 основных типа рецепторов для комплемента.

- CR1 (CD35) — рецептор макрофагов, нейтрофилов, В-лимфоцитов, фолликулярных дендритных клеток и эритроцитов, связывающий C3b, C4b и iC3b (инактивированная форма C3b). Способствует опсонизированному фагоцитозу частиц, покрытых комплементом (рис. 1.19, а). Связывает иммунные комплексы с эритроцитами (рис. 1.19, б), которые, поступая в печень и селезенку, отдают иммунные комплексы макрофагам (клиренс крови), имеющим CR1- и Fc-рецепторы. CR1 также способствует расщеплению C3b и C4b (рис. 1.18). Рекомбинантные формы CR1 наряду с CD46, CD55, CD59 подавляют активацию комплемента.
- CR2 (CD21) — рецептор В-лимфоцитов, фолликулярных дендритных клеток и некоторых Т-лимфоцитов, эпителиоцитов, связывающий C3d, iC3b и C3dg, является частью корецепторного комплекса BCR В-лимфоцитов (рис. 1.19, г).
- CR3 (CD11b/CD18), подобно CR4 (CD11c/CD18), является членом семейства интегринов. Эти рецепторы экспрессированы на клетках миелоидного происхождения, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты. CR3 и CR4 связывают iC3b и фибронектин, участвуя в фагоцитозе микробов, покрытых комплементом и фибронектином.

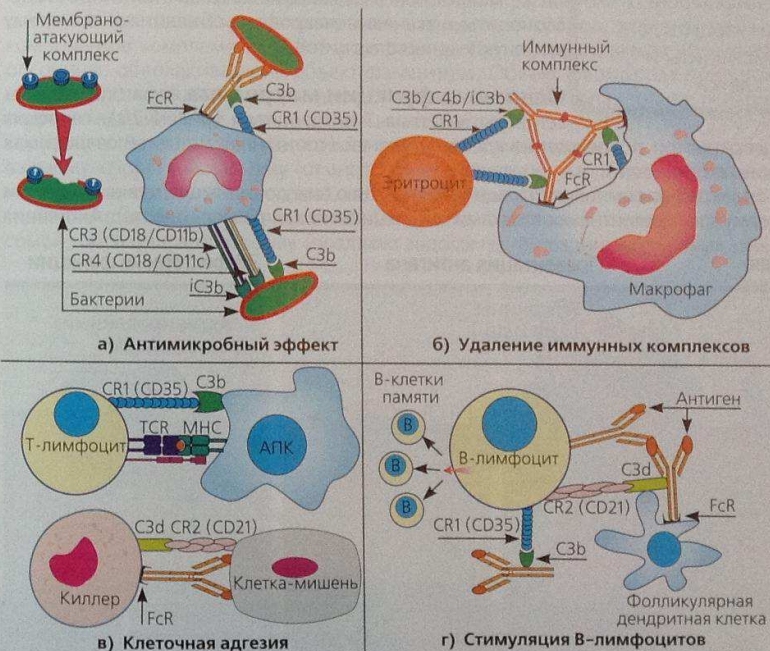


Рис. 1.19. Эффекторные функции комплемента:

а — антимикробный эффект; б — удаление иммунных комплексов; в — клеточная адгезия; г — стимуляция В-лимфоцитов

Иммунные комплексы, образованные с участием комплемента удаляются из кровообращения фагоцитозом, индуцированным клетками с рецепторами к комплементу (рис. 1.19, б). Рецепторы комплемента и белки комплемента также способствуют контакту клеток и их взаимодействию (рис. 1.19, в). Взаимодействие фолликулярных дендритных клеток и В-лимфоцитов через рецепторы комплемента и Fc-рецепторы имеет важное значение в генерации В-лимфоцитов памяти (рис. 1.19, г).

**Фагоцитоз** — поглощение гранулоцитами (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами) и моноцитами/макрофагами частиц диаметром более 0,1 мкм, в т. ч. бактерий или крупных макромолекулярных комплексов. Данные фагоциты происходят из клеток-предшественников крови под влиянием цитокинов: Г-КСФ способствует дифференцировке в гранулоциты, а ГМ-КСФ — в моноциты и дендритные клетки

### 1.3.2. Фагоцитоз и макрофаги

Основные клетки-фагоциты — нейтрофилы и моноциты/макрофаги. Нейтрофилы находятся в крови до 7 ч, а затем скапливаются в капиллярах, чтобы сразу выйти за пределы кровотока в сторону хемотаксических факторов. Моноциты составляют 5–10 %, а нейтрофилы 60–70 % лейкоцитов крови. Моноциты находятся в кровотоке около 12 ч. Поступая в ткань, моноциты формируют популяцию тканевых макрофагов: макрофаги соединительной ткани (гистиоциты), звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени (купферовские клетки); остеокласты костной ткани, альвеолярные, плевральные и перитонеальные макрофаги, а также микроглия ЦНС, синовиальные клетки типа А и др. Моноциты и тканевые макрофаги объединяют в систему мононуклеарных фагоцитов.

**Основные функции макрофага** — фагоцитоз, презентация антигена Т-лимфоцитам (рис. 1.20), секреция цитокинов и повреждение клеток-мишеней (спонтанная и антителозависимая цитотоксичность).

Макрофаги выполняют защитную функцию еще до взаимодействия с другими иммунокомпетентными клетками (неспецифическая резистентность). Активация

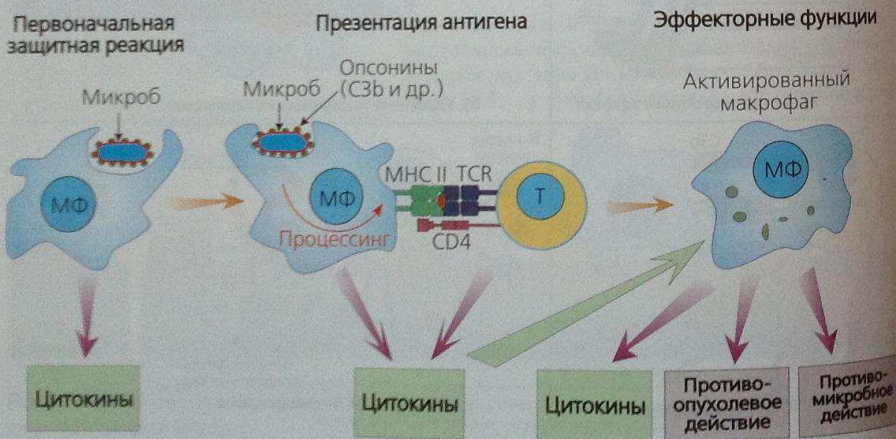


Рис. 1.20. Центральная роль макрофага в иммунитете

макрофага происходит после разрушения фагоцитируемого микроба, его процессинга и презентации антигена Т-лимфоцитам при межклеточном контакте через соответствующие пары молекул (МНС — TCR, CD40 — CD40L, CD80/86 — CD28).

В заключительную стадию иммунного ответа Т-лимфоциты выделяют цитокины ( $\gamma$ -интерферон), активирующие макрофаги (приобретенный иммунитет). Активированные макрофаги вместе с антителами и активированным компонентом (C3b, C3d, iC3b) осуществляют более эффективный фагоцитоз (иммунный фагоцитоз), разрушая фагоцитированные микробы.

**Процесс фагоцитоза.** Фагоцитоз является разновидностью **эндоцитоза** (рис. 1.21). Клетки организма поглощают эндоцитозом любые вещества из окружающей среды через специальные участки в своей мембране. Поглощение маленьких жидких частиц называется **пиноцитозом** (от греч. *pinein* — пить), или жидкофазным эндоцитозом. Рецептор-опосредованный эндоцитоз начинается с взаимодействия объекта эндоцитоза с рецепторами мембраны клетки и формирования мембранных «окаймленных ямок», покрытых изнутри белковым комплексом, называемым клатрином. Везикулы, покрытые клатрином, или «окаймленные ямки», фагосомы, соединяются с лизосомами, в результате чего антигены перевариваются.

Фагоцитоз включает следующие этапы: 1) активация фагоцита; 2) хемотаксис; 3) прикрепление (адгезия) к объекту фагоцитоза; 4) поглощение объекта; 5) киллинг и переваривание, процессинг (переработка) объекта фагоцитоза.

Фагоциты направленно перемещаются к объекту фагоцитоза в сторону повышения концентрации хемоаттрактантов — веществ микробов, активированных компонентов комплемента (C5a) и цитокинов. Процесс фагоцитоза усиливают опсонины, обволакивающие объект фагоцитоза. Объект фагоцитоза прилипает (адгезия) к рецепторам фагоцита. Плазмолемма фагоцита, точнее псевдоподия — выпячивание клетки, обхватывает бактерию (рис. 1.21) или другую корпускулу. Затем объект фагоцитоза окружается плазмолеммой по так называемому «zipper»-механизму (от англ. *zipper* — застежка «молния»); образуется мембранная везикула (фагосома), которая погружается в цитоплазму фагоцита\* (ранняя эндосома). Мембрана ранней эндосомы (фагосомы) сливается с лизосомой, образуя фаголизосому (позднюю эндосому). В поздних эндосомах мик-

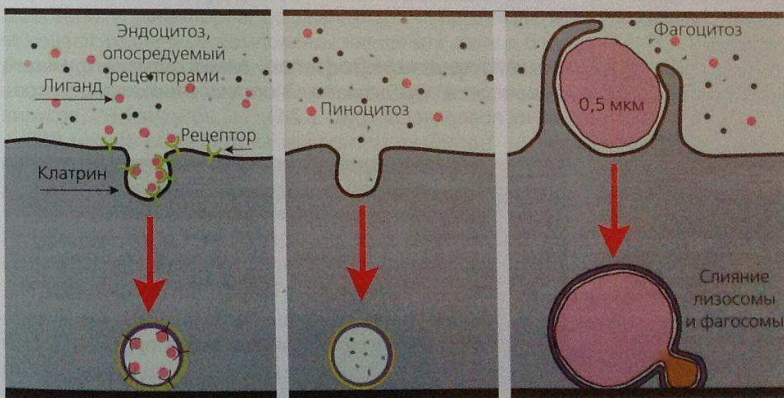


Рис. 1.21.  
Механизм  
эндоцитоза

\* Некоторые бактерии, например легионеллы, поглощаются фагоцитом в результате образования псевдоподии в виде спирали, обвивающей бактерию по «coiling»-механизму («кольцевой» фагоцитоз): возбудитель находится в центре большой спирали, а после ее разрушения — в вакуоли.

роб разрушается: происходят закисление (рН до 4,5) и активация ферментов лизосом (нуклеаз, протеаз гликозидаз, липаз, фосфатаз, сульфатаз, фосфолипаз).

Фагоцитированный микроб разрушается по двум механизмам — кислород-зависимому и кислороднезависимому. **Кислородзависимый механизм** обусловлен системой миелопероксидазы и развитием респираторного взрыва: в фагоците образуются токсичные антимикробные формы кислорода — перекись водорода, супероксиданион  $O_2^-$ , гидроксильный радикал  $OH^\cdot$ , гипоиодит и гипохлорид, синглетный кислород. Антимикробным действием обладает и оксид азота (NO), образующийся из аргинина при участии NO-синтетазы — NOS\* (точнее индуцибельной NO-синтетазы, т. е. iNOS), образуемой макрофагами, активированными эндотоксинами бактерий или провоспалительными цитокинами (ИФН- $\gamma$ , ИЛ- $1\beta$ , ФНО- $\alpha$ ). **Кислороднезависимый механизм** включает протеиназы, катионные белки дефенсины (от англ. *defence* — защита) и лизоцим, разрушающий пептидогликан клеточной стенки бактерий, а также лактоферрин, связывающий железо, необходимое для бактерий.

Фагоцитоз может быть **завершенным**, в результате разрушения захваченного микроба, и **незавершенным**, при котором микробы не погибают, сохраняя способность к размножению. Выживанию микробов способствуют следующие факторы: подавление слияния лизосом с фагосомой, содержащей микробы, например при туберкулезе, лейшманиозе (рис. 1.22 и 1.23) и токсоплазмозе; устойчивость к лизосомальным ферментам (гонококки); выход микробов из фагосом и персистенция их в цитоплазме клеток (листерии, риккетсии).



Рис. 1.22. Незавершенный фагоцитоз микобактерий туберкулеза. Окраска по Цилю—Нильсену

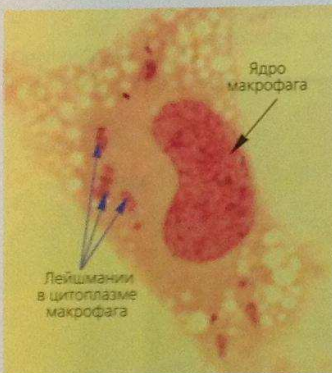


Рис. 1.23. Безжутиковая форма лейшманий (амастигота) в макрофаге. Окраска по Романовскому—Гимзе

**Секреторная функция макрофагов.** Макрофаги способны активно секретировать цитокины, участвующие в иммунном ответе:

- цитокины для клеточной дифференцировки и пролиферации (ГМ-КСФ, ФНО);
- ИЛ-1 (старое название — эндогенный пироген), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18;
- компоненты комплемента;
- ИФН- $\alpha$ .

**Рецепторы макрофагов.** Многообразие функций макрофагов определяется многочисленными рецепторами их поверхности (рис. 1.24).

#### Основные рецепторы и маркеры моноцитов/макрофагов

Рецепторы для «хвостов» антител, т. е. для Fc-фрагментов иммуноглобулинов А, М, Е. Наиболее известны рецепторы для Fc-фрагментов IgG, обозначаемые как Fc $\gamma$ R:

Fc $\gamma$ RI (CD64) — высокоаффинный рецептор;

Fc $\gamma$ RII (CD32) — рецептор с меньшим аффинитетом;

Fc $\gamma$ RIII (CD16) — низкоаффинный рецептор.

\* NOS превращает аргинин в оксид азота, который, выделяясь из макрофагов, проникает в микробные или опухолевые клетки, приводя их к гибели.

## Основные рецепторы и маркеры моноцитов/макрофагов

### 2. Рецепторы для компонентов комплемента (CR1 CR3 и др.):

CR1 (CD35) – связывает C3b, C4b и iC3b;

CR3 (интегрин CD11b/CD18), CR4 (интегрин CD11c/CD18) – связывают iC3b.

### Адгезивные белки:

функциональный антиген лимфоцитов (LFA-1);

CR3 и CR4 связывают кроме iC3b компоненты бактерий и участвуют в интеграции с клетками организма;

рецептор CD14 для комплекса ЛПС грамотрицательных бактерий и ЛПС-связывающего белка;

рецептор для "мусора" – «scavenger» receptor, связывающий компоненты мембран поврежденных и стареющих клеток организма;

рецептор, связывающий маннозу;

Toll-рецепторы и Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR – рецепторы для антигенов микробов)

### 4. Рецепторы для цитокинов, гормонов и медиаторов, например рецепторы для ИФН-γ, ИЛ-2 (CD25), ИЛ-1, ФНО (TNF-R), ИЛ-6, для трансферрина (CD71).

Через свои TLR клетки более активно реагируют на микробные лиганды: TLR4 является главным рецептором для бактериального липополисахарида (ЛПС кишечной палочки); TLR2 взаимодействует с ЛПС *Porphyromonas gingivalis* и ЛПС *Leptospira interrogans*, связывает пептидогликан, липопротеины, липотейхоевую кислоту и липоарабиноманнан бактерий, опосредует сигналы от грамположительных бактерий и от микобактерий туберкулеза; TLR3 взаимодействует с двунитовой вирусной РНК, а TLR7 и TLR8 – с одонитовой вирусной РНК; TLR9 – связывает CpG-мотивы ДНК бактерий или вирусов; TLR5 взаимодействует с жгутиковым белком (флагеллином) бактерий. Активация вирусами TLR3, TLR7 и TLR8 включает последовательные взаимодействия белков-посредников, что приводит к высвобождению β-интерферона (активация TLR3) и α-интерферона (активация TLR7 и TLR8). TLR11 связывается с уропатогенными бактериями.

## Рецепторы, распознающие определенные химические структуры микробов.

Особой формой эволюционно древней системы врожденного иммунитета является распознавание клетками патоген-ассоциированных молекул «узора», «образа» микробов (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP). Данное распознавание проводится фагоцитами и дендритными клетками с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR – *pattern recognition receptors*) – рецепторов, распознающих «образ» микроба (рис. 1.25). PAMP включают различные компоненты клеточной стенки бактерий – ЛПС, липопро-теин, пептидогликан, липоарабиноманнан (гликолипид микобактерий), а также флагеллин жгутика бактерий, CpG-богатые участки ДНК бактерий или вирус, РНК вирус.

PRR можно разделить на три группы: рецепторы передачи сигналов, рецепторы эндоцитоза и секретируемые рецепторы.

Рецепторами передачи сигналов являются Toll-рецепторы и Toll-подобные рецепторы – TLR (*toll-like receptor*, рецепторы, «звонящие, сигнализирующие о появлении чужого»). TLR являются гомологами Toll-рецепторов мух рода *Drosophila*, защищающих их от инфекций. Они имеются на мембранах макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и В-лимфоцитов.

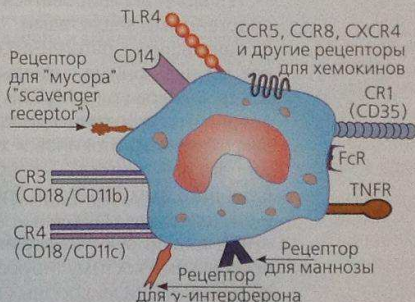


Рис. 1.24. Рецепторы макрофагов

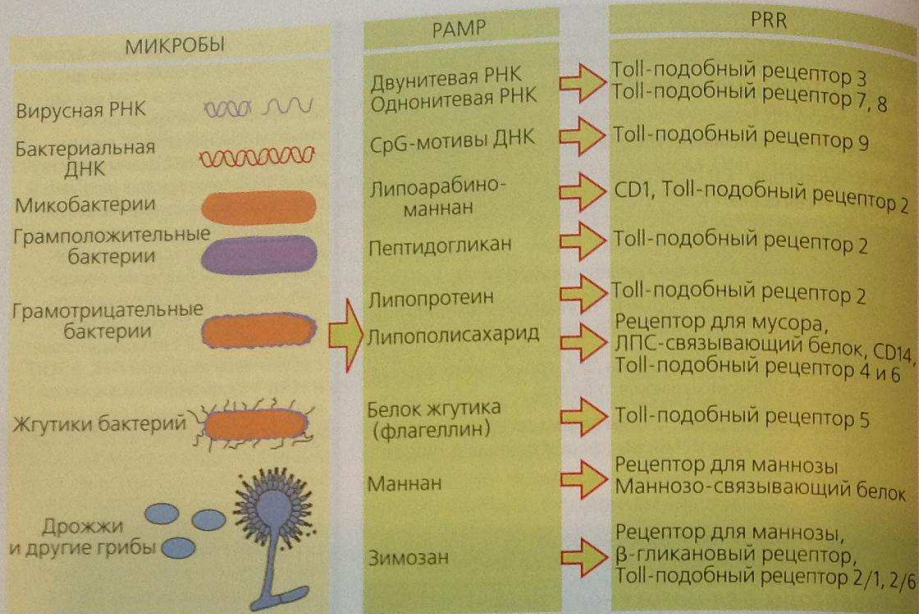


Рис. 1.25. Патоген-ассоциированные молекулы «образа» (PAMP) поверхности микробов и рецепторы макрофагов, дендритных клеток, распознающие «образ» (PRR), т. е. лиганды микробов. С вирусной однонитевой РНК связываются TLR7 и TLR8

TLR содержат: 1) внеклеточный домен, который взаимодействует с лигандами микробов; 2) цитоплазматический домен с сигнальными последовательностями, сходный с цитоплазматическим доменом рецептора ИЛ-1. Отсюда и название домена — TIR (*Toll/interleukin-1 receptor*). У человека обнаружено более 10 TLR. Они образуют

различные сочетания друг с другом, объединяясь в пары, распознающие разнообразные соединения микробов. TLR в основном экспрессированы на поверхности клеток, а часть субпопуляции (TLR7, TLR8, TLR9 и, в некоторых случаях, TLR3) — во внутриклеточных компартаментах. Наряду с TLR к сигнальным рецепторам относят NOD1- и NOD2-рецепторы, расположенные в цитоплазме и распознающие различные фрагменты пептидогликана.

TLR могут активироваться фибриногеном, белками теплового шока и другими эндогенными веществами.

Связавшись с патоген-ассоциированными молекулами микробов, TLR проводят активационные сигналы внутрь клетки, вовлекая в каскад активации множество белков (типа MyD88 и IRAK). Этот каскад сигналов (рис. 1.26) активирует ядерный фактор транскрипции NF-κB и индуцирует синтез провоспалительных и эффекторных цитокинов и хемокинов, которые участвуют в развитии приобретенного иммунитета\*. Так, врожденный иммунитет «нанимает» факторы приобретенного иммунитета на долговременную специфическую борьбу с микробами и опухолевыми клетками.

TLR индуцируют созревание макрофагов и дендритных клеток, а также экспрессию ими костимулирующих молекул типа CD80/CD86, которые способствуют презентации микробных пептидов Т-лимфоцитам (рис. 1.26). Через 3–5 сут

\* Например, CD14 макрофага, связав комплекс бактериального ЛПС и ЛПС-связывающего белка, взаимодействует с TLR4, соединенным с MD2. В результате TLR4 проводит в клетку особый сигнал и происходит стимуляция NF-κB и синтез цитокинов.

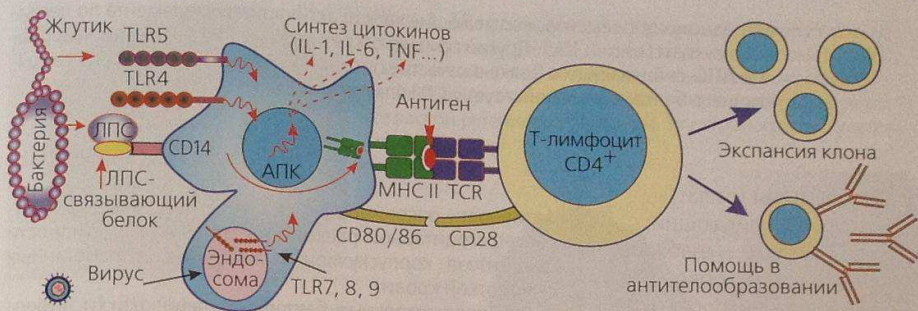


Рис. 1.26. Участие рецепторов, распознающих «образ» микробов (PRR) во врожденном и приобретенном иммунитете; активация АПК приводит к пролиферации Т-лимфоцитов (экспансия клона) и их помощи В-лимфоцитам в антителообразовании

стимуляция указанных клеток приводит к клональной экспансии — увеличению антигенспецифических Т-лимфоцитов (эффекторных и хелперных клеток).

• **Эндоцитозные, мембранные PRR** экспрессированы на поверхности фагоцитов и отвечают за поглощение и транспорт веществ, некоторых бактерий и вирусов к лизосомам. Представителями эндоцитозных PRR являются рецептор для маннозы и рецепторы-мусорщики. Маннозный рецептор распознает маннозу некоторых бактерий и вирусов; рецепторы-мусорщики связывают вещества клеточной стенки бактерий (липопротеины, ЛПС, липотейхоевую кислоту и др.) и стареющие клетки, например эритроциты. После поглощения, разрушения и процессинга (обработки антигенов) микробные пептиды представляются Т-лимфоцитам через молекулы МНС (приобретенный иммунитет).

• **Секретируемые, растворимые PRR** представлены опсонинами, которые, связываясь с поверхностью микробов, облегчают их фагоцитоз. К ним относятся компонент С1q комплемента, С-реактивный белок\*, ЛПС-связывающий белок и маннозсвязывающий лектин\*\*. Так, например, маннозсвязывающий лектин связывается с углеводами, содержащими остатки маннозы и фукозы некоторых бактерий, дрожжей и вирусов. Он содержит две маннансвязывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы (*mannan-binding lectin-associated serine protease* — MASP 1 и 2), родственные С1r и С1s классического пути

\* С-реактивный белок связывается с фосфорилхолином клеточных стенок ряда грамположительных бактерий и одноклеточных грибов, способствуя их фагоцитозу и активации комплемента путем взаимодействия с коллагеноподобной частью С1q комплемента. С-реактивный белок относится к семейству пентраксинов, молекулы которых состоят из пяти одинаковых субъединиц.

\*\* Маннозсвязывающий лектин, С1q комплемента и сурфактантные протеины легких (SP-A и SP-D) — растворимые белки крови и поверхности слизистых оболочек, относящиеся к семейству **коллектинов**, которые связываются с углеводами, белками и липидами. Структурно и функционально маннозсвязывающий лектин и С1q комплемента похожи. Коллектины имеют вид полимерных или трехмерных комплексов, обладающих сродством к углеводам микробов. Связав микробы, они способствуют их прикреплению и поглощению клетками организма. Описан коллективный рецептор — *cC1qR (collagen-tail C1q-receptor)*, распознающий коллагеновые хвосты у маннозсвязывающего лектина, SP-A, SP-D и С1q. Данный коллектиновый рецептор теперь известен как **калретикулин** поверхности клеток. Связывание калретикулина обеспечивает эффективный макропиноцитоз, поглощение апоптических клеток и других частиц. Для коллектина и калретикулина обусловленного поглощения апоптических клеток и других частиц необходимо участие молекулы CD91 (LRP1) — белка для липопротеинов низкой плотности, рецептора эндоцитоза и рецептора  $\alpha_2$ -макроглобулина. Таким образом, коллектины и  $\alpha_2$ -макроглобулин играют важную роль во врожденном иммунитете.

активации комплемента, вызывающие каскад активации комплемента по лектиновому пути (рис. 1.15.). Другой пример секретируемых PRR — функционирующее ЛПС-связывающего белка в качестве опсонина: комплекс ЛПС и ЛПС-связывающего белка взаимодействует с CD14 макрофага (рис. 1.26).

### 1.3.3. Опсонины

**Опсонины** (от лат. *opsonin* — усиливающий; греч. *opsoniazo* — снабжать пищей) — белки, обволакивающие микробы, корпускулярные антигены и усиливающие их фагоцитоз. Роль опсонинотворения выполняют иммуноглобулины (IgG1, IgG3, частично IgA), белки острой фазы\*, фибронектин, ЛПС-связывающий белок, компоненты комплемента (C3b, C4b), сурфактантные протеины легких (*surfactant proteins* — SP-A и SP-D), фиколины и недавно открытый человеческий интелектин, опсонизирующий бактерии, имеющие арабиногалактан

Активность опсонинотворения можно оценить с помощью опсонинотворительной реакции по степени эффективности фагоцитоза корпускулярных антигенов, обработанных сывороткой крови.

Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, пропионибактерии и др.) способны неспецифически адсорбировать гуморальные факторы в виде капсулоподобного покрова. За счет этого они более интенсивно фагоцитируются по сравнению с грамотрицательными бактериями (поэтому некоторые авторы не рекомендуют для оценки фагоцитоза использовать грамположительные бактерии). Так, стафилококки (в т. ч. не имеющие белка А), обработанные сывороткой крови, неспецифически адсорбируют белки сыворотки (иммуноглобулины, комплемент, альбумин и др.) в виде капсулоподобного покрова условно названного нами **иммуноглобулиновым покровом** (рис. 1.27). У капсулообразующих бактерий иммуноглобулиновый покров откладывается в основании капсулы (рис. 1.28). Аналогичный иммуноглобулиновый покров, но менее выраженный, образуется при обработке стафилококка иммуноглобулином класса G (в качестве последнего мы использовали препарат нормального иммуноглобулина человека, содержащего в основном IgG). На грамотрицательных бактериях, в т. ч. на кишечной палочке (рис. 1.29), иммуноглобулиновый покров визуально практически не выявляется.

Таким образом, образование иммуноглобулинового покрова на поверхности грамположительных бактерий является их отличительным признаком. В исследованиях, выполненных в ММА им. И. М. Сеченова, было показано, что иммуноглобулиновый покров участвует в опсонизации и фагоцитозе бактерий и вирусов (рис. 1.30); в образовании коинтегратов и переносе вирусов (рис. 1.31), антибиотиков, мембран; в иммунном прилипании (рис. 1.32 и 1.33).

Таким образом, опсонины, находящиеся на поверхности объекта фагоцитоза, могут взаимодействовать с фагоцитами и эритроцитами, а также способствовать образованию коинтегратов типа вирус-бактерия за счет иммунного прилипания, усиления гидрофобных свойств объекта. Даже клещи рода *Demodex*, обитающие в коже, могут адсорбировать в виде иммуноглобулинового покрова находящи-

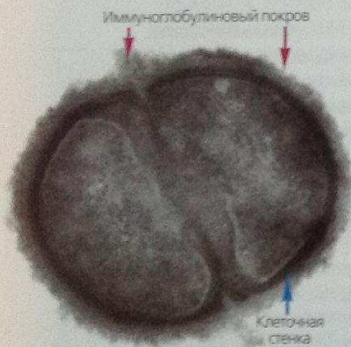


Рис. 1.27. Электронограмма ультратонкого среза стафилококка с иммуноглобулиновым покровом

\* Белки острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, маннозосвязывающий лектин и сывороточный амилоид) вырабатываются в печени при тяжелых острых воспалительных процессах. Их синтез усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов — ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО. С-реактивный белок стимулирует фагоцитоз через активацию комплемента, рецепторов комплемента и через связь с рецепторами IgG (FcγRI/CD64). К белкам острой фазы также относят ингибиторы сериновых протеаз α<sub>1</sub>-антитрипсин и α<sub>2</sub>-макрोगлобулин, гаптоглобин и др.

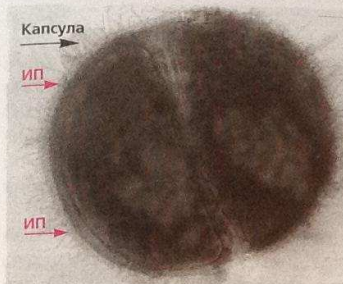


Рис. 1.28. Клетка капсулообразующего *Staphylococcus aureus* (штамм *Smith*), инкубированного с нормальной сывороткой крови. Иммуноглобулиновый покров (ИП) откладывается в основании капсулы, которая выявляется окраской рутениевым красным. Электронограмма ультратонкого среза

Рис. 1.29. Электронограмма ультратонкого среза стафилококка (штамм без капсулы и белка А) и кишечной палочки, обработанные препаратом нормального иммуноглобулина человека: только на стафилококке образуется иммуноглобулиновый покров (ИП) за счет отложения IgG нормального иммуноглобулина



Рис. 1.30. Фагоцитоз клеток *S. aureus* (а) и смеси *S. aureus* + вируса гриппа (б), опсонизированных сывороткой крови. Электронограмма ультратонких срезов: ИП — иммуноглобулиновый покров



Рис. 1.31. Адсорбция стафилококком вирионов вируса гриппа посредством иммуноглобулинового покрова, окружающего стафилококки и вирионы. Электронограмма ультратонкого среза



еся на коже иммуноглобулины и другие гуморальные факторы (рис. 1.34). Приведенные результаты свидетельствуют о том, что в формировании биологической пленки на слизистых оболочках и коже, кроме нормальной микрофлоры и микробного гликокаликса, принимают участие и гуморальные факторы организма, адсорбированные на микробных клетках. Участие при этом комплемента может приводить к развитию аллергодерматозов вследствие образования анафилатоксинов и других факторов.

Приведенные данные указывают на возможность взаимодействия с иммуноглобулиновым покровом белков семейства макроглобулинов.

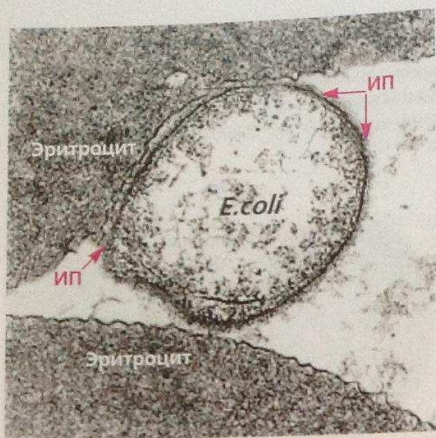


Рис. 1.32. Иммунное прилипание *E. coli* к эритроцитам посредством иммуноглобулинового покрова (ИП). Электронограмма ультратонкого среза

У человека такими белками являются  $\alpha_2$ -макроглобулин, а также белки, ассоциированные с беременностью, —  $\alpha_2$ -гликопротеин и протеин А. Белки семейства макроглобулинов имеют две особенности: 1) как неспецифические ингибиторы гидролаз они способны связываться с ферментами, частично блокируя их активность, —  $\alpha_2$ -гликопротеин и протеин А. Белки семейства макроглобулинов имеют две особенности: 1) как неспецифические ингибиторы гидролаз они способны связываться с ферментами, частично блокируя их активность, 2) комплексы макроглобулинов с ферментами быстро выводятся из кровотока. Практически все клетки имеют эндоцитозные рецепторы к комплексу макроглобулинов с ферментами. Захваченные  $\alpha_2$ -макроглобулином пептиды, цитокины, антигены, гормоны, дефенсины подвергаются захвату клетками и протеолитическому процессингу в них. Поглощение комплекса антигена и  $\alpha_2$ -макроглобулина способно значительно усилить иммунный ответ в результате презентации процессированного антигена молекулами МНС II. Макроглобулины, конформационно измененные реакцией с ферментами или аминами, могут присоединяться к  $\beta_2$ -микроглобулину МНС I класса с запуском иммунного ответа. С макроглобулином (до или после связывания с ферментами) связываются различные цитокины. Нативный макроглобулин может присоединяться к неферментативным белкам поверхности бактерий.

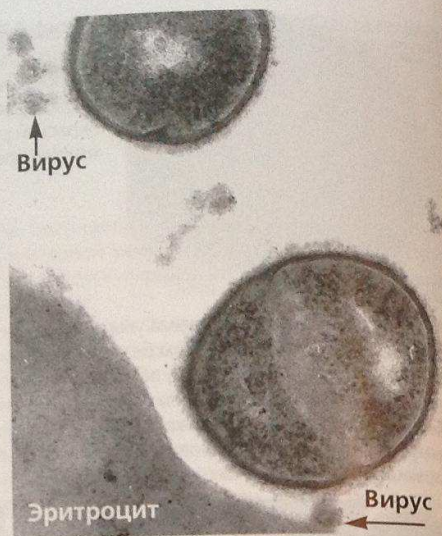


Рис. 1.33. Иммунное прилипание комплекса стафилококк-вирионы вируса гриппа к эритроциту посредством иммуноглобулинового покрова. Электронограмма ультратонкого среза

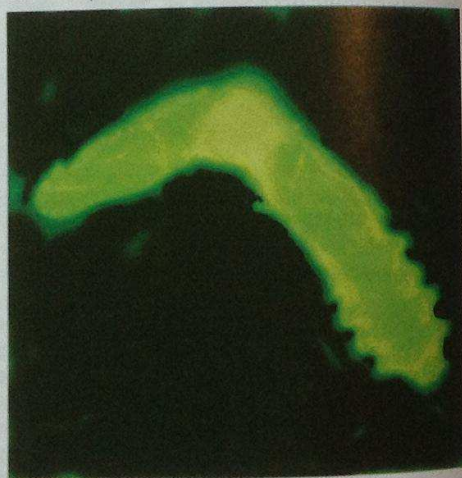


Рис. 1.34. Препарат демодекса (*Demodex folliculorum*) из волосяного мешочка кожи лица, окрашенный люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов человека (РИФ). На поверхности демодекса выявляется иммуноглобулиновый покров, который может участвовать в адсорбции и переносе микрофлоры человека, в частности в переносе стафилококков

### 1.3.4. Антимикробные пептиды

Эндогенные катионные антимикробные пептиды — кателицидины, дефенсины и другие проявляют активность против бактерий, грибов, простейших и вирусов. Они образуются эпителием барьерных тканей и клетками крови (в основном, нейтрофилами). Синтез антимикробных пептидов происходит индуцибельным или конститутивным путями.

Фагоциты типа гранулоцитов содержат антимикробные пептиды в двух типах гранул: дефенсины находятся в фагоцитарных гранулах, а кателицидины — в гранулах, предназначенных для экстраклеточной секреции. Кишечные клетки Панета (находятся на дне узких крипт кишечника) в результате микробной стимуляции секретируют  $\alpha$ -дефенсины.

Продукция антимикробных пептидов запускается в результате взаимодействия структур микробов с TLR клеток, что также сопровождается интенсивным образованием провоспалительных цитокинов. Антимикробные пептиды кроме антимикробного действия участвуют в регуляции воспаления и в формировании приобретенного иммунитета. Предполагают, что катионные антимикробные пептиды вызывают деполяризацию мембран микробов, образование дефектов в мембранах с утратой содержимого микробной клетки.

Врожденный иммунитет кожи включает антимикробные пептиды, известные как кателицидины (LL-37 продуцируется миелоидными предшественниками, тканью яичек, кератиноцитами и эпителием дыхательных путей) и  $\beta$ -дефенсины (типа HBD-2 — человеческого  $\beta$ -дефенсина и др.). Клетки эпителия воздушных путей при воспалении с воздействием ЛПС бактерий активируются, экспрессируя  $\beta$ -дефенсин HBD-2. В мочеполовом тракте человека конститутивно на высоком уровне экспрессируется  $\beta$ -дефенсин HBD-1.

### 1.3.5. Белки теплового шока

Белки теплового шока выступают в качестве регуляторов апоптоза, активаторов неспецифического и специфического иммунитета. Они участвуют в повышении термотолерантности, сворачивании и поддержании белковой структуры, переносе белков через внутриклеточные мембраны, деградации нестабильных белков и возникновении аутоиммунных болезней, которые могут развиваться в результате сходства HSP микробов и человека (феномен молекулярной мимикрии).

Индукция неспецифический иммунный ответ организма, они стимулируют активацию и созревание АПК, синтез цитокинов и выполняют функцию шаперонов\*. Это необычные внутриклеточные белки. Так, белки семейства HSP70 являются растворимыми. В норме они отсутствуют как на поверхности клеток, так и в крови. Появление в крови белков теплового шока — сигнал опасности. Они способны образовывать комплекс с пептидами, служа носителями разнообразных эпитопов (антигенных детерминант). Комплексы HSP/пептид связываются через HSP с CD40, CD91 или с некоторыми другими молекулами поверхности АПК и поглощаются ими по рецептор-опос-

**Белки теплового шока**, обозначаемые как HSP (*heat shock proteins*), имеют все клетки животных и микробов. Они являются, наряду с Toll-подобными рецепторами, составной частью наиболее древней системы защиты организма. Белки теплового шока с молекулярной массой 60, 70 кДа (HSP60, HSP70 и др.) — одна из эволюционно древних систем защиты клеток

\* Шапероны (от англ. *chaperon* — временное сопровождающее лицо) — неродственные белковые молекулы, участвующие в сборке других полипептидов, в правильном сворачивании, или фолдинге (от англ. *foldng* — складывание), полипептидной цепи. Они не входят в состав конечного продукта.

редованному механизму (рис. 1.48). В дальнейшем, собранная в клетке молекула МНС I класса соединяется с антиген-пептидом и направляется на поверхность клетки для презентации CD8<sup>+</sup> цитотоксическим Т-лимфоцитам. Происходит усиление секреции АПК и Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-16, ИЛ-12, ГМ-КСФ, а также хемокинов (RANTES и др.).

Способность белков теплового шока выступать в роли носителя иммуногенных пептидов используется для создания вакцин против разнообразных микробов и опухолей. Появилась новая стратегия целенаправленной доставки антигена в клетку, в частности на основе использования белков теплового шока для доставки антигена в АПК и последующей его презентации в комплексе с молекулой МНС I класса для выработки противоопухолевого иммунитета.

### 1.3.6. Естественные киллеры (NK-клетки)

**NK-клетки** (*normal killers*, или *natural killers* — естественные киллеры) в кооперации с цитокинами проявляют неспецифическую цитотоксичность против инфицированных вирусом клеток, стареющих и опухолевых клеток, а также против тканей трансплантата. Они участвуют в противовирусном, противопаразитарном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете, осуществляя контроль экспрессии молекул МНС I класса

NK-клетки — особые лимфоциты. Они не имеют молекул CD3 и распознают клетки-мишени иначе, чем Т-лимфоциты. NK-клетки циркулируют только в крови, составляя 10 % ее лимфоцитов и находясь преимущественно в печени и селезенке.

Эффекторные функции NK-клеток заключаются в уничтожении клеток-мишеней (рис. 1.35); продукции ИФН- $\gamma$  и других цитокинов — ФНО, ГМ-КСФ, ИЛ-5, ИЛ-8. Уничтожение клетки-мишени происходит на основе лектинового распознавания\* или антителозависимой клеточной цитотоксичности. Типичными маркерами NK-клетки являются молекула адгезии CD56 и рецептор для Fc-фрагмента IgG (Fc $\gamma$ RIII, или CD16).

NK-клетки распознают и убивают клетки-мишени, которые в данный момент не экспрессируют или содержат измененные молекулы МНС I класса (рис. 1.35), что часто бывает при вирусной инфекции и при злокачественных опухолях. Нормальные молекулы МНС I класса (HLA-A, -B, -C) ингибируют NK-клетки. Имеются рецепторы, распознающие МНС I класса вне связи с антиген-пептидом, как это характерно для Т-лимфоцитов. Таковыми являются иммуноглобулиноподобные рецепторы клетки-киллера — KIR (*killer-cell immunoglobulin-like receptors*) и ILT (*immunoglobulin-like transcripts*), также известные как LIR (*leukocyte immunoglobulin-like receptors*).

KIR-молекула (CD158) может обозначаться как киллерингибирующий рецептор. KIR-семейство включает в себя 12 генов. KIR имеются только на NK-клетках и на подгруппе Т-лимфоцитов, а ILT/LIR также имеются на моноцитах, дендритных клетках и В-лимфоцитах. Эти рецепторы могут опосредовать процессы ингибиции или активации. Активирующие рецепторы участвуют в распознавании чужеродных мишеней. Блокирующие рецепторы NK-клетки распознают нормальные МНС клеток организма, подавляя NK-активность. Так, например, ингибирующий сигнал с KIR, взаимодействующих с МНС клетки, тормозит киллерную функцию NK-клеток.

NK-клетки могут вызывать несекреторный и секреторный лизис клетки-мишени. Несекреторный лизис происходит, когда клетки-мишени имеют рецеп-

\* NK-клетки «стыкуются» с клеткой-мишенью в результате активации рецепторов типа NKp46, NKp30, NKp44 (*natural cytotoxicity receptors, NCRs*) а также рецептора NKG2D.

торы апоптоза типа антигена CD95 (Fas, или APO-1), а взаимодействующие с ними NK-клетки имеют Fas-лиганд (FasL), включающий «самоубийство клетки» – программированную смерть, или апоптоз\* (рис. 1.35, а). Обычно цитотоксическое действие NK-клеток обусловлено перфоринзависимым механизмом – секреторным лизисом (рис. 1.35, б), как и у цитотоксических Т-лимфоцитов (рис. 1.53). Они имеют гранулы с цитотоксическими веществами, сходные с перфорином, гранулизмом и гранзимом Т-цитотоксических лимфоцитов. Перфорины и гранулизины, проникнув в мембрану клетки-мишени, полимеризуются, образуя пору из 10–20 мономеров. Через перфоринные поры в клетку проникают различные вещества, в т. ч. гранзимы (сериновые протеазы), которые активируют каспазы, запускающие апоптоз клетки-мишени.

NK-клетки могут уничтожать клетки, покрытые антителами. При соединении Fc-рецепторов (CD16) NK-клетки с Fc-фрагментом антител, покрывающих клетку-мишень, развивается антителозависимая клеточная (клеточно-опосредованная) цитотоксичность и гибель клетки-мишени (рис. 1.35, в).

Имеются две основные субпопуляции NK-клеток: CD56<sup>много</sup>/CD16<sup>-</sup> и CD56<sup>мало</sup>/CD16<sup>+</sup>. Субпопуляция NK-клеток, циркулирующих в крови, имеет фенотип CD56<sup>мало</sup>/CD16<sup>+</sup>. Она участвует в антителозависимой клеточной цитотоксичности. Вторая субпопуляция NK-клеток с фенотипом CD56<sup>много</sup>/CD16<sup>-</sup> (так называемые Pit-клетки) находится в печени, слизистой оболочке матки и в децидуальной оболочке. Эти клетки убивают любые лимфоциты, которые активируются пищевыми антигенами и антигенами плода, обуславливая толерантность к этим антигенам.

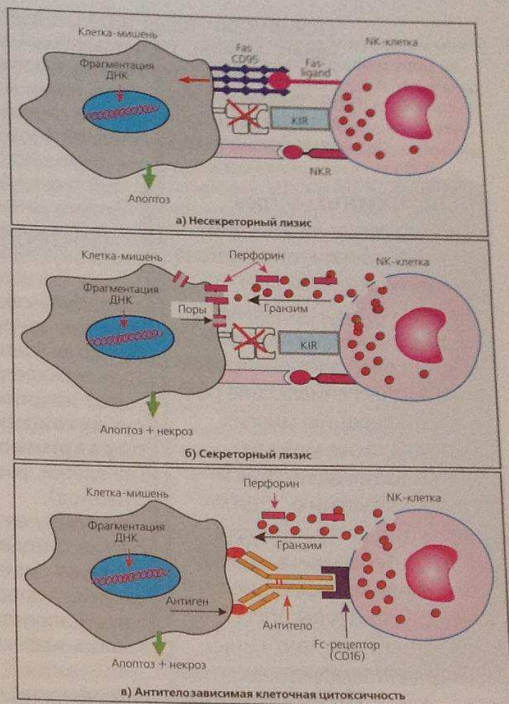


Рис. 1.35. Взаимодействие NK-клетки с клеткой-мишенью:

а – несекреторный лизис;

б – секреторный лизис;

в – антителозависимая клеточная цитотоксичность;

**LAK-клетки** происходят из небольшой субпопуляции NK-клеток. Они цитотоксичны по отношению к опухолевым клеткам, особенно под влиянием интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15), интерферонов, ФНО- $\alpha$  и других цитокинов. LAK-клетки активируют Т-лимфоциты, дендритные клетки и эозинофилы. LAK-терапию применяют в лечении меланомы, почечной карциномы и некоторых других форм злокачественных опухолей.

**NK-T-клетки** являются небольшой субпопуляцией Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркеры как NK-клеток, так и Т-лимфоцитов – возможный аналог NK-клеток. Имеются NK-T-клетки с фенотипом CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>/16<sup>+</sup>/-

\* Апоптоз – запрограммированная смерть клетки в результате окружения мембраной конденсированных цитоплазмы и хроматина с образованием апоптотических телец, поглощаемых клетками окружающей ткани. Воспаление при апоптозе не развивается, в отличие от некроза, когда высвобождаются лизосомные ферменты и цитокины, вызывающие воспалительную реакцию.

( $TCR\alpha\beta^+/CD4^+$ ,  $TCR\alpha\beta^+/CD8^+$ ,  $TCR\alpha\beta^+/DN$ ,  $TCR\gamma\delta^+/DN$ ). NK-T-клетки могут распознавать антиген, представляемый молекулой CD1d (MHC I-подобный белок). Они связывают антиген без участия MHC. Находятся в печени (основное место генерации), барьерных тканях и слизистых оболочках, могут элиминировать возбудителей туберкулеза и оппортунистических инфекций. NK-T-клетки выделяют большое количество ИФН- $\gamma$ , а некоторые из них — и ИЛ-4.

### Цитокины (от греч.

*cyto* — клетка, *kinos* — движение) — белки, образуемые активированными клетками иммунной системы, реже — другими клетками (эпителием, фибробластами и др.), обеспечивающие рост и пролиферацию многих клеток, а также межклеточные взаимодействия и иммунорегуляцию. К цитокинам относятся интерфероны, интерлейкины, ФНО, колониестимулирующие факторы, факторы роста, нейропозитины, хемокины

### 1.3.7. Цитокины (интерфероны, интерлейкины и др.)

Цитокины секретируются клеткой-продуцентом в окружающую среду или экспрессируются на поверхности цитолеммы клетки. Они действуют на близком расстоянии (при межклеточном контакте через специальные рецепторы\* на цитолемме клетки) и по эстафетному принципу: **аутокринно** (на клетки их же продуцирующие), **паракринно** (на окружающие клетки) и **эндокринно** (на клетки, расположенные на расстоянии от клеток-продуцентов).

В ответ на воздействие цитокина клетка образует другие цитокины (цитокиновый каскад). Цитокины регулируют метаболизм и функции клеток, некоторые цитокины опосредуют запрограммированную клеточную гибель — апоптоз. Они отличаются многообразием вызываемых эффектов.

**Интерфероны** — гликопротеины, вырабатываемые клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимулы. Блокируют репродукцию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Различают две серологические группы интерферонов: I типа — ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\omega$ , и II типа — ИФН- $\gamma$ .

• **Интерфероны I типа** — доиммунные ИФН, оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты, в то время как ИФН II типа регулирует специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность. ИФН видоспецифичны, т. е. интерферон человека эффективен для человека, но не для животных и наоборот.

ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , отличаясь по структуре и клеткам-продуцентам, обладают практически одинаковым механизмом действия. Считалось, что в норме ИФН- $\alpha$  продуцируется мононуклеарными фагоцитами (отсюда одно из названий — «лейкоцитарный ИФН»), а ИФН- $\beta$  — фибробластами («фибробластный ИФН»). Однако оказалось, что ИФН I типа продуцируют в основном лимфоидные дендритные клетки типа DC2 (рис. 1.43). Синтез ИФН I типа индуцируется двунитевыми РНК, образующимися при репродукции вируса в клетке. Усиливают продукцию ИФН пирогенное действие ИЛ-1 и понижение рН в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры.

\* Рецепторы для цитокинов являются в основном комплексом нескольких полипептидных субъединиц. Связывание цитокина с его рецептором приводит к изменению конформации рецептора, приобретению им ферментативной активности или способности взаимодействовать с цитоплазматическим белком-мессенджером, проводящим сигнал внутрь клетки, в ядро. В ядре происходит активация соответствующих генов. Имеются также особые рецепторы-антагонисты (рецепторы-«ловушки»), образуемые клеткой-продуцентом или клеткой-мишенью, находящиеся в мембранной или растворимой форме.

Защитное противовирусное действие ИФН I типа реализуется посредством индуцирования им в вирусинфицированной клетке 2',5'-олигоаденилат-эндорибонуклеазы, расщепляющей вирусные нуклеиновые кислоты. Кроме того, индуцируется серинкиназа P1, которая, фосфорилируя и инактивируя фактор eIF, подавляет трансляцию белков клетки и вируса. Этот механизм, а также способность индуцировать программированную клеточную гибель некоторых опухолей лежат в основе противоопухолевого действия ИФН I типа. Последний индуцирует экспрессию антигенов МНС I класса, усиливает продукцию НК-клетками ИФН- $\gamma$  и литическое действие НК на вирусинфицированные и трансформированные клетки.

ИФН- $\alpha$  индуцирует синтез Мх-белков, которые взаимодействуют с компонентами РНК-полимеразного комплекса. Мх-белки участвуют в устойчивости клеток к РНК-содержащим вирусам.

● **Интерферон II типа** – ИФН- $\gamma$  («иммунный ИФН») продуцируется Т-лимфоцитами ( $T_H1$  и  $CD8^+$  ЦТЛ) и НК. Стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и НК. Усиливает экспрессию молекул МНС I, МНС II. Стимулирует дифференцировку  $T_H0$  в  $T_H1$ . Иммунный ИФН вместе со своим антагонистом ИЛ-4 поддерживает баланс  $T_H1/T_H2$ . Помимо этого ИФН- $\gamma$  регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также некоторых инфицированных и трансформированных клеток.

**Интерлейкины** – цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами. Описано более 30 интерлейкинов. Особенности интерлейкинов, как и других цитокинов, являются: 1) высокая идентичность их биологического эффекта, например ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18; 2) способность отдельных групп цитокинов взаимодействовать с одной и той же рецепторной субъединицей, что характерно для новых интерлейкинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-19 – ИЛ-25).

● **ИЛ-1** (семейство ИЛ-1 включает: ИЛ-1 $\alpha$  – внутриклеточный, ИЛ-1 $\beta$  – секретируемый и ИЛ-1-Ra – интерлейкина-1-рецептор-антагонист) образуется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, астроцитами, фибробластами, НК-клетками, кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Он стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, способствует проявлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах, влияет на созревание В-лимфоцитов, стимулирует образование молекул МНС и образование гепатоцитами белков острой фазы. Усиливает функции нейтрофилов и НК. Оказывает провоспалительное и пирогенное действие (**эндогенный пироген**), обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем. Сильными индукторами ИЛ-1 являются ЛПС и ФНО- $\alpha$ .

По функциональным эффектам можно выделить следующие группы цитокинов (Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович, 2002): гематопозитические цитокины (колониестимулирующие факторы и др.), цитокины доиммунного воспаления (ФНО- $\alpha$ , хемокины, ИЛ-1 и ИЛ-6); цитокины – организаторы лимфоцитарного иммунного ответа (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, -4, -12, -15); цитокины – медиаторы иммунного воспаления (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-5 и др.); противовоспалительные цитокины, ингибирующие макрофаги (ИЛ-10) и лимфоциты (ТФР- $\beta$ ). Цитокины определяют с помощью иммуноферментного анализа, иммуноблоттинга, реакции преципитации, проточной цитометрии, гистоиммунохимических методов или метода биологического титрования на культурах клеток или на животных, применяя моноклональные антитела против данного цитокина. Кроме этого применяют молекулярно-генетические методы, например метод количественной обратной транскриптазной ПЦР (RT-PCR) и метод гибридизации *in situ* для определения соответствующей иРНК цитокина в образце ткани.

ИЛ-1 $\alpha$  усиливает сниженный противоопухолевый иммунитет, а ИЛ-1 $\beta$  усиливает регенерацию тканей и стимулирует у онкологических больных развитие метастазов.

ИЛ-1-рецептор-антагонист (IL-1-Ra), связываясь с CD121a (1 типом рецептора для ИЛ-1) Т-лимфоцитов, не активирует клетки-мишени. Синтезируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и гепатоцитами. Баланс между ИЛ-1 и ИЛ-1-Ra важен для защиты организма от инфекции.

К ИЛ-1 имеется два типа рецепторов — ИЛ-1-RI, блокируемый ИЛ-1-Ra, и ИЛ-1-RII, препятствующий в растворимой форме взаимодействию ИЛ-1 $\beta$  с мембранными рецепторами.

- **ИЛ-2** вырабатывается активированными Т-лимфоцитами, главным образом Т<sub>H</sub>1. Связывается с клетками через рецептор для ИЛ-2 (ИЛ-2R), который состоит из  $\alpha$ -цепи (CD25),  $\beta$ -цепи (CD122) и  $\gamma$ -цепи (CD132). Активирует дифференцировку Т<sub>H</sub>1 и цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует NK и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Препараты ИЛ-2 оказывают хороший защитный эффект при ряде опухолей.

- **ИЛ-3** продуцируется Т-лимфоцитами и стволовыми клетками. Является ростовым фактором стволовых и ранних предшественников гемопоэтических клеток.

- **ИЛ-4** продуцируется Т<sub>H</sub>2, тучными клетками и стромальными клетками костного мозга. Стимулирует дифференцировку Т<sub>H</sub>0 в Т<sub>H</sub>2 и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Переключает синтез IgG1 на синтез IgG4 и IgE. Подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов, NK, а также продукцию ИФН- $\gamma$  и противоопухолевую активность макрофагов. Является противовоспалительным цитокином.

- **ИЛ-5** синтезируется Т<sub>H</sub>2. Способствует пролиферации и дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов, усиливает продукцию IgA, активирует эозинофилы (эозинофильный фактор).

Антитела против ИЛ-6 замедляют рост опухоли, а также способствуют снижению выраженности анорексии, кахексии и анемии. ИЛ-6 наряду с ИЛ-11, кардиотрофином-1 (СТ-1), цилиарным нейротрофином (CNTF) и онкостатином М (OSM) относятся к семейству нейропозитинов, поддерживающих выживание нейронов.

- **ИЛ-6** вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, остеоцитами, эндотелиальными, эпидермальными и микроглиальными клетками. Стимулирует пролиферацию тимоцитов, В-лимфоцитов, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов. Активирует образование гепатоцитами белков острой фазы, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем. Является провоспалительным цитокином.

- **ИЛ-7** образуется фибробластами, эндотелиальными клетками, Т-лимфоцитами, клетками костного мозга и стромальными клетками тимуса. Является ростовым фактором пре-В- и пре-Т-лимфоцитов.

- **ИЛ-8** синтезируется активированными эндотелиальными клетками, моноцитами, фибробластами, кератиноцитами, гепатоцитами и другими клетками. ИЛ-8 — низкомолекулярный цитокин воспаления, является хемокином и играет роль хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов. Вызывает миграцию нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение супероксидного радикала. Стимулирует ангиогенез.

- **ИЛ-9** продуцируется  $T_H2$ -лимфоцитами. Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и базофилов, усиливает эффекты эритропоэтина.
- **ИЛ-10** синтезируется  $T_H0$  и  $T_H2$  а также  $CD8^+$  цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками. Стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, тимоцитов и тучных клеток. Подавляет синтез ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$  клетками  $T_H1$ , угнетает клеточный иммунный ответ, продукцию провоспалительных цитокинов (противовоспалительный цитокин).
- **ИЛ-11** продуцируется стромальными клетками костного мозга и фибробластами. Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гемопоэза, созревание мегакариоцитов, увеличивает количество тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови. Угнетает продукцию провоспалительных цитокинов. Препятствует созреванию адипоцитов (клеток жировой ткани), как и ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ФНО и др.
- **ИЛ-12** продуцируют моноциты, макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки. Стимулирует рост и дифференцировку  $T_H$  ( $T_H0 \Rightarrow T_H1$ ),  $CD8^+$  ЦТЛ, НК. Индуцирует продукцию ИФН- $\gamma$  Т-лимфоцитами и НК, угнетает апоптоз  $T_H1$ , синтез IgE. Вместе с ИЛ-4 регулирует баланс  $T_H1$  и  $T_H2$ . Является провоспалительным цитокином.
- **ИЛ-13** синтезируется  $T_H2$  и тучными клетками. Стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, секрецию IgG4 и IgE. Подавляет функцию моноцитов/макрофагов, в частности секрецию провоспалительных цитокинов. Является противовоспалительным цитокином.
- **ИЛ-14** продуцируется Т- и В-лимфоцитами. Усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и подавляет продукцию иммуноглобулинов.
- **ИЛ-15** вырабатывается моноцитами, эпителиоцитами и гладкомышечными клетками. По действию на Т-лимфоциты сходен с ИЛ-2, что объясняется способностью специфически связываться с ИЛ-2-рецепторами. Активирует НК и В-лимфоциты.
- **ИЛ-16** синтезируется эозинофилами,  $CD8^+$  ЦТЛ, тучными и микроглиальными клетками. Активирует хемотаксис  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Препятствует апоптозу Т-лимфоцитов, стимулированных ИЛ-2.
- **ИЛ-17** продуцируется  $CD4^+$  Т-лимфоцитами памяти, а также НК. Основными клетками-мишенями цитокина являются эпителиоциты, эндотелиоциты и фибробласты. Он усиливает выработку ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, простагландина  $E_2$ , увеличивает экспрессию ICAM-1, стимулирует активность фибробластов.
- **ИЛ-18** (ИФН- $\gamma$ -индуцирующий фактор) образуется активированными макрофагами, в т. ч. купферовскими клетками печени, кератиноцитами и остеокластами. Стимулирует: синтез Т-лимфоцитами и НК-клетками ИФН- $\gamma$ , макрофагами – ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО. Активирует НК.
- **ИЛ-19** (гомолог ИЛ-10) секретируется главным образом моноцитами. Регулирует функции макрофагов и снижает активность  $T_H1$  и  $T_H2$ . Усиливает синтез bcl-2.

- ИЛ-20 (гомолог ИЛ-10) продуцируется в основном кератиноцитами и принимает активное участие в воспалении кожи. Его синтез повышен при псориазе.
- ИЛ-21 продуцируется Т-лимфоцитами и тучными клетками. Играет важную роль в регуляции гемопоеза и в иммунном ответе. Способствует пролиферации Т-, В-лимфоцитов и НК. Усиливает продукцию иммуноглобулинов.
- ИЛ-22 (гомолог ИЛ-10) продуцируется активированными Т-лимфоцитами при остром воспалении.
- ИЛ-23 продуцируется активированными дендритными клетками. Активный индуктор пролиферации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов памяти и продукции ими ИФН- $\gamma$ .
- ИЛ-24 – гомолог ИЛ-10. Источник – активированные моноциты и Т-лимфоциты. Стимулирует рост Т-лимфоцитов и подавляет ангиогенез.
- ИЛ-25 образуют стромальные клетки костного мозга. Увеличивает продукцию Т<sub>H</sub>2-цитокинов.
- ИЛ-26 – гомолог ИЛ-10. Продуцируется активированными моноцитами, Т-лимфоцитами и НК.
- ИЛ-27 продуцируется активированными АПК. Контролирует продукцию цитокинов клетками Т<sub>H</sub>1. Синергист с ИЛ-12 и ИЛ-18 в стимуляции продукции ИФН- $\gamma$ .
- ИЛ-28А, ИЛ-28В и ИЛ-29 описаны как ИФН- $\lambda$  ( $\lambda 1, \lambda 2, \lambda 3$ ).

**Фактор некроза опухолей** (ФНО, TNF – *tumor necrosis factor*). Различают собственно фактор некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) и лимфотоксины (ФНО- $\beta$ ). ФНО- $\alpha$  продуцируется активированными моноцитами и макрофагами, дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, НК-клетками, кератиноцитами, астроцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Он обуславливает выраженную потерю массы тела – кахексию (старое название кахектин) и развитие септического шока, сопровождающегося лихорадкой, коллапсом и ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Индуцирует синтез макрофагами ИЛ-1 и ИЛ-6 и образование печенью белков острой фазы. Стимулирует ангиогенез. Может индуцировать апоптоз. Способен вызывать геморрагический некроз ряда опухолей. Связывается с рецепторами двух типов, структурно сходных с молекулой Fas (CD95): TNF-RI и TNF-RII. Растворимые формы рецепторов (sTNF-R) являются «ловушкой» для цитокина. Как и ИФН I типа, активирует НК, которые продуцируют ИФН- $\gamma$ .

ФНО- $\beta$  продуцируется активированными Т- и В-лимфоцитами, обладает аналогичным действием, усиливает апоптоз клеток-мишеней.

**Колониестимулирующие факторы** – полипептидные факторы роста\*, регулирующие деление, дифференцировку костномозговых стволовых клеток и предшественников клеток крови. Кроме того, они могут стимулировать дифференцировку и функциональную активность некоторых клеток вне костного мозга.

● **Гранулоцитарный КСФ** продуцируется макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов.

● **Макрофагальный КСФ** вырабатывается лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Активирует пролиферацию предшественников макрофагов в костном мозге.

● **Гранулоцитарно-моноцитарный КСФ** продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами, а также фибробластами и эндотелиальными клетками. Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гранулоцитов и макрофагов, активирует макрофаги и гранулоциты, пролиферацию Т-клеток. Участвует в стимуляции дифференцировки кроветворных предшественников в антигенпрезентирующие дендритные клетки. Усиливает секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  клетками системы мононуклеарных фагоцитов.

**Трансформирующий фактор роста- $\beta$**  — полипептидный полифункциональный фактор роста\*, к которому относятся также факторы роста фибробластов, тромбоцитов, эндотелия, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста и др. ТФР- $\beta$  представлен белками ТФР- $\beta$  1, 2, 3, 4 и продуцируется разными клетками (макрофаги,  $T_H3$ , фибробласты, эндотелиальные и мышечные клетки, тромбоциты), в т. ч. некоторыми опухолевыми клетками. ТФР- $\beta$  — мощный деактивирующий фактор для моноцитов/макрофагов, существенно снижая их цитотоксическую и цитокинпродуцирующую активность, а также экспрессию на их поверхности молекул МНС. В этом отношении он действует синергично с другими макрофагдеактивирующими цитокинами (ИЛ-4, -10, -13). ТФР- $\beta$  относят преимущественно к противовоспалительным цитокинам, благодаря его способности снижать продукцию нитросоединений, реакционноспособных радикалов и провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Однако в ряде случаев он способен оказывать и провоспалительные эффекты.

Регулирует процессы программированной клеточной гибели нормальных и трансформированных клеток. ТФР- $\beta$  угнетает апоптоз  $T_H1$ , а вместе с ИЛ-2 ингибирует апоптоз  $T_H2$ . Вероятно, ТФР- $\beta$ , угнетая апоптоз клеток иммунной системы, играет важную роль в генерации клеток памяти. Избыточная активность этого и некоторых других ростовых факторов может приводить к гиперпролиферативным процессам, таким как гломерулонефрит, склерозирование кожи, цирроз печени и др., а также к прогрессирующему опухолевому росту. ТФР- $\beta$  — один из медиаторов, обуславливающих иммуносупрессию при неопластических заболеваниях. Имеется два типа рецепторов: ТФР- $\beta$ I и ТФР- $\beta$ RII.

**Хемокины** — низкомолекулярные цитокины (их около 50 — MIP, MCP, RANTES, ИЛ-8, IP-10 и др.), ответственные за хемотаксис лейкоцитарных клеток в очаг воспаления (направленное движение по градиенту концентрации). Регулируют подвижность лейкоцитов. Рецепторы для хемокинов структурно имеют вид трансмембранной «гармошки» (рис. 5.9) из 7 слоев G-связывающих протенинов. Хемокины расположены в межклеточном матриксе. Концентрация хемокинов возрастает по мере приближения к клетке-продуценту хемокина, являясь «путеводителем», привлекаемого лимфоцита или лейкоцита. Хемокины могут вызывать дегрануляцию клеток и повышать экспрессию молекул адгезии.

\* Полипептидные факторы роста регулируют митогенную активность и дифференцировку клеток. Среди них выделяют инсулиноподобные факторы роста (IGF-I IGF-II), факторы роста фибробластов (FGF 1-9), тромбоцитарные факторы роста (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), эпидермальные факторы роста (EGF), трансформирующие факторы роста (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1-3), колониестимулирующие факторы роста (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), фактор роста телятоцитов (HGF).

Хемокины — индуцибельные молекулы, т. к. не экспрессируются в нестимулированных клетках. Они отличаются происхождением; так, например, RANTES продуцируются активированными Т-лимфоцитами, эндотелием и тромбоцитами. GRO $\alpha, \beta, \gamma$  (*growth-related oncogene*) продуцируются моноцитами, фибробластами и эндотелием (табл. 1.5).

По химической структуре с учетом конфигурации остатков цистеина (C) в последовательности аминокислот хемокины подразделяют на группы: CXC, CC, C, CXXXC (или CX<sub>3</sub>C).

**Таблица 1.5.** Характеристика некоторых хемокинов

Хемокины человека	Альтернативное название	Клетки-продуценты	Рецепторы	Основные эффекты
CXC — хемокины ( $\alpha$ -хемокины)				
CXCL1	GRO $\alpha$ , MGSA	Моноциты	CXCR2	Активация нейтрофилов
CXCL2	GRO $\beta$ , MIP-2 $\alpha$	Фибробласты	CXCR2	Фиброплазия
CXCL3	GRO $\gamma$ , MIP-2 $\beta$	Эндотелий	CXCR2	Ангиогенез
CXCL7	PBP	Тромбоциты	CXCR2	Активация нейтрофилов
	$\beta$ -TG			Резорбция тромба
CXCL8	NAP-2			Ангиогенез
	ИЛ-8	Моноциты/ макрофаги	CXCR1	Мобилизация, активация и дегрануляция нейтрофилов
		Фибробласты	CXCR2	Ангиогенез
CXCL10	IP-10 ( <i>interferon-<math>\gamma</math> inducible protein</i> )	Кератиноциты	CXCR3	Стимуляция дифференцировки продуцентов ИФН- $\gamma$
		Эндотелий		
		Моноциты		
		Т-лимфоциты		
CXCL12	SDF-1 $\alpha$ , SDF-1 $\beta$ ( <i>stromal cell-derived factor</i> )	Фибробласты	CXCR4	Ингибция ангиогенеза
		Эндотелий		
		Клетки стромы		
CXCL13	BCA* -1, BLC*	Клетки стромы	CXCR5	Развитие В-лимфоцитов Хоминг лимфоцитов Конкуренция с ВИЧ за связывание с рецептором Хоминг лимфоцитов

\* BCA (B-cell attracting chemokine); BLC (B-lymphocyte chemoattractant)

Хемокины человека	Альтернативное название	Клетки-продуценты	Рецепторы	Основные эффекты
<b>CC – хемокины (<math>\beta</math>-хемокины)</b>				
CCL2	MCP-1 ( <i>monocyte chemoattractant protein-1</i> )	Моноциты Макрофаги Фибробласты Кератиноциты	CCR2,9	Активация макрофагов Реализация базофилами гистамина Участие в $T_H2$ -иммунитете
CCL3	MIP-1 $\alpha$ ( <i>macrophage inflammatory protein</i> )	Моноциты Т-лимфоциты Тучные клетки Фибробласты	CCR1,5,9	Конкуренция с ВИЧ-1 за связывание с рецептором Активирование синтеза ИФН- $\gamma$ , защиты от вирусов
CCL4	MIP-1 $\beta$	Моноциты Макрофаги Нейтрофилы Эндотелий	CCR1,5,9	Конкуренция с ВИЧ-1 за связывание с рецептором
CCL5	RANTES	Т-лимфоциты Эндотелий Тромбоциты	CCR1,3,5	Дегрануляция базофилов Активация Т-лимфоцитов Хроническое воспаление
CCL11	Эотаксин-1	Эпителий Эндотелий Моноциты Т-лимфоциты	CCR3 CXCR3	Участие в аллергии, в эозинофильном воспалении
CCL18	DC-CK	Дендритные клетки	?	Активация неиммунных Т-лимфоцитов

### C – хемокины ( $\gamma$ -хемокины)

XCL1,2	Лимфотактин $\alpha, \beta$	CD8 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	XCR1	Развитие лимфоцитов
--------	-----------------------------	--	------	---------------------

### CXXXC (CX<sub>3</sub>C) – хемокины ( $\delta$ -хемокины)

CX <sub>3</sub> CL1	Фракталкин**	Моноциты Эндотелий Микроглия	CX3CR1	Адгезия лейкоцитов к эндотелию Воспаление в мозге
---------------------	--------------	------------------------------------	--------	--

\*\* Фракталкин обеспечивает выраженную адгезию моноцитов, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> NK-клеток, связывает циркулирующие в крови лейкоциты.

**Антитела** — иммуноглобулины классов М, G, A, D и E, продуцируемые В-лимфоцитами (плазматическими клетками). Они состоят из мономеров, димеров, тримеров или пентамеров

Мономеры иммуноглобулинов состоят из двух пар полипептидных цепей: двух идентичных тяжелых **Н-цепей** (от англ. *heavy chains*) и двух идентичных легких **Л-цепей** (от англ. *light chains*), связанных дисульфидной связью (рис. 1.36). Эти цепи имеют константные (С) и переменные (V) участки. Легкие цепи ( $\lambda$  или  $\kappa$ ) одинаковы у всех классов иммуноглобулинов, содержат около 200 аминокислотных остатков; тяжелые цепи — разные ( $\gamma, \mu, \alpha, \delta, \epsilon$ ), содержат около 450–600 аминокислотных остатков. По типу тяжелой цепи различают 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE (рис. 1.37). Мономеры, образующие IgM и IgA, связаны друг с другом **Ж-цепью** (от англ. *joint* — связь). Папаин расщепляет молекулу иммуноглобулина на два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента — **Fab** (*fragment antigen binding*) и **Fc** (*fragment crystallizable*). Антигенсвязывающий участок (активный центр антител) Fab-фрагмента иммуноглобулина образован гипервариабельными участками\* Н- и Л-цепей; он связывает эпитопы антигена. В активном центре имеются специфичные комплементарные участки к определенным антигенным эпитопам. Fc-фрагмент связывает комплемент (при образовании комплекса антиген–антитело), взаимодействует с мембранами клеток и участвует в переносе IgG через плаценту. Все иммуноглобулины имеют углеводные (олигосахаридные) цепочки.

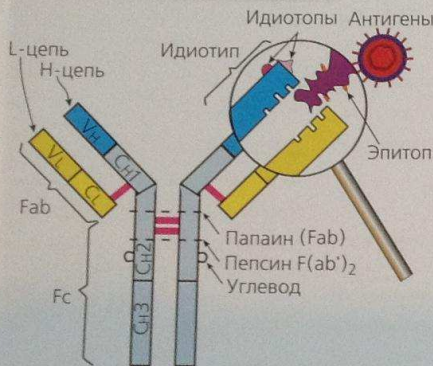


Рис. 1.36. Строение молекулы IgG1

Антитела, например IgG, вместе с другими опсонинами усиливают фагоцитоз, могут участвовать в активации комплемента (IgM, IgG), входят в состав рецепторов В-лимфоцитов (IgM, IgD), участвуют в реакциях антиген–антитело. Они различаются по аффинности, avidности и антигенным свойствам.

Компактные структуры антител, скрепленные дисульфидной связью, называются доменами. Так, в IgG различают: переменные V-домены легких ( $V_L$ ) и тяжелых ( $V_H$ ) цепей, расположенные в N-концевой части Fab-фрагмента; C-домены константных участков легких цепей (C<sub>L</sub>); C-домены константных участков тяжелых цепей (C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>). В C<sub>H2</sub>-домене находится комплементсвязывающий участок, участвующий в классическом пути активации комплемента (рис. 1.14).

Между C<sub>H1</sub>- и C<sub>H2</sub>-доменами IgG находится шарнирный участок (талия) антитела, содержащий много пролина. Шарнирный участок делает молекулу IgG гибкой; Fab- и Fc-фрагменты могут вращаться относительно друг друга, что важно для функционирования IgG.

**Аффинность и avidность антител.** *Аффинность* (аффинитет) антител — сродство антител к антигенам, основанное на силе связи антигенсвязывающего центра антитела с эпитопом антигена. *Авидность* антител —

\* Это так называемые гипервариабельные области, которые обозначаются как HV1, HV2, HV3, HV4 (название от *hypervariable*) или как CDR1, CDR2, CDR3, CDR4 (complementary determining regions — участки, определяющие комплементарность). Промежутки между ними, названные FR1, FR2, FR3, FR4 (*framework regions* — каркасные участки), кроме структурной функции проявляют ферментативную активность и способность связываться с ионами металлов.

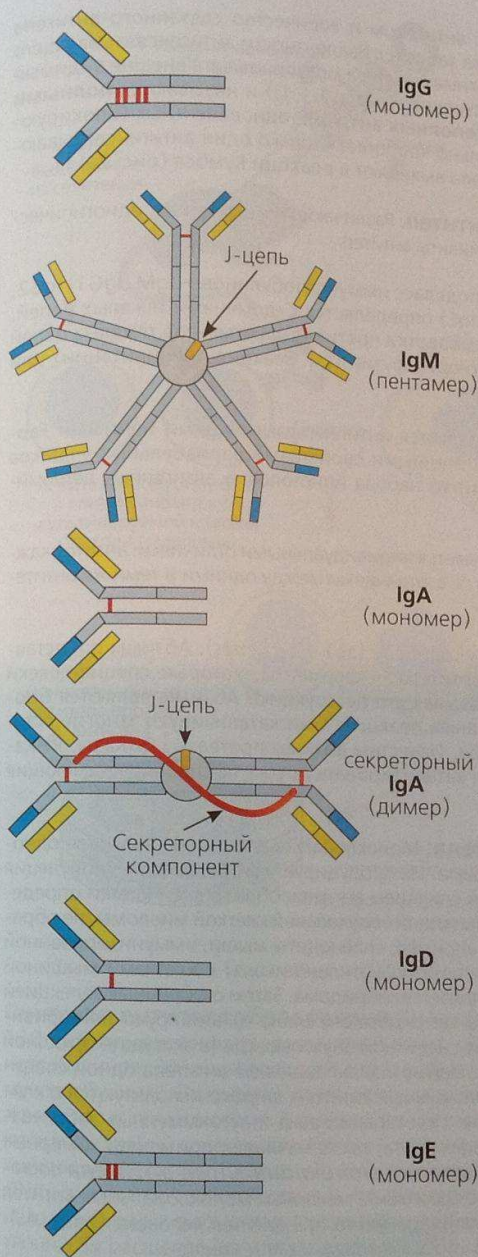


Рис. 1.37. Строение и функции иммуноглобулинов классов G, M, A, D и E.

**IgG** (иммуноглобулин G составляет около 80 % антител сыворотки крови, имеет 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4):

1. Период полураспада 7–23 дня в зависимости от подкласса.
2. Мономер, 2 эпитопсвязывающих участка.
3. Fc-фрагмент может участвовать в классическом пути активации комплемента.
4. Fc-фрагмент может связываться с макрофагом, нейтрофилом и НК.
5. Единственное антитело, которое передается через плаценту.

**IgM** (иммуноглобулин M составляет около 6 % антител сыворотки крови):

1. Период полураспада около 5 дней.
2. Первое антитело, продуцируемое при иммунном ответе.
3. Пентамер, 10 эпитопсвязывающих участков.
4. Fc-фрагмент может участвовать в классическом пути активации комплемента.
5. Мономеры IgM имеются на поверхности В-лимфоцита в виде мембранного Ig (mIg).

**IgA** сывороточный (иммуноглобулин A составляет около 13 % антител сыворотки крови, имеет 2 подкласса – IgA1, IgA2). Период полураспада около 5 дней.

**IgA** секреторный (sIgA) находится на слизистой оболочке, в слюне, слезах, молозиве и грудном молоке, блокируя микробы. Димер имеет секреторный компонент, защищающий sIgA от разрушения ферментами, 4 эпитопсвязывающих участка.

**IgD** (иммуноглобулин D составляет около 0,1 % антител сыворотки крови):

1. Мономер, 2 эпитопсвязывающих участка.
2. Находится на поверхности В-лимфоцита (наряду с мономерным IgM) в виде mIg, контролируя его активацию и супрессию.

**IgE** (иммуноглобулин E составляет около 0,002 % антител сыворотки крови):

1. Период полураспада около 2 дней.
2. Мономер, 2 эпитопсвязывающих участка.
3. Участвует в противопаразитарном иммунитете и в ответе на аллергены.
4. Fc-фрагмент связывается с тучными клетками и базофилами; последующее взаимодействие с аллергеном запускает аллергическую реакцию

прочность связи антитела с антигеном и количество связанного антигена антителами. Данные свойства зависят от валентности антигенсвязывающего центра: минимум двухвалентные антитела могут вызывать внешне видимый эффект типа реакции агглютинации (разд. 2.1.1.) и называются **полными антителами**, в отличие от **неполных антител**, одновалентных (блокирующих), у которых функционально «работает» только один антигенсвязывающий центр. Неполные антитела выявляют в реакции Кумбса (рис. 2.11).

**Антигенные свойства антител.** Различают изотипические, идиотипические и аллотипические детерминанты антител.

- **Изотип антител** (класс, подкласс иммуноглобулинов — IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE) определяется C-доменами тяжелых цепей; выявляется с помощью антисыворотки против Fc-фрагментов тяжелых цепей в реакции радиальной иммунодиффузии (см. Реакция преципитации) или ИФА.
- **Идиотип антител** определяется антигенсвязывающими центрами Fab-фрагментов антител, т. е. антигенными свойствами вариабельных участков (V-областей). Идиотип состоит из набора идиотопов — антигенных детерминант V-области антитела.
- **Аллотип антител** определяется индивидуальными отличиями антител каждого класса иммуноглобулина, т. е. отличиями между одними и теми же антителами у разных людей.

**Абзимы** (от англ. *abzymes* — *antibody* (ab) + *enzymes*). Абзимы представляют собой своеобразные антитела — ферменты, которые специфически связываются с антигеном, вызывая его деструкцию. Абзимы являются биокатализаторами ферментативных реакций. Они катализируют многие эстеразные и оксидазные реакции. Известны абзимы протеазы, ДНКазы, РНКазы. Кроме того, абзимы могут катализировать другие процессы, не имеющие ферментативных аналогов.

**Моноклональные антитела.** Моноклональные антитела являются однородными и высокоспецифичными. Их продуцирует **гибридома** — популяция гибридной клетки, полученной слиянием антителообразующей клетки определенной специфичности с «бессмертной» опухолевой клеткой миеломы, не образующей антител (рис. 1.38). Например, спленоциты мыши, иммунизированной антигеном, сливают (в присутствии полиэтиленгликоля) с клетками мышиной миеломы, в результате чего появляется гибридома. Затем отобранные селекцией и размноженные В-лимфоциты гибридомного клона культивируют или прививают в брюшную полость мыши с асцитной опухолью, где (в экссудате брюшной полости) появляются многочисленные моноклональные антитела одной специфичности. Полученные моноклональные антитела широко используются в клинико-диагностической практике. При терапии рака и аутоиммунных заболеваний, например ревматоидного артрита, также начинают применять химерные моноклональные антитела. **Химерные моноклональные антитела** состоят из вариабельной области Fab-фрагмента мышинных моноклональных антител против определенного антигена и фрагмента IgG-антител человека (разд. 4.1. «Ревматоидный артрит»).

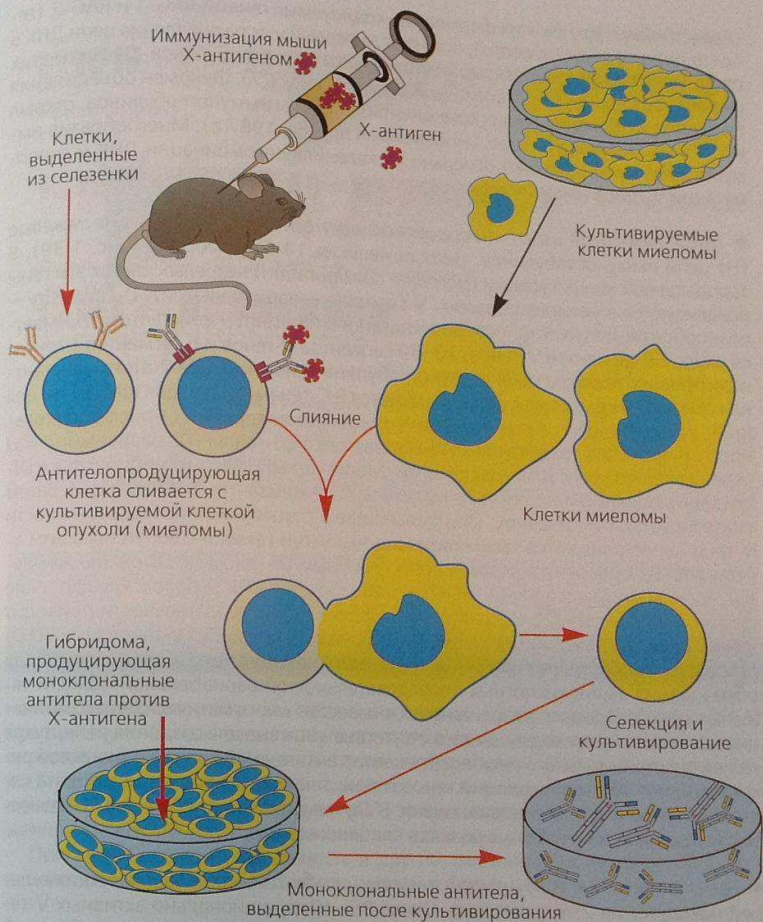


Рис. 1.38. Схема получения моноклональных антител

**Генетика антителообразования.** По наследству передается всего около 120 структурных генов (зародышевые гены), отвечающих за структуру иммуноглобулинов. Эти гены кодируют только определенные участки молекулы иммуноглобулина. Фрагменты генов иммуноглобулинов разбросаны во многих экземплярах по хромосоме. В ходе развития плазматической клетки они собираются в различных сочетаниях, образуя миллионы вариантов непрерывного функционирующего гена. В каждом В-лимфоците происходит особая рекомбинация ДНК из сегментов зародышевых генов. Рекомбинация ДНК происходит с помощью уникальных ферментов лимфоцитов – **рекомбиназ**. Эти ферменты ответственны за расщепление и воссоединение ДНК, вовлеченных в реаранжировку

(перестройку). Два из этих ферментов, кодируемых генами RAG-1 и RAG-2 (*recombination activating genes*), отвечают за первый шаг расщепления цепи ДНК в процессе соматической рекомбинации генов иммуноглобулинов. Дефекты этих ферментов блокируют развитие лимфоцитов (рис. 3.7). Феномен объединения сегментов ДНК, кодирующих компоненты молекулы иммуноглобулинов, открыл в 1976 г. С. Тонегава и соавт. (Нобелевская премия 1987 г.). Многообразие иммуноглобулинов (антител) основано на явлениях рекомбинации ДНК и гипермутации V-генов иммуноглобулинов.

- **Гены тяжелой цепи иммуноглобулинов.** Гены, кодирующие тяжелые (H) цепи иммуноглобулинов, расположены на 14-й хромосоме (рис. 1.39). В зародышевой конфигурации (*germline configuration*) незрелых клеток эти гены локализованы в четырех областях: V (*variable* — варибельный), D (*diversity* — разнообразие), J (*joining* — соединяющий) и C (*constant* — константный). Имеется около 50 сегментов V-генов, 10–30 сегментов D-генов и 6 сегментов J-генов, кодирующих тяжелую цепь иммуноглобулина человека. Кроме этого константная область тяжелой цепи детерминирована 9 C-генами:  $\mu$  — для IgM,  $\gamma 1$  — для IgG1,  $\gamma 2$  — для IgG2 и т. д. Каждый V-ген имеет лидерную (L) последовательность. В процессе созревания D-ген связывается с J-геном (DJ-реаранжировка) через делецию части ДНК между ними. Молекулы мРНК транскрибируются с DJ-последовательности и с гена для молекулы ( $C_{\mu}$ ) константной области IgM. Затем синтезируется DJ- $C_{\mu}$ -белок. При дальнейшем созревании последовательности V-гена перестраиваются таким образом, что V-ген (вместе с сопутствующим L-сегментом) переносится рядом с перестроенным DJ-геном (V-DJ-реаранжировка). Транскрибируется VDJ $C_{\mu}$ -иРНК и синтезируется VDJ $C_{\mu}$ -белок. Расщепление ферментами лидерного (L) сигнального белка L-последовательности приводит к образованию тяжелой ( $\mu$ ) цепи IgM. Общее количество 50 V-генов, 10–30 D-генов и 6 J-генов создают рекомбинационный потенциал от  $3 \times 10^3$  до  $9 \times 10^3$  для образования аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелых цепей. Процесс реаранжировки известен как соматическая рекомбинация; он может происходить даже в отсутствие антигена для создания репертуара молекул потенциального антитела (рецептор антигена). В ходе соматической рекомбинации при транскрипции генов и при сплайсинге\* происходит утрата отдельных участков нуклеиновых кислот. В случае сплайсинга молекула РНК вместе с интронами теряет большую часть «лишних» генов.

- **Гены легких ( $\kappa$  и  $\lambda$ ) цепей иммуноглобулинов.** Гены для легких  $\kappa$ -цепей находятся на 2-й хромосоме. Около 35–40 функционально активных V-генов (вместе с сопутствующими L-генами) кодируют аминокислоты варибельной области легкой цепи; 5 J-генов кодируют дополнительные аминокислоты. V-гены переносятся рядом с J-генами в процессе реаранжировки ДНК. Далее мРНК транскрибируется с DJ-последовательности вместе с последовательностью для константной области легких  $\kappa$ -цепей ( $C_{\kappa}$ ). При этом белок, кодируемый L-последовательностью, отщепляется. Общее количество 35–40 V-генов и 5 J-генов может кодировать около 175–200 различных легких  $\kappa$ -цепей иммуноглобулина.

Гены для легких  $\lambda$ -цепей находятся на 22-й хромосоме. Здесь также имеется множество генов константной области и J-последовательностей непосредственно перед C-генами.

- **Переключение классов иммуноглобулинов.** Зрелые В-лимфоциты первыми синтезируют IgM. Впоследствии перестроенные VDJ-последователь-

\* Сплайсинг — вырезание некодирующего участка нуклеиновой кислоты, расположенного между кодирующими участками — экзонами.

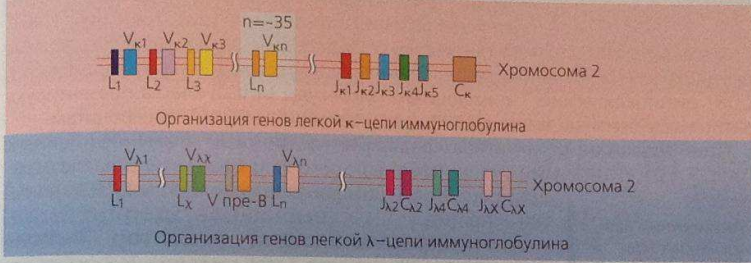
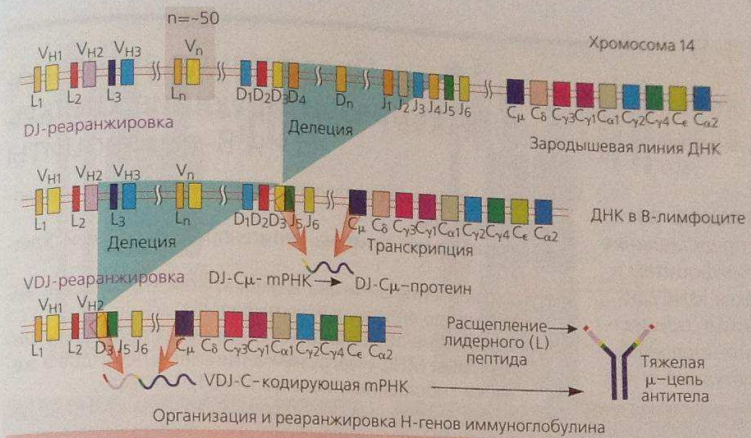


Рис. 1.39. Структура генов тяжелой (H) и легких (Lκ или Lλ) цепей молекул иммуноглобулинов

ности соединяются с другими смежными C-генами. Каждому C-гену (кроме Cδ) предшествует так называемая последовательность переключения S (*switching* — переключение), контролирующая процесс перестройки, рекомбинируя с другими S-последовательностями из-за высокого уровня гомологии. Например, если вместо IgM В-лимфоцит образует IgG1, то вырезаются Cμ, Cδ, и Cγ3, расположенные между VDJ-последовательностью и новым C-геном.

При этом Cμ-последовательность и другие, расположенные между VDJ-последовательностью и новым C-геном, удаляются (рис. 1.40).

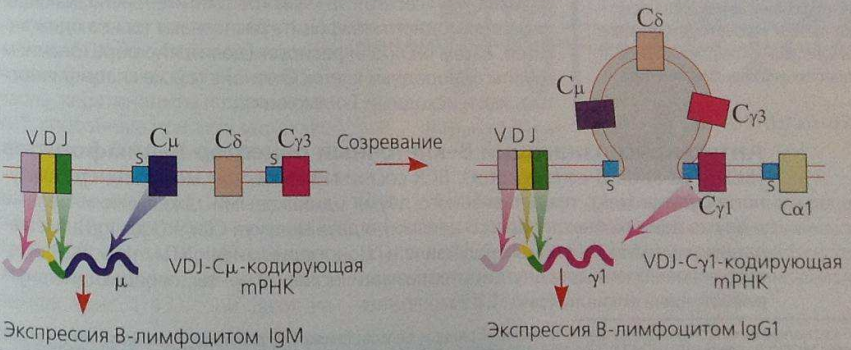


Рис. 1.40. Переключение классов иммуноглобулинов в В-лимфоците в результате рекомбинации ДНК

Антитела.  
Строение и функции иммуноглобулинов

## Презентация антигена, антигенпрезентирующие клетки, Т- и В-лимфоциты

**Презентация антигена** — представление антигена Т-лимфоцитам в виде комплекса МНС/антигенный пептид, осуществляемое антигенпрезентирующими клетками

Презентация антигена осуществляется в результате следующих процессов.

- поглощение антигена антигенпрезентирующей клеткой;
- расщепление антигена внутри клетки (процессинг антигена) до антигенных пептидов;
- связывание образующихся антигенных пептидов с молекулами МНС («загрузка» антигенных пептидов в желобки собственных молекул МНС I, II класса);
- выход антигенных пептидов с молекулами МНС на поверхность клетки для контакта с антигенраспознающими рецепторами Т-лимфоцитов (рис. 1.41, рис. 1.46).

Молекулы МНС I класса презентуют эндогенные антигены, образованные внутри клетки (антигены вирусов, опухолей и внутриклеточных бактерий и др.), CD8<sup>+</sup> цитотоксическим Т-лимфоцитам. Молекулы МНС II класса презентуют антигенные пептиды экзогенной природы хелперным CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам.

При презентации антигена формируется сложный иммунный синапс (рис. 1.50), основными участниками которого являются антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов и молекулы МНС + антиген — пептид.

Комплексы МНС/антигенный пептид могут не только выставляться на поверхность АПК, но и секретироваться в виде небольших антигенпрезентирующих оргanelл — экзосом, которые содержат многочисленные комплексы МНС/антигенный пептид и способны к слиянию в зоне контакта с Т-лимфоцитом. Таким образом усиливается иммуногенность антигена, что можно использовать для создания противораковых вакцин (на основе выделения экзосом дендритных клеток, несущих комплексы МНС II/опухолеспецифический пептид).

**Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов (TCR — от англ. T-cell receptor).** TCR имеет две формы полипептидных цепей —  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$ , которые соединены в мембране клетки с комплексом CD3\*. Димеры  $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$ , так же как молекулы иммуноглобулина, имеют переменные (V) и константные (C) домены (рис. 1.41).

TCR $\alpha\beta$  совместно с корецепторами CD8 или CD4 распознает комплексы антиген-пептид + МНС I или II класса, расположенные на поверхности клеток. Таким образом, TCR распознает измененное «свое», осуществляя двойное распознавание «своего» и «чужого». Антигенраспознающие рецепторы одного лимфоцита распознают только один антиген. Затем он пролиферирует (делится) с образованием группы однородных клеток (клона) с той же специфичностью, как и исходный Т-лимфоцит.

**Антигенраспознающий В-клеточный рецептор В-лимфоцитов (BCR — от англ. B-cell receptor).** BCR состоит из молекулы мембранного иммуноглобулина (mIg, представленного двумя одинаковыми тяжелыми H-цепями и двумя одинаковыми легкими L-цепями) и двух молекул CD79 (Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ). Мембранные иммуноглобулины представлены мономерными mIgM и mIgD. BCR имеет трансмембранные и внутрицитоплазматические сегменты, передающие внутриклеточные сигналы (рис. 1.42).

\* CD3 — сигнальный комплекс. Включает 6 трансмембранных белков: гамма ( $\gamma$ ), дельта ( $\delta$ ), две эпсилон ( $\epsilon$ ) и две дзета ( $\zeta$ ). CD3 способствует передаче сигнала от TCR в клетку после воздействия системы антиген + МНС, запуская процесс активации и пролиферации Т-лимфоцита. Внутриклеточная  $\zeta$ -цепь (CD247), после связывания TCR с антигеном, участвует в трансдукции активационного сигнала в клетку

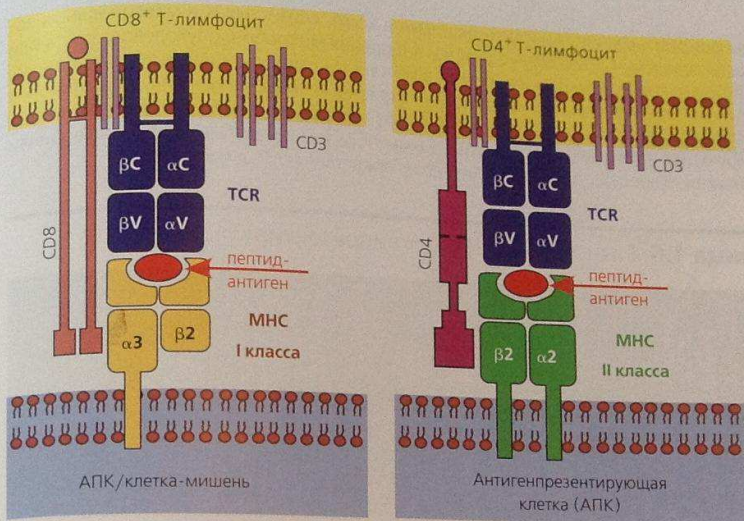


Рис. 1.41. Распознавание пептид-антигена Т-лимфоцитами ( $CD8^+$  и  $CD4^+$ ) с участием TCR-CD3-комплекса; TCR представлен  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями с V- и C-доменами

### Антигенпрезентирующие (антигенпредставляющие) клетки.

Профессиональными АПК для лимфоцитов являются дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты, «запускающие» клеточный и гуморальный иммунитет (разд. 1.6) в результате презентации антигена наивным Т-лимфоцитам. Они могут активировать NK- и NK-Т-лимфоциты, а также индуцировать дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки (табл. 1.6).

Роль АПК могут также выполнять эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и другие клетки\*, способные при активации экспрессировать MHC и цитокины.

**Дендритные клетки** (DC – *dendritic cells*) – отростчатые, ветвистые клетки – основные представители АПК. Их предшественники циркулируют в крови и лимфе (рис. 1.43): они дают на-

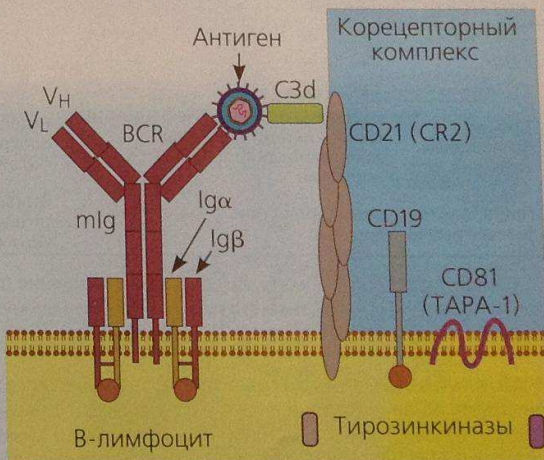


Рис. 1.42. Антигенраспознающий В-клеточный рецептор (BCR) и корецепторный комплекс мембранных молекул [CD19, CR2(CD21), CD81(TAPA-1)], связанных с системами внутриклеточного проведения сигналов: взаимодействие с антигеном и C3d-компонентом комплемента

\* Имеются непрофессиональные (факультативные) АПК, среди которых могут быть моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, эпителиальные и эндотелиальные клетки, астроциты и микроглия ЦНС, Туб-лимфоциты, кератиноциты, фибробласты, вагинальные и тучные клетки.

чало незрелым дендритным клеткам, находящимся в коже, слизистых и в маргинальных зонах белой пульпы селезенки. Мигрируя в участки внедрения микробов, опухолевого роста или поврежденной ткани, незрелые клетки вступают в контакт с антигеном и после его поглощения начинают созревать. Зрелые клетки мигрируют в Т-клеточные зоны регионарных лимфоузлов (рис. 1.44) или белой пульпы селезенки, формируя пул антигенпрезентирующих дендритных клеток, активирующих наивные Т-лимфоциты. Таким образом, незрелые дендритные клетки захватывают антиген, а зрелые — процессируют его и представляют Т-лимфоцитам.

Таблица 1.6. Разновидности антигенпрезентирующих клеток

Клеточный маркер и свойства АПК	Клетки Лангерганса	Интердигитирующие клетки	Дендритные клетки центров размножения	Фолликулярные дендритные клетки	В-лимфоциты	Макрофаги
Экспрессия МНС II класса	+	+	+	—	+	±
FcγR	+	—	+	+	+	+
CD35 (CR1)	+	—	+	+	+	+
CD21 (CR2)	—	—	Мало	Много	+	+
CD4	+	—	+	—	—	—
CD1a	+	—	—	—	—	—
Способ поглощения антигена	Эндоцитоз; макропиноцитоз; инфицирование вирусами			Нефагоцитируемый иммунный комплекс	Рецептор-опосредованный (Ig) эндоцитоз	Фагоцитоз
Представляемые антигены	Белки, аллергены (?), антигены вирусов				Растворимые антигены, антигены вирусов, токсины	Фагоцитируемые антигены (партикулярные, бактериальные)

Дендритные клетки костномозгового происхождения делят на **миелоидные** дендритные клетки 1-го типа (DC1) и **лимфоидные** дендритные клетки 2-го типа (DC2)\*, или плазмоцитоподобные.

• **Миелоидные дендритные клетки** располагаются в коже, слизистых оболочках и в интерстиции органов (сердце, почки и другие, кроме иммунологически привилегированных органов — головного мозга, роговой оболочки глаза и яичек). Они происходят из CD14<sup>+</sup>-моноцитов и CD11c<sup>+</sup>-клеток. CD14<sup>+</sup>-моноциты дифференцируются в незрелые DC (mono-DC) и в макрофаги. Из CD11c<sup>+</sup>-клеток образуются клетки Лангерганса\*\* (LC, белые отростчатые эпидермоциты), располагающиеся в коже, и интерстициальные дендритные клетки (intDC), расположенные в дерме кожи и в большинстве органов. В состав intDC входят дермальные DC (DDC), локализующиеся в периваскулярных зонах дермы.

\* Миелоидные DC1 после контакта с Т-лимфоцитом (контакты через соответствующие пары МНС — ТCR и CD40 — CD40L и др.) продуцируют ИЛ-12 и ФНО-α; при этом Т-лимфоцит стимулируется к продукции ИФН-γ. Лимфоидные DC2, распознав антиген, являются основными продуцентами ИФН-α. Они в меньшем количестве, чем DC1, продуцируют ИЛ-12.

\*\* Клетки Лангерганса имеют в цитоплазме мембранные гранулы Бирбека в форме теннисной ракетки. Они образуются в участках накопления лангерина, участвующего в распознавании антигена и в миграции DC.

Миелоидные дендритные клетки высокомобильны. В коже они представлены клетками Лангерганса и дермальными дендритными клетками. Захватив и переработав антиген, клетки Лангерганса перемещаются из своих мест обитания (базальных и супрабазальных слоев эпидермиса кожи) по афферентным лимфатическим сосудам в виде **вуалевидных клеток** в паракортикальные тимусзависимые зоны лимфоузлов, где они становятся **интердигитирующими** (переплетенные отростками) клетками. Интердигитирующие клетки с помощью молекул МНС презентруют антиген наивным Т-лимфоцитам (рис. 1.44). Аналогичную миграцию претерпевают и другие лимфоидные клетки.

Дендритные клетки миелоидного происхождения получают по трем основным направлениям: 1) выделяют из крови при centrifугировании; 2) получают из  $CD14^+$  моноцитов крови; 3) получают путем развития их из стволовых клеток  $CD34^+$  костного мозга, пуповиной крови или из периферической крови.

• **Лимфоидные дендритные клетки** берут начало от лимфоидных/плазматоидных DC (pDC), ранее известных как плазматоид-

Рис. 1.44. Жизненный цикл миелоидных дендритных клеток. Клетки Лангерганса кожи, захватившие и процессирующие антиген, перемещаются в виде вуалевидных клеток в паракортикальные тимусзависимые зоны лимфоузла через стенки посткапиллярных венул с высоким эпителием, становясь интердигитирующими клетками. В паракортикальной зоне интердигитирующие клетки активируют антигеном Т-хелперы, которые в свою очередь активируют В-лимфоциты и цитотоксические Т-лимфоциты

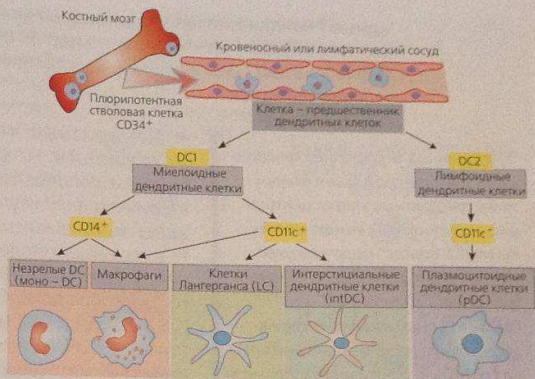
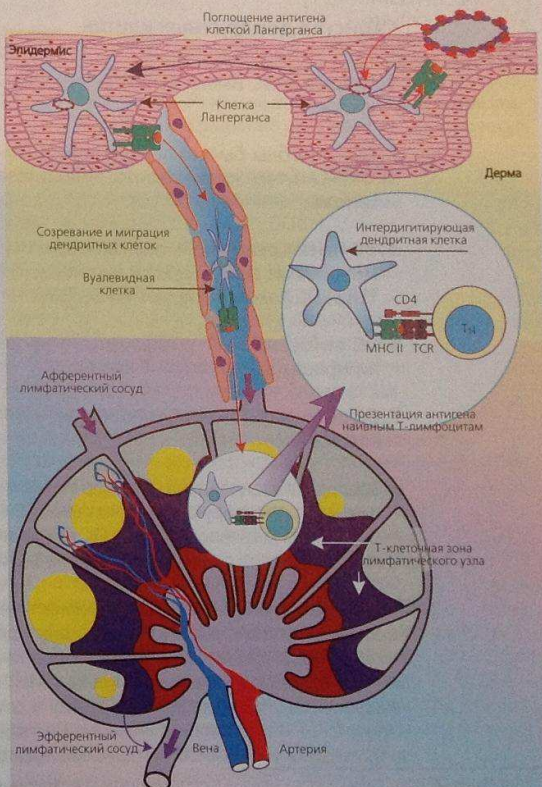


Рис. 1.43. Субпопуляции дендритных клеток



Презентация антигена, антигенпрезентирующие клетки, Т- и В-лимфоциты

идные Т-клетки или плазматоцитоподобные моноциты. Они обнаруживаются в крови, лимфоузлах, селезенке и тимусе. В тимусе они отвечают за элиминацию Т-лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены организма (отрицательная селекция).

Во вторичных В-клеточных фолликулах лимфоидной ткани обнаружены дендритные клетки центров размножения. Они имеют молекулы МНС II класса, могут мигрировать и взаимодействовать с Т-лимфоцитами. Особые свойства имеют опухоль-ассоциированные дендритные клетки (разд. 1.6, Противоопухолевый иммунитет).

• **Дендритные клетки нектоэнцефалического происхождения** — фолликулярные дендритные клетки (follicular dendritic cells — FDC) находятся в первичных и вторичных фолликулах лимфоузлов, селезенки и лимфоидной ткани слизистых оболочек. Они несут на поверхности иммунные комплексы антиген-антитело (без поглощения) и презентуют антиген В-лимфоцитам с помощью Fc-рецептора для IgG (FcγR) и рецепторов к компоненту [CR1 (CD35) и CR2 (CD21)], связанных с мембраной FDC (рис. 1.49). FDC не имеют молекул МНС II класса и не мигрируют из мест своего расположения; соединяясь отростками, они образуют стабильную сеть.

### Свойства дендритных клеток

1. Незрелые DC имеют выросты, отростки, а зрелые DC — форму вуалевидных клеток.
2. DC способны быстро передвигаться\* (мобильные формы) и захватывать антигены путем жидкофазного эндоцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза.
3. DC имеют рецепторы, позволяющие им распознавать молекулы, образуемые микробами (рис. 1.25), в частности TLR: DC1 экспрессируют TLR2, TLR3–6, TLR8; DC2 экспрессируют TLR7, TLR9.
4. DC стимулируют Т-лимфоциты, а также принимают участие в активации В-лимфоцитов, NK- и NK-Т-клеток.
5. DC отличаются высокой плотностью антигенпредставляющих молекул МНС I и II классов.
6. Зрелые DC выставляют на свою поверхность многочисленные вспомогательные и костимулирующие молекулы (CD40, CD80, CD86, CD50, CD54, CD58). Основным маркером зрелых DC является молекула CD83, которая может принимать участие в презентации антигена и в активации лимфоцитов.

**Т-лимфоциты.** Т-лимфоциты имеют антигенраспознающий рецептор — TCR, состоящий из двух форм полипептидных цепей —  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$ . Тимусзависимые Т-лимфоциты ( $T\alpha\beta$ ) дифференцируются в тимусе (рис. 1.45). Они распознают антигены, представляемые молекулами МНС. Большинство тимуснезависимых Т-лимфоцитов ( $T\gamma\delta$ ) дифференцируются в слизистых оболочках ЖКТ. Располагаясь в слизистых оболочках и в коже, они распознают антигены (липиды, гликолипиды), представляемые CD1 и другими «неклассическими» молекулами (не МНС)

\* Миграция DC обусловлена наличием на их поверхности хемокиновых рецепторов (см. табл. 1.5.). Хемокины MIP-1 $\alpha$  и MIP-3 $\alpha$  обеспечивают миграцию в зону воспаления незрелых DC, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CCR1, 2, 5, 6 и CXCR1. Хемокины MIP-3 $\beta$ , ELC 6C-kinе и ELC вызывают миграцию в лимфоидные органы зрелых DC, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CCR4, 7 и CXCR4.

клеток или свободные антигены, без участия АПК. Туд-лимфоциты, или так называемые внутриэпителиальные Туд-лимфоциты, являются сторожами эпителиальных клеток, распознавая и разрушая не только возбудителя, но и собственную измененную клетку. Они могут распознавать белки теплового шока (HSP — *heat shock proteins*), образуемые поврежденными кератиноцитами.

● **Созревание Т-лимфоцитов.** В эмбриональной печени и костном мозге развиваются предшественники Т-лимфоцитов (претимоциты), в которых происходит реаранжировка, т. е. перестройка, генов  $\gamma$ -цепи антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов (TCR $\gamma$ ). Мигрируя в тимус, эти клетки попадают под влияние эпителиальных и дендритных клеток, а также гормонов железы (тимулина, тимозина, тимопоэтина и др.); они созревают по мере перемещения из коркового слоя тимуса в мозговой.

В тимусе претимоциты дифференцируются в ранние тимоциты (1-я стадия), имеющие на своей поверхности антигены CD2 и CD7. Происходит транскрипция генов  $\gamma$ -цепи (TCR $\gamma$ ) и перестройка генов  $\beta$ -цепи антигенраспознающего рецептора (TCR $\beta$ ). Эти клетки называются «двойными негативными», т. к. не содержат ни CD4, ни CD8 (CD4 $^-$ , CD8 $^-$ ).

Во 2-й стадии созревания обычный тимоцит содержит как характерные антигены, так и одновременно CD4 $^+$  и CD8 $^+$  — «двойные позитивные». На поверхности этих клеток появляются TCR $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  и молекулы CD3.

В 3-й стадии клетки утрачивают антиген CD1 и делятся, образуя две популяции клеток, несущие или антиген CD4, или антиген CD8. Антиген CD4 характерен для популяции клеток Т-хелперов (помощников, от helper — Т $_H$ ), а антиген CD8 — для популяции цитотоксических Т-клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов — ЦТЛ, CTL) Эти клетки обозначаются как однопозитивные.

Т-лимфоциты, взаимодействуя с эпителиальными клетками тимуса и реагируя на «свое», вступают в апоптоз — программированную клеточную гибель; выживают Т-лимфоциты, толерантные к «своему». Более 95 % тимоцитов удаляются в результате их негативной и позитивной клональной селекции. Сначала происходит **положительная селекция**: в кортикальной зоне тимуса отбираются тимоциты, несущие низкоаффинные TCR и взаимодействующие с поверхностными молекулами кортикальных эпителиальных клеток (с их MHC II, презентующими пептиды). Затем происходит **отрицательная селекция**: в медуллярной зоне тимуса тимоциты, подвергшиеся положительной селекции, уничтожаются в случае экспрессии ими TCR с повышенной аффинностью к собственным антигенам. Этот процесс осуществляется в результате высокоаффинного взаимодействия TCR тимоцитов с поверхностными комплексами MHC II + пептид АПК (дендритных клеток и медуллярных эпителиальных клеток тимуса).

Завершив антигеннезависимую дифференцировку, зрелые наивные Т-лимфоциты, подготовленные к встрече с антигеном, покидают тимус через кровь

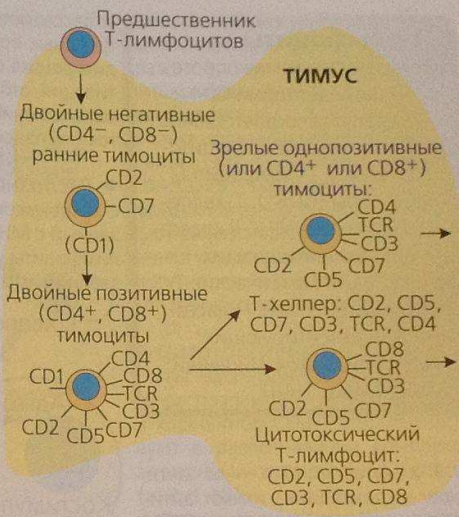


Рис. 1.45. Развитие в тимусе Т-лимфоцитов (timoцитов) и изменение их поверхностных молекул

**Т-лимфоциты** по поверхностным гликопротеинам (корцепторам CD4 и CD8) делятся соответственно на Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксические Т-лимфоциты/ супрессоры (CD8<sup>+</sup>). Т-хелперы распознают МНС II класса антигенпрезентирующих клеток, а цитотоксические Т-лимфоциты — МНС I класса антигенпрезентирующих клеток или клеток-мишеней (рис. 1.46 и 1.48)

- Т-хелперы (Т<sub>Н</sub> — от англ. *helper* — помощник) имеют антигенраспознающий рецептор (TCR) и корцептор CD4, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + МНС II класса АПК (рис. 1.46). Наивные Т-хелперы, или нулевые (Т<sub>Н0</sub>), под действием различных факторов дифференцируются на Т<sub>Н1</sub> и Т<sub>Н2</sub>. Т<sub>Н1</sub> и Т<sub>Н2</sub> оказывают друг на друга супрессирующее действие: Т<sub>Н1</sub>, продуцируя ИФН-γ, угнетает Т<sub>Н2</sub>, а последний, образуя ИЛ-10, угнетает Т<sub>Н1</sub> (рис. 1.47).
- Т<sub>Н1</sub>-лимфоциты отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета, участвуют в иммунном воспалении по типу ГЗТ, активируя макрофаги;
- Т<sub>Н2</sub>-лимфоциты отвечают за развитие гуморального иммунитета, стимулируя антителообразование.
- Т<sub>Н1</sub>-ответ стимулируется внутриклеточными возбудителями (вирусами, микобактериями, некоторыми грибами и патогенными простейшими). Он усиливается под влиянием ИЛ-12, выделяемого макрофагами и ИФН-γ, продуцируемого NK-клетками. Т<sub>Н1</sub>-лимфоциты продуцируют так называемые Т<sub>Н1</sub>-цитокины, включая ИЛ-2, ИФН-γ и ФНО-β.
- Т<sub>Н2</sub>-ответ стимулируется внеклеточными бактериями и паразитами. Он усиливается под влиянием ИЛ-4, выделяемого тучными клетками и базофилами. Т<sub>Н2</sub>-лимфоциты продуцируют так называемые Т<sub>Н2</sub>-цитокины, включая ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13.
- Т<sub>Н3</sub>-лимфоциты и Т<sub>рег</sub>-лимфоциты (регуляторные с фенотипом CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup>, CD28<sup>-</sup> и др.) выделяют цитокины, блокирующие иммунокомпетентные клетки. Основным цитокином Т<sub>Н3</sub>-лимфоцитов является ТФР-β — ингибитор пролиферации лимфоцитов, оказы-

и расселяются в тимусзависимых зонах вторичных лимфоидных органов и в барьерных тканях. При встрече Т-лимфоцита с чужеродным антигеном происходит его активация, отбор (селекция клона одной специфичности) и размножение с увеличением популяции однородных клеток (экспансия клона).

- **Распознавание антигена.** TCR, ассоциированный с комплексом CD3, распознает антигенный пептид, связанный с МНС антигенпрезентирующих клеток. То есть Т-лимфоциты узнают измененное «свое» в результате образования иммунного синапса (рис. 1.46 и 1.50).

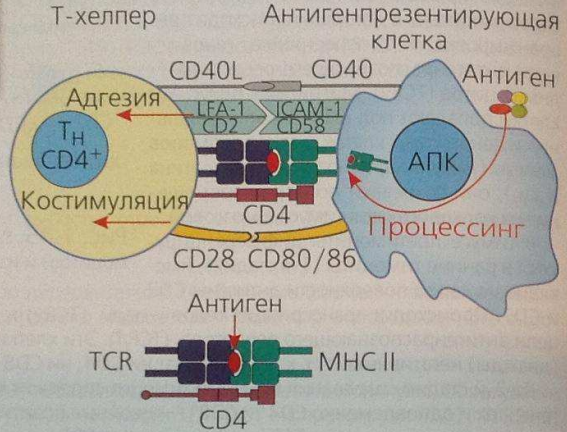


Рис. 1.46. Взаимодействие (через иммунный синапс) CD4<sup>+</sup> Т-хелпера и АПК. Важными корцепторными взаимодействиями клеток является образование пар: CD154 (прежде известный как CD40-лиганд, или CD40L) — CD40 и CD28 — CD80. Кроме этого на Т-лимфоците имеются молекулы CD11a/CD18 (LFA-1) и CD2, которые взаимодействуют с молекулами CD54 (ICAM-1) и CD58 (LFA-3) антигенпрезентирующей клетки

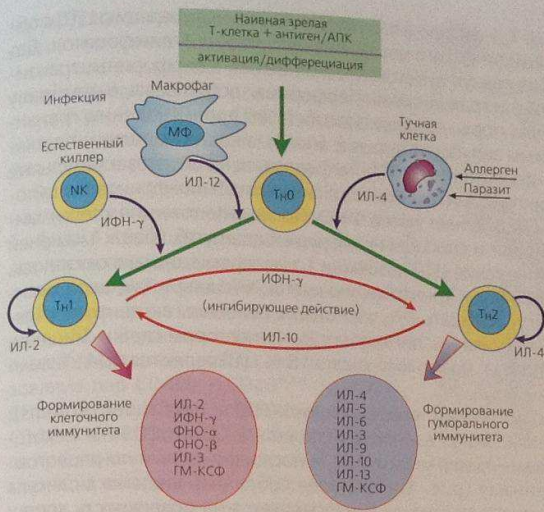


Рис. 1.47. Цитокиновый профиль субпопуляций Т-хелперов (Т<sub>H1</sub> и Т<sub>H2</sub>)

вающий иммуносупрессирующее и противовоспалительное действие (разд. 1.3, Цитокины). Трег-лимфоциты синтезируют ТФР-β и ИЛ-10, ингибирующий Т<sub>H1</sub>-лимфоциты и снижающий активность макрофагов. Эти иммунорегуляторные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоциты\* характеризуются толерогенной активностью при некоторых аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Они могут предотвращать отторжение аллогенного трансплантата.

• **Цитотоксические Т-лимфоциты** (ЦТЛ, или CTL) имеют антигенраспознающий рецептор (TCR) и корецептор CD8, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + MHC I класса (рис. 1.48).

Распознавание антигена-пептида усиливается дополнительным

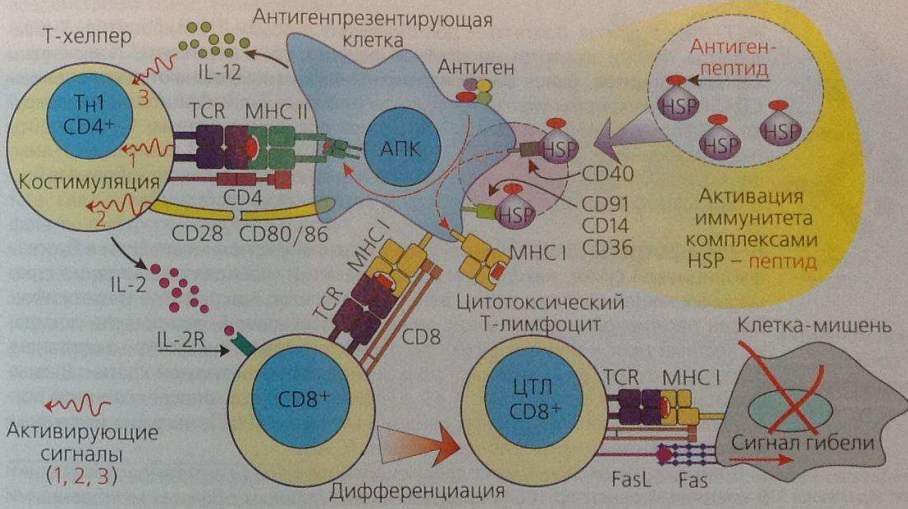


Рис. 1.48. Взаимодействие Т-хелпера (CD4<sup>+</sup>) и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцита с АПК; созревание цитотоксического CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцита (ЦТЛ), атакующего клетку-мишень. Справа (на желтом фоне) изображено аналогичное взаимодействие, но с участием белков теплового шока, усиливающих иммунный ответ

\* Недавно выяснилось, что основным маркером CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Трег-лимфоцитов является транскрипционный фактор Foxp3. Поэтому эти клетки стали обозначать как Foxp3<sup>+</sup> Т-лимфоциты, или CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Трег-лимфоциты.

сигналом в виде ИЛ-2 от  $T_H1$ -лимфоцита, что вызывает пролиферацию ЦТЛ с образованием антигенспецифического клона цитотоксических Т-лимфоцитов. Далее ЦТЛ выбрасывают из гранул цитотоксические белки — перфорины, гранзимы (сериновые протеазы) и гранулизины. Перфорины, встраиваясь в мембрану клетки-мишени, образуют поры, которые способствуют проникновению гранзимов (рис. 1.53). Гранзимы запускают процесс апоптоза клетки-мишени. Клетка-мишень, имеющая Fas-рецептор (CD95\*), направляется на апоптоз в результате взаимодействия с Fas-лигандом (FasL) цитотоксического Т-лимфоцита. За цитотоксические свойства ЦТЛ отвечает также ФНО. После уничтожения клетки-мишени ЦТЛ сами не погибают и способны к разрушению других клеток-мишеней (серийные убийцы). Ранее такие ЦТЛ называли Т-киллерами, однако оказалось, что и другие клетки способны к уничтожению клеток-мишеней. Так, цитотоксическими свойствами могут обладать  $T_H1$ , у которых в основном активируется Fas-система.  $T_H1$ , соединяясь своим Fas-лигандом с Fas-рецептором клетки-мишени, передают им сигнал апоптоза. Возможно, около 10 % ЦТЛ являясь  $CD4^+$  Т-лимфоцитами.

Недавно установлено, что белки теплового шока (HSP — *heat shock proteins*) соединенные с антигеном, могут взаимодействовать с CD40, CD91 и некоторыми другими молекулами поверхности АПК и поглощаться ими по рецепторопосредованному механизму (рис. 1.48). Далее собранная в клетке молекула МНС I соединяется с антиген-пептидом и направляется на поверхность клетки для презентации ЦТЛ (разд. 1.3.4). Использование белков теплового шока для доставки и презентации антигена по МНС I-пути весьма перспективно для разработки вакцин против рака.

● **Т-лимфоциты памяти** — долгоживущие потомки Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты памяти являются носителями рецепторов к антигенам, полученным от Т-лимфоцитов, ранее сенсибилизированных ими. Отличаются появлением CD45RO — изоформы тирозинфосфатазы (наивные Т-лимфоциты экспрессируют изоформу CD45RA) и CD29 — рецептора для фибронектина. Т-лимфоциты памяти обозначаются как  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$ . В активации Т-лимфоцитов памяти большое значение имеет недавно открытая индуцибельная ко-стимулирующая молекула ICOS (*inducible costimulatory molecule*).

**В-лимфоциты** дифференцируются в красном костном мозге (или в бурсе — фабрициевой сумке, находящейся в клоаке птиц), попадая под влияние стромальных клеток костного мозга, дендритных клеток, макрофагов и цитокинов. После негативной и позитивной селекции созревшие В-лимфоциты покидают костный мозг и рециркулируют по периферическим лимфоидным органам. Встречая антиген, они исполняют роль антигенпрезентирующей клетки. В-лимфоциты получают антиген (рис. 1.49, а) при его рецепторопосредованном поглощении или от фолликулярных дендритных клеток (FDC), несущих иммунные комплексы антиген-антитело-комплемент (C3d).

В-лимфоциты экспрессируют следующие молекулы: 1) антигенраспознающий В-клеточный рецептор (BCR) представленный главным образом мембранными иммуноглобулинами — мономерами mIgM, mIgD; 2) корецепторный комплекс мембранных молекул [CD19, CR2 (CD21), TAPA-1], связанных с системами внутриклеточного проведения сигналов; 3) BCR-ассоциированные молекулы [ $Ig\alpha$  (CD79a) и  $Ig\beta$  (CD79b)], необходимые для сигнальной трансдукции; 4) costi-

\* CD95 (Fas/Apo 1) — широко распространенный на клетках разных тканей мембранный рецептор, содержит домен смерти. При участии CD95 ликвидируются неполноценно активированные Т-лимфоциты. Лигандом для CD95 является CD95L (CD178, или FasL). FasL находят на поверхности многих клеток, в т. ч. и на активированных  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитах, NK, паренхиматозных клетках сетчатки и роговицы, клетках эндотелия сосудов и др.

мулирующие молекулы (CD40, CD80 и др.) для дополнительного стимулов и переключения синтеза разных изоформ антител, а также молекулы OX40L для взаимодействия с молекулой OX40 на CD4<sup>+</sup> Т-лимфоците; 5) адгезивные молекулы (ICAM-3 и др.) для контакта клеток; 6) рецептор FcγRIIB\*.

В-лимфоцит, взаимодействуя с Т<sub>H</sub>2, получает необходимые костимулирующие сигналы (рис. 1.49, б). Взаимодействие происходит через презентацию антигена клетке Т<sub>H</sub>2 с помощью молекулы МНС II В-лимфоцита, играющего роль антигенпрезентирующей клетки\*\*. Важными костимулирующими взаимодействиями клеток является образование пар CD40L – CD40\*\*\* и CD28 – CD80. В результате связывания молекулы CD40 В-лимфоцита с CD40L, появившимся при контакте на поверхности Т<sub>H</sub>2, запускается пролиферация, дифференцировка клеток и переключение синтеза В-лимфоцитом классов иммуноглобулинов (IgM, IgG и др.). Пролиферация В-лимфоцитов усиливается под воздействием ИЛ-2. Интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), продуцируемые Т<sub>H</sub>2, участвуют в переключении синтеза классов иммуноглобулинов (рис. 1.51). В продукции IgG1 и IgG3 участвуют цитокины, продуцируемые Т<sub>H</sub>1.

После преобразований (в результате связывания антигена) В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки – плазматцы, секретирующие антитела одной специфичности – IgM, IgG, IgA, IgE и образующие IgD (один из мембранных рецепторов клетки). Плазматцы выходят из фолликулов лимфоидных органов и мигрируют в костный мозг или слизистые оболочки.

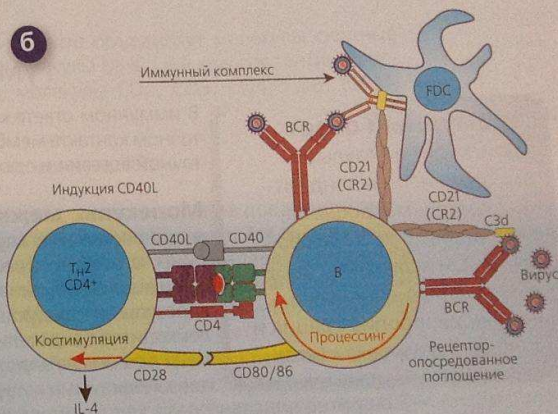
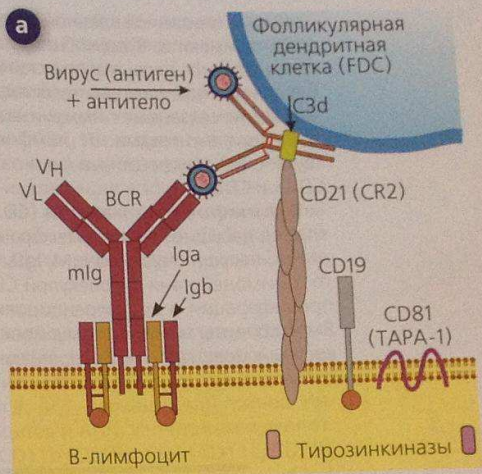


Рис. 1.49. Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном при участии фолликулярной дендритной клетки (а), Т-хелпера (CD4<sup>+</sup>) и в результате рецептор-опосредованного поглощения антигена (б); CD21 (CR2) – рецептор для C3d-компонента комплемента

\* FcγRIIB – ингибирующие рецепторы на мембране дифференцированных В-лимфоцитов: в результате связывания рецепторов с синтезированными до известного количества IgG и коагрегации рецепторов с BCR происходит подавление синтеза иммуноглобулинов этими лимфоцитами.

\*\* В случае Т-независимых антигенов (липополисахарида или полисахарида), имеющих линейно повторяющиеся структуры, происходит стимуляция В-лимфоцитов без Т<sub>H</sub>2.

\*\*\* CD40 – трансмембранный белок В-лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов. CD40L – трансмембранный белок Т-хелперов (Т<sub>H</sub>0, Т<sub>H</sub>1, Т<sub>H</sub>2). В основном экспрессируется на активированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах. Взаимодействие CD40–CD40L имеет особое значение: 1) повышает экспрессию молекул CD58, CD80, CD86, ICAM; 2) активирует выработку антигенпрезентирующими клетками ИЛ-12 и дифференцировку Т-хелперов в направлении Т<sub>H</sub>1; 3) активирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, например, дефицит CD40L – причина первичного иммунодефицита – гипер IgM-синдрома, из-за ареста развития В-лимфоцита в результате дефекта переключения генов иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA и IgE (см. рис. 3.2).

Кроме описанной главной популяции В-лимфоцитов, обозначаемых как В2 (CD5<sup>-</sup>), имеются В-лимфоциты, обозначаемые как В1 (CD5<sup>+</sup>). В1-лимфоциты появляются первыми при становлении иммунной системы. Они находятся в брюшной и плевральной полостях, секретируя преимущественно полиспецифические, не связанные с иммунизацией IgM-антитела, взаимодействуя с неродственным антигенами. В1-лимфоциты через свои молекулы CD1 взаимодействуют с Т<sub>H</sub>δ-лимфоцитами (или с «двойными негативными» Т<sub>H</sub>β-лимфоцитами CD4<sup>-</sup> и CD8<sup>-</sup>).

**В-лимфоциты памяти** (CD27<sup>+</sup> В-лимфоциты памяти) — долгоживущие клетки, несущие на своей мембране IgG и IgA, в отличие от обычных В-лимфоцитов, несущих IgM или IgM/IgD. Имеют молекулу CD27, которая в результате взаимодействия с молекулой CD70 транслирует сигналы, способствующие пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки. В-лимфоциты памяти, стимулированные антигеном, устремляются в красный костный мозг, где они превращаются в антителообразующие плазматические клетки.

## 1.6

### Иммунный ответ: гуморальный, клеточный

#### Иммунный ответ

происходит в результате взаимодействия дендритных клеток, макрофагов, цитокинов, Т- и В-лимфоцитов. Он включает 4 фазы: распознавание антигена, активация, пролиферация и дифференцировка клеток

В иммунном ответе клетки взаимодействуют при межклеточном контакте мембранами с помощью молекул межклеточной адгезии и с помощью цитокинов.

**Молекулы межклеточной адгезии:** селектины, муциноподобные адрессины сосудов, интегрины, кадгеринины, хонинговые рецепторы и молекулы из суперсемейства иммуноглобулинов. Эти молекулы усиливают адгезию в результате следующих событий: увеличение контактов лейкоцитов с эндотелием, их торможение, развитие феномена качения на эндотелии, прикрепление и распластывание клеток.

• **Селектины (L, P, E)** — молекулы (рецепторы) поверхности лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и активированного эндотелия, взаимодействующие с лигандами эндотелия сосудов. Участвуют в остановке клеток для их миграции через эндотелий сосудов. Различают три типа селектина: лейкоцитарный (L-селектин), тромбоцитарный (P-селектин, от англ. *platelet* — тромбоцит) и эндотелиальный (E-селектин). Они участвуют в адгезии лейкоцитов (содержат L-селектин) к активированному эндотелию сосудов (содержит E- и P-селектины) и в последующей миграции клеток из сосудистого русла в зону воспаления.

L-селектин (CD62L) экспрессируется на циркулирующих Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах, NK-клетках, тимоцитах и спленоцитах. Он связывается с фукозидами, сульфатами, сиалилатами, в т. ч. с муциноподобными молекулами сосудистых адрессинов CD34, GlyCAM-1 и MAAdCAM-1. Участвует в хоминге лимфоцитов к венам лимфоузлов с высоким эндотелием (содер-

жат GlyCAM-1 и MAcCAM-1) и в роллинге (от англ. *rolling* — перекатывание) лейкоцитов на активированном эндотелии сосудов. При дефиците L-селектина нарушается миграция лейкоцитов в ткань при воспалении.

**P-селектин** (CD62P) экспрессируется в тромбоцитах, мегакариоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Он связывается с молекулами CD162 (PSGL-1 — *P-selectin glycoprotein ligand-1*) и CD24. P-селектин, связываясь с CD162, опосредует прикрепление лейкоцитов к активированному эндотелию, перекатывание лейкоцитов и начальный этап их миграции в зону воспаления.

**E-селектин** (CD62E) экспрессируется на эндотелии, активированном ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1. Он связывается с молекулами сиалил-Levis<sup>x</sup>, CLA (кожный лейкоцитарный антиген), CD162. В зоне воспаления опосредует перекатывание лейкоцитов на активированном эндотелии.

- **Интегрины** — молекулы поверхности Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, взаимодействующие с молекулами клеточной адгезии, фрагментами комплемента или с компонентами внеклеточного матрикса. Они имеют  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи; различают  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -варианты интегринов. Интегрины необходимы для контакта Т-лимфоцитов и АПК. Интегринами являются LFA-1 (CD11a/CD18), CR1(CD35), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), VLA-4, VLA-5 и др.

- **Суперсемейство иммуноглобулинов** объединяет молекулы сходные (по доменам) с иммуноглобулинами: молекулы МНС I и II классов, антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов, молекулы CD2, CD3, CD4, CD8, ICAM, VCAM, LFA-1 и некоторые Fc-рецепторы.

- **Кадгерины** — кальцийзависимые адгезивные молекулы.

- **Хоминговые рецепторы** — молекулы, ответственные за попадание лимфоцитов в лимфоидную ткань, кожу и слизистые оболочки. Так, для лимфоцитов кожи хоминговым рецептором является CLA-1 (*cutaneous lymphocyte antigen-1* — антиген-1 лимфоцитов кожи), а для внутриэпителиальных Т-лимфоцитов слизистых оболочек — HML-1 (*human mucosal antigen-1*).

**Иммунный синапс.** При иммунологическом распознавании антигена с помощью TCR и МНС II класса формируется иммунный синапс, являющийся структурированной зоной контакта между клетками для распознавания антигена Т-лимфоцитами и проведения сигнала\* в клетку (рис. 1.50). Иммунный синапс образуется в несколько этапов: поляризация клеток; адгезия и формирование зоны первичного контакта; начальная сигнализация и формирование зрелого синапса; активация Т-лимфоцита. При поляризации перераспределяются мембранные молекулы. Если в лидирующем участке Т-лимфоцита скапливаются молекулы LFA-1 (CD11a/CD18), то в периферийной части — наиболее крупные молекулы (CD43 и др.). В адгезии Т-хелперов на АПК принимают участие две пары взаимодействий:

- 1) молекула LFA-1 Т-лимфоцита, связывающаяся с молекулой межклеточной адгезии CD54 (ICAM-1) на АПК;
- 2) молекула CD2 Т-лимфоцита, связывающаяся с молекулой CD58 (LFA-3) на АПК.

\* Начало сигнализации с TCR включает раннюю индукцию протеиновых тирозинкиназ с участием киназ семейства Src (Lck и Fyn), белка, активирующего  $\zeta$ -цепь (ZAP-70), и киназ семейства Tec — индуцибельной киназы Т-лимфоцитов (Itk). Далее усиливается активность протеинкиназы С (ПкС), ядерного фактора kB (NF-kB) и Ras-митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК). В результате происходит индукция фактора транскрипции, запускающих экспрессию генов Т-лимфоцита.





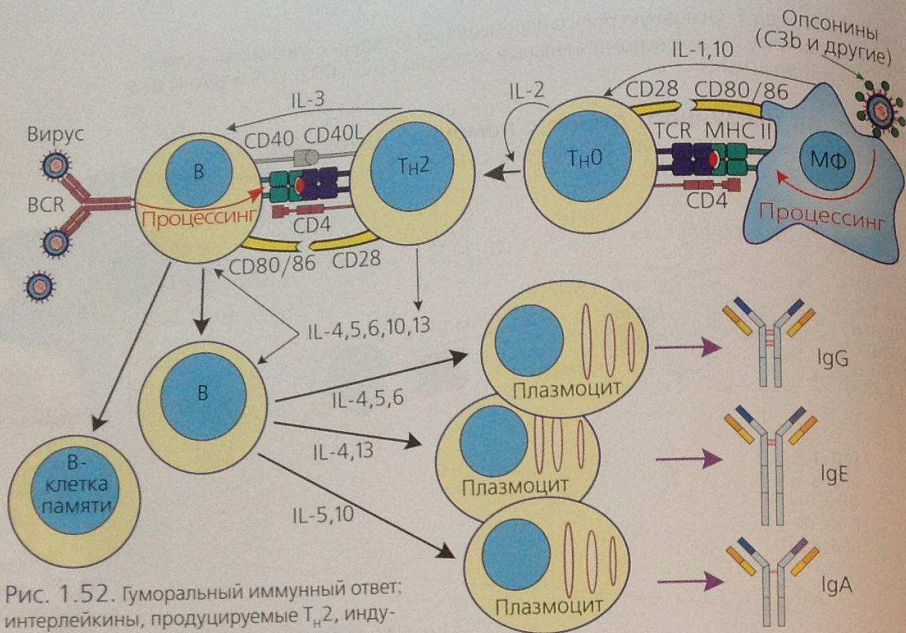


Рис. 1.52. Гуморальный иммунный ответ: интерлейкины, продуцируемые  $T_H2$ , индуцируют антителообразование, в частности ИЛ-4 и ИЛ-13 индуцируют синтез IgE

В-лимфоцит играет роль антигенпрезентирующей клетки и антителообразующей клетки. Иммуноглобулиновый рецептор В-лимфоцитов (BCR) распознает антиген, и клетка поглощает его. После процессинга (расщепления поглощенного антигена до низкомолекулярных пептидов и встраивания их в MHC II класса) В-лимфоциты представляют образовавшийся комплекс  $T_H2$ -хелперам, которые взаимодействуют с ним рецептором TCR и корецептором CD4.  $T_H2$ -хелперы экспрессируют CD40-лиганд (CD40L). Последний связывается с CD40 на В-лимфоците, и клетки активируются комплексом CD40+CD40L. Происходит пролиферация В-лимфоцитов. Под влиянием интерлейкинов (ИЛ-4, -5, -6, -10 и др.), образуемых  $T_H2$ -хелперами, происходит переключение иммуноглобулиновых генов В-лимфоцитов, которые синтезируют иммуноглобулины различных классов.

Указанная схема характерна для обычных лимфоцитов, обозначаемых В-2 ( $CD5^-$ ). Другая популяция В-лимфоцитов, обозначаемая В-1 ( $CD5^+$ ), находится в брюшной и плевральной полостях, секретируя преимущественно IgM и участвуя в антибактериальном иммунитете. Через свои молекулы CD1 они взаимодействуют с  $T_H0$ -лимфоцитами (или с «двойными негативными»  $T_H0$ -лимфоцитами  $CD4^-$  и  $CD8^-$ ). При ревматоидном артрите число  $CD5^+$  В-лимфоцитов возрастает.

**Клеточный иммунный ответ.** При клеточном иммунном ответе (рис. 1.48, рис. 1.53) участвуют популяции  $T_H1$ -хелперов  $CD4^+$  и цитотоксических Т-лимфоцитов  $CD8^+$  (ЦТЛ). АПК (макрофаги и дендритные клетки) после процессинга поглощенного антигена представляют ЦТЛ микробные пептиды в комплексе с MHC I класса. ЦТЛ с помощью антигенраспознающего рецептора (TCR) и ко-

рецептора CD8 распознают соответственно микробный пептид и MHC I класса (двойное распознавание). Это взаимодействие стабилизируется CD28-молекулой Т-лимфоцита и CD80-молекулой дендритной клетки.

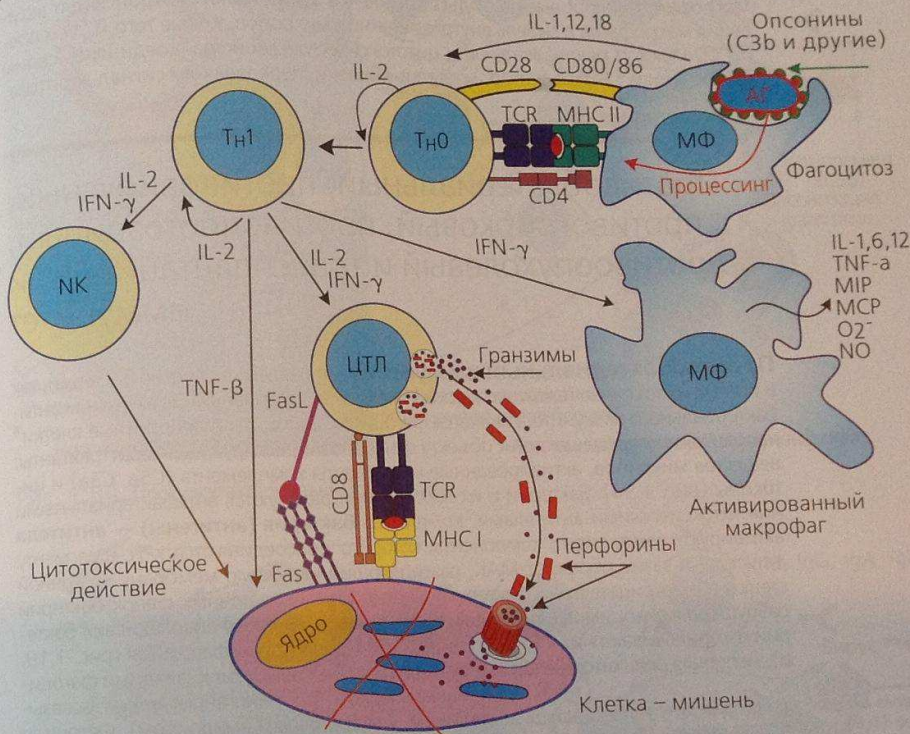


Рис. 1.53. Клеточный иммунный ответ: цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки уничтожают клетки-мишени в результате активации Fas-системы, механизма перфорино-гранзим и ФНО

Основным цитокином клеточного иммунитета является ИЛ-12, продуцируемый макрофагами и дендритными клетками, который стимулирует рост и дифференцировку CD4 T<sub>H</sub>0 (в сторону T<sub>H</sub>1), CD8<sup>+</sup> ЦТЛ и NK-клеток, а также индуцирует продукцию ИФН-γ\* Т-лимфоцитами и NK-клетками. Под действием ИЛ-2 происходит пролиферация ЦТЛ. ЦТЛ узнают клетки-мишени, инфицированные внутриклеточными микроорганизмами, например вирусами: на клетках-мишенях экспрессируются микробные пептиды в комплексе с MHC I класса, распознаваемые соответственно TCR и корецептором CD8<sup>+</sup> цитотоксического Т-лимфоцита. Активированные дифференцированные, гранулизины, Fas-рецепторов и ФНО.

Разновидностью клеточного иммунного ответа является гиперчувствительность замедленного типа с участием T<sub>H</sub>1-хелперов CD4<sup>+</sup> и активированных макрофагов. Наибольшую роль в активации макрофагов и NK-клеток выполняет

\* ИФН-γ повышает антимикробную активность фагоцитов и цитотоксичность NK-клеток, антигенпрезентирующие свойства макрофагов и дендритных клеток и продукцию ими ИЛ-12.

ИФН-у, выделяемый  $T_H1$ -хелперами. Активированные клетки более эффективно уничтожают внутриклеточных микробов.

$T_H1$ -хелперы  $CD4^+$  распознают на поверхности длительно инфицированных макрофагов микробные пептиды в комплексе с МНС II класса. Происходят активация макрофагов и гибель внутриклеточных микробов. Кроме того,  $T_H1$ -хелперы  $CD4^+$  могут реализовать свои цитотоксические свойства, соединяясь своим Fas-лигандом с Fas-рецептором клетки-мишени, передавая им сигнал апоптоза.

### 1.7.

## Противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противопротозойный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет

**Противобактериальный иммунитет** направлен как против бактерий, так и против их токсинов (антитоксический иммунитет). Основным механизмом антибактериального иммунитета является фагоцитоз. Фагоциты и дендритные клетки\* направленно перемещаются к объекту фагоцитоза, реагируя на хемоаттрактанты: вещества микробов, активированные компоненты комплемента (C5a, C3a) и цитокины (рис. 1.54). Бактерии и их токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами. Комплексы **бактерия (антигены) — антитела** активируют комплемент, компоненты которого присоединяются к Fc-фрагменту антитела, а затем образуют МАК, разрушающий наружную мембрану клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Пептидогликан клеточных стенок бактерий разрушается лизоцимом. Антитела и комплемент (C3b, iC3b) обволакивают бактерии и «приклеивают» их к Fc-, CR1-, CR3-, CR4-рецепторам фагоцитов (рис. 1.19, а), исполняя роль **опсонинов** вместе с другими белками, усиливающими фагоци-

\* Через свои рецепторы передачи сигналов (TLR) клетки более активно реагируют на бактерии: TLR4 является главным рецептором для бактериального ЛПС; TLR2 взаимодействует с ЛПС *Porphyromonas gingivalis* и ЛПС *Leptospira interrogans*, связывает пептидогликан, липопротеины, липотейхоевую кислоту и липоарабиноманнан бактерий, опосредует сигналы от грамположительных бактерий и от микобактерий туберкулеза; TLR9 связывает CpG-мотивы ДНК бактерий или вирусов.

\*\* Вирусы активируют рецепторы передачи сигналов TLR3, TLR7 и TLR8 антиген-презентирующих клеток, что приводит к высвобождению  $\beta$ -интерферона (активация TLR3),  $\alpha$ -интерферона (активация TLR7 и TLR8) и других цитокинов. TLR3 взаимодействует с двунизовой вирусной РНК, а TLR7 и TLR8 — с однонизовой вирусной РНК; TLR9 связывает CpG-мотивы ДНК бактерий или вирусов.

тоз (С-реактивным белком, фибриногеном, маннозосвязывающим лектином, сывороточным амилоидом). Фагоциты (макрофаги и нейтрофилы) уничтожают бактерии с помощью активных форм кислорода, оксида азота, катионных антимикробных пептидов, включая дефенсины, и других механизмов. Внутриклеточные возбудители (микобактерии туберкулеза, лепры и др.) могут выживать в фагоцитах с недостаточной антибактериальной активностью. Тогда включается механизм клеточного иммунитета с активацией  $T_H1$ -хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов.

Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторными IgA, которые, взаимодействуя с бактериями, препятствуют их адгезии на эпителиоцитах.

**Противовирусный иммунитет.** Основой противовирусного иммунитета является клеточный иммунитет. АПК, поглотившие вирусы\*\*, активируют  $CD4^+$   $T_H1$ -хелперы. Клетки-мишени, инфицированные вирусом, уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также NK-клетками и фагоцитами, взаимодействующими с Fc-фрагментами



антител, прикрепленных к вирусспецифическим белкам инфицированной клетки (рис. 1.55). Слизистые оболочки защищены от вирусов секреторными IgA- и IgM-антителами, которые, окружая вирионы, препятствуют их адсорбции на эпителиоцитах. Противовирусные антитела, как и факторы врожденного иммунитета — сывороточные противовирусные ингибиторы, способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы. Такие вирусы, окруженные и блокированные белками организма, поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. (так называемый «выделительный иммунитет»).

Интерфероны усиливают противовирусную резистентность, индуцируя в клетках синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов. Кроме того, интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливают в клетках экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости МНС (HLA).

**Противогрибковый иммунитет.** В неспецифическом иммунитете при защите от грибов большое значение имеют барьерные функции кожи, слизистых оболочек и секреты на их поверхности (табл. 1.7).

**Таблица 1.7.** Факторы противогрибковой неспецифической резистентности кожи, слизистых оболочек рта и слюны

Защитный фактор	Защитный эффект
<b>Кожные покровы</b>	Механическая и физиологическая защита
Секреты сальных желез, липиды, жирные кислоты, сфингозины	Приостанавливают рост грибов
Секреты потовых желез	Поддержание pH, наличие антимикробных веществ, создание «более благоприятных условий» для нормальной микрофлоры кожи — антагониста грибов
Низкая влажность и температура (33 °C)	Конкурентные и антагонистические взаимоотношения с грибами
Постоянная микрофлора кожи	Физиологическое обновление рогового слоя кожи, удаление старых и пораженных слоев
Кератинизация	Подавление активности кератиназ
$\alpha_2$ -макроглобулин	
<b>Слизистая рта и слюна</b>	Механическая и физиологическая защита
Формирование биологической пленки	Колонизационная резистентность микрофлоры
Муцины	Блокирование адгезинов и ингибция грибов
Лизоцим	Разрушение гликозидных связей клеточных стенок
Лактоферрин	Захват железа
Гистатины (катионные белки слюны)	Прямое противогрибковое действие
Пероксидаза	Участвует в подавлении метаболизма микробов и в защите тканей

Антитела (IgM, IgG) при микозах выявляются в низких титрах. Основой противогрибкового иммунитета является клеточный иммунитет. В тканях происходит фагоцитоз, развивается эпителиоидная гранулематозная реакция. В тканях происходит разрыв кровеносных сосудов. Микозы, особенно оппортунистические, иногда — тромбозы после длительной антибактериальной терапии и при иммунодефицитах. Они сопровождаются развитием ГЗТ. Возможно развитие аллергических заболеваний родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Fusarium* и др. В этом случае выявляются IgE-антитела против антигенов грибов. У больных выявляют ГЗТ и ГНТ (гиперчувствительность немедленного типа) с помощью кожных проб на аллергены.

**Противопротоzoйный иммунитет.** Антитела (IgM, IgG) против простейших действуют на внеклеточные формы паразитов. Часто иммунитет является стадией специфическим, т. е. против различных форм, стадий развития паразита появляются соответствующие антитела. Паразит, имеющий различные стадии развития в организме (например, плазмодии малярии), как бы «ускользает», уклоняясь от ранее образовавшихся антител. Фагоцитоз может быть незвершенным, например, при лейшманиозах (рис. 1.23). Внутриклеточно расположенные простейшие уничтожаются за счет клеточного иммунитета:  $T_H1$ -хелперов  $CD4^+$ , выделяющих ИФН- $\gamma$ , активирующих макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты  $CD8^+$ . Выявление ГЗТ используют при диагностике токсоплазмоза, лейшманиоза и некоторых других протозойных инфекций.

**Противоопухолевый иммунитет** основан на  $T_H1$ -зависимом клеточном иммунном ответе, активирующем цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки (рис. 1.56), NK- и NK-T-клетки. Роль гуморального (антительного) противоопухолевого иммунного ответа невелика. Опухоль содержит широкий спектр антигенов, однако они слабо иммуногены. Антитела, соединяясь с антигенными детерминантами на опухолевых клетках, экранируют их от цитотоксического действия иммунных лимфоцитов.

Опухолевый антиген распознается АПК (дендритными клетками\* и макрофагами) и непосредственно или через Т-хелперы ( $T_H1$ ) представляется наивным  $CD8^+$  Т-лимфоцитам. Последние дифференцируются в иммунные цитотоксические  $CD8^+$  Т-лимфоциты, разрушающие опухолевую клетку-мишень. Однако ме-

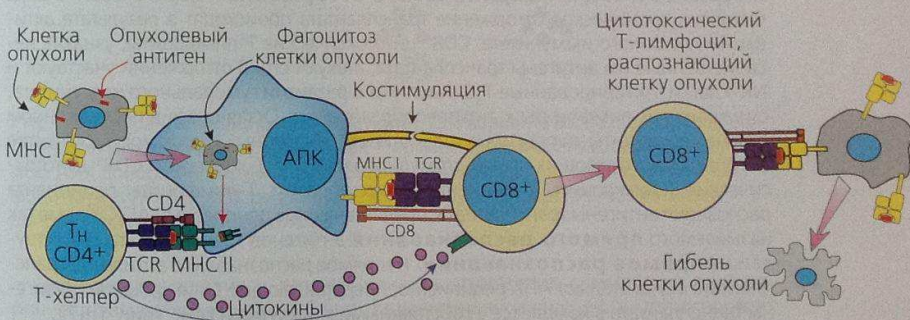


Рис. 1.56. Роль  $CD8^+$  Т-цитотоксических лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете

\* Так называемые опухоль-ассоциированные дендритные клетки — DC (TADC) имеют фенотип незрелых DC. у них хорошо выражены молекулы  $CD1a$  и нет молекул MHC II класса — DR, а также  $CD25$  и молекул адгезии ( $CD11b$ ,  $CD11c$  и  $CD54$ ); недостаточно выражены костимулирующие молекулы  $CD80$ ,  $CD86$ ,  $CD40$ . Опухоли синтезируют цитокины, подавляющие созревание и активность DC: фактор роста сосудистого эпителия — VEGF, ИЛ-6, ИЛ-10, M-KCF.

ханизм презентации антигена часто нарушается, нет достаточного уровня ФНО, интерферонов, ИЛ-2 и других цитокинов. Опухоли запускают феномен «ускользания» от иммунитета. Уменьшение экспрессии МНС на опухолевых клетках ведет к отмене распознавания опухоли.

Кроме специфического противоопухолевого иммунитета иммунный надзор за нормальным составом тканей реализуется за счет неспецифических факторов.

● *Неспецифические факторы, повреждающие опухолевые клетки.*

1) NK-клетки, система мононуклеарных клеток, противоопухолевая активность которых усиливается под воздействием ИЛ-2 и ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ ; 2) LAK-клетки (мононуклеарные клетки и NK-клетки, активированные ИЛ-2); 3) цитокины (ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2).

**Трансплантационный иммунитет.** Различают следующие виды трансплантации:

1. ауотрансплантация — пересадка собственных тканей;
2. изотрансплантация — пересадка тканей от идентичных близнецов;
3. аллотрансплантация — пересадка тканей от одного и того же биологического вида;
4. ксенотрансплантация — пересадка тканей от разных биологических видов.

После пересадки неиммунокомпетентных органов или тканей (почки, сердце, печень) развивается иммунный ответ организма хозяина на трансплантат, вплоть до его отторжения (реакции отторжения трансплантата — «хозяин против трансплантата»). В случае трансплантации иммунокомпетентных тканей (костный мозг, стволовые клетки периферической крови) развивается как реакция «хозяин против трансплантата», так и реакция «трансплантат против хозяина». Реакцию отторжения можно избежать или уменьшить подбором трансплантата к тканям реципиента по антигенам гистосовместимости — HLA, поэтому их называют трансплантационными антигенами.

● *Сверхострое отторжение* развивается на 1–5-е сутки после трансплантации органа (например, печени). Оно обусловлено наличием предшествующих антител, появившихся в результате переливания крови или беременности (ABO-или HLA-сенсбилизация). **Острое отторжение** трансплантата развивается в интервале 5 и 30 дней, а **хроническое отторжение** — через 6 мес. и более. Острое и хроническое отторжение трансплантата происходят в результате активации клеточного иммунитета: CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты, узнавая несвойственные им антигены трансплантата, атакуют его. В отторжении участвуют и NK-клетки. Активированные T<sub>H</sub>2 участвуют в развитии гуморального иммунитета, стимулируя В-лимфоциты к антителообразованию. Оставшиеся в пересаженном органе «лейкоциты-пассажиры» с фенотипом дендритных клеток могут в качестве антигенпрезентирующих клеток стимулировать CD4<sup>+</sup> Т-хелперы и CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты реципиента. Таким образом, Т-лимфоциты реципиента распознают антигены трансплантата, представляемые донорскими АПК. Кроме так называемого **прямого распознавания** антигенов трансплантата существует и **непрямое распознавание**. Непрямое распознавание антигенов трансплантата осуществляют АПК реципиента, представляющие Т-лимфоцитам антигены трансплантата в комплексе с собственными молекулами МНС (рис. 1.57).

Типирование донора и реципиента по МНС осуществляют с помощью микроцитотоксического теста с В-лимфоцитами, моноспецифическими сыворотками и комплементом, а также ДНК-типированием на основе ПЦР.

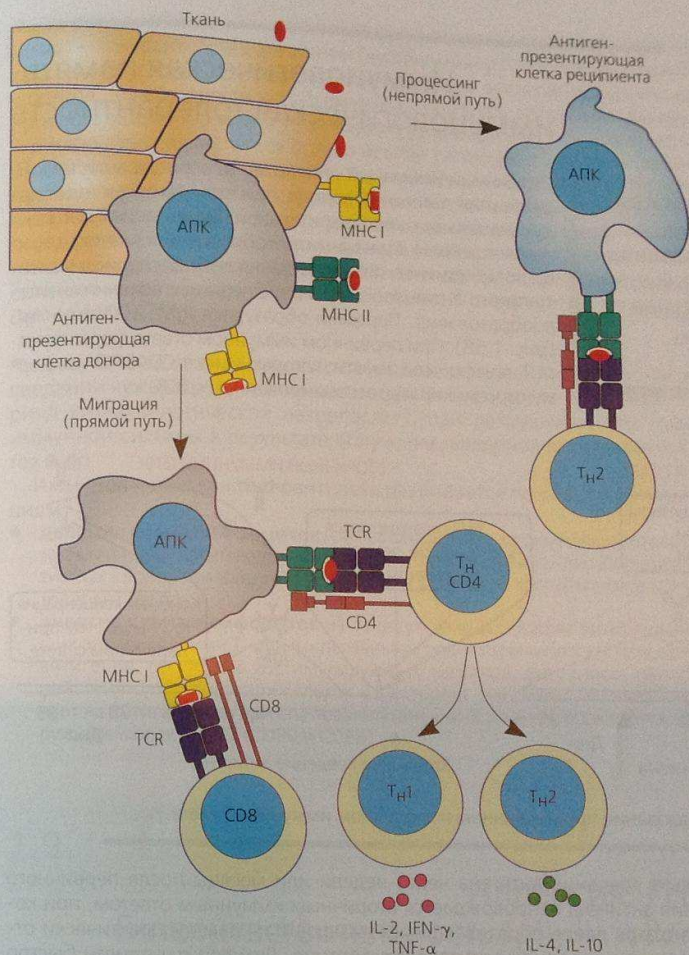


Рис. 1.57. Трансплантационный иммунитет. Два варианта распознавания аллоантигенов в пересаженных органах: слева — прямое распознавание, справа — непрямое. АПК донора мигрируют в лимфоузел и стимулируют аллореактивные Т-лимфоциты реципиента; АПК реципиента процессируют и представляют антигены донора Т-лимфоцитам реципиента

Для предупреждения и лечения кризиса отторжения применяют: азатиоприн — антиметаболит синтеза белка, подавляющий индукцию цитотоксических лимфоцитов; кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.), угнетающие макрофаги, Т-лимфоциты, синтез цитокинов и комплемента; циклоспорин А, подавляющий синтез ИЛ-2 Т-хелперами.

**Иммунологическая память** основана на наличии Т- и В-лимфоцитов памяти, которые образуются при первичном введении антигена (первичном иммунном ответе)

Первичный иммунный ответ имеет 4 периода антителообразования: латентный период, при котором происходит индукция антител с предварительной презентацией антигена и накоплением клона антителообразующих клеток; период логарифмического возрастания антител; период максимального антителообразования; период снижения антителообразования. Первыми образуются IgM, а затем – IgG (рис. 1.58). При первичном иммунном ответе формируются Т-лимфоциты памяти, которые имеют CD45RO изоформу тирозинкиназы, ассоциированную с TCR.

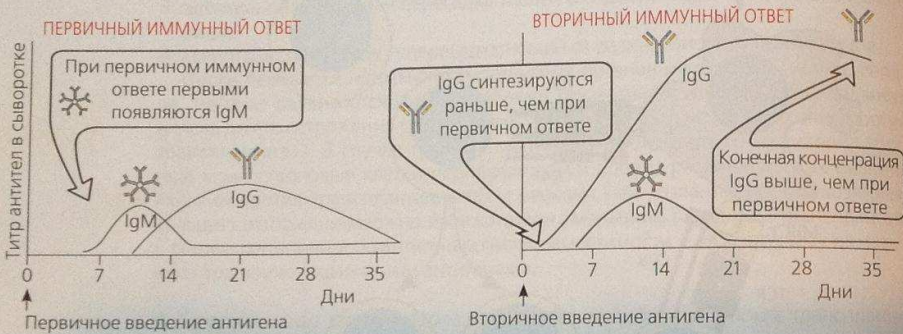


Рис. 1.58. Антителообразование при первичном и вторичном иммунном ответе

Повторное введение антигена через недели или месяцы после первичного поступления антигена сопровождается вторичным иммунным ответом, при котором благодаря ранее образовавшимся лимфоцитам памяти практически отсутствует латентный период антителообразования. Лимфоциты памяти быстро пролиферируют под влиянием специфического антигена: появляется большая популяция эффекторных клеток, увеличивается синтез антител и цитокинов. При вторичном иммунном ответе за счет лимфоцитов памяти значительно возрастает скорость образования, количество и сродство (аффинность) IgG-антител. Повторно введенные антигены удаляются более эффективно. Иммунологическая память при некоторых инфекциях (оспа, корь и др.) может сохраняться годами и пожизненно.

**Иммунологическая толерантность** — отсутствие иммунного ответа при наличии в организме антигенов (толерогенов), доступных лимфоцитам. Наиболее толерогенными являются растворимые антигены, т. к. не вызывают у АПК экспрессию соответствующих костимулирующих молекул для иммунного ответа.

● **Естественная иммунологическая толерантность** (син. ауто толерантность) — толерантность к антигенам (аутоантигенам) собственных тканей и клеток. Она обусловлена отрицательной селекцией аутореактивных клонов лимфоцитов. Толерантность к собственным антигенам организма развивается в процессе онтогенеза за счет уничтожения аутореактивных клонов лимфоцитов\*. Т-лимфоциты подвергаются отрицательной селекции в тимусе, а большинство В-лимфоцитов — в костном мозге. Антигены так называемых «забарьерных органов» в норме не вызывают аутоиммунного ответа, потому что не контактируют с клетками иммунной системы; при травме, длительной инфекции эти антигены попадают в кровь и вызывают иммунный ответ против антигенов «забарьерного органа». Кроме этого экспрессия Fas-лиганда (FasL) на клетках «забарьерных органов» может вызвать при контакте апоптоз Т-лимфоцитов, имеющих Fas-рецептор (CD95).

● **Искусственная иммунологическая толерантность** возможна при введении чужеродных антигенов плоду или сразу после рождения (т. е. в период «иммунологической незрелости»), при разрушении или подавлении иммунной системы в результате облучения, введения цитотоксических агентов и др.

Иммунологическая толерантность развивается по следующим направлениям:

- **делеция клона лимфоцитов**, связавших антиген своими рецепторами и (вместо активации) погибающих в результате сигнала на апоптоз. Делеция аутореактивных клонов лимфоцитов развивается в тимусе и костном мозге (центральная толерантность);
- **анергия клона лимфоцитов** из-за отсутствия активации лимфоцитов, связавших антиген своими Т- или В-клеточными рецепторами (отсутствие презентации антигенов, отсутствие костимулирующих сигналов, цитокинов, ингибирующее действие супрессирующих клеток и факторов). Например, Т-лимфоцит не отвечает на антиген, если при его презентации у АПК не экспрессируются костимулирующие молекулы B7 (CD80 и CD86).

## 1.9.

### Аллергия. ГНТ, ГЗТ. Гиперчувствительность I, II, III и IV типов

Аллергия может проявляться по типу гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа (рис. 1.59–1.64).

**Гиперчувствительность немедленного типа** — гиперчувствительность, обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM) против аллергенов (табл. 1.8). Она развивается через несколько минут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.

**Аллергия** (от греч. *allos* — другой) — специфическая повышенная чувствительность к антигенам (аллергенам), в результате неадекватной реакции иммунной системы

\* В 1960 г. Ф. Бернет (Австралия) и П. Медавар (Великобритания) получили Нобелевскую премию за открытие приобретенной иммунологической толерантности. Оказалось, что при введении антигена плоду или новорожденным животным в последующем ими приобреталась невосприимчивость к повторно вводимому антигену (П. Медавар, 1953).

**Таблица 1.8.** Виды аллергенов — низкомолекулярных белков или гаптенов, вызывающих аллергию

<b>Ингаляционные аллергены</b>	<p>а) растительного происхождения, например пыльца растений, вызывает поллиноз (сенную лихорадку) в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма;</p> <p>б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.);</p> <p>в) бытовые аллергены (пыль и др.)</p>
--------------------------------	--

**Пищевые аллергены** — яйца, молоко, сыр, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси

**Лекарственные аллергены** — антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКГГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.

**Инфекционные аллергены** — антигены бактерий, грибов, простейших

**Промышленные аллергены** — полимеры, пестициды, металлы и др.

К ГНТ относятся I, II и III типы гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу): **I тип — анафилактический**, обусловленный главным образом действием IgE; **II тип — цитотоксический**, обусловленный действием IgG, IgM; **III тип — иммунокомплексный**, развивающийся при образовании иммунного комплекса IgG, IgM с антигенами (рис. 1.59 – 1.61). В отдельный тип выделяют антирецепторные реакции.

**Гиперчувствительность замедленного типа** относится к **IV типу гиперчувствительности** (по Джеллу и Кумбсу). Она обусловлена взаимодействием антигена (аллергена) с макрофагами и  $T_H$  1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет. Развивается главным образом через 1–3 сут после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани, в результате ее инфильтрации T-лимфоцитами и макрофагами (рис. 1.62).

Рис. 1.59–1.62. Основные типы реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу)

### Тип реакции

### Механизм реакции

**I тип — анафилактический.** При первичном контакте с антигеном образуются IgE, которые прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам. Повторно введенный антиген перекрестно связывается с IgE на клетках, вызывая их дегрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов аллергии

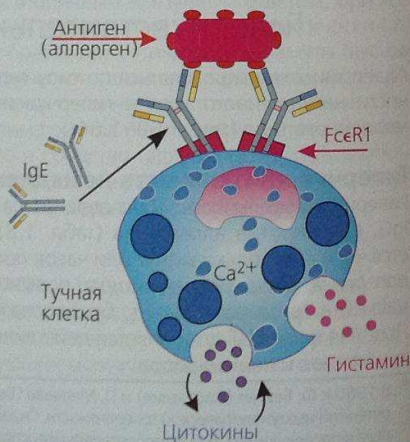


Рис. 1.59.

Рис. 1.60.

**II тип — цитотоксический.** Антиген, расположенный на клетке, «узнается» антителами классов IgG, IgM. При взаимодействии типа клетка-антиген-антитело происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям: комплементзависимый цитолиз (а); фагоцитоз (б); антителозависимая клеточная цитотоксичность (в)

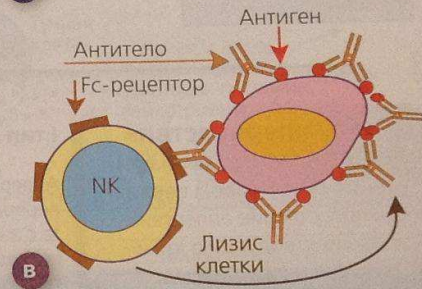
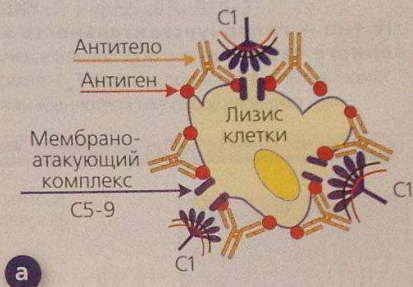
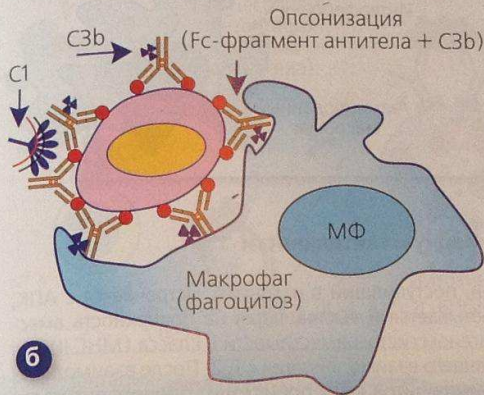
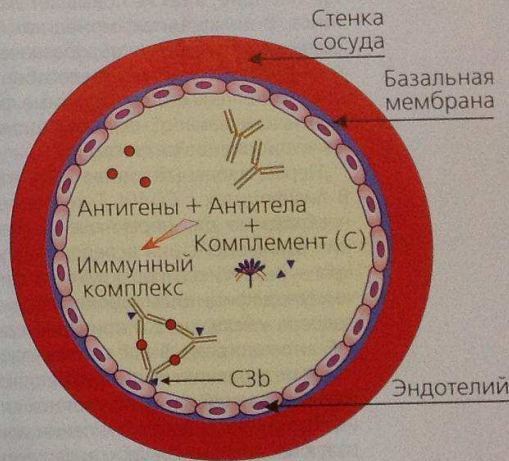


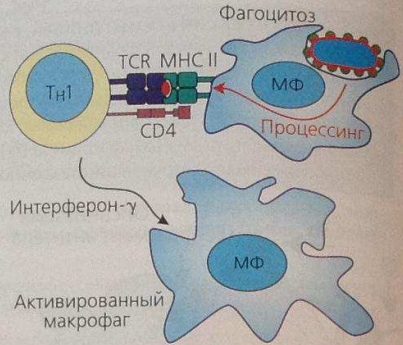
Рис. 1.61.

**III тип — иммунокомплексный.** Антитела классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы



**IV тип — гиперчувствительность замедленного типа.** Этот тип обусловлен взаимодействием антигена с макрофагами и  $T_H1$ -лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет

Рис. 1.62.



**I тип гиперчувствительности** — анафилактический, при котором первичное поступление аллергена вызывает продукцию IgE и IgG4 плазмочитами

**I тип гиперчувствительности**

Аллерген, поступивший в организм, встречается с АПК, перерабатывается и выставляется на поверхность вместе с антигеном гистосовместимости II класса (MHC II) для последующего взаимодействия с  $T_H2$ . После взаимодействия В-лимфоцитов с  $T_H2$  происходит процесс антителиобразования плазматическими клетками. Выработку IgE-антител стимулируют интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13), выделяемые  $T_H2$ , а угнетают — ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, выделяемые  $T_H1$ .

ИЛ-4 способствует переключению IgM-предшественников В-лимфоцитов на IgE-несущие, а также повышает экспрессию на многих клетках (клетках Лангерганса, В-лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах и др.) низкоаффинного рецептора к IgE, обозначаемого как Fc $\epsilon$ RII, или CD23. CD23 участвует в межклеточной адгезии и способен к аутопротеолитическому перевариванию, в результате чего его растворимые фрагменты могут связываться с IgE. Эти фрагменты называют IgE-связывающими факторами — IgE-СФ. IgE-СФ поддерживают установившийся синтез IgE.

Первоначальный синтез IgE-антител запускается взаимодействием CD40 на В-лимфоцитах с CD40L Т-хелперов ( $T_H2$ ). Это взаимодействие (CD40—CD40L) необходимо для переключения синтеза классов иммуноглобулинов: нарушение взаимодействия вследствие мутации CD40L ведет к избыточному синтезу IgM — развитию гипер-IgM-синдрома (разд. 3.1.1), относящегося к первичным иммунодефицитным заболеваниям. Экспрессия CD30 на Т- и В-лимфоцитах повышена у больных с атопическим дерматитом, что имеет значение для синтеза IgE-антител (разд. 5.2.1 «Атопический дерматит»).

Синтезированные IgE прикрепляются Fc-фрагментом к Fc-рецепторам (Fc $\epsilon$ R1) базофилов крови и тучных клеток слизистых оболочек или соединительной ткани. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестная сшивка Fc $\epsilon$ R1 антигеном),

вызывающие дегрануляцию клеток (рис. 1.63). Из гранул базофилов и тучных клеток в ткани выбрасываются биологически активные **медиаторы**: vasoактивные амины (гистамин), протеогликаны (гепарин), продукты липидного обмена (лейкотриены, простагландины и фактор, активирующий тромбоциты), ферменты (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G) и цитокины (ИЛ-3, -4, -5, -6, -13, GM-KCF, TNF- $\alpha$ ).

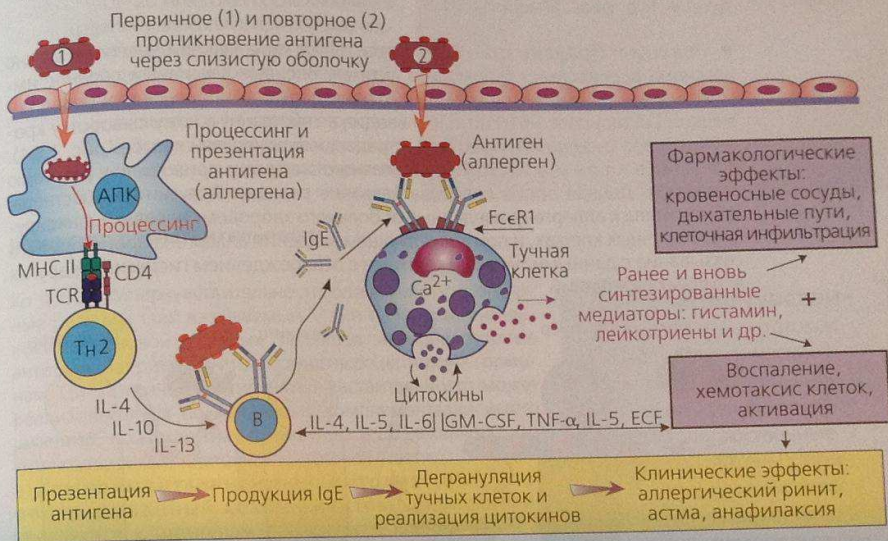


Рис. 1.63. Механизм I типа гиперчувствительности:

1 — первичное поступление аллергена; 2 — повторное поступление аллергена

**Хемотаксические факторы** привлекают нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги. Так, эозинофильные хемотаксические факторы (ECF) привлекают эозинофилы, которые выделяют ферменты, катионные белки, лейкотриены и основной белок, повреждающий эпителий. Тромбоциты тоже выделяют медиаторы аллергии (серотонин). Перечисленные компоненты вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, отек, зуд и т. д.

• **Клинические проявления** гиперчувствительности I типа обычно протекают на фоне атопии.

**Атопия** — наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обусловленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным количеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями распределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров.

**Анафилактический шок** протекает остро с развитием коллапса, отеков, спазма гладкой мускулатуры; нередко заканчивается смертью. **Аллергическая крапивница** — увеличивается проницаемость сосудов, кожа краснеет, появляются пузыри, зуд. **Ангиоэдема** — отек подкожных и субмукозных тка-

ней; часто сочетается с крапивницей. **Аллергический ринит** или **риноконъюнктивит** — развивается отек, раздражается слизистая. **Поллиноз** (сенная лихорадка) — аллергия к пыльце растений, проявляющаяся в вазомоторных проявлениях слизистых оболочек (ринитах, конъюнктивитах) и бронхоспазме. **Бронхиальная астма** — развивается воспаление, бронхоспазм, усиливается секреция слизи в бронхах. **Пищевая аллергия** — развиваются тошнота, диарея, зуд, сыпь, анафилаксия.

- **Реакция Прауснитца–Кюстнера.** I тип гиперчувствительности можно пассивно переноситься с помощью антител. Впервые пассивный перенос иммунореагента аллергии с сывороткой крови больного продемонстрировал немецкий бактериолог Прауснитц. Он вводил в собственную кожу сыворотку крови Кюстнера (немецкой гинеколог), страдавшего аллергией к рыбе (рис. 1.64). Введение в тот же участок кожи аналогичного аллергена привело к развитию волдырей. Данная проба получила название реакции Прауснитца–Кюстнера: IgE-антитела к аллергену, введенные от больного здоровому человеку, фиксируются на тучных клетках, и при последующем введении аллергена происходит его связывание с данными тучными клетками с освобождением гистамина и других активных субстанций.

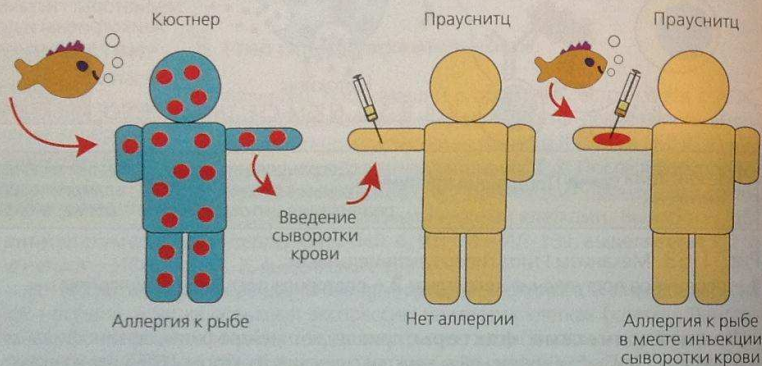


Рис. 1.64. Перенос пищевой аллергии к рыбе с помощью сыворотки крови больного аллергией (реакция Прауснитца–Кюстнера)

- **Лабораторная диагностика.** Определение в сыворотке крови больного (с помощью ИФА, РАСТ и др.): общего IgE, а также IgE- и IgG-антител к предполагаемым аллергенам; уровня гистамина, триптазы, интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-4). У больных поллинозом при обострении в мазках из носа возрастает количество эозинофилов от 10 до 100 % (норма — не более 2 %). Возможна эозинофилия в крови. Ставят провокационные назальные, ингаляционные и другие тесты. Кожные тесты (рис. 1.65) ставят с атопическими аллергенами: пыльцевыми, бытовыми, пищевыми, эпидермальными и др.

Имеются две распространенные системы стандартизации аллергенов, основанные на кожной реакции пациента: 1) AU (*Allergy Units* — аллергенные единицы) — кожная реакция, выраженная суммарным диаметром эритемы при внутрикожном титровании аллергена; 2) BU (*Biological Units* — биологи-

ческие единицы) — кожная реакция, рассчитываемая при prick-тестировании. Доза 1000 BU/мл эквивалентна кожной реакции пациента на введение раствора гистамина в дозе 10 мг/мл.

Рис. 1.65. Скарификационная кожная проба. Реакцию учитывают через 15–20 мин (ГНТ) после внесения в царапину аллергена: при положительной реакции появляется волдырь (от 2 до 10 мм и более) с гиперемией; при отрицательной реакции волдырь и выраженная гиперемия отсутствуют (результаты сравнивают с контролем — реакцией на растворитель аллергена и на гистамин)



## II тип гиперчувствительности

Ко II типу гиперчувствительности близки антирецепторные реакции (так называемый V тип гиперчувствительности), основой которых являются антирецепторные антитела, например антитела против рецепторов к гормонам. Цитотоксический тип гиперчувствительности может реализовываться по механизму комплементзависимого цитолиза, по механизму фагоцитоза и по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности.

**Комплементзависимый цитолиз** (цитолиз, опосредованный комплементом). Антитела прикрепляются к антигенам поверхности клеток. Затем к Fc-фрагменту антител присоединяется комплемент (C), который активируется по классическому пути с образованием анафилатоксинов (C5a, C3a) и МАК, состоящего из компонентов C5–9 (рис. 1.15). Происходит комплементзависимый цитолиз (рис. 1.66).

**Фагоцитоз.** Фагоциты могут поглощать и/или разрушать опсонизированные антителами и комплементом (C3b) клетки-мишени, содержащие антиген (рис. 1.66).

**Антителозависимая клеточная цитотоксичность** — лизис NK-клетками клеток-мишеней, опсонизированных антителами. NK-клетки присоединяются к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, которые связались с антигенами клеток-мишеней (рис. 1.67). Уничтожение клетки-мишени происходит с помощью перфоринов и гранзимов NK-клеток (рис. 1.35, в).

По II типу гиперчувствительности развиваются некоторые аутоиммунные болезни, обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей: злокачественная миастения (рис. 1.68), аутоиммунная гемолитическая анемия, вальгартная пузырчатка, синдром Гудпасчера, аутоиммунный гипертериозидизм.

**Аутоиммунную гемолитическую анемию** вызывают антитела против Rh-антигена эритроцитов; эритроциты разрушаются в результа-

## II тип гиперчувствительности — цитотоксический (цитолитический).

Эндогенные антигены или экзогенные химические вещества, лекарственные препараты (гаптены), прикрепленные к мембранам клеток, могут привести ко II типу гиперчувствительности. Она обусловлена антителами классов IgM или IgG и комплементом (комплементзависимый цитолиз). Фагоциты и NK-клетки также могут принимать участие в виде антителозависимой клеточной цитотоксичности. Время реакции — минуты или часы

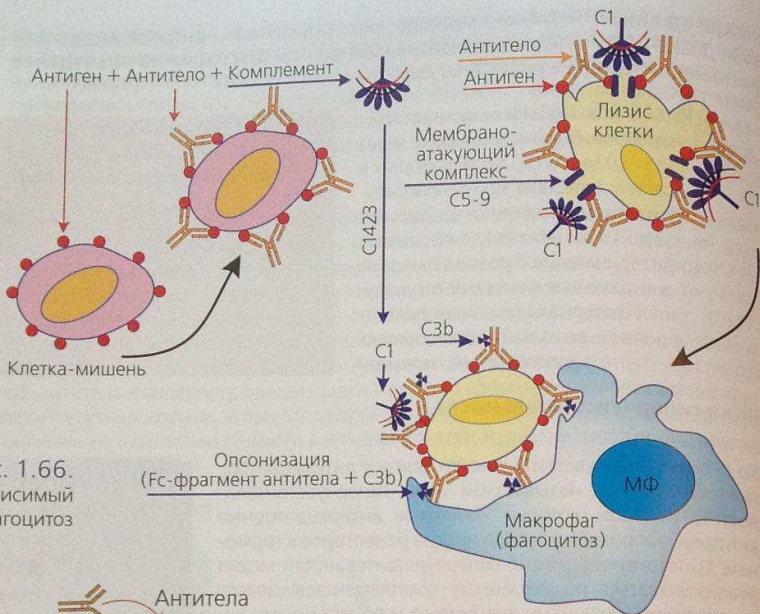


Рис. 1.66. Комплементзависимый цитолиз и фагоцитоз

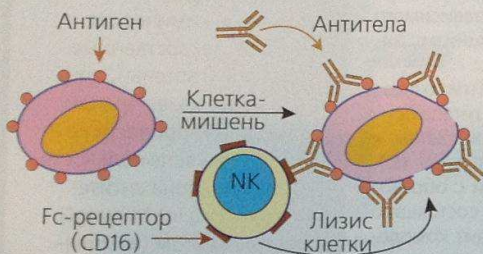


Рис. 1.67. Антителозависимая клеточная цитотоксичность



те активации комплемента и фагоцитоза. **Лекарственно-индуцируемые гемолитическая анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения** сопровождаются появлением антител против лекарства-гаптена и цитолизом клеток, содержащих этот антиген. **Вульгарную пузырчатку** (в виде пузырей на коже и слизистой оболочке) вызывают аутоантитела против молекулы межклеточной адгезии. **Синдром Гудпасчера** в виде нефрита в сочетании с кровоизлияниями в легких вызывают аутоантитела против базальной мембраны клубочковых капилляров и альвеол. При **злокачественной миастении**, сопровождающейся выраженной слабостью, образуются антитела (аутоантитела) против рецепторов ацетилхолина на клетках мышц. Антитела блокируют связывание ацетилхолина рецепторами, что ведет к мышечной слабости (рис. 1.68).

Рис. 1.68. Антирецепторные антитела при злокачественной миастении

Другие аутоантитела, наоборот, вместо блокады, оказывают стимулирующий эффект. Например, при **аутоиммунном гипертиреозе** (болезни Грейвса) антитела к рецепторам для ТТГ (тиреотропного гормона), имитируя действие ТТГ, стимулируют функцию щитовидной железы.

• **Лабораторная диагностика** включает определение циркулирующих противотканевых антител, а также определение с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) наличия антител и комплемента в поврежденных участках (биопсия).

### III тип гиперчувствительности

Первичными компонентами III типа гиперчувствительности являются растворимые иммунные комплексы антиген-антитело и комплемент (анафилатоксины C5a, C4a, C3a). При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы. Повреждения обусловлены тромбоцитами, нейтрофилами, иммунными комплексами, комплементом. Привлекаются провоспалительные цитокины, включая ФНО- $\alpha$  и хемокины. В поздних стадиях в процесс вовлекаются макрофаги.

Реакция может быть общей (например, сывороточная болезнь) либо вовлекать отдельные органы, ткани, включая кожу (например, системная красная волчанка, реакция Артюса), почки (например, волчаночный нефрит), легкие (например, аспергиллез) или другие органы. Эта реакция может быть обусловлена многими микроорганизмами. Она развивается через 3–10 ч после экспозиции

**III тип гиперчувствительности** – иммунокомплексный, основанный на образовании растворимых иммунных комплексов (антиген-антитело и комплемент) с участием IgG, реже – IgM (рис. 1.69)

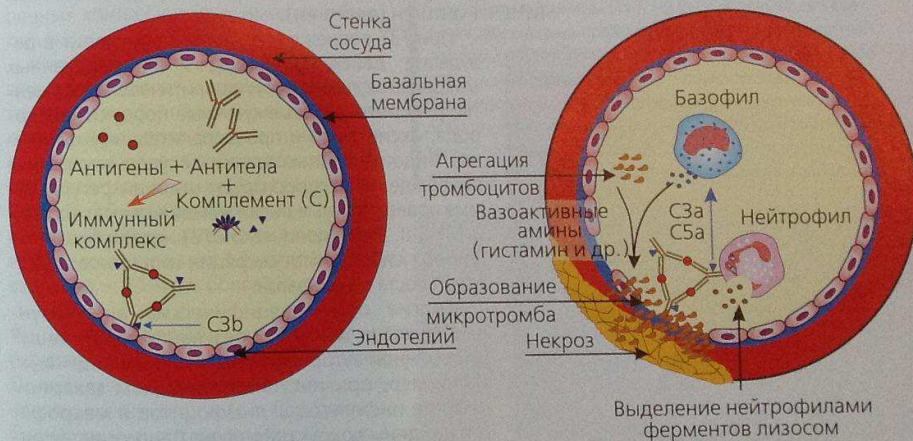


Рис. 1.69. Стадии развития III типа гиперчувствительности (отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов)

антигена, как в реакции Артюса. Антиген может быть экзогенный (хронические бактериальные, вирусные, грибковые или протозойные инфекции) или эндогенный, как при системной красной волчанке.

**Сывороточная болезнь** происходит при введении высоких доз антигена, например лошадиной противостолбнячной сыворотки. Через 6–7 дней в крови появляются антитела против лошадиного белка, которые, взаимодействуя с данным антигеном, образуют иммунные комплексы, откладывающиеся в стенках кровеносных сосудов и тканях. Развиваются системные васкулиты, артриты (отложение комплексов в суставах), нефрит (отложение комплексов в почках).

**Реакция Артюса** развивается при повторном внутрикожном введении антигена, который локально образует иммунные комплексы с ранее накопившимися антителами. Проявляется отеком, геморрагическим воспалением и некрозом.

• **Лабораторная диагностика** — исследуют биоптаты тканей для выявления отложений иммуноглобулинов и комплемента с помощью РИФ. В иммунных комплексах, осажденных полиэтиленгликолем из крови, определяют IgG.

**IV тип гиперчувствительности** — гиперчувствительность замедленного типа, обусловленная макрофагами и  $T_H1$ -лимфоцитами, которые отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета

#### IV тип гиперчувствительности

Развивается главным образом через 1–3 сут после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами. ГЗТ вызывается  $CD4^+$  Т-лимфоцитами (субпопуляция  $T_H1$ ) и  $CD8^+$  Т-лимфоцитами, которые секретируют цитокины (ИФН- $\gamma$ ), активирующие макрофаги, и индуцируют воспаление (ФНО). При некоторых нарушениях  $CD8^+$  цитотоксические Т-лимфоциты непосредственно убивают клетку-мишень, несущую комплексы МНС I + антиген (аллерген).

При ГЗТ повреждение ткани происходит в результате действия продуктов активированных макрофагов, таких как гидролитические ферменты, реактивные промежуточные продукты кислорода, оксид азота и провоспалительные цитокины. Эндотелиальные клетки сосудов в условиях повреждения экспрессируют цитокин-регулируемые поверхностные белки в виде молекул адгезии и МНС II. При хронической ГЗТ часто образуется фиброз как результат секреции цитокинов и факторов роста макрофагов.

Многие органоспецифические аутоиммунные болезни являются результатом ГЗТ, индуцированной аутореактивными Т-лимфоцитами. Например, при инсулинозависимом сахарном диабете инфильтраты лимфоцитов и макрофагов найдены вокруг островков Лангерганса поджелудочной железы; происходит разрушение инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток, что обуславливает дефицит инсулина.



Рис. 1.70. Реакция Манту

Лекарства, косметические препараты, низкомолекулярные вещества (гаптены) могут соединяться с белками тканей, образуя комплексный антиген с развитием **контактной ГЗТ**. Инфекционные болезни (бруцеллез, туляремия, туберкулез, лепра, токсоплазмоз, многие микозы и др.) сопровождаются развитием ГЗТ, поэтому при диагностике используют кожно-аллергические пробы с аллергенами возбудителей (рис. 1.70): туберкулинами, лепромином, бруцеллином, тулярином, токсоплазмином и др. Имеются различные формы гиперчувствительности IV типа (табл. 1.9).

**Таблица 1.9.**  
Формы гиперчувствительности IV типа

Форма ГЗТ	Время реакции	Гистология	Клиника
Контактная	48–72 ч	Лимфоциты, позднее – макрофаги	Экзема, отеки
Туберкулиновая	48–72 ч	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местная индурация
Гранулематозная	21–28 сут	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки; фиброз	Уплотнение в коже, легких и др.

Туберкулин можно вводить несколькими способами: внутрикожно – реакция Манту (рис. 1.70), накожно – реакция Пирке (рис. 1.71) и с помощью пластиковых аппликаторов, на заостренных концах которых имеется туберкулин.

Учет реакции: при отрицательной реакции инфильтрат (уплотнение) отсутствует; при положительной реакции появляется инфильтрат (папула) диаметром от 5 мм и более. Слаболожительной считается реакция с инфильтратом от 5–9 до 15–16 мм в диаметре; при гиперергической реакции у детей и подростков инфильтрат достигает 17 мм и более (у взрослых – 21 мм и более).

- **Лабораторная диагностика** включает постановку кожных тестов. Применяют внутрикожные тесты с аллергенами микробов (с туберкулином, бруцеллином, токсоплазмином и др.). Реакция оценивается через 24–48 ч. (рис. 1.70 и 1.71). Возможно гистологическое изучение кожи.

В соответствии с Приказом Минздрава РФ от 22.11.95 г. № 324 в России проба Манту проводится 1 раз в год (с возраста 12 мес.). Туберкулин (0,1 мл) вводится внутрикожно туберкулиновым шприцем в среднюю треть внутренней поверхности предплечья в пересчете 2 туберкулезные единицы (ТЕ). На 2–3-й день после введения туберкулина появляется покрасневший плотный округлый участок кожи – папула, образовавшаяся в результате инфильтрации кожи Т-лимфоцитами, сенсibilизированными к туберкулезной палочке. Размер папулы определяется прозрачной линейкой. Измеряется только уплотненный участок. Покраснение вокруг уплотнения не является признаком иммунитета к возбудителю



Рис. 1.71. Реакция Пирке

**Иммунный статус** –

состояние иммунной системы человека, оцениваемое системой качественных и количественных клинико-лабораторных показателей

Для оценки отдельных звеньев иммунной системы применяют различные методы исследований (проточную цитометрию – рис. 2.39, реакцию радиальной иммунодиффузии – рис. 2.16 и 2.17, кожные пробы – рис. 2.45 и др.).

**Оценка Т-клеточной системы иммунитета (клеточного иммунитета)**

1. Определение общего числа лимфоцитов.
2. Определение числа зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и их субпопуляций – хелперов ( $CD4^+$ ) и цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ).
3. Определение реакции Т-лимфоцитов на активацию фитогемагглютинином (Т-митоген) в реакции бластной трансформации (РБТЛ).
4. Определение соотношения  $CD4^+/CD8^+$  (иммунорегуляторный индекс).
5. Постановка кожных проб ГЗТ.
6. Дополнительные уточняющие методы:
  - определение маркера ранней активации  $CD25$  (рецептор для ИЛ-2) и HLA-DR на Т-лимфоцитах;
  - исследование продукции цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, -4, -6, ФНО); определение пролиферативного ответа на специфический антиген в РБТЛ;
  - определение готовности Т-лимфоцитов к апоптозу (определение апоптотического антигена Fas –  $CD95$ ).

**Оценка В-клеточной системы иммунитета (гуморального иммунитета)**

1. Определение числа В-лимфоцитов ( $CD20^+$  или  $CD19^+$ ).
2. Определение количества неспецифических иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE).
3. Определение циркулирующих в крови иммунных комплексов.
4. Определение функциональной активности лимфоцитов с помощью РБТЛ на В-клеточный митоген.
5. Дополнительные уточняющие методы:
  - определение количества специфических иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE);
  - определение продукции ИЛ-6;
  - определение секреторного IgA.

**Показатели системы комплемента**

Определение компонентов комплемента (C1q, C1, C3, C4, C5 и др.) в сыворотке крови и функциональной активности комплемента по 50% гемолизу ( $CH_{50}$ ).

## Система фагоцитов (нейтрофилов)

1. Определение числа нейтрофилов.
2. Определение индекса фагоцитоза (процент клеток, участвующих в фагоцитозе) и фагоцитарного числа (число микробов, захваченных одной клеткой).
3. Определение бактерицидности фагоцитов (по НСТ-тесту и др.).
4. Дополнительные уточняющие методы:
  - определение активности хемотаксиса фагоцитов;
  - определение способности нейтрофилов к адгезии к пластику и наличия клеток с адгезивными молекулами CD11/CD18.

## Оценка функциональной активности лимфоцитов

(пролиферативный ответ на Т- и В-митогены, цитотоксическая активность NK-клеток).

## Оценка цитокинового профиля

(определение ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.).

## Оценка интерферонового профиля

Определение ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

## Гематологические показатели

1. Количество лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, гемоглобина в эритроците и в эритроцитах; цветовой показатель.
2. Процентное содержание нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов.
3. Показатели СОЭ.

## 1.11.

## Иммуномодуляторы

Для нормализации или повышения функций иммунной системы при иммунодефицитных состояниях применяют иммуностимуляторы (табл. 1.10); для подавления функций иммунной системы, при иммунопатологии и трансплантации органов и тканей — иммунодепрессанты. Иммуномодуляторы могут обладать бимодальным действием, оказывая, в зависимости от дозы и времени введения, иммуномодулирующий или иммунодепрессивный эффект.

**Иммуномодуляторы** — иммунотропные препараты, восстанавливающие функции иммунной системы путем ее нормализации (иммунокорректоры), изменяющие активность иммунной системы в сторону повышения (иммуностимуляторы) или понижения (иммунодепрессанты) ее активности

Таблица 1.10. Характеристика основных иммуномодуляторов, применяемых в клинике

Наименование препарата	Применение препарата
<b>I. Иммуномодуляторы микробного происхождения</b>	
Продионозан (липополисахарид <i>V. prodigiosum</i> )*	Хронические инфекции (стимуляция интерфероногенеза, антигеногенеза, активности фагоцитоза)
Пирогенал (липополисахарид <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )*	Хронические инфекции, иногда при аллергии, дерматозы
Рибомунил** (рибосомы клебсиелл, стрептококков, пневмококков, <i>Haemophilus influenzae</i> и пептидогликан клебсиелл — <i>K. pneumoniae</i> )	Хронические инфекции — неспецифические заболевания дыхательных путей
Нуклеинат натрия (натриевая соль нуклеиновой кислоты дрожжей)	Хронические инфекции, лейкопении
Бронхомунал** (лизаты бактерий)	Хронические инфекции дыхательных путей
Имудон** (лизаты стрептококков, энтерококков, стафилококков, клебсиелл, коринебактерий, фузобактерий, лактобацилл и <i>Candida albicans</i> )	Инфекции полости рта и глотки (фарингит, хронический тонзиллит, гингивит, глоссит, стоматит)
ИРС-19** (лизаты стрептококков, энтерококков, стафилококков, клебсиелл, нейсерий, моракселл, ацинетобактерий, <i>Haemophilus influenzae</i> )	Инфекции ЛОР-органов, органов дыхания
Вакцина БЦЖ (BCG)*	Рак мочевого пузыря

## II. Иммуномодуляторы эндогенного происхождения и их аналоги

### 1. Пептидные препараты

Тактивин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин** (препараты из экстракта тимуса крупного рогатого скота)	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета (иммуномодуляция Т-системы лимфоцитов)
Вилозен (препарат из экстракта тимуса крупного рогатого скота)	Аллергические болезни верхних дыхательных путей
Имунофан (гексапептид, синтетическое производное тимопоэтина)	Профилактика и лечение иммунодефицитов, при опухолях
Миелопид (комплекс миелопидов — пептидов из костного мозга свиней)	Заболевания с поражением гуморального и клеточного иммунитета

\* Микробные препараты (липополисахариды) I поколения, потерявшие актуальность из-за высокой пирогенности и др. К этому же поколению относится и вакцина BCG, которая, однако, оказалась эффективной в основном при внутрипузырном введении для лечения рака мочевого пузыря.

\*\* Микробные препараты II поколения, оказывающие специфическое иммунизирующее и иммуностимулирующее действие. К препаратам III поколения можно отнести липоид — аналог компонента пептидогликана — мурамилдипептида, выраженного иммуномодулятора.

## 2. Цитокины и препараты на их основе\*\*\*

## А. Препараты на основе интерферонов (ИФН)

ИФН- $\alpha$ -2a (Роферон-А)ИФН- $\alpha$ -2b (Гриппферон, Виферон, Реальдирон, Интрон, Эберон)Реаферон (рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2)ИФН- $\beta$ -1a (Авонекс)Рекомбинантный человеческий ИФН- $\beta$ -1a (Ребиф 22)Рекомбинантный ИФН- $\beta$ -1b (Бетаферон)

Интерферон лейкоцитарный человеческий

Лейкинферон (комплекс: ИФН- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , МИФ)

Вирусные инфекции, опухоли

## Б. Препараты на основе интерлейкинов

ИЛ-1 $\beta$  (Беталейкин)

Опухоли

Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2 из дрожжей с встроенным геном ИФН-2 человека)

Опухоли, гнойно-септические процессы, травмы

## III. Синтетические иммуномодуляторы

Левамизол, или декарис (2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2/1-b]-тиазол гидрохлорид)

Иммунодефициты, аутоиммунные процессы, опухоли, гельминты

Липоид (производное мурамилпептидов)

Гнойно-воспалительные процессы, псориаз. Активация макрофагов

Полиоксидоний (N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина)

Стимуляция макрофагов, T- и B-лимфоцитов. Иммунодефициты

Полудан (полиаденилуридиловая кислота)

Вирусные заболевания глаз

Кемантан (адамантантансодержащие соединения)

Иммунодефициты, синдром хронической усталости

Леакадин (2-карбамоилазирин)

Лейкопении, тромбоцитопении

Диуцифон [пара-пара-(2,4-диоксо-6-метилпиримидинил-5-сульфоаминодифинилсульфон)]

Поражения T-системы иммунитета

\*\*\* В практике широкое распространение получили также рекомбинантные препараты Г-КСФ и эритропоэтина.

**Применение иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях.** Интерлейкины, продуцируемые  $T_H2$ -хелперами индуцируют антителообразование, в частности ИЛ-4 и ИЛ-13 индуцируют синтез IgE (рис. 1.52) — основного иммунореагента аллергии. Поэтому целесообразно подавить активность  $T_H2$ -хелперов путем активирования  $T_H1$ -хелперов, продуцирующих цитокины — антагонисты  $T_H2$ -хелперов (рис. 1.47).

Сопутствующие аллергии, инфекционные осложнения могут вызвать необходимость применения иммуномодулирующей терапии.

**Применение иммуномодуляторов при аутоиммунных заболеваниях.** Применение иммунодепрессантов позволяет подавить аутоиммунный воспалительный процесс (гл. 4). С учетом соотношения  $T_H1$ - и  $T_H2$ -хелперов можно ожидать появления иммуномодуляторов, активирующих субпопуляции этих клеток и влияющих на развитие аутоиммунных заболеваний. Так, повышенная активность  $T_H1$ -хелперов выявлена при рассеянном склерозе, ревматоидном артрите и аутоиммунном тиреоидите, а повышенная активность  $T_H2$ -хелперов — при системной красной волчанке, аутоиммунных васкулитах, некоторых видах анемий. Одним из подходов к лечению аутоиммунных болезней является применение антицитокиновой терапии, направленной на подавление ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, которые играют важную роль при ревматоидном артрите (разд. 4.1 «Ревматоидный артрит», лечение).

**Применение иммуномодуляторов при иммунодефицитах.** При иммунодефицитах иммуномодуляторы могут компенсировать тот или иной дефект иммунной системы, особенно в условиях сопутствующей инфекции, при которой считается целесообразным назначение, помимо антимикробных препаратов, адекватных иммуномодуляторов в виде комплексной терапии.

**Применение иммуномодуляторов при онкологических заболеваниях** считается перспективным направлением в ведении больных. При определенных формах данной патологии положительно зарекомендовали себя препараты интерферонов, интерлейкина, вакцины BCG и др. Так, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  активируют макрофаги и NK-клетки, усиливают экспрессию МНС I класса и костимулирующих молекул на опухолевых клетках. Значительный прогресс был достигнут в результате применения рекомбинантных ИФН- $\alpha$  и ИЛ-2 в лечении метастазирующего рака почки и злокачественной карциномы. ИЛ-2 эффективен при лечении меланомы, почечной карциномы, сосудистой эндотелиальной карциномы и гемангиоэндотелиомы.

## 1.12.

### Нормальная микрофлора человека

Организм человека заселен (колонизирован) примерно 500 видами микроорганизмов, составляющими его нормальную микрофлору, в виде сообщества микроорганизмов (**микробиоценоз**). Микроорганизмы находятся в состоянии равновесия (**эубиоза**) друг с другом и организмом человека. Большинство

этих микроорганизмов являются комменсалами, не причиняющими вреда человеку. Микрофлора колонизирует поверхность тела и полости, сообщающиеся с окружающей средой. В норме микроорганизмы отсутствуют в легких, матке и внутренних органах. Различают постоянную и транзиторную микрофлору. **Постоянная** (резидентная, индигенная, или автохтонная) микрофлора представлена микроорганизмами, постоянно присутствующими в организме. **Транзиторная** (непостоянная, или аллохтонная) микрофлора неспособна к длительному существованию в организме.

Постоянную микрофлору можно разделить на облигатную и факультативную. Облигатная микрофлора (бифидобактерии, лактобактерии, пептострептококки, кишечные палочки и др.) является основой микробиоценоза, а факультативная микрофлора (стафилококки, стрептококки, клебсиеллы, клостридии, некоторые грибы и др.) включает меньшую часть микробиоценоза.

Количество микроорганизмов у взрослого человека составляет около  $10^{14}$  особей, причем преобладают в значительной степени облигатные анаэробы. Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, заключены в высокогидратированный экзополисахаридно-муциновый матрикс, образуя биологическую пленку, устойчивую к различным воздействиям.

**Микрофлора кожи.** На коже в ее более глубоких слоях (волосных мешочках, протоках сальных и потовых желез) анаэробов в 2–10 раз больше, чем аэробов. Кожу колонизируют грамположительные бактерии (пропионибактерии, коринеформные бактерии, эпидермальные стафилококки и другие коагулазонегативные стафилококки\*, микрококки, пептострептококки, стрептококки, *Dermabacter hominis*), дрожжеподобные грибы рода *Malassezia*. Реже встречается транзиторная микрофлора: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и др. (рис. 1.72). При ослаблении организма на коже возрастает количество грамотрицательных бактерий, появляются вирусы простого герпеса и папилломавирусы человека\*\*.

В норме на  $1 \text{ см}^2$  кожи приходится менее 80 000 микроорганизмов, и это количество не увеличивается в результате действия бактерицидных стерилизующих факторов. Например, в поте обнаружены иммуноглобулины классов А и G, трансферрин, лизоцим, органические кислоты и другие противомикробные вещества. Низкий уровень pH (5,5), низкая температура кожи также ограничивают размножение микроорганизмов. Более увлажненные участки кожи колонизируются наибольшим количеством микроорганизмов ( $10^6$  на  $1 \text{ см}^2$ ), например паховые складки, межпальцевые пространства, подмышечные впадины. Усиленный рост микроорганизмов происходит при загрязнении кожи; при ослаблении организма размножающиеся там микроорганизмы определяют запах тела.

Микрофлора кожи имеет большое значение в распространении микроорганизмов в воздухе. В результате десквамации (шелушения) кожи несколько миллионов чешуек, несущих каждая несколько микроорганизмов, загрязняют окружающую среду.

**Микрофлора конъюнктивы.** На конъюнктиве глаза имеется небольшое количество коринеформных бактерий и стафилококков. Незначительное коли-

\* *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. capitis* (на лбу, лице), *S. saprophyticus*, *S. caprae*, *S. saccharolyticus*, *S. pasteurii*, *S. lugdunensis*, *S. simulans*, *S. xylois*. Внешний слуховой канал колонизирует *S. auricularis*.

\*\* Папилломавирусы человека (ПВЧ) инфицируют и размножаются в сквамозном эпителии кожи, образуя доброкачественные бородавки (папилломы), и в слизистых оболочках, вызывая генитальные, оральные и конъюнктивальные папилломы; индуцируют пролиферацию эпителия, обладают онкогенным потенциалом. Так, папилломавирус человека (ПВЧ-16, ПВЧ-18) вызывают **цервикальные папилломы, дисплазию, рак**. ПВЧ-16 – самый распространенный в России высокоонкогенный тип. Вирусы передаются при микротравмах кожи и слизистых оболочек, а также половым путем.

чество микробов на конъюнктиве обусловлено действием **лизоцима** и других **бактерицидных факторов** слезной жидкости.

**Микрофлора верхних дыхательных путей.** В верхние дыхательные пути попадают пылевые частицы, содержащие микроорганизмы, большая часть которых задерживается и погибает в носо- и ротоглотке. Здесь растут бактериоиды, коринеформные бактерии, гемофильные палочки, лактобактерии, стафилококки, стрептококки, нейссерии, пептострептококки и др. Трахея, бронхи и альвеолы обычно стерильны.

**Микрофлора желудочно-кишечного тракта.** Микрофлора пищеварительного тракта наиболее представительна по своему качественному и количественному составу. Микроорганизмы свободно обитают в просвете пищеварительного тракта, а также колонизируют слизистые оболочки в виде биологической пленки.

• **Рот.** В полости рта обитают многочисленные микроорганизмы. В 1 мл слюны обитает до  $10^8$  бактерий. Этому способствуют остатки пищи во рту, благопри-

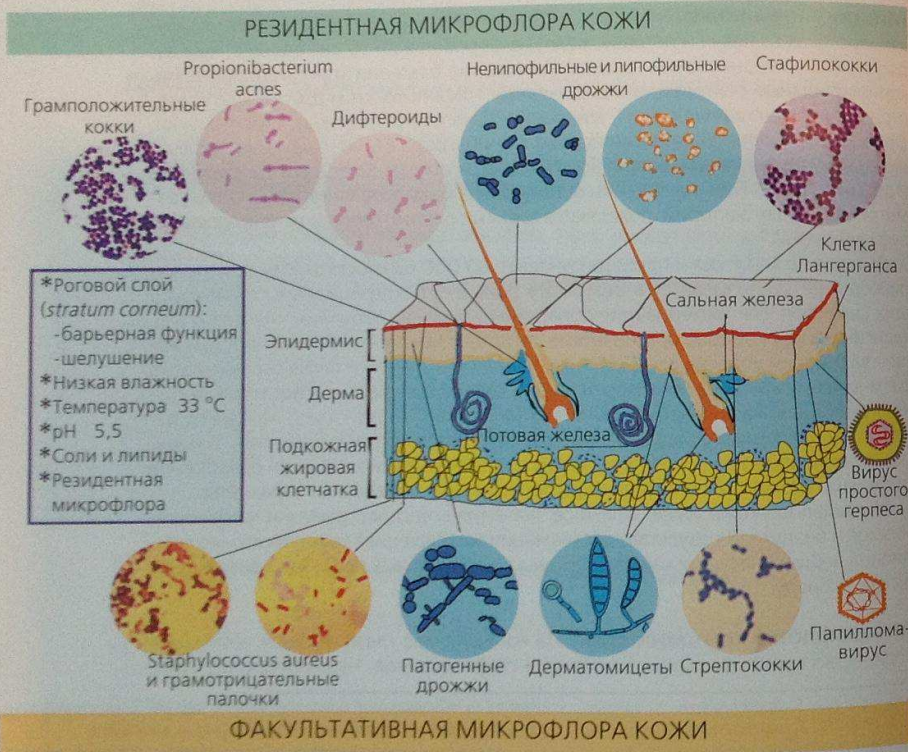


Рис. 1.72. Резидентная и факультативная микрофлора кожи

ятная температура (37 °С) и щелочная реакция среды. Анаэробов больше, чем аэробов, в 10 раз и более. Здесь обитают разнообразные бактерии: бактероиды, превотеллы, порфиромонады, бифидобактерии, зубактерии, фузобактерии, лактобактерии, актиномицеты, гемофильные палочки, лептотрихии, нейссерии, спирохеты, стрептококки, стафилококки, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы и др. Обнаруживаются также грибы рода *Candida* и простейшие (*Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas tenax*).

Бактерии имеют определенное топографическое распространение. Так, стрептококки располагаются неодинаково: на эпителии щек — *S. mitior*, на сосочках языка, в слюне — *S. salivarius*, на зубах — *S. mutans*. Актиномицеты присутствуют в больших количествах на языке, в десневых карманах, зубной бляшке и слюне. Ассоцианты нормальной микрофлоры и продукты их жизнедеятельности образуют зубной налет.

Состав микрофлоры рта регулируется механическим действием слюны и языка; микроорганизмы смываются слюной со слизистой оболочки и зубов (человек проглатывает в день около литра слюны). Антимикробные компоненты слюны, особенно лизоцим, антитела (секреторный IgA), подавляют адгезию посторонних микробов к эпителиоцитам. С другой стороны, бактерии образуют полисахариды: *S. sanguis* и *S. mutans* преобразовывают сахарозу во внеклеточный полисахарид (глюканы, декстраны), участвуют в адгезии к поверхности зубов. Колонизации постоянной частью микрофлоры способствует фибронектин, порывающий эпителиоциты слизистых оболочек. Он обладает сродством к грамположительным бактериям. При низком уровне фибронектина грамположительные бактерии замещаются на грамотрицательные.

● **Пищевод** практически не содержит микроорганизмов.

● **Желудок.** Микрофлора желудка представлена лактобациллами и дрожжами, единичными кокками и грамотрицательными бактериями. Концентрация бактерий меньше, чем  $10^3$  бактерий на 1 мл. Она несколько беднее, чем, например, микрофлора кишечника, т. к. желудочный сок имеет низкое значение pH, неблагоприятное для жизни многих микроорганизмов. Желудок в норме — это своеобразная стерилизационная камера (соляная кислота, пепсиноген — предшественник пепсина и др.), подавляющая патогенные микроорганизмы.

При гастритах, язвенной болезни желудка обнаруживаются изогнутые формы бактерий, относящиеся к роду *Helicobacter*, которые являются этиологическими факторами многих патологических процессов (гастрит, язвы, опухоли).

● **Тонкая кишка.** В тонкой кишке находится  $10^5$ – $10^6$  микроорганизмов на 1 мл содержимого. Здесь обнаруживаются бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, зубактерии, энтерококки, анаэробные кокки, порфиромонады, превотеллы (рис. 1.73).

● **Толстая кишка.** Наибольшее количество микроорганизмов накапливается в толстой кишке. В 1 г фекалий содержится до  $10^{12}$  микробных клеток. Около 95 % всех видов микроорганизмов составляют анаэробные бактерии.

Основными представителями микрофлоры толстой кишки являются: грамположительные анаэробные палочки (бифидобактерии, лактобациллы, зубактерии), грамположительные спорообразующие анаэробные палочки (клостридии перфрингенс и др.), энтерококки, грамотрицательные анаэробные палочки (бактероиды), грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки (кишечные палочки

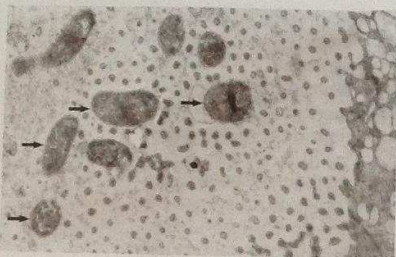


Рис. 1.73. Взаимодействие граммотрицательных бактерий с эпителиоцитами тонкой кишки. Электроннограмма ультратонкого среза

и сходные с ними бактерии сем. *Enterobacteriaceae* — цитробактер, энтеробактер, клебсиеллы, протей и др.), анаэробные грамположительные кокки (пептострептококки, пептококки, *Gemella morbillorum*). На эпителии успешно растут спирохеты.

В меньших количествах обнаруживаются фузобактерии, порфириномонады, превотеллы, пропионибактерии, вейлонеллы, стафилококки, синегнойная палочка и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. glabrata*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*). Количество простейших (*Blastocystis hominis*, *Chilomastix mesnili*, *Entodolimax nana*, *coli*, *hartmanni*, *Entamoeba polecki*, *Enteromonas hominis*, *Iodamoeba butschlii*, *Retortamonas intestinalis* и *Trichomonas hominis*) колеблется в норме в зависимости от диеты и действия факторов окружающей среды.

Рост посторонней микрофлоры задерживается в результате антагонистических свойств нормальной микрофлоры и блокирующего действия секреторного IgA. Кроме того, у младенцев угнетающим действием обладает лактоферрин, поступающий с грудным молоком матери.

- **Микрофлора мочеполового тракта.** Почки, мочеточники, мочевого пузыря, матка, простата обычно стерильны. Микрофлора наружных гениталий представлена эпидермальными стафилококками, коринеформными бактериями, зелеными стрептококками, сапрофитическими микобактериями (*Mycobacterium smegmatis*), кандидами и энтеробактериями. На слизистой оболочке передней уретры встречаются в норме стафилококки, непатогенные нейссерии, коринеформные бактерии, сапрофитные трепонемы и др.

- **Микрофлора влагалища** включает лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, пропионибактерии, порфириномонады, превотеллы, пептострептококки, коринеформные бактерии и др. Преобладают анаэробы: соотношение анаэробы/аэробы составляет 10:1. В репродуктивный период жизни преобладают грамположительные бактерии, а в период менопаузы микрофлора заменяется граммотрицательными бактериями. Примерно у 5–60 % здоровых женщин выявляются *Gardnerella vaginalis*, у 15–30 % — *Mycoplasma hominis*, у 5 % — бактерии рода *Mobiluncus*.

Состав микрофлоры зависит от многих факторов: менструального цикла, беременности и др. В клетках влагалищного эпителия накапливается гликоген (способствуют эндогенные эстрогены), расщепляемый лактобактериями с образованием молочной кислоты. Образующиеся органические кислоты подкисляют среду до pH 4–4,6. Подкисление лактобактериями вагинального секрета, продукция ими перекиси водорода и бактериоцинов ведут к подавлению роста посторонней микрофлоры.

### Значение микрофлоры организма человека

▶ Нормальная микрофлора является одним из факторов неспецифической резистентности организма. Она обладает антагонистическими свойствами против патогенной и гнилостной микрофлоры, т. к. продуцирует молочную, уксусную кислоты, антибиотики, микробный лизоцим, бактериоцины, кон-

курурует с посторонней микрофлорой за счет более высокого биологического потенциала.

- ▶ Нормальная микрофлора участвует в водно-солевом обмене, регуляции газового состава кишечника, обмене белков, углеводов, жирных кислот, холестерина, нуклеиновых кислот, а также в продукции биологически активных соединений: антибиотиков, витаминов (К, группы В и др.), токсинов и др.
- ▶ Нормальная микрофлора участвует в переваривании и детоксикации экзогенных субстратов и метаболитов, что сравнимо с функцией печени.
- ▶ Нормальная микрофлора участвует в рециркуляции стероидных гормонов и желчных солей в результате экскреции метаболитов из печени в кишечник и последующего возврата в нее.
- ▶ Нормальная микрофлора выполняет морфокинетическую роль в развитии различных органов и систем организма, участвует в физиологическом воспалении слизистой оболочки и смене эпителия.
- ▶ Нормальная микрофлора выполняет антимуtagenную функцию, разрушая канцерогенные вещества в кишечнике. В то же время некоторые бактерии могут продуцировать сильные мутагены. Ферменты бактерий кишечника преобразуют искусственный подсластитель цикломат в активный канцероген (циклогексамин) для мочевого пузыря.
- ▶ Экзополисахариды (гликокаликс) микроорганизмов, входящие в состав биологической пленки, защищают микробные клетки от разнообразных физико-химических воздействий. Слизистая оболочка кишечника также находится под защитой биологической пленки.
- ▶ Значительное влияние оказывает микрофлора кишечника на формирование и поддержание иммунитета. В кишечнике находится примерно 1,5 кг микроорганизмов, антигены которых стимулируют иммунную систему. Естественным неспецифическим стимулятором иммуногенеза является мурамилдипептид, образующийся из пептидогликана бактерий под влиянием лизоцима и других литических ферментов, находящихся в кишечнике. В результате происходит обильное насыщение кишечной ткани лимфоцитами и макрофагами, т. е. в норме кишка находится как бы в состоянии хронического воспаления. Компоненты микробов (например, лактобактерий), взаимодействуя с макрофагами барьерных тканей, индуцируют продукцию ИЛ-12, который способствует дифференцировке  $T_H0$  в  $T_H1$  (рис. 1.46) и подавлению IgE-продукции. Животные гнотобионты, живущие в среде, свободной от микроорганизмов, отличаются от обычных животных слабо развитой лимфоидной тканью. Особенно отличается тонкая пластинка *propria*. Кишечная ткань слабо насыщена лимфоцитами и макрофагами, в результате чего животные гнотобионты неустойчивы к инфекциям.

**Колонизационная резистентность** — это совокупность защитных факторов организма и конкурентных, антагонистических и других свойств нормальной микрофлоры (в основном, анаэробов) кишечника, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих колонизацию слизистых оболочек посторонними микроорганизмами

- ▶ Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в колонизационной резистентности.

При снижении колонизационной резистентности увеличивается количество и спектр аэробных условно-патогенных микробов. Их транслокация через слизистые оболочки может привести к развитию эндогенного гнойно-воспалительного процесса. Для предотвращения инфекционных осложнений при понижении сопротивляемости организма и повышенном риске аутоинфекции (в случаях обширных травм, ожогов, иммунодепрессивной терапии, трансплантации органов и тканей и др.) целесообразно сохранить или восстановить колонизационную резистентность с помощью селективной деконтаминации. **Селективная деконтаминация** — это избирательное удаление из пищеварительного тракта аэробных бактерий и грибов для повышения сопротивляемости организма к инфекционным агентам. Селективную деконтаминацию проводят путем назначения для приема внутрь малоадсорбируемых химиопрепаратов, подавляющих аэробную часть микрофлоры и не влияющих на анаэробы, например комплексное назначение ванкомицина, гентамицина и нистатина.

- ▶ Представители нормальной микрофлоры при снижении сопротивляемости организма вызывают гнойно-воспалительные процессы, т. е. нормальная микрофлора может стать источником аутоинфекции, или эндогенной инфекции. Когда микробы-комменсалы оказываются при транслокации в непривычных местах обитания, они могут вызывать различные нарушения. Например, бактероиды, обитающие в норме в кишке, могут вызывать абсцессы, проникая в различные ткани в результате травмы или хирургической операции. Эпидермальный стафилококк, в норме часто встречающийся на коже, склонен колонизировать внутривенные катетеры, вызывая нарушения кровотока. Такие комменсалы кишки, как кишечная палочка, поражают мочевую систему (цистит и др.).
- ▶ В результате действия микробных декарбоксилаз и ЛПС высвобождается дополнительное количество гистамина, что может вызывать аллергические состояния.
- ▶ Нормальная микрофлора является хранилищем и источником хромосомных и плазмидных генов, в частности генов лекарственной устойчивости к антибиотикам.
- ▶ Отдельных представителей нормальной микрофлоры используют в качестве **санитарно-показательных микроорганизмов**, свидетельствующих о загрязнении окружающей среды (воды, почвы, воздуха, продуктов питания и др.) выделениями человека и, следовательно, об их эпидемиологической опасности.

### Дисбактериоз

Состояния, развивающиеся в результате утраты нормальных функций микрофлоры, называются **дисбактериозом** и **дисбиозом**. Эти нарушения происходят под влиянием факторов окружающей среды, стрессовых воздействий, широкого и бесконтрольного применения antimicrobных препаратов, лучевой терапии и химиотерапии, нерационального питания, оперативных вмеша-

тельств и т. д. При дисбактериозе происходят стойкие количественные и качественные изменения бактерий, входящих в состав нормальной микрофлоры. При дисбиозе изменения происходят и среди других групп микроорганизмов (вирусов, грибов и др.). Дисбиоз и дисбактериоз могут приводить к эндогенным инфекциям. Дисбиозы классифицируют по этиологии (грибковый, стафилококковый, протейный и др.) и по локализации (дисбиоз рта, кишки, влагалища и т. д.). Изменения в составе и функциях нормальной микрофлоры сопровождаются различными нарушениями: развитием инфекций, диареи, запоров, синдрома мальабсорбции, гастритов, колитов, язвенной болезни, злокачественных новообразований, аллергии, мочекаменной болезни, гипо- и гиперхолестеринемии, гипо- и гипертензии, кариеса, артрита, поражений печени и др.

Для восстановления нормальной микрофлоры проводят: а) селективную деконтаминацию; б) назначают препараты **пребиотиков** — вещества немикробного происхождения, стимулирующие рост нормальной микрофлоры человека, и **пробиотиков\*** (зубиотиков), полученные из лиофильно высушенных живых бактерий — представителей нормальной микрофлоры кишечника — бифидобактерий (бифидумбактерин), кишечной палочки (колибактерин), лактобактерий (лактобактерин) и др. (табл. 1.11). Комбинированные препараты, состоящие из пробиотиков и пребиотиков, относят к синбиотикам (табл. 1.12)

\* Пробиотики — препараты, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при приеме *per os* нормализующее действие на организм человека и его микрофлору

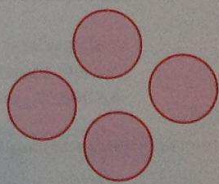
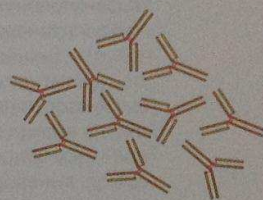
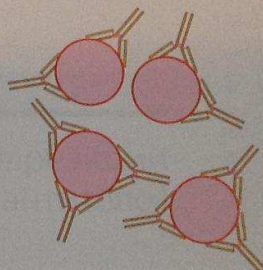
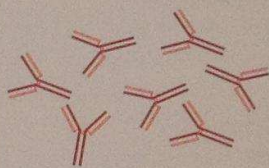
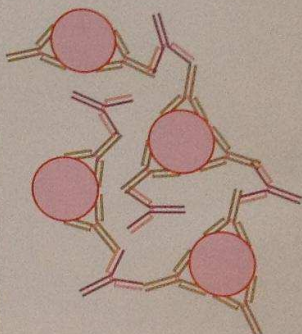
Таблица 1.11. Препараты — зубиотики, зарегистрированные в Российской Федерации

Группы препаратов	Монокомпонентные препараты	Поликомпонентные препараты	Комбинированные препараты
Бифидосодержащие	Бифидумбактерин ( <i>Bifidobacterium bifidum</i> — различные лекарственные формы)	Бификол ( <i>B. bifidum</i> и <i>E. coli</i> M-17) Бифиформ ( <i>B. longum</i> и <i>Enterococcus faecium</i> )	Бифилиз ( <i>B. bifidum</i> и лизоцим) Бифидумбактерин форте, Пробифор ( <i>B. bifidum</i> , адсорбированные на активированном угле)
Лактосодержащие	Лактобактерин ( <i>Lactobacillus plantarum</i> 8R-A-3) Биобактон ( <i>L. acidophilus</i> 126) Гастрофарм ( <i>L. bulgaricus</i> LB-51)	Ацилакт ( <i>L. acidophilus</i> — 3 разных штаммов) Линекс ( <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> )	Аципол ( <i>L. acidophilus</i> и полисахарид кефирных грибов) Кипацид (бактерии препарата ацилакта и лизоцим)
Колисодержащие	Колібактерин ( <i>E. coli</i> M-17)	Бификол ( <i>B. bifidum</i> и <i>E. coli</i> M-17)	Биофлор ( <i>E. coli</i> M-17, выращенная на среде с экстрактами из сои, овощей и прополиса)
Из других бактерий или микробных препаратов	Споробактерин ( <i>Bacillus subtilis</i> ) Бактиспорин ( <i>B. subtilis</i> ) Бактисубтил ( <i>B. cereus</i> ) А-бактерин ( <i>Aerococcus viridans</i> ) Энтерол (дрожжи <i>S. boulardii</i> )	Биосторин ( <i>B. subtilis</i> и <i>B. licheniformis</i> )	Хилак-форте (концентрат продуктов метаболизма <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , молочная, фосфорная и лимонная кислоты)

Таблица 1.12. Пребиотики и синбиотики

Пребиотики	Синбиотики
Лактулоза (нормазе, люфалак, лактусан)	Биовестин-лакто ( <i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>L. plantarum</i> и бифидогенные факторы)
Пантотенат кальция	Мальтодофилюс ( <i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> и мальтодекстрин)
ПАМБА (пара-амино-метил-бензойная кислота)	Бифидо-бак (лактобактерии, бифидобактерии и комплекс фруктоолигосахаридов из топинамбура)
Лизоцим	

Глава 2  
Диагностические  
реакции и методы



THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY

## 2.1.

### Иммунодиагностические реакции (реакции антиген–антитело)

**Иммунные реакции** используют при диагностических и иммунологических исследованиях у больных и здоровых людей. С этой целью применяют **серологические методы** (от лат. *serum* – сыворотка и *logos* – учение), т. е. методы изучения антител и антигенов с помощью реакций антиген–антитело, определяемых в сыворотке крови\* и других жидкостях, а также тканях организма. Обнаружение в сыворотке или плазме\*\* крови больного антител против антигенов возбудителя или других антигенов (например, онкологических маркеров) позволяет поставить диагноз болезни. Серологические исследования применяют также для идентификации антигенов микробов, различных биологически активных веществ, групп крови, тканевых и опухолевых антигенов, иммунных комплексов, рецепторов клеток и др.

При выделении микроба от больного проводят идентификацию возбудителя путем изучения его антигенных свойств с помощью иммунных диагностических сывороток, т. е. сывороток крови гипериммунизированных животных, содержа-

\* В пробирку объемом 5–10 мл набирают кровь из вены не менее 1 мл и выдерживают при комнатной температуре (или 1 ч при 37 °С) до полного свертывания. Затем отбирают сыворотку крови.

\*\* В пробирку объемом 5–10 мл по следу гепарина (по стенке пробирки «скатывают» 1 каплю гепарина; в качестве антикоагулянта также применяют 0,5 мл цитрата натрия) добавляют не менее 1 мл венозной крови. Пробирки с кровью помещают в холодильник до полного оседания эритроцитов, после чего исследуют плазму

щих антимикробные антитела. Это так называемая **серологическая идентификация** микроорганизмов.

Для определения антител или антигенов применяют следующие реакции антиген-антитело и методы.

Реакция агглютинации

Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации

Реакция коагглютинации

Реакция Кумбса

Реакция торможения гемагглютинации

Реакция преципитации

Реакция нейтрализации

Реакция связывания комплемента

Реакция радиального гемолиза

Реакция иммунного прилипания

Реакция иммунофлюоресценции

Имуноферментный анализ

Радиоиммунный анализ

Радиоаллергосорбентный тест

MAST-CLA

Имуноблоттинг

Иммунная электронная микроскопия

Проточная цитометрия

## 2.1.1. Реакция агглютинации

**Реакция агглютинации** (от лат. *agglutinatio* — склеивание) — склеивание корпускулярных антигенов (бактерий, эритроцитов, частиц с адсорбированными на них антигенами) антителами в присутствии электролитов, например изотонического раствора хлорида натрия.

Реакция агглютинации проявляется в виде хлопьев или осадка, состоящих из корпускул (например, бактерий), «склеенных» антителами (рис. 2.1). Реакцию агглютинации используют для следующих целей:

- определение возбудителя, выделенного от больного;
- определение противомикробных и других антител в сыворотке крови больного;
- определение группы крови.

1. **Определение возбудителя, выделенного от больного** с помощью неадсорбированной агглютинирующей сыворотки\*, проводится в два этапа (ориентировочная реакция агглютинации на стекле и развернутая реакция агглютинации), а с помощью адсорбированной агглютинирующей сыворотки\*\* ограничиваются постановкой реакции агглютинации на стекле.

Ориентировочная реакция агглютинации на стекле (рис. 2.2). К капле агглютинирующей сыворотки (разведение 1:20) на предметном стекле добавляют взвесь

бактерий, выделенных от больного. Образуется хлопьевидный осадок. При отрицательной реакции капля остается равномерно мутной, без хлопьев (как и в контроле с изотоническим раствором хлорида натрия).

Развернутая реакция агглютинации с возбудителем, выделенным от больного (рис. 2.3). К разведениям агглютинирующей сыворотки добавляют взвесь бактерий, выделенных от больного.

2. **Определение антител в сыворотке крови больного** проводится путем постановки развернутой реакции агглютинации с сывороткой крови больного и с соответствующим корпускулярным антигеном в виде диагностикума — взвеси убитых бактерий.

- В пробирки с разведениями сыворотки больного добавляют по 1–2 капли взвеси диагностикума. Для выявления O- или H-антител готовят соответс-

\* Диагностическая неадсорбированная агглютинирующая сыворотка представляет собой антителосодержащую сыворотку крови гипериммунизированного животного (кролика, осла и др.).

\*\* Адсорбированную агглютинирующую сыворотку получают из неадсорбированной агглютинирующей сыворотки путем удаления перекрестно реагирующих антител (в результате адсорбции их родственными бактериями). В такой сыворотке сохраняются антитела, специфичные только к данной бактерии. Получение таким способом монорецепторных диагностических агглютинирующих сывороток было предложено А. Кастеллиани (1902).

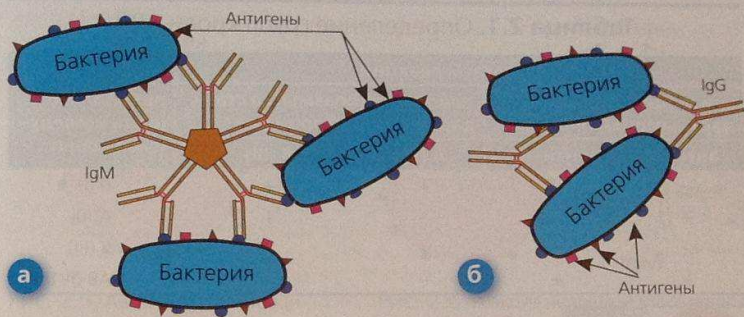


Рис. 2.1. Реакция агглютинации с IgM-антителами (А) и IgG-антителами (Б)

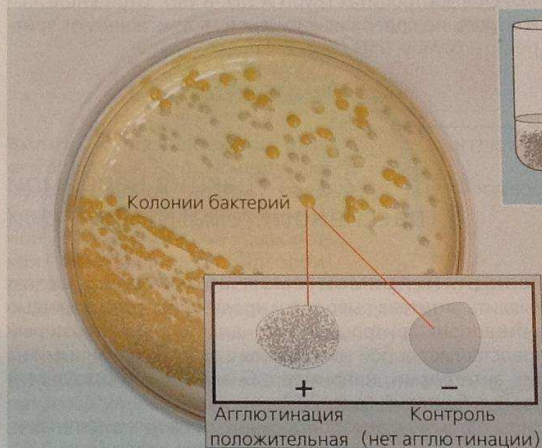


Рис. 2.3. Развернутая реакция агглютинации

Рис. 2.2. Ориентировочная реакция агглютинации на стекле

твующие ряды разведений сыворотки крови больного, в которые добавляют О- или Н-диагностикум. Агглютинацию учитывают по появлению осадка бактерий и просветлению жидкости в пробирках. Интенсивность реакции выражают в «+», обозначая полную агглютинацию (++++) и менее выраженную, по мере убывания антител в разведениях сыворотки крови (+++ , ++ или +).

- Агглютинация с **О-диагностикумом** (бактерии, убитые нагреванием, сохранившие О-антиген) происходит в виде мелкозернистой агглютинации, учитываемой через 18–20 ч.
- Агглютинация с **Н-диагностикумом** (бактерии, убитые формалином, сохранившие жгутиковый Н-антиген) — крупнохлопчатая и протекает быстрее.

3. Реакцию агглютинации для определения групп крови применяют для установления системы АВ0 (табл. 2.1) с помощью агглютинации эритроцитов антителами иммунной сыворотки против антигенов групп крови А (II), В (III).

Таблица 2.1. Определение групп крови АВ0

Результаты реакции				Групповая принадлежность исследуемой крови
эритроцитов со стандартными сыворотками		сыворотки (плазмы) со стандартными эритроцитами		
анти-А	анти-В	А (II)	В (III)	
-	-	+	+	0 (I)
+	-	-	+	A (II)
-	+	+	-	B (III)
+	+	-	-	AB (IV)

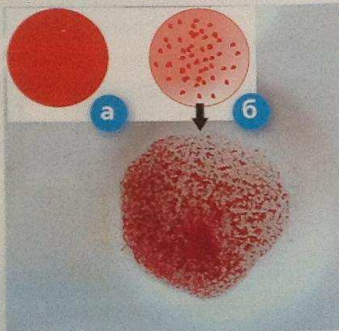


Рис. 2.4. Варианты реакции агглютинации (РА) для определения групп крови: а – отрицательная РА (-); б – положительная РА (+)

Контролем служат: сыворотка, не содержащая антител, т. е. сыворотка АВ (IV) группы крови; антигены, содержащиеся в эритроцитах групп А (II), В (III). Отрицательный контроль не содержит антигенов, т. е. используют эритроциты группы 0 (I) (рис. 2.4).

## 2.1.2. Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации

**Реакция непрямой гемагглютинации** позволяет выявить антитела сыворотки крови больного с помощью антигенного эритроцитарного диагностикума, который представляет собой эритроциты с адсорбированными на них антигенами, например с О-антигенами брюшнотифозных бактерий (рис. 2.5).

Эритроциты (или частицы латекса) с адсорбированными на них антигенами, взаимодействуют с соответствующими антителами сыворотки крови (рис. 2.6), что вызывает склеивание и выпадение эритроцитов на дно пробирки или ячейки в виде фестончатого осадка («зонтика»). При отрицательной реакции эритроциты оседают в виде «пуговки» (рис. 2.7).

РНГА ставят в пластиковых планшетах или в пробирках с разведениями сыворотки крови больного, к которым добавляют эритроцитарный диагностикум. Отрицательными контролями являются: контроль сыворотки больного на гетерогемагглютинины; контроль эритроцитарного диагностикума на отсутствие спонтанной агглютинации.

Иногда применяют **антительный эритроцитарный диагностикум** – эритроциты, на которых адсорбированы антитела (рис. 2.8). Например, можно обнаружить ботулинический токсин, добавляя к нему эритроцитарный антительный ботулинический диагностикум (такую реакцию называют реакцией **обратной непрямой гемагглютинации** – РОНГА).

**Реакцию коагглютинации** применяют для определения антигенов с помощью антительного диагностикума – антител, адсорбированных на белке А клеток стафилококка (рис. 2.9)

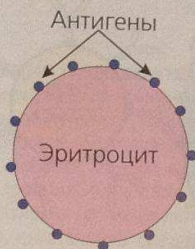


Рис. 2.5. Антигенный эритроцитарный диагностический препарат

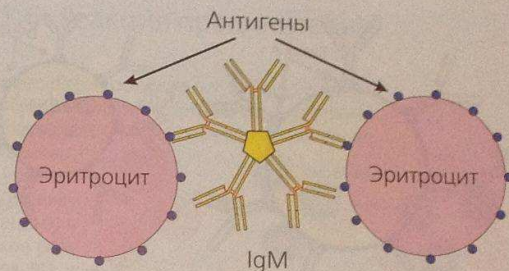


Рис. 2.6. Реакция непрямого (пассивной) геммагглютинации

### 2.1.3. Реакция коаггутинации

**Белок А** стафилококков имеет сходство к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, поэтому такие бактерии, обработанные иммунной диагностической сывороткой, неспецифически адсорбируют антитела сыворотки.

Антитела диагностического препарата взаимодействуют активными центрами с соответствующими микробами, выделенными от больных (рис. 2.10). В результате коаггутинации образуются хлопья, состоящие из стафилококков, антител диагностической сыворотки и определяемого микроба.



Рис. 2.7. Постановка и учет РНГА

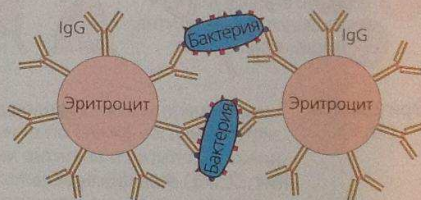


Рис. 2.8. Реакция обратной непрямого геммагглютинации

### 2.1.4. Реакция Кумбса

**Реакция агглютинации для определения антирезусных антител (непрямая реакция Кумбса).** У некоторых больных обнаруживают антирезусные антитела, которые являются неполными, одновалентными. Они специфически взаимодействуют с резус-положительными эритроцитами (Rh+), но не вызывают их агглютинации. Наличие таких неполных антител определяют в непрямой реакции Кумбса. Для этого в систему антирезусные антитела + резус-положительные эритроциты добавляют антиглобулиновую сыворотку (антитела против иммуноглобулинов человека), что вызывает агглютинацию эритроцитов (рис. 2.11).

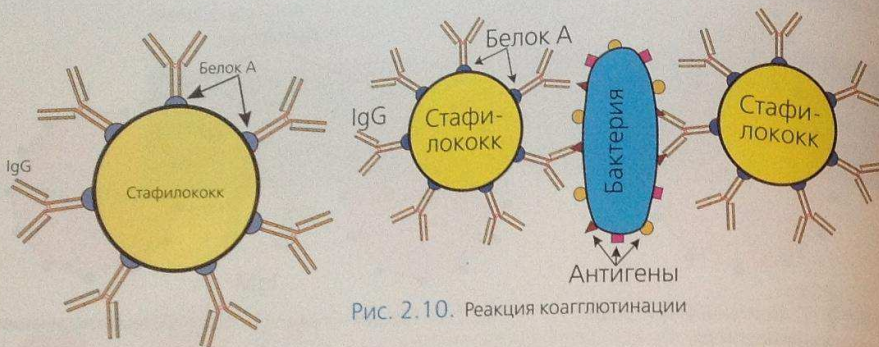


Рис. 2.10. Реакция коагглютинации

Рис. 2.9. Антительный кодиагностикум

С помощью реакции Кумбса диагностируют патологические состояния, связанные с внутрисосудистым лизисом эритроцитов, например гемолитическую болезнь новорожденных: эритроциты резус-положительного плода соединяются с циркулирующими в крови неполными антителами к резус-фактору, которые перешли через плаценту от резус-отрицательной матери. Можно также выявлять неполные антитела против антигенов микробов.

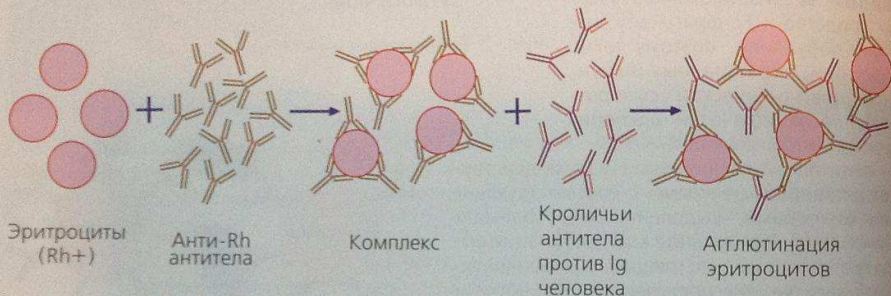


Рис. 2.11. Реакция Кумбса

### 2.1.5. Реакция торможения гемагглютинации

Гемагглютинины вирусов склеивают эритроциты. Это свойство используют в **реакции гемагглютинации** (рис. 2.12) для индикации и титрования вирусов, что необходимо для последующей постановки РТГА.

**Реакция торможения гемагглютинации** основана на блокаде, подавлении антигенов вирусов (гликопротеиновых «шипов» — гемагглютининов) антителами иммунной сыворотки, в результате чего вирусы теряют свойство агглютинировать эритроциты (рис. 2.13). РТГА применяют для диагностики многих вирусных инфекций, возбудители которых (вирусы гриппа, кори, краснухи, клещевого энцефалита и др.) могут агглютинировать эритроциты различных животных.

## 2.1.6. Реакция преципитации

**Реакция преципитации** (от лат. *praecipito* – осаждать) – это формирование и осаждение комплекса растворимого молекулярного антигена с антителами в виде помутнения, называемого преципитатом. Он образуется при смешивании антигенов и антител в эквивалентных количествах; избыток одного из них снижает уровень образования иммунного комплекса. РП ставят в пробирках (реакция кольцепреципитации), в гелях, питательных средах и др. Широкое распространение получили разновидности РП в полужидком геле агаре или агарозы: двойная иммунодиффузия по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез и др.

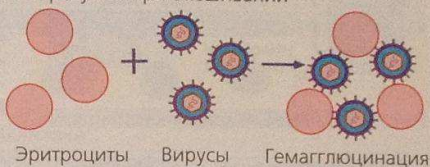


Рис. 2.12. Реакция гемагглютинации

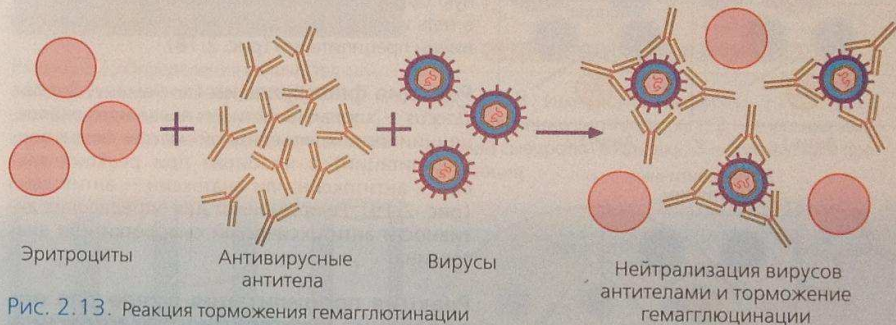


Рис. 2.13. Реакция торможения гемагглютинации

**Реакция кольцепреципитации.** Реакцию проводят в узких преципитационных пробирках: на иммунную сыворотку медленно по стенке наслаивают растворимый антиген. При оптимальном соотношении антигена и антител на границе этих двух растворов образуется непрозрачное кольцо преципитата (рис. 2.14). Если в качестве антигенов в реакции используют прокипяченные и профильтрованные экстракты инфицированных тканей, то такая реакция называется **реакцией термопреципитации** (**реакция Асколи**, при которой выявляют сибиреязвенный галтен). Реакция сопровождается контролями сыворотки и антигена.

**Реакция двойной иммунодиффузии** по Оухтерлони. Для постановки реакции расплавленный агаровый гель тонким слоем выливают на стеклянную пластинку и после затвердевания в нем вырезают лунки. В лунки геля отдельно помещают антигены и иммунные сыворотки, которые диффундируют навстречу друг другу. В месте встречи в эквивалентных соотношениях они образуют преципитат в виде белой полосы (рис. 2.15). У многокомпонентных систем между лунками с антигенами и антителами появляется несколько линий преципитата; у идентичных антигенов линии преципитата сливаются, а у неидентичных антигенов – пересекаются.

**Реакция радиальной иммунодиффузии.** Иммунную сыворотку с расплавленным агаровым гелем равномерно наливают на стекло. После застыва-

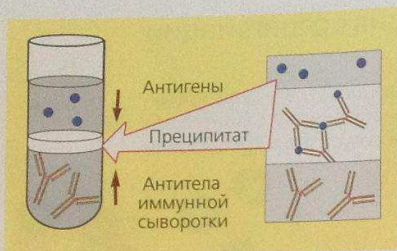


Рис. 2.14. Реакция кольцепреципитации

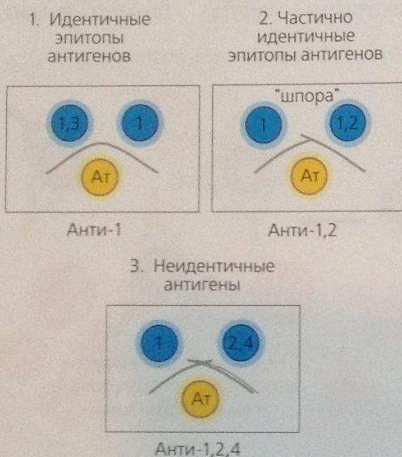


Рис. 2.15. Реакция двойной иммунодиффузии

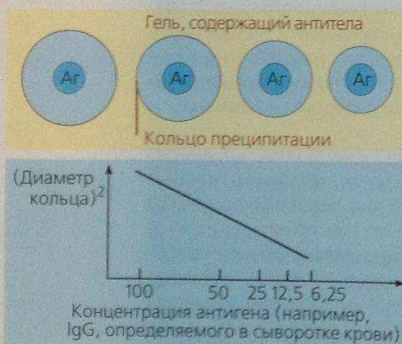


Рис. 2.16. Реакция радиальной иммунодиффузии

ния в геле делают лунки, в которые помещают антиген (Аг) в различных разведениях. Антиген, диффундируя в гель, образует с антителами кольцевые зоны преципитации вокруг лунок. Диаметр кольца преципитации пропорционален концентрации антигена (рис. 2.16 и 2.17). Реакцию используют для определения в сыворотке крови иммуноглобулинов различных классов, компонентов комплемента и др.

**Иммуноэлектрофорез** — сочетание метода электрофореза и иммунопреципитации: смесь антигенов вносится в лунки геля и разделяется в геле с помощью электрофореза, затем в канавку параллельно зонам электрофореза вносят иммунную сыворотку, антитела которой диффундируют в гель и образуют в месте «встречи» с антигеном линии преципитации (рис. 2.18).

**Реакция флоккуляции** (по Рамону) (от лат. *floccus* — хлопья шерсти) — появление опалесценции или хлопьевидной массы (иммунопреципитации) в пробирке при реакции токсина — антитоксин или анатоксин — антитоксин (рис. 2.19). Ее применяют для определения активности антитоксической сыворотки или анатоксина.

**Реакция преципитация в геле для определения дифтерийного экзотоксина.** Штаммы возбудителя дифтерии — *Corynebacterium diphtheriae* могут быть токсигенными (продуцирующими экзотоксин) и нетоксигенными. Образование экзотоксина зависит от наличия в бактериях профага, несущего *tox*-ген, кодирующий образование экзотоксина. При заболевании все изоляты тестируются на токсигенность — продукцию дифтерийного экзотоксина с помощью реакции преципитация в агаре (рис. 2.20). Для этого на питательную среду помещают полоску фильтровальной бумаги, пропитанной противодифтерийной сывороткой. Антитела диффундируют с фильтровальной бумаги и, встречаясь с дифтерийным токсином токсигенных бактерий, образуют преципитаты.

### 2.1.7. Реакция нейтрализации

Антитела иммунной сыворотки способны нейтрализовать повреждающее действие микробов



Рис. 2.17. Определение количества сы-  
ворочных иммуноглобулинов (IgG) в  
реакции радиальной иммунодиффузии:  
**стрелками** обозначено кольцо преципитата  
(препарат)



Рис. 2.19. Реакция флоккуляции

или их токсинов на чувствительные клетки и ткани, что связано с блокадой микробных антигенов антителами, т. е. их нейтрализацией.

**Реакцию нейтрализации** проводят путем введения смеси антиген-антитело животным или в чувствительные тест-объекты (в культуру клеток, эмбрионы). Отсутствие у животных и тест-объектов повреждающего действия микроорганизмов или их антигенов, токсинов свидетельствует о нейтрализующем действии иммунной сыворотки и, следовательно, о специфичности взаимодействия комплекса антиген-антитело (рис. 2.21). См. также: реакция флоккуляции.

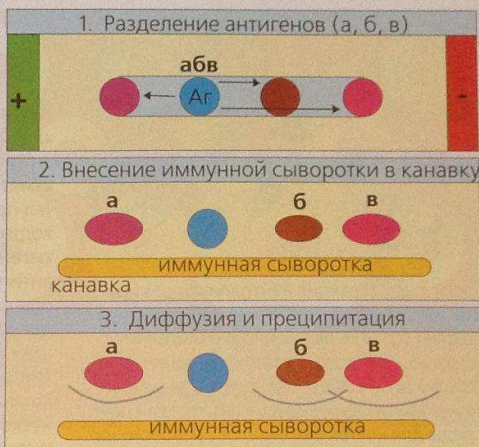


Рис. 2.18. Иммуноэлектрофорез:  
**1** — разделение антигенов (Аг); **2** — внесение им-  
мунной сыворотки в канавку; **3** — диффузия и ре-  
ципитация

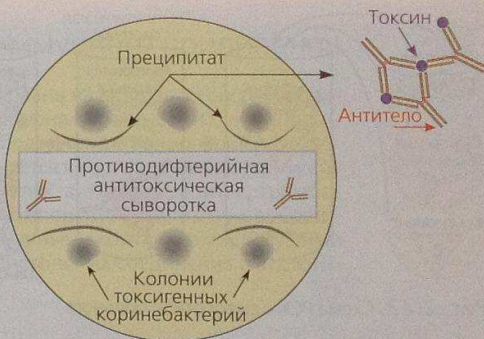


Рис. 2.20. Реакция преципитация  
в геле для определения дифтерий-  
ного экзотоксина. Около колоний  
токсигенных коринебактерий обра-  
зуются преципитаты; между этими  
колониями расположены колонии  
нетоксигенных штаммов (без пре-  
ципитата)

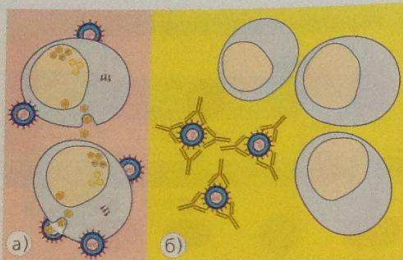


Рис. 2.21. Реакция нейтрализации вирусов в культуре клеток: а – цитопатогенный эффект (ЦПЭ) в результате размножения вирусов, цвет среды для клеток остается розовым; б – ЦПЭ отсутствует, в результате нейтрализации вирусов антителами цвет среды для клеток изменяется с розового на желтый (изменение pH и индикатора среды живыми клетками)

## 2.1.8. Реакция связывания комплемента

**Реакция связывания комплемента** заключается в том, что при соответствии друг другу антигенов и антител они образуют **иммунный комплекс**, к которому через Fc-фрагмент антител присоединяется **комплемент (C)**, т. е. происходит связывание комплемента **комплексом антиген-антитело** (рис. 2.22). Если же комплекс антиген-антитело не образуется, то комплемент остается свободным (рис. 2.23). РСК проводят в две фазы: 1-я фаза – инкубация смеси, содержащей антиген + антитело + комплемент; 2-я фаза (индикаторная) – выявление в смеси свободного комплемента путем добавления к ней гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки, содержащей антитела к ним. Если в 1-й фазе реакции при образовании комплекса антиген-антитело происходит связывание им комплемента, то во 2-й фазе гемолиз

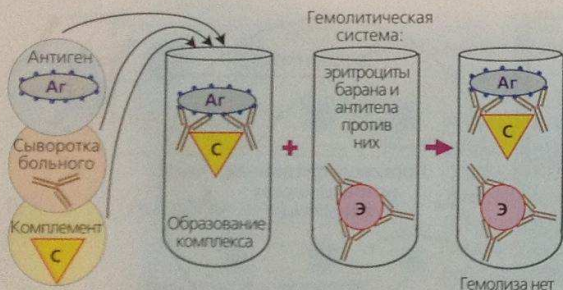


Рис. 2.22. Схема РСК с сывороткой больного

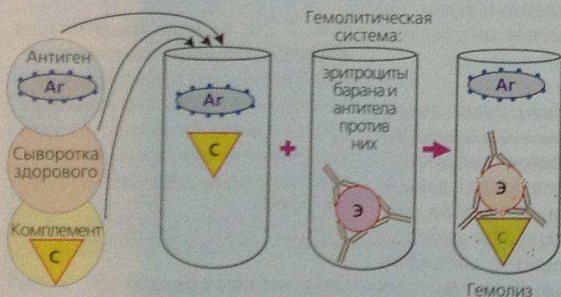


Рис. 2.23. Схема РСК с сывороткой здорового

## 2.1.9. Реакция радиального гемолиза

**Реакцию радиального гемолиза** ставят в лунках геля из агара, содержащего эритроциты барана и комплемент. После внесения в лунки геля гемолитической сыворотки (антител против эритроцитов барана) вокруг них, в результате радиальной диффузии антител, образуется зона гемоли-

за. Таким образом, можно определить активность комплемента и гемолитической сыворотки, а также антитела в сыворотке крови у больных гриппом, краснухой, клещевым энцефалитом. Для этого на эритроцитах адсорбируют соответствующие антигены вируса, а в лунки геля, содержащего данные эритроциты, добавляют сыворотку крови больного. Противовирусные антитела (Ат) взаимодействуют с вирусными антигенами, адсорбированными на эритроцитах, после чего к этому комплексу присоединяются компоненты комплемента, вызывая гемолиз. Например, IgG против вируса краснухи обнаруживают по лизису эритроцитов, связанных с антигеном вируса краснухи и суспендированных с комплементом в агарозном геле (рис. 2.24).



Рис. 2.24. Радиальный гемолиз, вызванный антителами (Ат) против вируса краснухи. А — положительный контроль с низким титром антител (15 МЕ); Б — отрицательный контроль (без антител к вирусу). В другие лунки внесены сыворотки крови больных краснухой

## 2.1.10. Реакция иммунного прилипания

**Реакция иммунного прилипания** основана на активации системы комплемента корпускулярными антигенами (бактериями, вирусами), обработанной иммунной сывороткой. В результате образуется активированный компонент комплемента (С3b), который присоединяется к корпускулярному антигену (рис. 2.25 и 2.26) в составе иммунного комплекса. На эритроцитах, тромбоцитах, макрофагах имеются рецепторы для компонентов комплемента, благодаря чему при смешивании этих клеток с иммунными комплексами, несущими С3b и другие компоненты (рис. 1.14, б), происходят их соединение и агглютинация.

## 2.1.11. Реакция иммунофлюоресценции

**Реакция иммунофлюоресценции (метод Кунса).** Различают три разновидности метода: прямой, непрямой, с комплементом. Реакция Кунса является методом экспресс-диагностики для выявления антигенов микробов или определения антител.

- **Прямой метод РИФ** (рис. 2.27, 2.29б и 2.30) основан на том, что антигены тканей или микробы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, мечеными флюорохромами (например, флюоресцеинизотиоцианатом), способны светиться в УФ- и синих лучах люминесцентного микроскопа. Бактерии в мазке, обработанные такой люминесцирующей сывороткой и отмытые буфером, светятся по периферии клетки в виде каймы зеленого цвета.



Рис. 2.25. Электронная микроскопия ультратонкого среза стафилококков, инкубированных с сывороткой и форменными элементами крови. Иммунное прилипание стафилококков к эритроциту посредством иммуноглобулинового покрова (ИП), образовавшегося в результате отложения иммуноглобулинов, комплемента и других белков на клеточной стенке бактерий



Рис. 2.26. Электронная микроскопия ультратонкого среза стафилококков, инкубированных с сывороткой и форменными элементами крови. Взаимодействие стафилококка, мембранной везикулы и эритроцитов посредством иммуноглобулинового покрова (ИП)

• **Непрямой метод РИФ** (рис. 2.28) заключается в выявлении комплекса антиген-антитело с помощью антиглобулиновой сыворотки (против первичных антител), меченной флюорохромом. Для этого мазки из взвеси микробов обрабатывают первичными антителами антимикробной кроличьей диагностической сыворотки. Затем антитела, не связавшиеся антигенами микробов, отмывают, а оставшиеся на микробах антитела выявляют, обрабатывая мазок

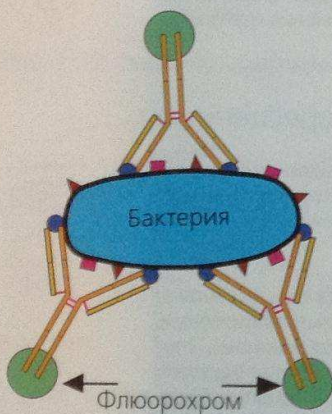


Рис. 2.27. Прямая РИФ

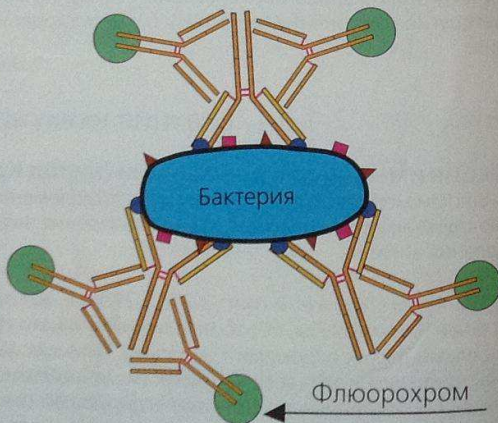


Рис. 2.28. Непрямая РИФ

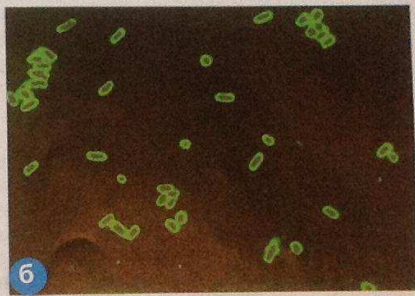


Рис. 2.29. Мазки из чистой культуры одного из возбудителей дизентерии (*Shigella flexneri*): а – окраска по Граму; б – прямой метод РИФ

антиглобулиновой (антикроличьей) сывороткой, меченной флюорохромами. В результате образуется комплекс микроб + антимикробные кроличьи антитела + антикроличьи антитела, меченные флюорохромом. Этот комплекс наблюдают в люминесцентном микроскопе, как и при прямом методе. Непрямая РИФ улучшает выявление слабо выраженных антигенов благодаря тому, что к первичному антителу может присоединиться несколько молекул меченого антитела.

Непрямой метод также применяют для выявления антител в сыворотке больного. Для этого на готовый тест-мазок из микробов наносят сыворотку крови больного и после отмытки от непрореагировавшей сыворотки мазок окрашивают антиглобулиновой (против иммуноглобулинов человека) сывороткой меченой флюоресцеинизотиоцианатом. После отмытки мазок микроскопируют в люминесцентном микроскопе.

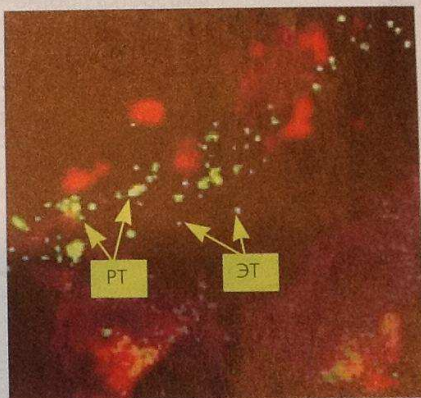


Рис. 2.30. Элементарные (ЭТ) и ретикулярные (РТ) тельца хламидий в соскобе из урогенитального тракта больного. Окраска флюоресцирующими моноклональными антителами (прямой метод РИФ). Контрастирование синькой Эванса. Препарат А. А. Шаткина и В. Р. Мартыновой

## 2.1.12. Иммуноферментный анализ

**Иммуноферментный анализ** — выявление антигенов или антител с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с ферментом-меткой (пероксидазой хрена, бета-галактозидазой или щелочной фосфатазой). После соединения антигена с меченой ферментом иммунной сывороткой в смесь добавляют субстрат/хромоген (субстрат для пероксидазы — перекись водорода, а хромоген — тетраметилбензидин, 5-аминосалициловая кислота, орто-фенилендиамин и др.). Субстрат расщепляется ферментом, что в конечном итоге приводит к изменению цвета продукта реакции: интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул антигена и антител (рис. 2.31–2.33). Реакцию останавливают добавлением раствора серной кислоты.

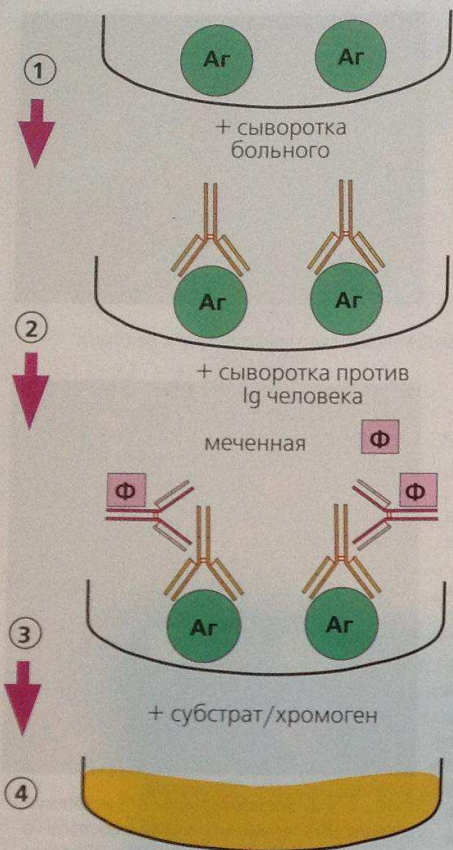


Рис. 2.31. ИФА: определение антител в сыворотке крови больного (в лунках планшеток с сорбированным антигеном)

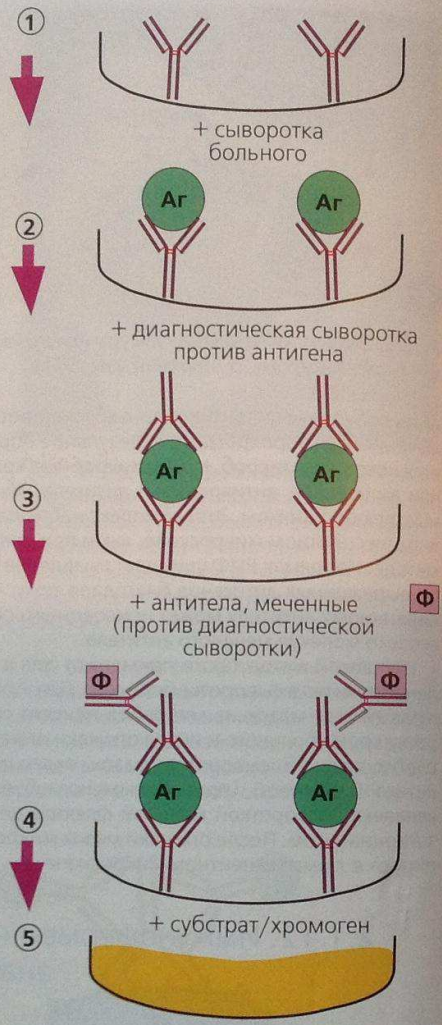
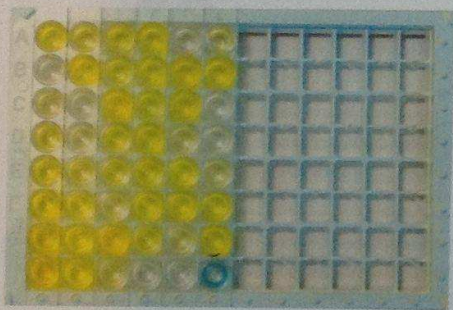


Рис. 2.32. ИФА: определение антигена в сыворотке крови больного (в лунках планшеток с сорбированными диагностическими антителами)

Рис. 2.33. Определение антител к вирусу иммунодефицита в ИФА

ИФА применяют для диагностики вирусных, бактериальных и паразитарных болезней, в частности для диагностики ВИЧ-инфекции, гепатита В и др., а также для определения гормонов, ферментов, лекарственных препаратов и других биологически активных веществ, содержащихся в исследуемом материале в малых концентрациях ( $10^{-10}$ – $10^{-12}$  г/л).

• **Твердофазный ИФА** – вариант теста, когда один из компонентов иммунной реакции (антиген или антитело) сорбирован на твердом носителе, например в лунках планшеток из полистирола. Компоненты выявляют добавлением меченых антител или антигенов. При положительном результате изменяется цвет хромогена. Каждый раз после добавления очередного компонента из лунок удаляют несвязавшиеся реагенты путем промывания.

I. **При определении антител** (рис. 2.31) в лунки планшеток с сорбированным антигеном последовательно добавляют сыворотку крови больного, антиглобулиновую сыворотку, меченую ферментом, и субстрат/хромоген для фермента.

II. **При определении антигена** (рис. 2.32) в лунки с сорбированными антителами вносят антиген (например, сыворотку крови с искомым антигеном), добавляют диагностическую сыворотку против него и вторичные антитела (против диагностической сыворотки), меченные ферментом, а затем субстрат/хромоген для фермента.

• **Конкурентный ИФА для определения антигенов**: искомые антигены и меченые ферментом антигены конкурируют друг с другом за антитела, сорбированные на твердой фазе (рис. 2.34).

• **Конкурентный ИФА для определения антител**: искомые антитела и меченые ферментом антитела конкурируют друг с другом за антигены, сорбированные на твердой фазе.

### 2.1.13. Радиоиммунный анализ

**Радиоиммунный анализ** – высокочувствительный метод, основанный на реакции антиген–антитело с применением антигенов или антител, меченных радионуклидом ( $^{125}\text{J}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{51}\text{Cr}$  и др.). После их взаимодействия отделяют образовавшийся радиоактивный иммунный комплекс и определяют его радиоактивность в соответствующем счетчике (бета- или гамма-излучение): интенсивность излучения прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул антигена и антител.

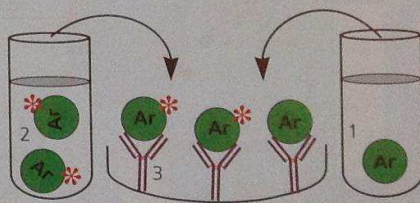


Рис. 2.34. Искомый антиген (1) и меченый ферментом антиген (2) конкурируют друг с другом за антитела (3), сорбированные на твердой фазе

### 2.1.14.

#### Радиоаллергосорбентный тест

**Радиоаллергосорбентный тест** – метод определения аллергенспецифических IgE в крови с помощью меченых иммунных сывороток против IgE человека. На аллергены, ковалентно связанные с нитроцеллюлозным диском или

с другой твердой фазой, наносят сыворотку крови больного. После инкубации несвязавшиеся антитела и компоненты сыворотки удаляют отмыванием диска. IgE-антитела, связавшиеся с аллергеном, выявляют добавлением к отмывому диску иммунной диагностической сыворотки против иммуноглобулина E человека, меченную радиоактивным йодом (меченый анти-IgE). Образовавшийся комплекс (диск + аллерген + аллергенспецифический IgE больного + меченый анти-IgE) определяют по радиоактивности повторно отмывтого диска. Чем больше радиоактивность комплекса, тем выше содержание аллергенспецифического IgE в крови больного (рис. 2.35).

Иммунную диагностическую сыворотку против иммуноглобулина E человека метят не только радионуклидами, но и ферментами или флуоресцеином. Применяют также методы, основанные на эффекте хемилюминесценции (рис. 2.36), используя в качестве индикатора реакции фотореагенты, свечение которых выявляют с помощью люминометра, фотометра. Примером является множественная диагностика аллергии с применением хемилюминесцентного анализа (MAST-CLA).

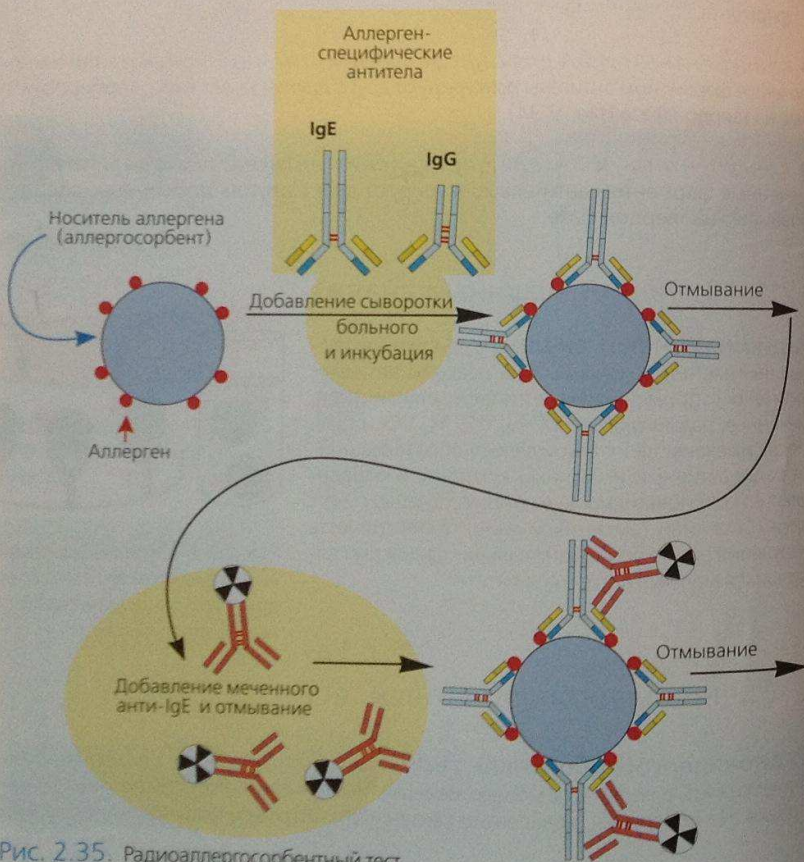


Рис. 2.35. Радиоаллергосорбентный тест

## 2.1.15. Иммуноблоттинг

**Иммуноблоттинг** (или вестернблоттинг) – высокочувствительный метод выявления белков, основанный на сочетании электрофореза и ИФА или РИА (рис. 2.37). ИБ используют как диагностический метод при ВИЧ-инфекции и др.

Антигены возбудителя разделяют с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, затем переносят их (блоттинг – от англ. *blot* – пятно) из геля на активированную бумагу (1) или нитроцеллюлозную мембрану и проявляют с помощью ИФА. Фирмы выпускают такие полоски с «блотами» антигенов\*. На эти полоски (стрипы) наносят сыворотку больного (2). Затем, после инкубации, отмывают от несвязавшихся антител больного и наносят сыворотку против иммуноглобулинов человека, меченную ферментом (3). Образовавшийся на полоске комплекс (антиген + антитело больного + антитело против Ig человека) выявляют добавлением хромогенного субстрата (4), изменяющего окраску под действием фермента.

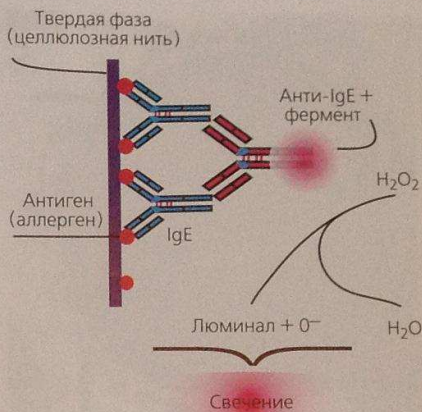


Рис. 2.36. MAST-CLA

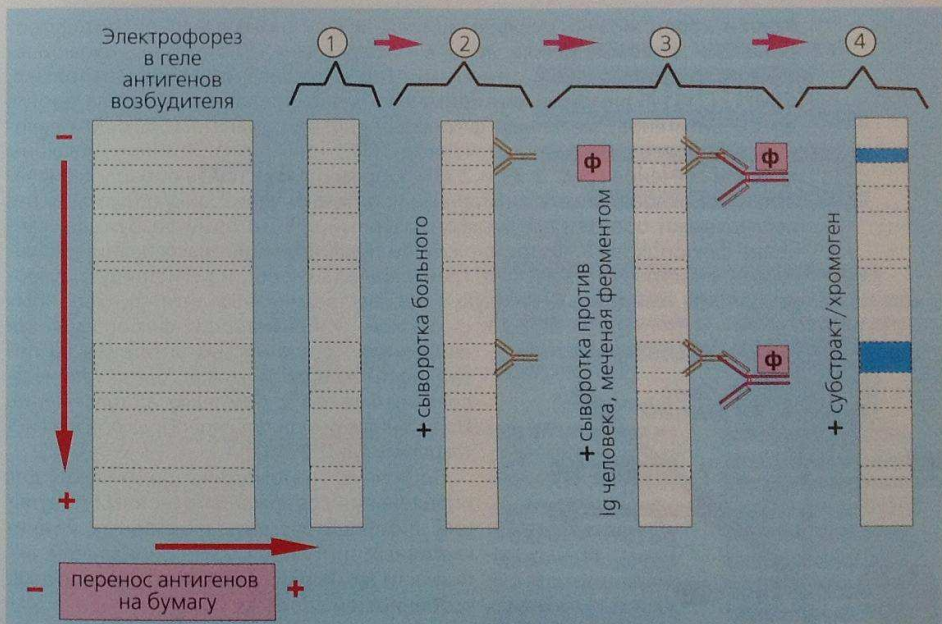


Рис. 2.37. Иммуноблоттинг

\* Метод переноса пятен ДНК первоначально разработал в 1975 г. Саузерн (фамилия Southern в переводе означает «южный»); метод получил название саузернблоттинг (южный перенос). Метод переноса фрагментов РНК назвали нозернблоттинг (северный перенос), а метод переноса фрагментов белка – вестернблоттинг (западный перенос).

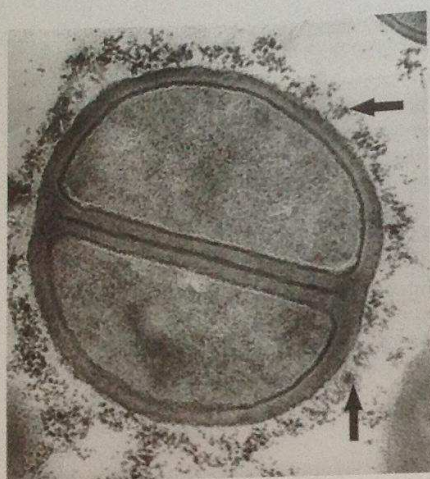


Рис. 2.38. Неспецифическое отложение IgG на стафилококке, обработанном препаратом нормального иммуноглобулина человека, меченного ферритином (указано стрелками)

## 2.1.16. Иммунная электронная микроскопия

**Иммунная электронная микроскопия** — электронная микроскопия микробов, чаще вирусов, обработанных соответствующими антителами. Вирусы, обработанные иммунной сывороткой, образуют иммунные агрегаты (микропреципитаты). Вокруг вирионов образуется «венчик» из антител, контрастированный фосфорно-вольфрамовой кислотой или другими электроннооптически плотными препаратами. Используют также антитела, меченные ферритином — железосодержащим белком. Применение нормального иммуноглобулина человека, меченного ферритином, позволило нам утверждать факт неспецифического отложения иммуноглобулинов на грамположительных бактериях, в частности на стафилококках, не содержащих белок А (рис. 2.38).

## 2.1.17. Проточная цитометрия

Клетки крови можно дифференцировать на основе лазерной цитофлуориметрии. Искомые клетки, точнее их маркеры — CD-антигены, окрашивают флуоресцирующими антителами. Для окрашивания клеток (например, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов) применяют моноклональные антитела против их CD-антигенов, меченные флуоресцеинизотиоцианатом, дающим зеленую флуоресценцию, или меченные ТРИЦ или фикоэритрином, дающим красное свечение (рис. 2.39 и 2.40). Образец крови после обработки мечеными моноклональными антителами пропускают через тонкую трубку. Через исследуемый образец пропускают лазерный луч, который возбуждает свечение флуорохрома. Фотоумножитель улавливает светорассеивание, по которому анализируется размер, гранулярность клетки, и регистрирует флуоресценцию, свидетельствующую о количестве меченых антител, связанных с клеткой. Интенсивность флуоресценции коррелирует с плотностью антигенов на поверхности клеток и может быть количественно измерена с помощью фотоэлемента. Полученные результаты преобразуются в гистограмму (рис. 2.40).



Рис. 2.39. Принцип проточной цитометрии

Проточную цитометрию применяют для определения содержания основных популяций лимфоцитов, внутриклеточных и внеклеточных цитокинов, функциональной активности NK-клеток, активности фагоцитоза, особенностей апоптоза и др.

## 2.2.

# Молекулярно-биологические методы

## 2.2.1. Полимеразная цепная реакция, лигазная цепная реакция

**Полимеразная цепная реакция** основана на амплификации, т. е. увеличении количества копий специфического (маркерного) гена возбудителя. Для этого двунитевую ДНК, выделенную из исследуемого материала, денатурируют («расплетают» при нагревании около 90 °С) и достраивают (при охлаждении – отжиге при 50 °С) к расплетенным нитям ДНК новые комплементарные нити. Достраивание (при 70 °С) новых комплементарных нитей ДНК происходит при добавлении к искомым генам праймеров (затравки из коротких однонитевых ДНК, комплементарных 3'-концам ДНК искомого гена), ДНК-полимеразы и нуклеотидов. 3'-концы праймеров достраиваются добавлением термостабильной полимеразы (так называемой Таг-полимеразы). Этот процесс называется элонгацией. В результате достраивания комплементарных нитей ДНК из одного гена образуются два. Этот цикл копирования генов, состоящий из денатурации, ре-

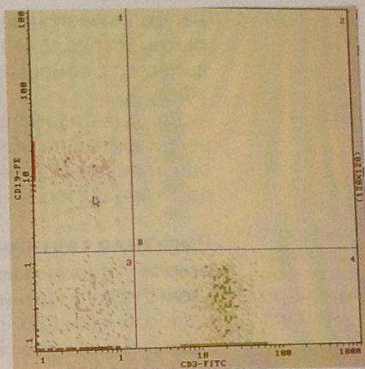


Рис. 2.40. Проточная цитометрия (гистограмма)

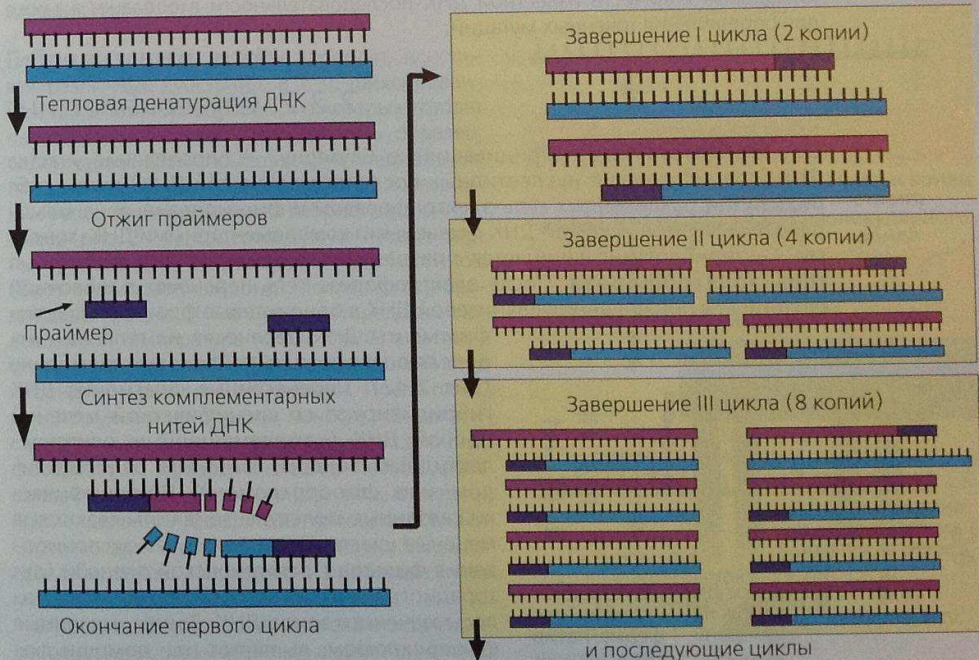


Рис. 2.41. Схема полимеразной цепной реакции

натурации и элонгации, многократно повторяется при заданных температурных режимах (рис. 2.41). Продукты ПЦР отделяют с помощью гель-электрофореза и выявляют с помощью добавленного бромида этидия, который флюоресцирует в УФ-лучах.

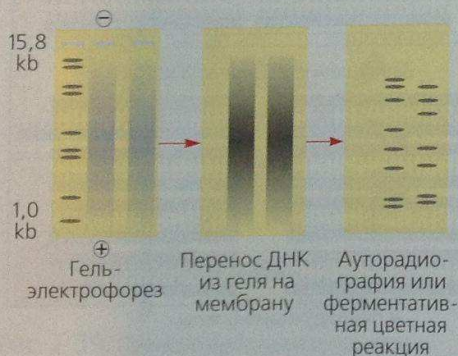
Для идентификации РНК применяют **метод ОТ-РНК**, основанный на применении фермента обратной транскриптазы (ОТ), с помощью которой получают одонитевые фрагменты ДНК на матрице РНК. Полученные фрагменты ДНК используют, как и обычный маркерный участок ДНК, в ПЦР.

**Лигазная цепная реакция** является двухстадийной вариацией ПЦР-методологии, применяемой для амплификации определенной ДНК-последовательности с использованием ДНК-лигазы вместо ДНК-полимеразы. ЛЦР основана на неспособности ДНК-лигазы лигировать (т. е. связывать соседние группы нуклеотидных мономеров) несвязанные одонитевые ДНК. Это позволяет определять даже точечные мутации, приводящие к замене или вставке одного нуклеотида в последовательности ДНК. Первоначально для ЛЦР синтезируют два набора смежных праймеров для определяемого региона одонитевой ДНК (она образуется при денатурации двунитевой ДНК исследуемого образца). ДНК-лигаза будет связывать на ДНК-матрице только комплементарные к ней соседние праймеры. Образующиеся в результате данного цикла продукты лигирования являются матрицей для следующих циклов ЛЦР. Повторные циклы данной реакции позволяют накопить достаточное количество продуктов лигирования для его определения.

Лигазная цепная реакция — новый эффективный метод для определения минимальных количеств известной ДНК-последовательности в образце, а также для определения точечных мутаций.

## 2.2.2. Саузернблоттинг

**Саузернблоттинг** (гибридизация по Саузерну) — определение участка ДНК (специфических нуклеотидных последовательностей ДНК) путем гибридизации разделенных гель-электрофорезом и фиксированных на мембране фрагментов искомой ДНК с мечеными комплементарными ДНК-зондами. Саузернблоттинг начинается с разделения фрагментов ДНК с помощью **гель-электрофореза**. После электрофореза гель переносит в щелочной раствор для превращения двунитевой ДНК в одонитевые фрагменты. Затем



фрагменты ДНК переносят из геля на нитроцеллюлозную или нейлоновую мембрану (рис. 2.42). Перенесенные фрагменты ДНК гибридируют со специфической меченой пробой ДНК (комплементарным олигонуклеотидным зондом, меченым радионуклидом или флюорохромом). Неспецифически связанные молекулы зонда отмываются, а меченые участки выявляют путем экспонирования фильтра с рентгеновской пленкой (ауторадиография), на которой проявляются полосы меченого зонда ДНК. Зонды, меченные флюорохромом, выявляют при помощи люминесцентной микроскопии.

Рис. 2.42. Саузернблоттинг

### 2.2.3. Нозернблоттинг

Нозернблоттинг применяют для гибридизации РНК (фрагментов РНК). В этом методе (рис. 2.43.) размер и количество специфических молекул иРНК определяются после обработки общей РНК или поли(А)РНК. Молекулы РНК выделяют гель-электрофорезом и переносят на иммобилизованную мембрану. Искомые последовательности РНК определяют гибридизацией с меченой пробой.

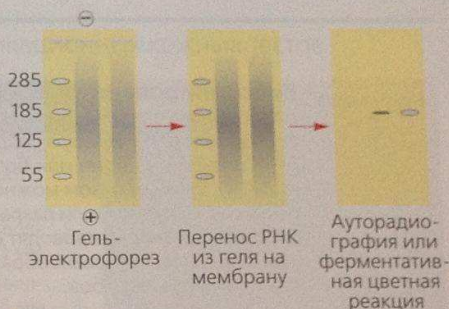


Рис. 2.43. Нозернблоттинг

### 2.2.4. ДНК-ДНК-гибридизация

ДНК-ДНК-гибридизация основана на процессе денатурации, т. е. разделении двунитевой ДНК на отдельные нити в щелочной среде при температуре около 90 °С и последующем восстановлении (отжиге) двунитевой структуры с комплементарной меченой нитью ДНК (зондом) при понижении температуры до 10–37 °С. Гибридизацию часто проводят на фильтрах (блот-гибридизация) или *in situ*.

**Гибридизацию *in situ*** проводят, используя различные субстраты, в т. ч. фиксированные формалином образцы, из которых готовят парафиновые срезы. Исследуемый образец, содержащий ДНК, помещают на специальные предметные стекла и освобождают от посторонних веществ. Затем наносят гибридизационную смесь (рис. 2.44), содержащую комплементарный участок ДНК с присоединенным биотином (биотинилированный зонд). После этого проводят денатурацию ДНК в щелочной среде при повышенной температуре (около 94 °С) а затем — отжиг зонда (около 37 °С). Молекулярный зонд гибридизируется на ДНК мишени. После отжига и промывки на образец наносят конъюгат — стрептавидин-биотинилированную щелочную фосфатазу и проводят специфическое окрашивание клеток. Стрептавидин можно метить, кроме щелочной фосфатазы, флюорохромами. Стрептавидин с меткой избирательно связывается с биотином. Исследование проводят путем микроскопии.

Метод позволяет выявить локализацию вирусов в ткани, хромосомные аномалии в клетках и т. д.

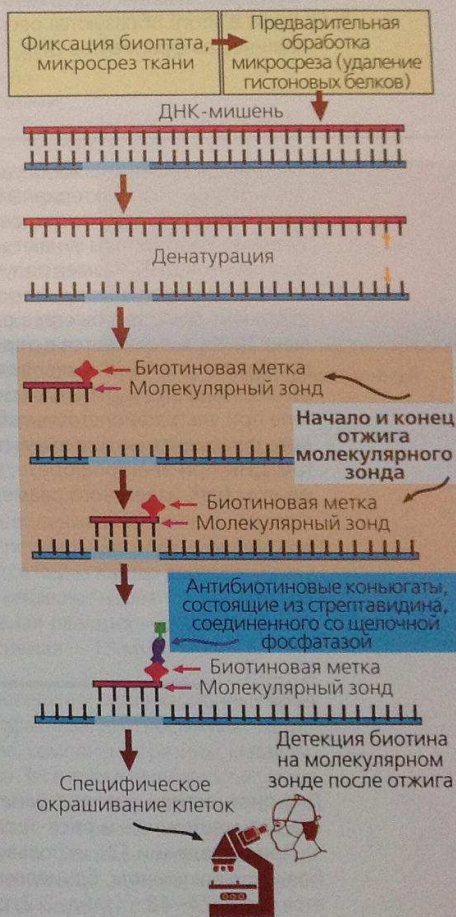


Рис. 2.44. Гибридизация *in situ*

## 2.2.5. Риботипирование

**Риботипирование** – выявление у микробов количественных различий по рибосомным оперонам и нуклеотидным последовательностям. Метод включает гидролиз ДНК, которую разделяют в агарозном геле и затем гибридизируют с ДНК-зондами на один или более генов, кодирующих 16S-, 23S-, 5S-рибосомных РНК. Таким образом можно типировать бактерии по серотипу, фаготипу и по риботипу. Недавно стали разрабатывать IS-типирование, методически сходное с риботипированием: проводят сравнительный анализ числа копий IS-элементов и рестрикционного разнообразия нуклеотидных последовательностей различных штаммов микробов.

**Метод пульс-электрофореза.** После гидролиза хромосомы рестриктазами образовавшиеся фрагменты ДНК разделяют в пульсирующем электрическом поле. В итоге образуются рестрикционные паттерны, состоящие из небольшого количества фрагментов ДНК.

## 2.2.6. Рестрикционный анализ

Рестрикционный анализ осуществляют на основе расщепления ДНК с помощью рестриктаз (бактериальных эндонуклеаз), которые распознают и разрывают определенные последовательности нуклеотидов в нужных участках. Отдельные рестриктазы узнают и способствуют выделению строго определенных фрагментов ДНК. Размер полученных фрагментов ДНК можно определить с помощью электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле. Чем меньше фрагмент ДНК, тем быстрее он движется. После электрофореза каждый фрагмент ДНК располагается в определенном участке геля в виде дискретной полосы. Фрагменты ДНК выявляют путем обработки геля бромидом этидия, который связывается с ДНК. Фрагменты ДНК, связавшие бромид этидия, светятся в геле при ультрафиолетовом облучении в красной области спектра. Длину каждого фрагмента можно выявить, сравнивая расстояние, пройденное фрагментом ДНК при электрофорезе, с расстоянием, пройденным стандартным фрагментом ДНК известного размера.

## 2.3.

### Кожно-аллергические пробы

Для диагностики распространенных форм немедленной аллергии применяют скарификационные и prick-тесты кожного тестирования.

При выявлении ГЗТ используют внутрикожные тесты с аллергенами микробов (с туберкулином, бруцеллином, токсоплазмином и др.). Реакция оценивается через 24–48 ч (табл. 2.2, рис. 2.45).

Таблица 2.2. Оценка скарификационных кожных тестов

Реакция	Условные обозначения	Характеристика реакции	
Отрицательная	–	Отсутствие реакции – волдыря и гиперемии, соответствие контролю	 <p>Эритема      Псевдоподия</p> <p>↓                      ↓</p> <p>Компоненты кожного теста</p>
Слабоположительная	+	Гиперемия и папула (волдырь) диаметром 2–3 мм	
Положительная	++	Гиперемия и папула (волдырь) диаметром 4–5 мм	
Резко положительная	+++	Гиперемия и папула (волдырь) диаметром 6–10 мм с псевдоподиями	
Очень резко положительная	++++	Яркая гиперемия и папула (волдырь) диаметром более 10 мм с псевдоподиями; лимфангит	

**Скарификационные тесты.** При постановке проб кожу на предплечье или на спине обрабатывают 70-градусным спиртом и наносят капли тест-жидкостей на расстоянии друг от друга не менее 2,5–3,0 см: каплю тест-контрольной жидкости (отрицательный контроль), каплю 0,01% раствора гистамина (положительный контроль), каплю аллергена (аллергенов). Затем при помощи стерильных скарификаторов через каждую каплю проводят по 2 параллельные царапины (4–5 мм) с промежутком 2 мм между ними. Скарификационные тесты достаточно специфичны, однако часто дают ложноположительные результаты в связи с реакцией на механическое воздействие, консервант пробы и т. д. Возможен и ложноотрицательный результат.



Рис. 2.45. Скарификационный кожный тест

**Prick-тесты (пробы тест-уколом).** При проведении prick-тестов повреждение наносится посредством укола. Применяют специальные prick-ланцеты для каждого аллергена в отдельности. Укол выполняется через каплю аллергена глубиной не более 1,0–1,5 мм. Кожные реакции учитывают через 10–20 мин по диаметру образовавшегося волдыря: положительная реакция – диаметр 5 мм, сомнительная реакция – диаметр 3 мм, гиперергичная – 15 мм.

**Аппликационные кожные тесты.** Для проведения аппликационных кожных тестов (patch-тестов) используются стандартизированные диагностикумы: медикаменты местного действия, антимикробные средства, компоненты резины, металлы, клеящие вещества, ароматизаторы и другие вещества. Тестируемый диагностикум апплицируют на кожу предплечья или средней трети спины и накладывают на него марлевый или ватный тампон с «компрессорной» бумагой, которые фиксируют пластырем. Реакция оценивается через 48–72 ч по появлению эритемы, инфильтрата или пузырьков. Больного предупреждают, что при появлении зуда, жжения и отека ранее 24 ч ему необходимо удалить аппликатор и обратиться к врачу.

Провокационные тесты позволяют провести диагностику в результате контакта аллергена с шоковым органом. Различают назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, подъязычный и оральный провокационные тесты. Эти тесты применяют только при затруднениях в диагностике. Следует ожидать возможного развития анафилактического шока у пациента. Больного предупреждают о развитии возможных осложнений.

**Назальный тест** применяют для диагностики аллергического происхождения ринита, трахеита, бронхита и бронхиальной астмы. В носовой ход закапывают 1 каплю тест-контрольной жидкости, а в другой носовой ход последовательно закапывают с интервалом 20–30 мин по 1 капле десятикратного разведения аллергена (1:100, 1:10) и затем — цельный аллерген (при отсутствии реакции на предыдущее разведение). При появлении симптомов ринита реакция считается положительной.

**Конъюнктивальный тест** используют для диагностики аллергического конъюнктивита путем закапывания тест-контрольной жидкости в нижний конъюнктивальный мешок глаза; в другой конъюнктивальный мешок последовательно (при отсутствии реакции) закапывают по 1 капле аллергена в двукратных разведениях (1:2048, 1:1024, 1:512 и т. д., до 1:2). Интервал между вносимыми дозами аллергена не менее 20–30 мин. Дозу аллергена увеличивают только при отсутствии реакции на предыдущую дозу. При появлении симптомов конъюнктивита реакция считается положительной.

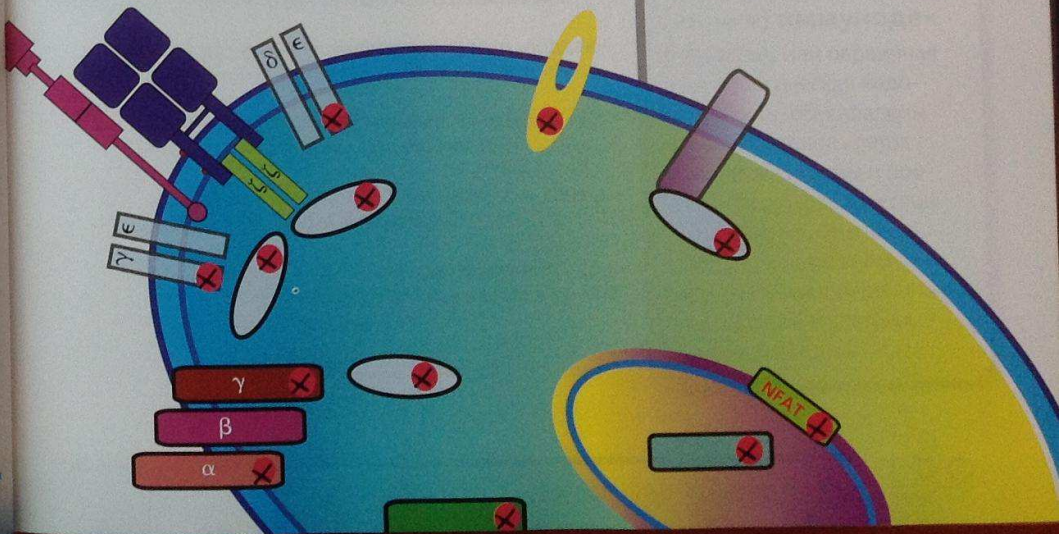
**Ингаляционный тест** для диагностики бронхиальной астмы проводят только в условиях стационара. Тест ставят на фоне оценки показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>). Сначала ингалируют контрольную жидкость (например, с помощью дозирующего струйного ингалятора). При отсутствии реакции ингалируют аллерген (в двукратных разведениях 1:1024, 1:512, 1:256 и т. д., до 1:16). После очередной ингаляции регистрируется ОФВ<sub>1</sub>. Тест считается положительным при снижении показателя ОФВ<sub>1</sub> более чем на 20 % (учет через каждые 10 мин).

**Подъязычный (сублингвальный) тест** применяют для диагностики пищевой и лекарственной аллергии. Под язык пациента на 5–15 мин помещают около  $\frac{1}{4}$  таблетки (или 2–3 капли растворенного лекарственного препарата) или пищевой продукт в разведении 1:10. Тест считается положительным при развитии местной аллергической реакции с гиперемией, отеком и зудом на слизистой оболочке рта или системной реакции (учащение пульса, высыпания на коже, чихание). Для оценки лекарственной аллергии используют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* (ТТЕЭЛ). Пациент после проведения теста остается под наблюдением врача в течение суток.

**Элиминационный тест** применяют для диагностики пищевой аллергии. Подозрительный продукт исключают из рациона пациента, а через 2–3 дня снова вводят его в рацион питания пациента. При положительном результате теста в течение часа развивается реакция со стороны шокового органа.

Глава 3

Первичные  
и вторичные  
иммунодефициты





**Иммунодефицит**, или иммунологическая недостаточность, — нарушение иммунного ответа, сопровождающееся развитием рецидивирующих инфекций и опухолей. Различают первичные и вторичные иммунодефициты

### 3.1.

## Первичные (врожденные) иммунодефициты

Первичные иммунодефициты сопровождаются следующими клиническими симптомами и заболеваниями.

1. Рецидивирующие инфекции, плохо поддающиеся лечению.
2. Упорные оппортунистические инфекции, деструктивные пневмонии, абсцессы.
3. Отставание в развитии у младенцев в сочетании с инфекциями и диареей.
4. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, артриты, склеродермия, дерматомиозит и другие аутоиммунные болезни.
5. Гипоплазия лимфоидной ткани.

**Первичные (врожденные) иммунодефициты**, или первичная иммунологическая недостаточность, обусловлены дефектами генов клеток иммунной системы и проявляются в первые месяцы и годы жизни. Они часто приводят к летальному исходу. Различают первичные гуморальные и клеточные иммунодефициты

### 3.1.1. Первичные гуморальные иммунодефициты (нарушения В-звена)

Степень выраженности гуморальных иммунодефицитов, т. е. нарушение антителообразования, зависит от уровня генетических дефектов в лимфоцитах (табл. 3.1).

**Таблица 3.1.** Первичные иммунодефициты с преобладанием дефектов гуморального иммунитета

Имунодефицит	Основа патогенеза (дефект)	Уровень сывороточных иммуноглобулинов	Содержание циркулирующих В-лимфоцитов
Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия	Мутации гена Btk	Имуноглобулины всех классов отсутствуют	Менее 2 %
Селективный дефицит IgA	Замедленное развитие лимфоцитов, дефекты хромосомы 18	Резко снижен IgA или отсутствует один из его изотипов	Нормальное
Селективный дефицит субклассов IgG	Дефекты переключения изотипов	Снижен уровень субклассов IgG	Нормальное
Гипер-IgM-синдром	Дефект гена цитидиндезаминазы	Нормальный или высокий уровень IgM; других Ig мало	Количество циркулирующих В-лимфоцитов (CD19 <sup>+</sup> ) не изменяется
Общий переменный иммунодефицит	Группа синдромов с различными поломками	Снижен уровень отдельных или всех изотипов	Нормальное или сниженное
Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорожденных	Замедленное развитие лимфоцитов	Снижен уровень IgG и IgA	Нормальное

#### 3.1.1.1. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия

**X-сцепленная агаммаглобулинемия** – болезнь, обусловленная дефектом гена хромосомы X, кодирующего синтез В-клеточной специфической тирозинкиназы Брутона (Btk)

Тирозинкиназа участвует в активации В-лимфоцита (трансдукция сигнала при созревании). Дефект нарушает созревание В-лимфоцитов в стадии пре-В-клетки (рис. 3.1). Впервые патологию обнаружил в 1952 г. английский врач Брутон: при электрофорезе сыворотки крови больного ребенка не определялся  $\gamma$ -глобулин (агаммаглобулинемия Брутона).

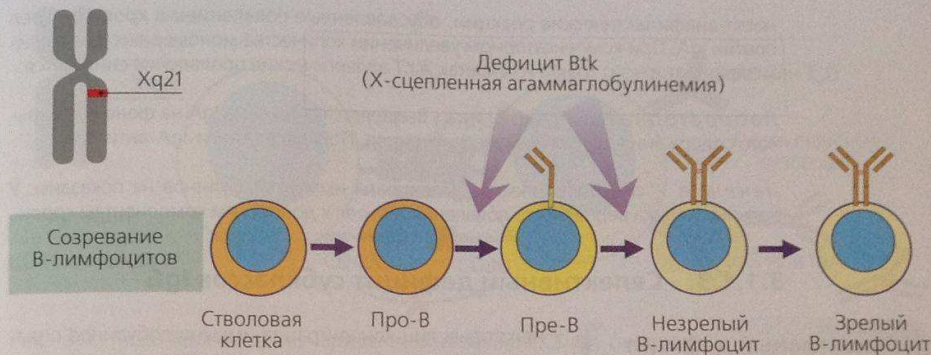


Рис. 3.1. Агаммаглобулинемия Брутона

**Клиника.** До 9-месячного возраста младенцы защищены иммуноглобулинами матери и не болеют. Болеют только мальчики с тяжелыми пиогенными инфекциями, вызванными гнойными бактериями (стафилококками, стрептококками, пневмококками и др.). После относительного благополучия, вызванного защитным действием иммуноглобулинов матери, у детей после 9–12 мес. жизни развиваются менингоэнцефалит, септический артрит, инфекции дыхательных путей, отит, диарея. Уменьшаются лимфоузлы и миндалины.

**Лабораторная диагностика.** В костном мозге имеются пре-В-клетки с цитоплазматической  $\mu$ -цепью, а в крови отсутствуют В-лимфоциты. Иммуноглобулинов всех классов очень мало или они отсутствуют. Нет антител к антигенам ABO. В лимфоузлах отсутствуют герминативные центры и плазматические клетки. Обнаруживаются мутации гена *Btk*. Показатели Т-системы без изменений.

**Лечение.** Эффективна заместительная терапия путем введения внутривенного иммуноглобулина 1 раз в неделю в дозе от 300 до 500 мг/кг массы тела. Применяют также нативную плазму по 15–20 мл/кг 1 раз в месяц. Назначают противомикробные препараты.

### 3.1.1.2. Селективный дефицит IgA

Дефект может быть спорадическим или семейным (встречаемость у европейцев — 1:500). У пациентов с дефицитом IgA встречаются хромосомные aberrации, особенно дефекты хромосомы 18, например синдром 18q, или кольцевидная хромосома 18.

Иммунодефицит может быть обусловлен нарушением переклочения синтеза с IgG на IgA и появлением антител против IgA. В патогенезе заболевания большое значение имеет ТФР- $\beta$ 1 — основной фактор в индукции синтеза IgA.

**Селективный дефицит IgA** — одна из обычных форм иммунодефицита, которая проявляется недостаточностью IgA в секретах

**Клиника.** Заболевание протекает бессимптомно, или развиваются инфекционные, аллергические и аутоиммунные осложнения. К редким осложнениям от-

носят анафилактические реакции, обусловленные появлением в крови антител против IgA. При компенсаторном увеличении количества мономерных IgM в слизи респираторного тракта и секретах ЖКТ аллергические проявления снижаются.

**Лабораторная диагностика.** Выявляется снижение IgA на фоне нормального содержания других иммуноглобулинов. Появляются анти-IgA-антитела.

**Лечение** – симптоматическое. Препараты иммуноглобулинов не показаны. У больных велика вероятность появления антител к донорским компонентам крови.

### 3.1.1.3. Селективный дефицит субклассов IgG

**Селективный дефицит субклассов IgG** – отклонения от содержания IgG различных субклассов (при нормальном уровне IgG)

У некоторых лиц концентрация иммуноглобулинов определяется на нормальном уровне, несмотря на развитие рекуррентных инфекций. Иммунная система у таких людей не распознает специфический антиген и поэтому беззащитна против него. Дефицит IgG2 у детей может приводить к развитию осложнений, вызванных *Haemophilus influenzae*, пневмококками (*Streptococcus pneumoniae*) и менингококками. У взрослых чаще отмечается дефицит IgG3.

Описаны случаи отсутствия иммунитета после вакцинации капсульными антигенами *Haemophilus influenzae* типа В и полисахаридными антигенами пневмококка.

**Клиника.** Развиваются рекуррентные инфекции в виде синуситов и пневмоний.

**Лабораторная диагностика.** Определение изотипов иммуноглобулинов. Количественный анализ субклассов IgG необходимо проводить у лиц с рекуррентными инфекциями респираторного тракта.

**Лечение.** При обнаружении дефицита специфических антител против полисахаридных антигенов бактерий некоторые авторы рекомендуют проводить иммунизацию пациентов, страдающих повторяющимися острыми синуситами, конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae* или *Streptococcus pneumoniae*, т. к. при этом наблюдается переключение синтеза антител: вместо IgG2 образуются IgG1\*.

### 3.1.1.4. Гипер-IgM-синдром

**Гипер-IgM-синдром** – сохранение в сыворотке крови IgM на нормальном или повышенном уровне при отсутствии или при выраженном снижении IgG и IgA

Данная патология открыта в 1961 г. Она выявляется в основном у мальчиков. Этот иммунодефицит наследуется по X-сцепленному типу, представляя собой недостаточность Т-лимфоцитов (рис. 3.2 и 3.4) в результате мутаций в гене CD40L (лиганда), локализованного на X-хромосоме в позиции Xq26. Белок CD40L экспрессируется на плазмолемме активированных Т-лимфоцитов и участвует во взаимодействиях Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами и дендритными клетками, которые экспрессируют на плазмолемме

\* При попадании в организм белковых антигенов образуются IgG1, а при попадании полисахаридных – IgG2. В случае тяжелой клинической картины назначают препараты донорских иммуноглобулинов.

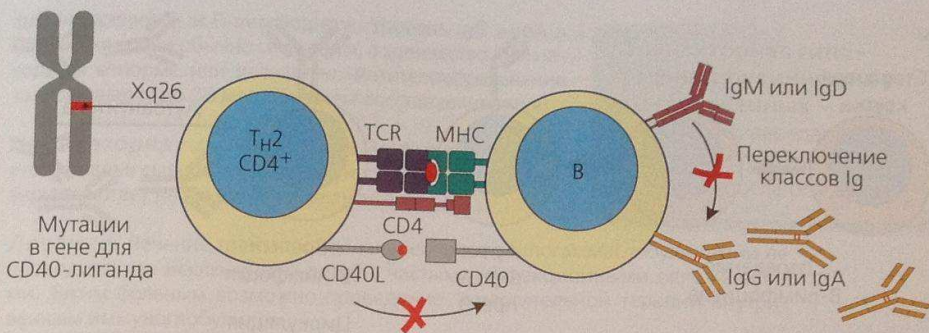


Рис. 3.2. Гипер-IgM-синдром; нарушение образования CD40L (лиганда)

лемме молекулы CD40. Дефект в экспрессии CD40L (CD154) приводит к аресту развития В-лимфоцита в результате дефекта переключения генов иммуноглобулинов: нарушается переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA и IgE (рис. 3.2).

При аутосомном варианте болезни в основе патологии лежит дефект гена цитидиндезаминазы. Недавно описан вариант X-сцепленного типа гипер-IgM-синдрома, ассоциированный с гипогидратационной эктодермальной дисплазией (происходит выпадение волос, гипоплазия зубов и потовых желез). Патогенез связан с дефектом гена модулятора ядерного фактора kB (NF-kB).

**Клиника.** Развиваются рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции. При нарушении образования CD40L (рис. 3.2) отмечается увеличение миндалин, лимфоузлов и селезенки. Чаще развиваются аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др.).

**Лабораторная диагностика.** Выявляется резкое снижение IgG, IgA и IgE при нормальном или высоком содержании IgM. Количество циркулирующих В-лимфоцитов не изменяется.

**Лечение.** Назначаются препараты иммуноглобулинов и антимикробные препараты.

### 3.1.1.5. Общий переменный иммунодефицит

Термин «переменный» указывает на возможность развития патологии во второй или третьей декаде жизни. Но диагноз ставится в среднем в 25–28 лет. Механизмы общего переменного иммунодефицита разнообразны (рис. 3.3): поражения В-лимфоцитов, недостаточность функций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, дефицит цитокинов, дефект CD40L, дефект генов MHC III класса (комбинированный иммунодефицит). Характерна гиперплазия лимфоузлов и лимфоидного глоточного кольца.

**Общий переменный иммунодефицит (гипогамаглобулинемия)** – один из наиболее распространенных первичных иммунодефицитов, проявляющийся снижением уровня одних иммуноглобулинов при нормальном содержании других иммуноглобулинов (дисгаммаглобулинемия)

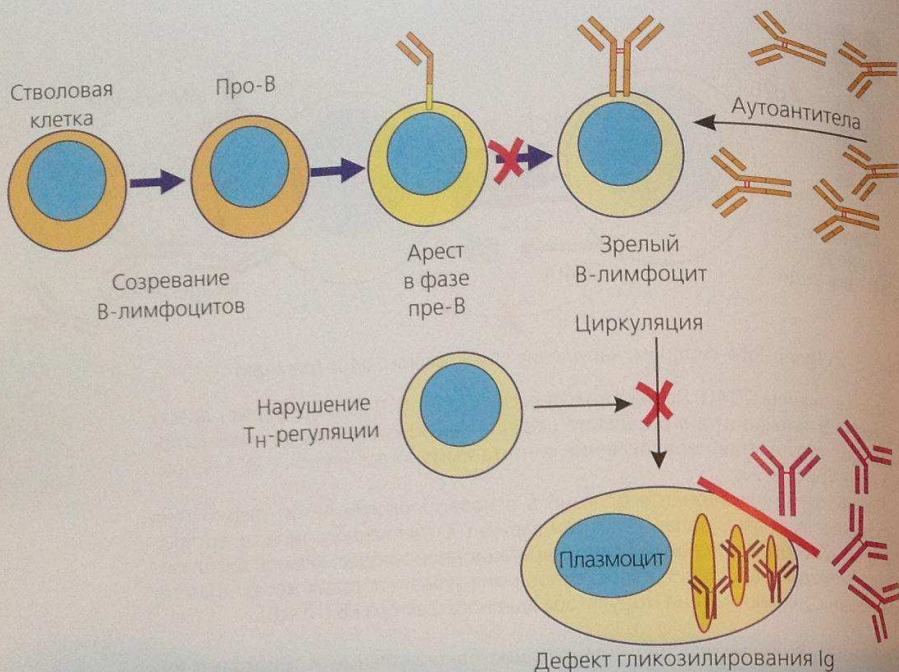


Рис. 3.3. Некоторые механизмы общего переменного иммунодефицита

**Клиника.** Развиваются рецидивирующие инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов. Характерна высокая частота развития лимфопролиферативных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. У трети больных выявляется спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. Больные предрасположены к развитию аутоиммунных болезней.

**Лабораторная диагностика.** Снижен уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgE. Изогемагглютинины не определяют. Снижается или отсутствует ответ на вакцины. Количество циркулирующих В-лимфоцитов практически не изменяется.

**Лечение** – антимикробные химиопрепараты. Возможно назначение препаратов иммуноглобулинов.

### 3.1.1.6. Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорожденных

После этого развивается продукция иммуноглобулинов младенца, начиная с IgM, затем IgG и далее IgA. Однако очень редко происходит замедление д

ференцировки Т- и В-лимфоцитов. Уровень IgG и IgA в сыворотке крови обычно снижается, а количество IgM находится в норме или повышено. Антителообразование задерживается до 36 мес., но затем восстанавливается.

**Лабораторная диагностика.** Повторно определяется уровень сывороточных иммуноглобулинов. Анализируется ответ на вакцинальные антигены.

**Лечение.** Лечение транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемии не проводится, за исключением детей с частыми инфекционными осложнениями. Таким больным возможно проведение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином.

**Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорожденных** — исчезновение IgG, переданного плоду через плаценту матери, вскоре после рождения

### 3.1.2. Первичные иммунодефициты с дефектами Т-лимфоцитов

Первичные иммунодефициты, обусловленные дефектами генов Т-лимфоцитов, характеризуются более тяжелым клиническим состоянием, чем при дефектах антителообразования. Недостаточность Т-лимфоцитов проявляется в различной степени: от тяжелых комбинированных иммунодефицитов (при которых Т-лимфоциты не функционируют) до менее тяжелых (когда функции этих клеток частично сохранены). Нарушения функций клеток связаны с появлением генетических детерминированных дефектов различных белков (рис. 3.4).

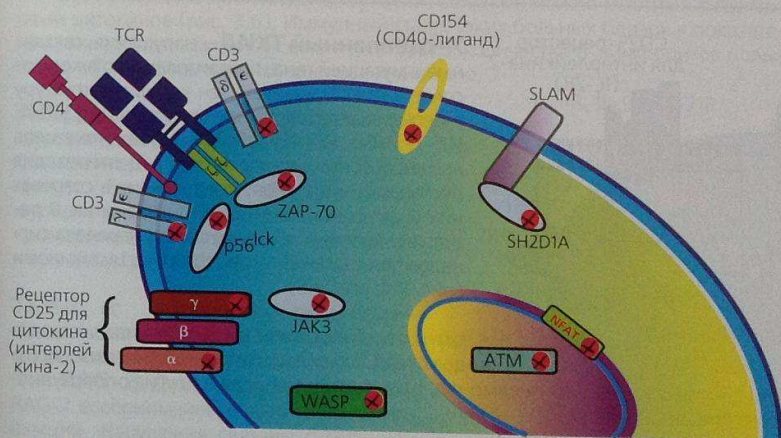


Рис. 3.4. Дефектные белки (обозначены красной меткой и «X»), расположенные в активированных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах при первичных иммунодефицитах: **JAK3** — сигнальная молекула, передающая сигнал для  $\gamma$ -цепи рецептора ИЛ-2; **ATM** — мутация, обуславливающая формирование атаксии-телеангиктазии; **WASP** — белок, характерный для синдрома Вискотта—Олдрича; **ZAP-70** — белок, ассоциированный с зета-цепью; **SLAM** — сигнальная молекула активации лимфоцитов; **SH2D1A** — SLAM-ассоциированный белок; **NFAT** — ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов

### 3.1.2.1. Тяжелые комбинированные иммунодефициты

Тяжелые комбинированные иммунодефициты – ТКИД (*severe combined immunodeficiencies – SCID*) составляют около 40 % всех первичных иммунодефицитов. Различают X-сцепленный ТКИД и ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, вызванные многообразными генетическими дефектами (табл. 3.2).

**Таблица 3.2.** Молекулярные дефекты при ТКИД и особенности фенотипа лимфоцитов  
(по Rebecca H. Buckley, 2003)

Молекулярный дефект	Фенотип лимфоцитов
X-сцепленный ТКИД	
(1) Дефекты гена $\gamma$ -цепи	T(-), B(-), NK(-)
ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования	
(1) Мутации гена АДА	T(-), B(-), NK(-)
(2) Мутации гена JAK3	T(-), B(+), NK(-)
(3) Мутации гена IL-7R $\alpha$ -цепи	T(-), B(+), NK(+)
(4) Мутации RAG-1 и RAG-2	T(-), B(-), NK(+)
(5) Мутации гена Artemis	T(-), B(-), NK(+)
(6) Мутации гена CD45	T(-), B(+)

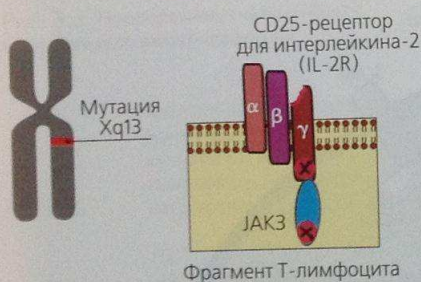


Рис. 3.5. X-сцепленный ТКИД

**X-сцепленный ТКИД** – нарушения, связанные с мутацией гена, локализованного в хромосоме X (Xq13). Данный ген кодирует структуру  $\gamma$ -цепи рецепторов для цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21). Важно, что  $\gamma$ -цепь является общим компонентом рецепторов для нескольких цитокинов, участвующих в созревании и функционировании Т-лимфоцитов. В результате мутации гена нарушается передача сигналов при связывании рецепторов с цитокинами (рис. 3.4, рис. 3.5).

**Клиника.** Болеют мальчики. Развиваются кандидоз слизистой оболочки рта, септическое состояние, интерстициальная пневмония, отит, синусит, диарея и другие оппортунистические инфекции.

**Лабораторная диагностика.** Т-лимфоциты и NK-клетки не обнаруживаются, а количество В-лимфоцитов относительно повышено. Функции Т- и В-лимфоцитов понижены. Синтез иммуноглобулинов снижен.

**Лечение.** Трансплантация костного мозга, совместимого по HLA. Разрабатывается генотерапия путем введения гена  $\gamma$ -цепи в костномозговые клетки.

**ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный дефицитом аденозиндезаминазы.** Ген АДА находится в хромосоме 20q13-тер. Дефицит АДА способствует накоплению метаболитов, вызывающих апоптоз тимоцитов и циркулирующих лимфоцитов.

*Клиника* характеризуется множественными дефектами костей скелета — хондроостеодисплазией, выявляемой с помощью радиографического исследования. Развивается лимфопения. Отмечается низкое содержание АДА в эритроцитах и лимфоцитах.

*Лабораторная диагностика.* Т-, В-лимфоциты и иммуноглобулины не обнаруживаются.

*Лечение.* Трансплантация костного мозга, полностью совместимого по HLA-антигенам донора. Перед пересадкой из донорского костного мозга обязательно удаляют Т-лимфоциты. Эффективна ферментозаместительная терапия, проводимая подкожным введением АДА крупного рогатого скота, конъюгированной с полиэтиленгликолем (нецелесообразно начинать введение препарата при предполагаемой трансплантации костного мозга). Возможна генотерапия путем переноса гена АДА в культивируемые Т-лимфоциты больного. Размеры гена АДА средние; он хорошо встраивается в ретровирусные векторы, вводимые в активированные лимфоциты больных.

**ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный дефицитом Янус-киназы (JAK3).** У больных выявляется мутация гена, кодирующего структуру JAK3 — единственной сигнальной молекулы, передающей сигнал для  $\gamma$ -цепи, сопряженной со многими рецепторами цитокинов (рис. 3.6). Иммунный статус таких больных близок к показателям, определяемым при X-сцепленном ТКИД: количество В-лимфоцитов повышено, а Т-лимфоцитов и NK-клеток — понижено.

**ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный дефицитом IL-7R $\alpha$ -цепи.** У больных детей обнаруживаются мутации гена IL-7R $\alpha$ , локализованного в хромосоме 5p13. Отмечается недостаточность JAK3 (рис. 3.6).

**ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный дефицитом RAG-1 и RAG-2.** Дети с мутациями RAG-1 и RAG-2 восприимчивы к возбудителям инфекций. Нарушения связаны с мутацией генов RAG-1 и RAG-2, локализованных в хромосоме 11p13. Гены RAG-1 и RAG-2\* кодируют белки, участвующие в перестройке генов поверхностных антигенных рецепторов Т- и В-лимфоцитов. Эти белки запускают реарранжировку генов V, D и J. Таким

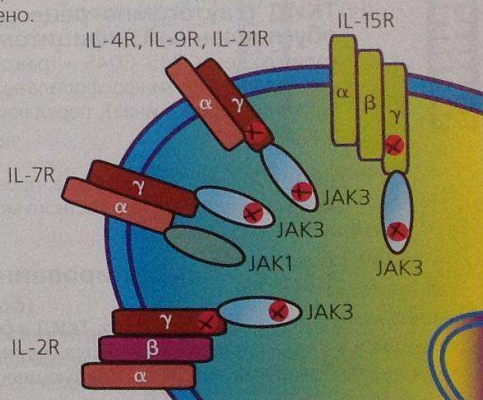


Рис. 3.6. JAK3 передает сигнал для  $\gamma$ -цепи, сопряженной со многими рецепторами цитокинов. Недостаточность JAK3 (обозначено красной меткой и «X») приводит к развитию ТКИД с аутосомно-рецессивным типом наследования

\* Предполагают, что гены RAG похожи на транспозоны и являются по происхождению ретровирусными.

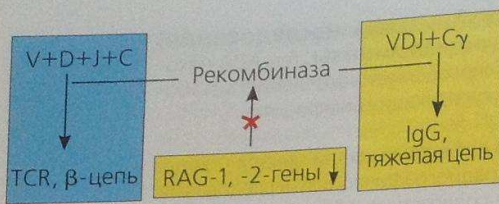


Рис. 3.7. ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный дефицитом RAG-1 и RAG-2

образом, мутации генов RAG-1 и RAG-2 приводят к нарушению экспрессии антигенных рецепторов (рис. 3.7).

Мутации генов RAG-1 и RAG-2 также обнаружены у больных с синдромом Оменна (*Omenn syndrome*). Данные мутации способствуют снижению процесса рекомбинации между генами V(D)J. Появляются Т-лимфоциты с аутореактивностью к эпителию кожи и ЖКТ. Синдром Оменна развивается вскоре после рождения.

Он сопровождается генерализованной эритродермией (покраснение кожи), десквамацией кожи, диареей и гепатоспленомегалией (покрашение кожи); гиперэозинофилия, выраженный подъем сывороточных IgE и снижение остальных иммуноглобулинов; В-лимфоциты в крови отсутствуют.

**Лабораторная диагностика.** Уровень циркулирующих Т- и В-лимфоцитов снижен, а НК-клеток — повышен.

**Лечение** симптоматическое, проводят также трансплантацию костного мозга.

**ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный недостаточностью экспрессии гена Artemis.** Дефект гена Artemis, находящегося в хромосоме 10p, приводит к дефициту фактора рекомбинации V(D)J/фактора репарации ДНК. Недостаточность этого фактора обуславливает нарушение репарации ДНК, происходящей в результате перестройки последовательности генов антигенных рецепторов продуктами генов RAG-1 и RAG-2.

**ТКИД с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленный дефицитом CD45.** Нарушения связаны с дефектом гена, кодирующего CD45. CD45 — трансмембранный белок лейкоцитов, обладающий свойствами тирозинфосфорилазы и регулирующий активность киназ семейства Src-киназ\* (сарк-киназ), передающих сигнал через антигенные рецепторы Т- и В-лимфоцитов.

**Лечение** симптоматическое, проводят также трансплантацию гаплоидентичного костного мозга или костного мозга, совместимого по HLA-антигенам донора.

### 3.1.2.2. Комбинированные иммунодефициты

В отличие от пациентов с ТКИД у больных с комбинированными формами иммунодефицитов сохраняется минимальная активность Т-лимфоцитов.

Наиболее известны следующие варианты комбинированных иммунодефицитов.

#### 3.1.2.2.1. Недостаточность пуриннуклеотидфосфорилазы

Недостаточность ПНФ обусловлена мутациями гена ПНФ, который находится в хромосоме 14q13.1. Дефект сопровождается инфекциями и нарушениями развития, неврологической и аутоиммунной симптоматикой, несовместим с жизнью.

\* Киназы семейства Src-киназ в Т-лимфоцитах — Lck и Fyn, а в В-лимфоцитах — Fyn, Btk и Lyn.

**Клиника.** Отмечаются спастическая тетраплегия и атаксия. Нарушения развиваются в возрасте от 6 мес. до 6 лет.

**Лабораторная диагностика.** Концентрация иммуноглобулинов в пределах нормы. Выраженная лимфопения. Активность Т-лимфоцитов снижена.

**Лечение** — трансплантация костного мозга.

### 3.1.2.2.2. Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)

Дефект вызван мутацией гена в длинном плече хромосомы 11 (11q22-23). Продукт гена — белок семейства внутриядерных ДНК-зависимых протеинкиназ, имеющий отношение к контролю клеточного цикла, трансдукции митогенных сигналов и рекомбинациям при мейозе. Клетки пациента высоко чувствительны к ионизирующей радиации, в них нарушена репарация ДНК и повышены хромосомные аномалии. Отмечается гипоплазия тимуса, селезенки, лимфоузлов и повышенный уровень  $\alpha$ -фетопroteина (рис. 3.8).

**Клиника.** Развивается мозжечковая атаксия, телеангиэктазия склеры, конъюнктивы и кожи, хронические инфекции околоносовых пазух и легких, злокачественные опухоли. Заболевание чаще диагностируется в возрасте 5–7 лет.

**Лабораторная диагностика.** Снижен уровень иммуноглобулинов (IgA, IgE, IgG2 и IgG4), а также CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и активность Т-лимфоцитов. Отрицательный тест на ГЗТ.

**Лечение.** Специфические методы лечения не разработаны. Применяют антибиотики. Частично отменяет синдром введение препаратов иммуноглобулина.

### 3.1.2.2.3. Синдром Вискотта—Олдрича (иммунодефицит, сопровождающийся тромбоцитопенией и экземой)

Имунодефицит, сопровождающийся тромбоцитопенией и экземой, обусловлен дефектами гена, находящегося в участке Хр11.22–11.23. Ген кодирует белок WASP, который участвует в полимеризации актина и формировании цитоскелета, изменяется экспрессия CD43\* (рис. 3.4, рис. 3.9).

\* CD43 — лейкоцитарный гликопротеин (сиалогликопротеин, лейкоциалин, сиалофорин); очень длинная молекула — 45 нм (см. рис. 1.50). Имеется на всех лейкоцитах, кроме большинства покоящихся В-лимфоцитов. Играет роль антиадгезивной (отталкивающей) молекулы между клетками. Может выполнять адгезивную функцию при определенных условиях, взаимодействуя с CD54 (ICAM-1) и некоторыми лектиновыми рецепторами. При синдроме Вискотта—Олдрича его количество на Т-лимфоцитах уменьшается. Связывается с ICAM-1 стромальных клеток.

**Дефицит пури-нуклеотидфосфорилазы** наблюдается у 40 % больных с комбинированными формами иммунодефицитов

**Атаксия-телеангиэктазия** наследуется по аутосомно-рецессивному типу

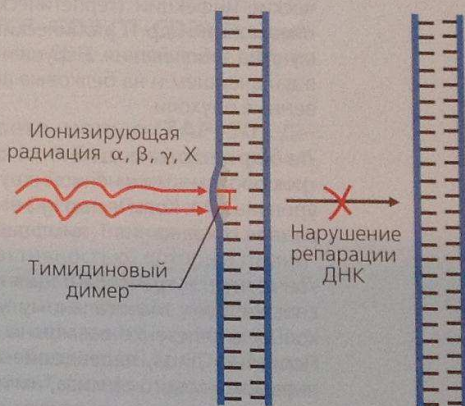


Рис. 3.8. Атаксия-телеангиэктазия

**Синдром Вискотта—Олдрича (WAS от Wiskott—Aldrich syndrome)** является X-сцепленным синдромом, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Для него характерна триада признаков: экзема, тромбоцитопеническая пурпура и высокая восприимчивость к инфекциям



Рис. 3.9. Синдром Вискотта – Олдрича

**Клиника.** Увеличивается время кровотечения при ранении, появляются кровавый стул и крупные синяки. Развиваются рецидивирующие оппортунистические инфекции (герпетические инфекции, пневмоцистная, пневмококковая пневмония и др.), atopический дерматит, гломерулонефрит и другие аутоиммунные заболевания. Нарушен иммунный ответ на полисахаридные антигены, а в дальнейшем и на белковые антигены. Развиваются спленомегалия, злокачественные опухоли.

**Лабораторная диагностика** — тромбоцитопения, выявляются мелкие тромбоциты с измененной структурой. Обычно повышен титр IgA и IgE и снижен уровень IgM. Количество IgG в норме или несколько снижено. Наблюдается умеренное сокращение Т-лимфоцитов.

**Лечение** — трансплантация костного мозга или спленэктомия. Спленэктомия способствует значительному уменьшению геморрагического синдрома, поскольку в селезенке возможно массовое разрушение дефектных тромбоцитов. Поскольку лица, перенесшие спленэктомию, склонны к развитию фатального пневмококкового сепсиса, им предварительно вводят пневмококковую вакцину, а после операции назначают противопневмококковые антибиотики. Больным назначают препараты внутривенного иммуноглобулина и различные противомикробные химиопрепараты. Снижению аутоиммунных расстройств способствует применение глюкокортикоидов, азатиоприна, циклоспорина А. Проводят также симптоматическую терапию.

#### 3.1.2.2.4. Синдром Ди Джорджи

**Синдром Ди Джорджи** (гипоплазия тимуса) — врожденное недоразвитие тимуса, обусловленное нарушением 3-й и 4-й глоточных щелей (карманов) в течение развития плода

Врожденный дефект развития этих щелей приводит к гипоплазии и аплазии тимуса и паращитовидных желез. Дефект возникает из-за микроделеций в хромосоме 22 (22q11.2) около 8-й недели беременности в результате неблагоприятных воздействий на плод. Аналогичный синдром развивается при мутации генов хромосомы 10p13.

**Клиника.** Все органы являются дисфункциональными. Первичный гипопаратиреоз проявляется в виде ги-

покальциемии и, как следствие, тетании. Гипоплазия тимуса сопровождается рекуррентными инфекциями из-за дефицита Т-лимфоцитов. Дефект сочетается с аномалией дуги аорты, деменцией, судорогами, нарушениями развития лицевой части черепа и верхних конечностей.

*Лабораторная диагностика.* Наблюдается умеренная лимфопения, дефицит Т-системы разной степени тяжести. Количество Т- и В-лимфоцитов варьирует у разных больных.

*Лечение* симптоматическое. Возможны пересадка фетального тимуса, тимического эпителия и компенсация недостаточности функции паращитовидных желез.

### 3.1.2.3. Нарушение активации Т-лимфоцитов

Клиническая картина патологии сходна с симптомами, наблюдаемыми у пациентов с дефицитом Т-лимфоцитов, а при существенном нарушении активации этих клеток необходима дифференциация с ТКИД.

**Недостаточная экспрессия комплекса TCR-CD3 (Ti-CD3).** Эта патология может быть связана с дефектом CD3 $\gamma$ -цепи или CD3 $\epsilon$ -цепей (рис. 3.4), что подавляет взаимодействие TCR и CD3.

**Дефицит белка, ассоциированного с дзета-цепью (ZAP-70).** Дефицит белка ZAP-70 (*zeta-chain-associated protein* — белка, ассоциированного с дзета-цепью), обуславливает недостаточность Т-лимфоцитов (рис. 3.4). Развиваются тяжелые рецидивирующие инфекции. Патология связана с мутацией гена (расположенного во 2-й хромосоме, локусе q12), кодирующего белок (ZAP-70) с тирозинкиназной активностью, который принимает участие в передаче сигнала с Т-лимфоцитов. ZAP-70 участвует в позитивной и негативной селекции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Однако уровень этих клеток в тимусе не изменяется, что может быть связано с усилением позитивной селекции тимоцитов белком Syk, преобладающим в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах по сравнению с CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и Т-лимфоцитами периферической крови.

*Клиника.* На фоне отсутствия CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и ослабления функций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов развиваются рецидивирующие инфекции. Симптомы болезни у детей появляются позже, чем при ТКИД, и зачастую больные живут достаточно долго.

*Лабораторная диагностика.* Сывороточные иммуноглобулины выявляются на нормальном, повышенном или пониженном уровнях. Отмечается нормальное или сниженное содержание циркулирующих CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и отсутствие CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Пролиферативная активность CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при стимуляции митогенами отсутствует.

*Лечение* симптоматическое.

**Недостаточность экспрессии антигенов МНС.** Данную патологию называют также синдромом «голых лимфоцитов». На клетках не экспрессируются молекулы МНС I или II класса. Клинически синдром близок к ТКИД.

**Нарушение экспрессии МНС I класса** обусловлено мутацией 2 генов МНС I класса, расположенных в локусе 6-й хромосомы. Эти гены кодируют структуру переносчиков белковых антигенов\* (ТАР-1 и ТАР-2). При отсутствии у больных экспрессии молекул МНС I класса не выявляются CD8<sup>+</sup> Т $\alpha\beta$ -лимфоциты.

**Нарушение экспрессии МНС II класса** является по происхождению североафриканским. Оно может быть вызвано 4 молекулярными дефектами: 1) мутации гена (кодирует белок RFX5), находящегося в хромосоме 1q; 2) мутации гена находящегося в хромосоме 13q (кодирует белок RFXAP); 3) мутации гена RFXANK, кодирующего третью субъединицу RFX; 4) мутации гена транскриптора МНС II класса, находящегося в хромосоме 16p13. У больных отсутствуют молекулы МНС II класса и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты.

**Клиника.** Клинические проявления соответствуют ТКИД. У детей развиваются затяжная диарея, часто сопровождаемая криптоспоридиозом, пневмоцистная и бактериальная пневмонии, септицемия, вирусные инфекции, кандидоз.

**Лабораторная диагностика.** При отсутствии экспрессии молекул МНС I класса у больных нет CD8<sup>+</sup> Т $\alpha\beta$ -лимфоцитов, а при отсутствии экспрессии молекул МНС II класса исчезают CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты при нормальном или повышенном содержании CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

**Лечение** симптоматическое.

### 3.1.3. Дефицит системы фагоцитов

#### 3.1.3.1. Хроническая гранулематозная болезнь

#### Хроническая гранулематозная болезнь

развивается у детей с наследственными дефектами бактерицидной активности фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов): утрачивается способность клеток вырабатывать антимикробные метаболиты кислорода и уничтожать каталазаположительные микробы

Фагоцитированные микробы не уничтожаются, в результате чего развиваются повторные гнойные инфекции кожи, подкожной клетчатки, легких, печени и других органов и тканей. Фагоциты превращаются в «хранилища» для микробов, способствуя хронизации процесса. Скопления клеток образуют гранулемы. Дефект обусловлен недостатком цитохрома  $b_{558}$  в мембране фагосомы гранулоцитов. Никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ) не способен транспортировать электроны, необходимые для образования радикалов кислорода и передавать их молекулам  $O_2$ . Дефект локализован в хромосоме Xp21. НАДФ-оксидаза выполняет ключевую роль в этой окислительно-восстановительной реакции, катализируя превращение  $O_2$  в супероксиданион кислорода, участвующий в бактерицидности нейтрофилов. Дефект НАДФ-оксидазы и недостаток глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ответственны за неспособность гранулоцитов убивать фагоцитированные бактерии.

Обычно встречается X-сцепленная форма хронического гранулематоза, характеризующаяся дефектом цепи 91 кДа в составе  $b_{558}$ . Другие три типа являются ау-

\* ТАР транспортируют антигены белковой природы из цитоплазмы в аппарат Гольджи, в котором соединяется  $\alpha$ -цепь молекулы МНС I класса с  $\beta_2$ -микроглобулином; образовавшийся комплекс перемещается на поверхность клетки. При отсутствии белкового антигена молекула МНС I класса разрушается в цитоплазме.

тосомно-рецессивными расстройствами, возникающими в результате дефектов другой цепи цитохрома  $b_{558}$  либо одного из двух белков ( $p47^{phox}$  или  $p67^{phox}$ ). В итоге нарушается способность клеток вырабатывать супероксиданион кислорода и перекись водорода. Каталазаположительные микробы (представители родов *Staphylococcus*, *Serratia*, *Klebsiella* и грибы рода *Aspergillus*) выживают из-за дефекта антимикробных кислородзависимых механизмов фагоцитов. Коагулаза-негативные штаммы рода *Streptococcus* и вида *Haemophilus influenzae* погибают в фагосомах от небольшого количества синтезируемой перекиси водорода.

**Клиника.** У больных уже на первом году жизни развиваются инфекции, чаще вызываемые каталазапродуцирующими бактериями. Развиваются лимфаденит, пневмония, пиодермия, абсцессы печени, остеомиелит, персистирующая диарея, менингит, сепсис, ринит и др.

**Лабораторная диагностика.** Выявление дефекта образования перекисных радикалов с помощью методов люминолзависимой хемилюминесценции и НСТ-теста. При НСТ-тесте под влиянием супероксиданиона растворимый краситель нитросиний тетразолий переходит в цитоплазме клеток в нерастворимое соединение диформазан синего цвета. Его количество пропорционально активности респираторной реакции.

**Лечение.** Основными противомикробными препаратами являются триметоприм и сульфаметоксазол. Отмечена эффективность применения  $\gamma$ -интерферона. Возможна трансплантация костного мозга и трансфекция здоровых генов в стволовые клетки больных.

### 3.1.3.2. Синдром Чедиака—Хигаси

В нейтрофилах, моноцитах и некоторых других клетках появляются аномально крупные везикулы, лизосомы. Гигантские лизосомы способны к слиянию с фагосомами, но не могут освобождать активные лизосомальные ферменты. Поэтому нарушается процесс разрушения бактерий, фагоцитоз становится неэффективным. Нарушение хемотаксиса обусловлено дисфункцией микротрубочечного цитоскелета (рис. 3.10).

**Синдром Чедиака—Хигаси** наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это редкое заболевание, при котором нарушается хемотаксис и отсутствует внутриклеточный лизис бактерий

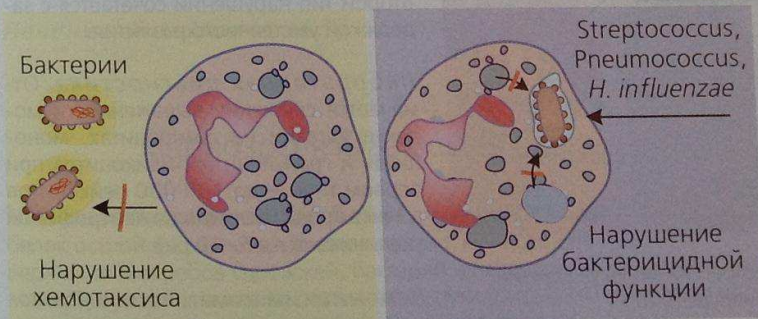


Рис. 3.10. Синдром Чедиака—Хигаси: нарушение хемотаксиса, появление гигантских лизосом в нейтрофилах

**Клиника.** Развиваются тромбоцитопения и нейтропения, лихорадка, высокая предрасположенность к инфекциям (особенно вызванным каталазанегативными бактериями), неврологические нарушения, светобоязнь, а также частичный альбинизм кожи и волос. Поэтому волосы и кожа пациента серебристо-светлые, отмечается светобоязнь. Повышается кровоточивость.

**Лабораторная диагностика.** Характерно нарушение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов. В нейтрофилах, окрашенных на миелопероксидазу, выявляются гигантские гранулы. Уменьшается количество NK-клеток.

**Лечение** симптоматическое.

### 3.1.3.3. Дефицит молекул адгезии лейкоцитов

**Первый тип** обусловлен дефектом гена  $\beta_2$ -цепи интегринов (CD18\*), общего для всех молекул интегринов – CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (рецептор комплемента – CR3), CD11c/CD18 (рецептор комплемента – C3dg-R). Перечисленные интегрины участвуют в хемотаксисе лейкоцитов, адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, агрегации нейтрофилов, взаимодействии (адгезии) Т-лимфоцитов с АПК и клетками-мишенями.

**Второй тип** развивается в результате утраты лейкоцитами способности образовывать молекулы селектинов. Это приводит к нарушению взаимодействия, при которых сиалогликопротеин Sgp50 является лигандом для L-селектина (CD62L) лейкоцита, а сиалил-Lewis<sup>x</sup>-олигосахарид – лигандом для E-селектина (CD62E) эндотелиальной клетки (рис. 3.11). Возможен дефект гена, кодирующего фермент для метаболизма фукозы из маннозы. Нарушается взаимодействие гранулоцитов с эндотелиальными клетками. Подавляются роллинг (перекатывание лейкоцитов на активированном эндотелии) и миграция лейкоцитов в очаг инфекции, в результате чего бактерии быстро распространяются по тканям организма.

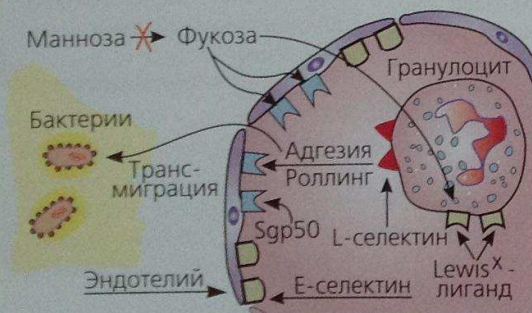


Рис. 3.11. Дефицит экспрессии молекул адгезии лейкоцитов (второй тип нарушений)

\* CD18 –  $\beta_2$ -цепь интегринов лейкоцитов, формирующая вместе с  $\alpha$ -цепью интегрины LFA-1, CR3 (Mac-1) или CR4 (p150,95) соответственно CD11a/CD18, CD11b/CD18 или CD11c/CD18. При межклеточной адгезии участвует в передаче сигнала внутрь клетки. Дефект гена CD18 (21q22.3) нарушает способность лейкоцитов к подвижности, адгезии и эндоцитозу.

**Клиника.** У больных развивается рецидивирующая инфекция кожи, подкожной клетчатки, респираторного тракта. Увеличиваются лимфоузлы. Второй тип нарушений сочетается с задержкой умственного развития.

**Лабораторная диагностика.** Отмечается снижение выраженности молекул адгезии на лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах. Лейкоцитоз при первом типе – до 100 000 лейкоцитов в 1 мкл крови. Количество нейтрофилов увеличивается в 5–10 раз.

**Лечение** симптоматическое. Проводят трансплантацию костного мозга.

### 3.1.3.4. Дефицит миелопероксидазы

В фагоцитах накапливается перекись водорода, которая не является самостоятельным микробицидным фактором. Такие клетки не в состоянии уничтожить грибы рода *Candida*. Патология сопровождается хроническими инфекциями.

В норме миелопероксидаза преобразует перекись водорода в ионы  $OCI^-$  (рис. 3.12) в специфических гранулах. Дефицит миелопероксидазы вызван существенным снижением количества специфических гранул в гранулоцитах и моноцитах.

**Дефицит миелопероксидазы** приводит к снижению эффективности респираторного взрыва в фагоцитах



Рис. 3.12. Дефицит миелопероксидазы

### 3.1.3.5. Синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Джоба)

В результате снижения продукции  $\gamma$ -интерферона  $T_H1$ -лимфоцитами происходит повышение функций  $T_H2$ -лимфоцитов и гиперпродукция IgE. Это способствует высвобождению гистамина, который подавляет развитие воспаления и блокирует хемотаксис нейтрофилов.

**Синдром гипериммуноглобулинемии E** сопровождается нарушением хемотаксиса нейтрофилов, что способствует развитию инфекций

**Клиника.** Для синдрома гипериммуноглобулинемии E характерны повторные, обычно стафилококковые, «холодные» абсцессы подкожной клетчатки. Поражаются легкие, кости, кожа. Отмечаются деструктивные пневмонии и переломы трубчатых костей. Развивается экзема.

**Лабораторная диагностика.** У больных отмечаются эозинофилия и высокий уровень сывороточного IgE.

**Лечение** симптоматическое.

**Дефицит маннозосвязывающего белка** обусловлен дефектом гена маннозосвязывающего белка, встречается у 17 % людей европеоидной расы

### 3.1.4. Дефицит маннозосвязывающего белка

**Маннозосвязывающий белок** — сывороточный белок острой фазы, который связывается с маннозой поверхности микробов (дрожжей, бактерий и некоторых вирусов). Он участвует в активации комплемента по лектиновому пути (рис. 1.14) и является опсоином, ускоряющим фагоцитоз микробов. При дефектах данного гена нарушается фагоцитоз микробов, что сопровождается инфекционными осложнениями.

### 3.1.5. Дефицит системы комплемента

**Дефицит системы комплемента** и их рецепторов на клетках приводит к развитию различных патологических состояний (табл. 3.3), поскольку белки комплемента участвуют в выведении из циркулирующей крови иммунных комплексов и микробных тел

**Таблица 3.3.** Клинические проявления дефектов компонентов комплемента

Дефекты белков	Клинические проявления
C1q	Имунокомплексная патология (системная красная волчанка, гломерулонефрит)
C1r, C4, C2	Системная красная волчанка, пиогенные инфекции (например, пневмококковый сепсис)
C3, фактор H, фактор I (C3b-инактиватор)	Рецидивирующие пиогенные инфекции, системная красная волчанка, гломерулонефрит
Фактор D	Рецидивирующие инфекции, вызванные бактериями рода <i>Neisseria</i>
Фактор P (пропердин)	
C5, C6, C7, C8	Рецидивирующие инфекции, вызванные бактериями рода <i>Neisseria</i>
C9	Отсутствие симптомов
C1-ингибитор (C1-inh)	Наследственный ангионевротический отек
DAF	Гемолиз с пароксизмальной ночной гемоглобинурией
CD59	То же
CR3, CR4, LFA-1	Пиогенные инфекции, сепсис, гингивит

**Наследственный (врожденный) ангионевротический отек** обусловлен врожденным дефицитом C1-ингибитора (C1-inh) комплемента, что приводит к активации комплемента с манифестными и возвращающимися эпизодами отека кожи и слизистых оболочек

#### 3.1.5.1. Наследственный ангионевротический отек

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Впервые в 1888 г. В. Ослер описал заболевание у пяти поколений членов американской семьи, страдавших от эпизодически возникающих отеков, приводящих к летальному исходу. Различают три типа дефицита C1-ингибитора. При наиболее часто встречающемся I типе (**истинный наследственный ангионевротический отек**) дефицит C1-ингибитора не сопровождается потерей его функции. При II типе (**вариантный наследственный ангионевротический отек**) C1-ингибитор остается в норме или повышен.

но его функция существенно снижена. III тип отличается структурно измененным С1-ингибитором, который образует агрегаты с глобулинами или альбуминами крови, либо его активность блокирована аутоантителами. Дефицит С1-ингибитора на фоне активации С1-компонента приводит к повышенному расходу С4- и С2-компонентов комплемента. Кроме того, процесс усугубляется из-за участия С1-ингибитора в свертывании крови, фибринолизе и в образовании кининов. Нормальная функция С1-ингибитора — не только подавление активации С1-компонента комплемента, но и образования плазмина и брадикинина. В результате травмы, стрессов активируется фактор XII свертывания крови (фактор Хагемана), который переводит плазминоген в плазмин, запускающий (в отсутствии С1-ингибитора) классический путь активации комплемента. При этом образуются биологически активные компоненты комплемента, вызывающие повышение проницаемости сосудов и отек. Основной причиной отека является брадикинин, образующийся после активации С2.

При некоторых заболеваниях, опухолях или при развитии аутоантител против С1-ингибитора может снижаться уровень последнего, что приводит к развитию приобретенного ангионевротического отека.

*Клиника.* Признаки отеков могут возникнуть в возрасте нескольких месяцев, но чаще отмечаются в 7–15 лет. Провоцирующими факторами могут быть травма, инфекции, оперативные и зубохирургические вмешательства. Частота отеков варьирует. Ремиссия возможна в течение нескольких лет. Длительность отека — от нескольких часов до двух дней. Отеки локализуются в области дистальных отделов конечностей, в ЖКТ и в верхних дыхательных путях. Возможны отеки гортани с развитием асфиксии, отеки кишки (непроходимость\*) и подкожной клетчатки. Врожденные формы патологии, в отличие от аллергической формы отека, характеризуются ограниченностью площади отека и его плотной консистенцией (при надавливании на отек ямка не появляется), бледноватым оттенком, отсутствием зуда и относительной безболезненностью отека в коже, отсутствием лихорадки и ассоциации с крапивницей (табл. 5.4).

*Лабораторная диагностика.* Определяют количество С1-ингибитора и компоненты комплемента (снижение С4, С2, С3 и С1). Нормальный уровень С4 исключает вероятность дефицита С1-ингибитора.

*Лечение.* Применяют очищенный концентрат С1-ингибитора, адреналин, нативную или свежемороженную плазму. Для стимуляции синтеза С1-ингибитора применяют эpsilon-аминокапроновую кислоту и андрогены (даназол, метилтестостерон). Антигистаминные препараты и кортикостероиды неэффективны.

\* Следует дифференцировать с клинической картиной асептического перитонита при периодической болезни.

**Вторичные (приобретенные) иммунодефициты** – прижизненно приобретенные нарушения иммунитета, которые развиваются под влиянием болезней и других повреждающих факторов (нарушение обмена веществ, истощение, стресс, ожоги, травмы, облучение, оперативные вмешательства, дисбиозы, старение; действие химических веществ, лекарственных средств и др.)

### 3.2.

## Вторичные (приобретенные) иммунодефициты

Для вторичных иммунодефицитов характерны развитие множественных очагов хронического воспаления и их частые обострения, вялое или латентное течение обострений, субфебрилитет и лимфаденопатии, отсутствие выраженного клинического эффекта от проведенной адекватной терапии.

Вторичные иммунодефициты классифицируют по зонам поражения иммунной системы (Т-, В-лимфоциты, макрофаги, АПК, цитокины), по течению (острая или хроническая форма), по распространенности (местный, системный), по тяжести (клиника, нарушения иммунограммы) и т. д. Различают также спонтанные, индуцированные и приобретенные вторичные иммунодефициты. Спонтанные иммунодефициты возникают без явных причин. Ин-

дуцированные иммунодефициты развиваются под влиянием конкретного фактора (кортикостероидов, рентгеновского излучения, цитостатиков и др.). Примером приобретенного иммунодефицита является ВИЧ/СПИД.

### 3.2.1. Синдром приобретенного иммунодефицита

Вирусом иммунодефицита человека инфицированы свыше 40 млн человек, а более 20 млн уже умерли от ВИЧ-инфекции. Летальность во всем мире ежегодно составляет от 2 до 3 млн человек. Инфекция продолжает распространяться. В некоторых африканских странах более 20 % населения инфицированы ВИЧ.

Вирус иммунодефицита человека – ВИЧ-1, ВИЧ-2 (*human immunodeficiency virus* – HIV-1, HIV-2) относится к семейству *Retroviridae*, роду *Lentivirus*. Вызывает у человека ВИЧ-инфекцию, терминальной стадией которой является СПИД (*AIDS – acquired immunodeficiency syndrome*).

ВИЧ-инфекция характеризуется преимущественным поражением клеток иммунной системы (главным образом, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов), длительным течением, полиморфными клиническими проявлениями и высокой летальностью. ВИЧ передается половым путем, через зараженные иглы, используемые наркоманами, трансплацентарно, при переливании зараженной крови.

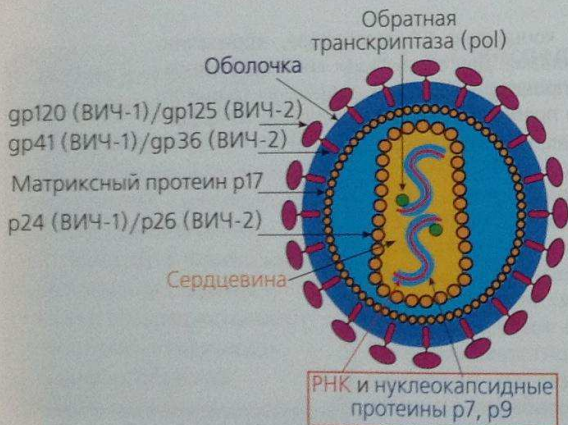
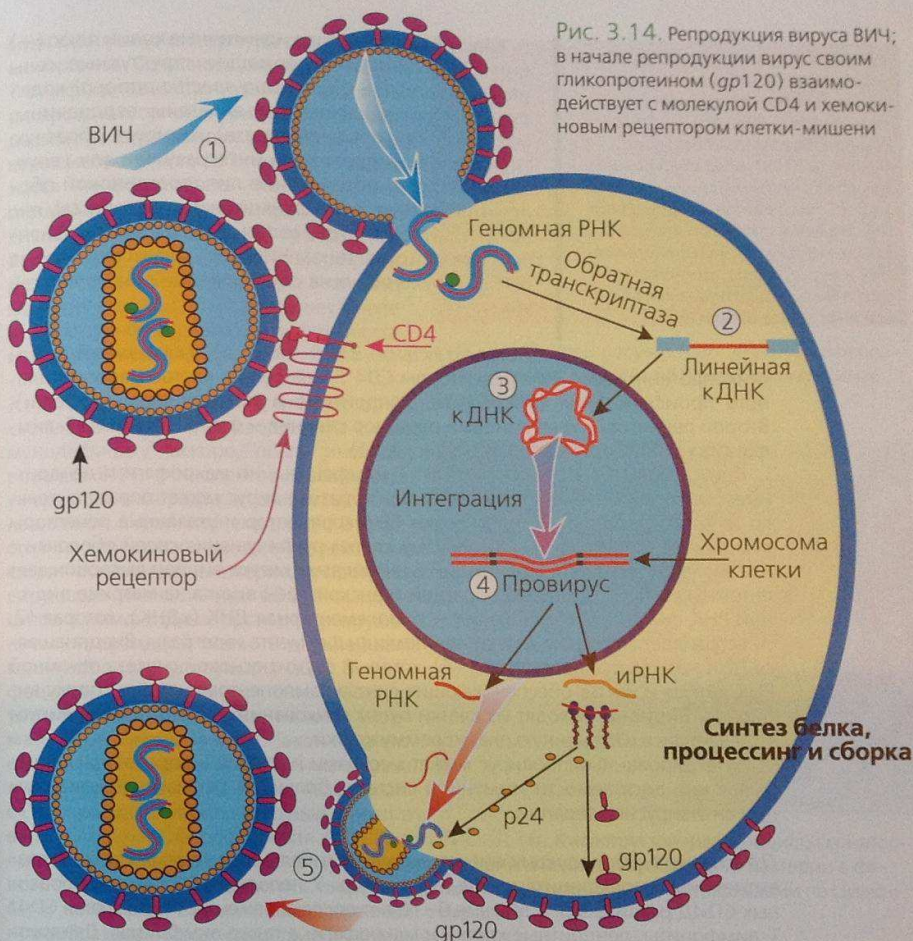


Рис. 3.13. Структура вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2)

Рис. 3.14. Репродукция вируса ВИЧ; в начале репродукции вирус своим гликопротеином (*gp120*) взаимодействует с молекулой CD4 и хемотинным рецептором клетки-мишени



**Структура ВИЧ.** Вирион имеет сферическую форму размером 100 нм, снаружи покрыт липопротеиновой оболочкой, сформированной при почковании через плазматическую мембрану (рис. 3.13 и 3.14). Оболочка содержит белки: поверхностные, групповые гликопротеины *gp120\** и *gp41* (продукты расщепления белка предшественника *gp160*). Сердцевина ВИЧ похожа на усеченный цилиндр. Под оболочкой находятся матриксный протеин *p17*, капсидный протеин *p24*, нуклеокапсидные протеины (*p7*, *p9* и др.), а также протеины протеазы (*p10*, *p11*), интегразы (*p31–32*) и обратной транскриптазы (*p66/p51*).

\* Гликопротеин *gp120* имеет константные участки (C1–C4) и вариабельные (V1–V5), которые формируют 9 антигенных эпитопов. Гипервариабельная область V3 состоит из 4–8 аминокислот. ВИЧ-1 делят на три группы – M, N, O. Большинство изолятов относят к группе N, в которой различают 10 подтипов ВИЧ (A, B, C, D, F-1, F-2, G, H, L, K). В России преобладает подтип A. Высокая изменчивость ВИЧ связана с генетическими ошибками, возникающими при сложной многоступенчатой репродукции вирусов.

Кроме того, на миелоидных дендритных клетках крови и интерстициальных дендритных клетках имеется неинтегриновый рецептор DC-SIGN (DC-specific ICAM-grabbing non-integrin, CD209), предназначенный для обеспечения миграции и активации Т-лимфоцитов. Этот рецептор специфичен к гликопротеину gp120 ВИЧ, к вирусу иммунодефицита обезьян и вирусу Эбола, что может способствовать распространению вирусной инфекции в организме.

Капсид заключает две идентичные копии плюс (+) нити РНК-генома, содержащие структурные гены *gag*, *pol*, *env*. Ген *gag* (group specific antigen) кодирует группоспецифические антигены сердцевины, матрикса. Ген *pol* (polymerase) кодирует обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Ген *env* (envelope) кодирует образование липопротеиновой оболочки. Имеются также функциональные гены *tat*, *rev*, *nef*<sup>\*</sup>, *vif*, *vpr*, *vpx*, *vpu*, которые регулируют жизненный цикл вируса. Геном ВИЧ-2 отличается от генома ВИЧ-1 структурой гена *env* и заменой гена *vpu* на ген *vpr*.

**Репродукция ВИЧ.** Вирус (1) связывается своим гликопротеином gp120 с рецептором CD4 Т-хелперов и клеток макрофагального происхождения (макрофаги, дендритные и микроглиальные клетки). Второй рецептор — хемокиновый рецептор слияния — фузин: CXCR4 на Т-лимфоцитах и CCR5 на макрофагах (рис. 3.14).

Вирус поражает в основном CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, но макрофаги и дендритные клетки также инфицируются. Таким образом, вирус может поражать только те клетки, которые экспрессируют CD4-рецептор и указанные рецепторы хемокинов. ВИЧ входит в цитоплазму клетки путем слияния своей оболочки с плазмолеммой клетки. Проникший в цитоплазму клетки вирион высвобождает геномную РНК. С помощью обратной транскриптазы вируса на матрице вирусной РНК синтезируется ее копия — комплементарная ДНК (кДНК), которая (2, 3) встраивается в геном клетки при помощи фермента интегразы. Внедрившаяся ДНК называется провирусом (4), который служит основой синтеза геномной РНК вируса и иРНК, обеспечивающих синтез компонентов вируса и сборку вирионов. Вирионы выходят из клетки путем почкования (5): сердцевина вируса «одевается» в измененную плазмолемму клетки.

Интегрированный провирус может месяцами и годами не проявляться, пребывая вне досягаемости иммунной системы больного, оставаясь неуязвимым при антивирусной терапии.

**Патогенез.** Репродукция вируса вызывает гибель пораженных клеток с развитием иммунодефицита и клиники СПИДа. У половины ВИЧ-инфицированных СПИД развивается в течение 9–10 лет после заражения. Поражаются CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоузлы. Дендритные клетки захватывают ВИЧ при его проникновении через эпителий и переносят в периферические лимфоидные органы, где вирус поражает Т-лимфоциты. Встроенный в геном клетки провирус может активироваться, приводя к выработке вирионов и распространению инфекции. При ВИЧ-инфекции главным источником инфекционных вирионов являются активированные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Дендритные клетки и макрофаги становятся резервуаром инфекции. ВИЧ вызывает латентную инфекцию клеток иммунной системы и может реактивироваться для выработки вирионов. ВИЧ-инфицированными оказываются микроглия (макрофаги), астроциты, олигодендроциты и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов мозга.

Уменьшение пула CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции обусловлено иммунопатическим эффектом вируса, проявляющимся в результате его репродукции. Другие пораженные клетки, например дендритные, также могут погибать, при-

\* белок *nef* повышает экспрессию TNF, способен понижать экспрессию антиапоптозного белка Bcl-2 в инфицированных лимфоцитах, что приводит к усилению апоптоза лимфоцитов.

вода к нарушению структуры лимфатических органов. Сочетание уменьшения CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и структурных отклонений лимфоидных органов приводит к иммунодефициту, характерному для СПИДа. Уровень сывороточного IgG повышен, содержатся неэффективные «бесмысленные глобулины» из-за неспецифической поликлональной активации В-лимфоцитов. В результате частых мутаций при ретровирусной обратной транскрипции возникают измененные варианты вируса, неузнаваемые иммунной системой, и инфекция становится неуправляемой.

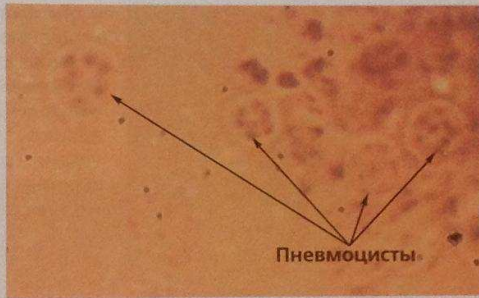


Рис. 3.15. *Pneumocystis (carinii) jiroveci* в препарате из легких. Окраска по Романовскому—Гимзе (препарат Н. В. Каражас)

**Клиника** заболевания проявляется несколькими фазами, приводящими к иммунодефициту. Вскоре, после инфицирования ВИЧ, у пациентов развиваются умеренная лихорадка и слабость, обусловленные первичной вирусемией. Это состояние через несколько дней переходит в клинически латентный период с прогрессирующим уменьшением CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в лимфоидных органах и разрушением лимфоидной ткани. В дальнейшем количество циркулирующих CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов также начинает снижаться до уровня менее 200 клеток на мм<sup>3</sup> (норма — 1500 клеток на мм<sup>3</sup>). Такой пациент становится восприимчивым к инфекциям и считается больным СПИДом. Развиваются лихорадка, слабость, больные теряют в весе. Клинические проявления СПИДа в «цветущую» стадию являются результатом возросшей чувствительности к инфекциям и некоторым видам злокачественных новообразований как следствие иммунодефицита. Больные часто поражаются микробами, которые в норме уничтожаются иммунной системой:

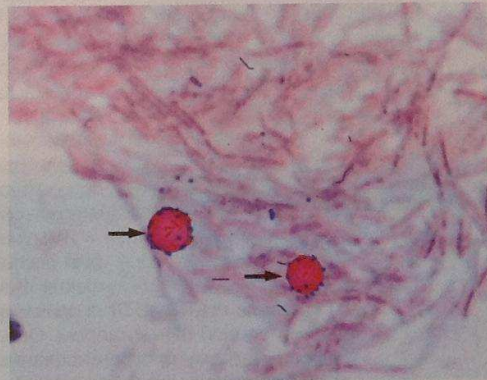


Рис. 3.16. Кислотоустойчивые ооцисты криптоспоридий и некислотоустойчивые бактерии в фекалиях. Окраска мазка в модификации по Цилю—Нильсену

- грибами — пневмоцистами — *Pneumocystis carinii* (рис. 3.15) в виде **пневмоцистной пневмонии**, а также грибами рода *Candida* в виде **кандидоза**;
- простейшими — криптоспоридиями — *Cryptosporidium parvum* (рис. 3.16), которые вызывают **криптоспоридиоз**, сопровождающийся поражением эпителия кишечника, развитием гастроэнтерита и диареи;
- вирусами герпеса, вызывающими различные герпетические инфекции;
- условно-патогенными микобактериями — возбудителями **микобактериозов**.

Поскольку эти осложнения проявляются на фоне сниженного иммунитета у больных, обычно не вызывая заболеваний у здоровых лиц, такие инфекции называют оппортунистическими. Оппортунистические инфекции чаще



Рис. 3.17. Саркома Капоши

возникают эндогенно — в результате реактивации микрофлоры организма больного.

Вирусы, например цитомегаловирус, являются возбудителями многих оппортунистических инфекций. У больных СПИДом нарушается иммунный ответ против вирусов, обусловленный цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ), хотя ВИЧ и не поражает  $CD8^+$  Т-лимфоциты. Считается, что клеточный иммунный ответ нарушается в связи с тем, что для полноценного ответа вирусного  $CD8^+$  ЦТЛ-ответа необходимы  $CD4^+$  Т-лимфоциты (Т-хелперы), являющиеся мишенью для ВИЧ. У больных СПИДом повышается риск инфицирования внеклеточными бактериями, скорее всего в результате повреждения Т-хелпер-опосредованного образования антител против бактерий.

Больные более восприимчивы к злокачественным новообразованиям, вызываемым онкогенными вирусами. Наиболее распространенными из них являются В-клеточные лимфомы, вызываемые вирусом Эпштейна—Барр, и опухоль мелких кровеносных сосудов — саркома Капоши, вызываемая вирусом герпеса человека 8-го типа. Опухоль поражает кожу (рис. 3.17), слизистые оболочки, кишечник, легкие и лимфоузлы. У некоторых больных развивается деменция, предположительно в результате инфицирования вирусом микроглии мозга.

Иммунный ответ при ВИЧ-инфекции не контролирует распространение вируса и его патологические эффекты. В организме инфицированных вырабатываются

антитела и  $CD8^+$  ЦТЛ против вирусных антигенов, что помогает ограничить ранний острый ВИЧ-синдром. Однако иммунный ответ обычно не препятствует хроническому прогрессированию болезни. Антитела против поверхностных гликопротеинов, таких как *gp120*, могут не защищать из-за быстрой мутации в локусе *gp120*-гена — мишени для большинства антител. ЦТЛ часто не могут уничтожить инфицированные клетки, т. к. вирус подавляет экспрессию молекул МНС I класса этих клеток. Парадоксально, но иммунный ответ может способствовать распространению ВИЧ. Вирионы вируса, покрытые антителами, (в виде иммуноглобулинового покрова — см. рис. 1.30, 1.31) могут взаимодействовать с Fc-рецепторами макрофагов и дендритных клеток фолликулов лимфатических образований, увеличивая таким образом поступление вируса в эти клетки и образуя дополнительные резервуары инфекции. При лизисе вирусинфицированных клеток ЦТЛ происходит выброс вирионов и поражение ими большинства количества клеток.

**Лабораторная диагностика.** В серологическом методе применяется ИФА — тест первого уровня для выявления ВИЧ-инфицированных. В качестве диагностикума используют антигены, выделяемые из зараженных клеточных культур или полученные с помощью рекомбинантных ДНК. В сыворотке крови определяют антитела к белкам *gp120*, *p24* и другим антигенам ВИЧ. Положительный результат ИФА подтверждается постановкой ИБ (вестерн-блоттинга). Результаты считают положительными после обнаружения антител к *p24*, *p31*, *gp120*

либо к *gp120*. Антитела выявляются через 2–8 мес. после инфицирования. На начальных стадиях заражения эффективно определение антигена *p24* в крови. Молекулярно-генетический метод – ПЦР (рис. 1.18) и метод гибридизации нуклеиновых кислот. Важным показателем ВИЧ-инфекции является определение содержания  $CD4^+$  Т-лимфоцитов и соотношение  $CD4/CD8$ .

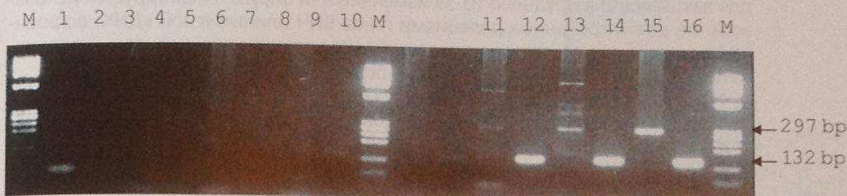


Рис. 3.18. Анализ провирусной ДНК ВИЧ-1 методом гПЦР в клетках периферической крови пациентов; гПЦР с «внешними» (нечетные дорожки) и с «внутренними» праймерами (четные дорожки). Дорожки: 1 – 10 – образцы ДНК от 5 здоровых доноров; 11 – 14 – образцы от 2 пациентов с диагнозом СПИД; 15, 16 – положительный контрольный образец; М – маркеры ДНК  $\phi$ X174/Нае III (препарат Глухова А.И. и соавт.)

**Лечение.** В 1987 г. для лечения ВИЧ-инфекции был предложен зидовудин (азидотимидин – АЗТ) – ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Теперь ингибиторы обратной транскриптазы делят на нуклеозидные и нуклеозидные аналоги. Нуклеозидные аналоги подразделяются на производные тимидина (АЗТ, фосфазад, никавир, d4Т – ставудин, ddl – аденин) и производные цитозина – ddС (зальцитабин, хивид), ЗТС (ламивудин, эпивир). Более эффективно применение комбинированных препаратов (например, комбивира, содержащего зидовудин и ламивудин). К препаратам нуклеозидной природы относят ифавиренс, стокрин, вирамун, невирапин.

Важным классом противовирусных препаратов являются ингибиторы протеазы ВИЧ: саквинавир (инвираза), криксиван (индинавир), нелфинавир (вирасепт), ритонавир (норвир). Лечение направлено на контроль репродукции ВИЧ и инфекционных осложнений у больных. Применяют метод высокоактивной антиретровирусной терапии, включающий назначение на ранней стадии заболевания, по крайней мере, 3 препаратов, блокирующих активность обратной транскриптазы, протеазы и интегразы вируса. Однако вирус способен мутировать, восстанавливая свою резистентность к этим препаратам. С 2003 г. стал применяться новый препарат – энфувиртид, блокирующий слияние вируса с мембраной клетки (ингибитор слияния). В России нашли применение следующие препараты:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин, ставудин, диданозин, зальцитабин, абакавир, ламивудин) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (фосфазад, тенофовир);
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (невирапин, ифавиренс, далавердин);
- ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир).

Некоторые хемокины, например  $MIP-1\alpha/\beta$ , RANTES и др., могут уменьшать процесс инфицирования  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, блокируя хемокиновые рецепто-

ры, которые участвуют вместе с молекулами CD4 во взаимодействии с вирусом. Рекомбинантный  $\alpha$ -интерферон (ИФН- $\alpha$ ) и ИЛ-12 подавляют процессы репродукции вируса.

**Специфическая профилактика.** Применение gp120 в качестве антигена для вакцинации затруднено из-за изменчивости вируса. Апробируется использование аттенуированных делециями генов ВИЧ или вирусной кДНК, встроенной в микробные векторы или плазмиды. Для клинических испытаний предложено более 40 вакцинных препаратов, полученных на основе:

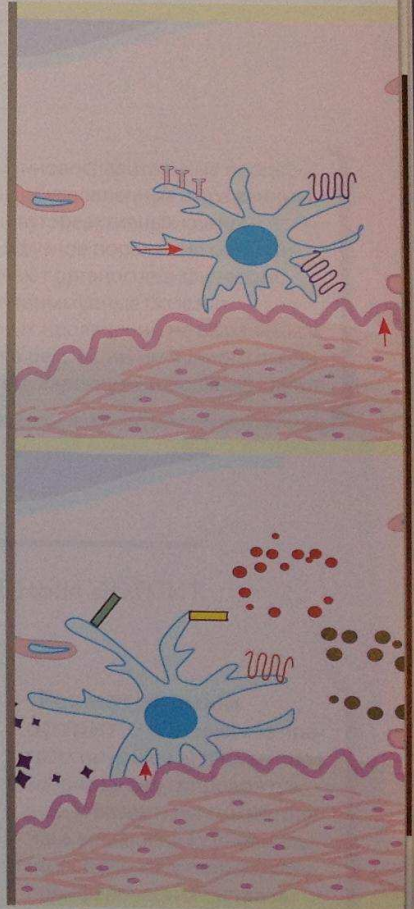
- рекомбинантных вирусных белков (*rgp160*, *rgp120*, *rv3*, *gp24*);
- синтетических пептидов из последовательности V3-петли gp120;
- рекомбинантных вирусных векторов;
- бактериального вектора из *Salmonella typhi*.

**Неспецифическая профилактика.** Проводится разъяснительная работа, особенно в отношении групп риска (проблема проституции, наркомании, гомосексуализма).

Глава 4

Аутоиммунные  
болезни  
и болезни  
с синдромом  
иммунного  
воспаления

---



А Б С R I

ИЮНЬ 1907 Г.

№ 10

С. 100

ИЗДАТЕЛЬСТВО

С. ПЕТЕРБУРГ

1907

**Аутоиммунные болезни** – иммуновоспалительные процессы против антигенов собственных тканей, обусловленные выраженным увеличением количества аутоантител или аутореактивных клеток (аутосенсбилизацией). Развивается диффузное поражение соединительной ткани, органов и сосудов. Различают органоспецифические, органонеспецифические и смешанные аутоиммунные болезни. У здоровых лиц компоненты аутоиммунных проявлений не выражены и не перерастают в болезнь: они участвуют в регуляции иммунного ответа и направлены на устранение отмирающих, стареющих и больных клеток

4.1.

## Ревматоидный артрит

Заболевание поражает около 1 % населения земли. Женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин. Кроме генетической предрасположенности (антигены HLA-DR4 и HLA-DR1) и гормональных нарушений (половые гормоны, пролактин) в развитии ревматоидного артрита принимают участие иммунопатологические факторы. Причиной патологии могут быть вирусы (парвовирус, вирус Эпштейна–Барр), бактерии (микоплазмы, хламидии), белки теплового шока и другие факторы. Суперантигены микробов могут вызывать неспецифическую поликлональную активацию В-лимфоцитов (рис. 1.13) и срыв толерантности. Антигены микробов могут вызывать образование антител, перекрестно реагирующих с антигенами синовиальной оболочки хозяина. Это приводит к отложению иммунных комплексов в синовиальной оболочке.

При повреждающем воздействии Т- и В-лимфоциты мигрируют из посткапиллярных венул в синовиальную мембрану (рис. 4.1). Синовиальные клетки, несущие aberrantный II класс HLA-антигенов и костимулирующие молекулы, презентируют потенциальный «артритогенный» пептид Т-

**Ревматоидный артрит** – хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, сопровождающееся развитием симметричного воспаления синовиальных оболочек с поражением периферических суставов (синовит, эрозивный артрит) и системным воспалением внутренних органов

лимфоцитам. Происходит поликлональная активация В-лимфоцитов, которые продуцируют иммуноглобулины, особенно ревматоидный фактор, представляющий собой антитела (IgM, IgG, IgA), направленные против Fc-фрагмента IgG. Ревматоидный фактор и другие аутоантитела (антитела против филлагрина, глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и др.) участвуют в повреждении суставных тканей и в формировании иммунных комплексов. Повреждение суставов поддерживается за счет иммунных комплексов, активации комплемента, привлечения нейтрофилов, активации ферментов лизосом, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и т. д.

Однако основным механизмом ревматоидного артрита является T-клеточный с преобладанием CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1. В результате активации клеточного иммунитета образуются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, TNF-α, ИФН-α, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-16, ИЛ-17, и RANKL\* – лиганд рецептора-активатора NF-κB), участвующие в иммунопатогенезе ревматоидного артрита. Индукция ревматоидного артри-

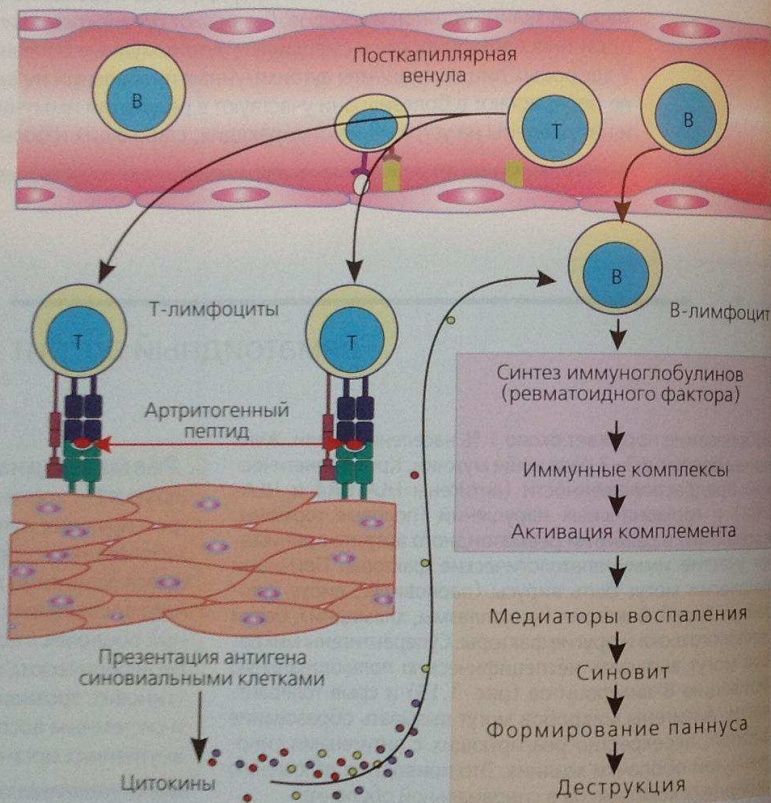


Рис. 4.1. Образование ревматоидного фактора и иммунного комплекса

\* Недавно открытый цитокин RANKL (Receptor Activator NF-κB Ligand), образуемый активированными T-лимфоцитами и синовиальными фибробластами, индуцирует (в присутствии M-CSF) образование и дифференцировку остеокластов из мононуклеарных клеток. Другой цитокин – OPG (Osteoprotegerin) – блокирует дифференцировку остеокластов, индуцированную RANKL.

та может быть неспецифической или может вызываться неизвестным антигеном (рис. 4.2), стимулирующим активацию Т-лимфоцитов активированными макрофагами. Содержание Т-лимфоцитов увеличивается в синовиальной жидкости и снижается в крови. Макрофаги секретируют ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, которые активируют остеокласты кости и хондроциты хряща. Это приводит к разрушению кости и хряща. В деструктивных процессах участвуют матриксные металлопротеиназы (коллагеназа, стромализин, желатиназа). Хондроциты начинают продуцировать большое количество FGF и GM-KCF, которые завершают цикл активацией макрофагов. Кроме повреждения хряща развивается васкулит, увеличивается проницаемость мелких кровеносных сосудов, приводящая к отеку синовиальной оболочки и инфильтрации тканей нейтрофилами, Т-лимфоцитами, плазматическими и дендритными клетками. В результате пролиферации синовиоцитов\* происходит гипертрофия синовиальной оболочки, и на поверхности суставного хряща образуется агрессивная грануляционная ткань (паннус), содержащая клетки, макрофаги, Т-лимфоциты (Т-хелперы), а также плазматические и активно пролиферирующие синовиальные клетки (рис. 4.2). Активированные клетки паннуса продуцируют фактор активации остеокластов, которые участвуют в резорбции кости. В синовиальной жидкости находятся аутоантитела (ревматоидный фактор и др.), компоненты комплемента, гранулоциты с включениями в виде вакуолей (рагоциты), цитокины и ферменты.

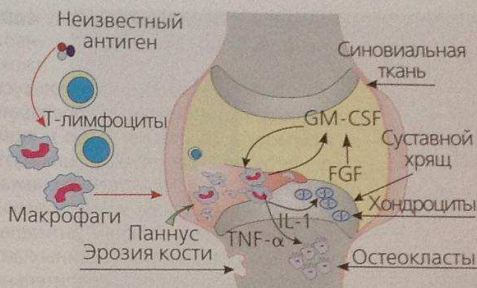


Рис. 4.2. Формирование ревматоидного артрита

**Клиника.** Характерно симметричное поражение мелких суставов конечностей (рис. 4.3) с развитием синовита, грануляционной ткани, истончением хряща и эрозивным поражением кости. Отмечаются боль, отечность и скованность в суставах по утрам. Появляются ревматоидные узелки, деформируются суставы. Среди крупных суставов чаще поражаются коленные и реже — локтевые и плечевые суставы. Развиваются васкулит, хронические язвы голеней, сухой кератоконъюнктивит, перикардит, плеврит, спленомегалия. Существует мнение, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным (системным) проявлением ревматоидного артрита.



Рис. 4.3. а — Симметричная припухлость суставов и ульнарная девиация кисти у больной ревматоидным артритом: кисть приобретает форму плавника моржа — гиббательная контрактура. б — поражение суставов стоп (вальгусная деформация)

**Лабораторная диагностика.** Определяют ревматоидный фактор (он выявляется и при других аутоиммунных заболеваниях, например при системной красной волчанке). Обращают внимание на ревматоидный фактор в синовиальной жидкости, которая характеризуется воспалительными элементами. Возможно появление и других аутоантител (антиперинуклеарный фактор, анти-RA,

\* Возрастает количество синовиоцитов А, напоминающих макрофаги, и синовиоцитов В, похожих на фибробласты.

антитела к кератину, коллагену и др.), что свидетельствует о поликлональной активации В-лимфоцитов.

**Лечение.** Имобилизируют сустав. Назначают анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, противомаларийные препараты (хингамин и др.), препараты золота, D-пеницилламин, иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин А и др.). Показано, что статины (симвастатин) могут существенно снижать тяжесть артрита.

Применяют также комплексную терапию и антицитокиновую терапию: химерные моноклональные антитела к TNF- $\alpha$  (инфликсимаб — гибриды вариабельных фрагментов мышиных антител и фрагментов IgG1-антител человека, нейтрализующие провоспалительную активность TNF- $\alpha$ ); рекомбинантный растворимый TNF- $\alpha$ -рецептор — TNF- $\alpha$ R, соединенный с Fc-фрагментом IgG; рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1, ингибирующий активность ИЛ-1. Блокада моноклональными антителами TNF- $\alpha$  (рис. 4.2) подавляет синтез ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов (ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-8 — см. разд. 1.3.6 «Цитокины»).

## 4.2.

## Псориаз

**Псориаз** — хроническое рецидивирующее воспаление кожи неясной этиологии, сопровождающееся образованием шелушащихся папул (рис. 4.4 и 4.5)

Псориаз поражает около 2 % людей. Отмечена ассоциация патологии с HLA-DR7, HLA-Cw6, HLA-B13, B17, B37. Провоцирующими (триггерными) факторами псориаза могут быть расчесы и другие факторы травматизации эпидермиса, инфекции, воздействия лекарственных препаратов и психологические факторы.

Эпидермис и дерма содержат инфильтраты с CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Причем в псориазических повреждениях большинство Т-лимфоцитов являются клетками памяти (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>). Преобладание T<sub>H</sub>1-профиля очевидно обуславливает более редкие при псориазе инфекции кожи\* (но частые при T<sub>H</sub>2-ассоциированных дерматозах). У больных повышена функция нейтрофилов, моноцитов (усиление хемотаксиса, прилипания, фагоцитоза) и митотическая активность клеток эпидермиса. Нарушается кальциевый гомеостаз эритроцитов, откладывается IgG в роговом слое эпидермиса. Отличительной особенностью псориаза является разрастание сосудистой микросети кожи.

Псориазическая кожа характеризуется сверхбыстрой пролиферацией кератиноцитов, приводящей к ее патоморфологическим изменениям. При псориазе кератиноцитами продуцируется повышенное количество ИЛ-20 (гомолог ИЛ-10), который принимает активное участие в воспалении кожи. Активированные дендритные клетки продуцируют ИЛ-23 — активный индуктор пролиферации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов памяти и продукции ими ИФН- $\gamma$ .

Кератиноциты, дендритные клетки и макрофаги могут продуцировать в коже ФНО- $\alpha$ . Поступление CLA<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (CLA — *cutaneous lymphocyte antigen*, антиген лимфоцитов кожи) в кожу из крови происходит в результате взаимодействия CLA и E-селектина, СС-хемокинов и хемокиновых рецепторов, а также молекул LFA-1 Т-лимфоцитов и ICAM-1 дермальных посткапиллярных

\* Врожденный иммунитет кожи включает антимикробные пептиды, известные как кателицидины (LL-37 и др.), дефензины и др. В нормальной коже эти пептиды незначительны, но они накапливаются в коже при псориазе. Антимикробные пептиды (типа HBD-2 и LL-37) обычно продуцируются кератиноцитами в ответ на воспалительные стимулы типа псориаза.

венул (рис. 4.6). Происходят адгезия и экстравазация Т-лимфоцитов. Псориазический аутоантиген —  $CLA^+$  Т-лимфоциты, находящиеся в коже или поступающие в кожу из крови, продуцируют цитокины  $T_H1$ -типа (включая  $TNF-\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) в результате их активирования дендритными клетками, несущими аутоантиген. Взаимодействие  $CLA^+$  Т-лимфоцита с дендритной клеткой происходит по принципу образования между ними иммунного синапса (рис. 1.50), включающего следующие пары молекул:  $CD2 - LFA-3$ ,  $TCR/CD3/CD4 - HLA-D$ ,  $CD28 - CD80/86$ ,  $LFA-1 - ICAM-2$ ,  $LFA-1 - ICAM-1$  (рис. 4.6).

Эпидермальный фактор роста (EGF), продуцируемый кератиноцитами, обеспечивает их рост, миграцию и выживание. Повышение экспрессии рецептора EGF является одним из самых ранних событий в образовании псориазического элемента. Механизм действия EGF заключается в индукции антиапоптотических молекул Bcl-x (гомологи Bcl2). Их содержание повышено в кератиноцитах из очагов поражения, что обуславливает устойчивость к апоптозу кератиноцитов псориазических очагов. Кроме того, EGF индуцирует образование сосудистого эпителиального фактора роста (VEGF). На поверхности пораженного эндотелия происходит гиперэкспрессия соответствующего рецептора — VEGFR-2. VEGF инициирует ангиогенез и вазодилатацию сосудов.

Взаимодействие пар  $CD2 - LFA-3$  — мишень для **алефацепта** — рекомбинантного белка слияния ( $LFA-3 - IgG1$ ), который связывается с  $CD2$ , подавляя активацию Т-лимфоцита. Кроме этого с Fc-фрагментом  $IgG1$  взаимодействует NK-клетка через свою молекулу  $CD16$  (Fc $\gamma$ RIII), что обеспечивает гранзим-опосредованный апоптоз клетки (рис. 1.35, б). Связывание пар  $LFA-1 - ICAM-1$  блокируется эфализумабом (анти- $LFA-1$ , или анти- $CD11a$ ). **Этанерцепт** (димерный белок) блокирует связывание с рецептором  $TNF-\alpha$ , который становится биологически неактивным. Даклизумаб рассматривается как анти- $CD25$ . Перечисленные новые рекомбинантные иммунопрепараты — пример перспективного направления в лечении псориаза.



Рис. 4.4. Клинические проявления псориаза



Рис. 4.5. Клинические проявления псориаза

**Клиника.** Наиболее распространен **вульгарный**, или **обыкновенный, псориаз**, характеризующийся появлением (на локтях, ягодицах, волосистой части головы, ладонях, подошвах и других участках кожи) розово-красных округлых плоских папул с четкими границами. Высыпания покрыты мелкими серебристо-белыми чешуйками. При поскабливании высыпаний проявляются феномены стеаринового пятна, псориазической пленки и кровавой росы. Папулы могут сливаться в бляшки и исчезать через некоторое время (недели, годы). Часто поражаются ногти.

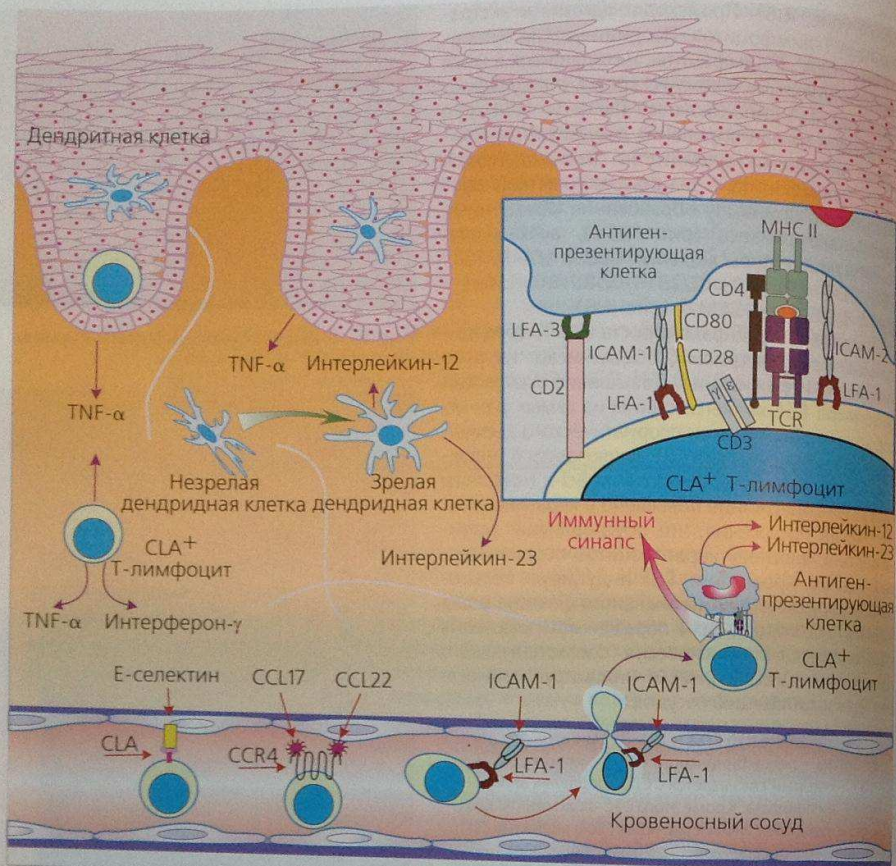


Рис. 4.6. Иммунопатогенез псориаза

Реже встречается тяжело протекающий **экссудативный псориаз**, при котором высыпания покрыты серовато-желтыми корковидными чешуйками и развивается зуд кожи. Еще более тяжелой формой болезни является **псориатическая эритродермия** из-за поражения основной части кожного покрова в виде его выраженного шелушения, гиперемии, инфильтрации, чувства зуда и жжения.

У многих пациентов поражаются суставы (**псориатическая артропатия**, или **артропатический псориаз**). Встречаются также **ладонно-подошвенный пустулезный псориаз**, **генерализованный пустулезный псориаз** и **пустулезный псориаз** типа центробежной кольцевой эритемы.

*Лабораторная диагностика.* При гистологическом исследовании отмечаются повышенная пролиферация псориатического эпидермиса, воспаление

эпидермиса и дермы. В результате нарушения иммунной регуляции кожи активированные кератиноциты, макрофаги, лимфоциты и резидентные клетки дермы выделяют цитокины, протеазы и полиамины, ускоряющие пролиферацию измененных кератиноцитов и развитие воспаления в коже.

**Лечение.** При наружном лечении псориаза используют различные мази, в т. ч. содержащие салициловую кислоту. Кроме того, применяют препараты дегтя, угольную смолу, оказывающие кератопластическое, противовоспалительное и противозудное действие. Местно назначают также дитранол или антралин и кортикостероидные мази. В случае бляшечного псориаза эффективна мазь, содержащая витамин D<sub>3</sub> (кальципотриол).

При системном лечении применяют: витамины (витамины группы В, аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту и витамины А, Е, РР), энтеросорбенты (активированный уголь, полифепан, энтеросгель и др.), препараты натрия и магния, антигистаминные препараты, ангиотрофические средства (ксантинол никотинат, производные ксантина и др.), транквилизаторы, нейролептики, цитостатические и иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин А — при тяжелых формах), синтетические ретиноиды (ацитретин), ультрафиолетовое облучение, фотохимиотерапию (PUVA-терапию) с применением фотосенсибилизаторов (пувален, ламадин, оксаролен и др.), Re-PUVA-терапию, при которой фотохимиотерапию сочетают с приемом синтетических ретиноидов внутрь.

### 4.3.

## Красный плоский лишай

Этиология красного плоского лишая не установлена. Его часто рассматривают как идиопатическое заболевание, ассоциированное с антигенами HLA-DR и DQ-1. Возможна связь патологического процесса с вирусом гепатита С, антигены которого могут скапливаться в коже. На развитие болезни влияют нейрогенные факторы и воздействия лекарственных препаратов (стрептомицин, ПАСК, хингамин, левамизол, препараты золота и др.). Патологический процесс характеризуется развитием аутоиммунных нарушений. В дермальном инфильтрате преобладают CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Кератиноциты повреждаются как CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, NK-клетками (разд. 1.3.4), так и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Экспрессия кератиноцитами молекул Fas способствует их апоптозу за счет Fas/FasL-взаимодействий, в частности, характерных для CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (разд. 1.5, Т-лимфоциты). В дермоэпидермальной зоне выявляются отложения IgG, IgM, а также фибрина и фибриногена (в участке базальной мембраны). В цитоидных **тельцах Сиватта** (измененные кератиноциты в виде эозинофильных глыбок) выявляются отложения IgG, IgM, IgA и комплекса.

В поврежденном эпидермисе происходит вакуольная дистрофия, акантолиз (потеря сцепления между кератиноцитами), гипер- и паракератоз, появляются коллоидные тельца (крупные округлые образования в нижних отделах эпидермиса).

### Красный плоский лишай

(красный лишай, лишай Вильсона; *lichen ruber planus Wilson*) — острое или хроническое воспалительное заболевание кожи с характерной папулезной сыпью и кожным зудом



Рис. 4.7. Клинические проявления красного плоского лишая

**Клиника.** Сыпь обычно сопровождается выраженным зудом. Типичной формой красного плоского лишая является морфная сыпь, состоящая из красно-сиреневых блестящих многоугольных папул диаметром 2–5 мм, имеющих центрально расположенное пупковидное вдавление (рис. 4.7). Крупные папулы имеют светлые точки и полосы. В травмированном участке могут появляться новые высыпания. Возможны поражения слизистых оболочек. Имеются разнообразные типичные формы болезни (кольцевидная, веррукозная, буллезная, эрозивно-язвенная, пигментная и линейная).

**Лабораторная диагностика.** Проводят гистологические (выявление гиперкератоза, акантоза, телец Сиватта) и иммуноморфологические исследования.

**Лечение.** При лечении красного плоского лишая применяют седативные, антигистаминные, противомаларийные и кортикостероидные препараты, антибиотики, PUVA-терапию.

## 4.4.

### Буллезные аутоиммунные дерматозы

К буллезным (пузырным) аутоиммунным дерматозам относят различные по своей этиологии заболевания кожи, сопровождающиеся образованием пузырей: **пузырчатку, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга.**

#### 4.4.1. Пузырчатка

**Пузырчатка** (*pemphigus*), или пузырчатка истинная, акантолитическая, — аутоиммунное заболевание с образованием внутриэпидермальных пузырей кожи, заполненных жидкостью

Пузырчатка характеризуется образованием аутоантител против эпидермиса и против мембран этих клеток. Преобладает гуморальный иммунный ответ с отложением иммунных комплексов, что влечет активацию эстеразных протеолитических систем и развитие **акантолиза** — разрушение связи между клетками. Блокируется связь между клетками мальпигиевого (росткового) слоя. Развивается межклеточный отек. Образуются внутриэпидермальные пузыри, содержащие акантолитические клетки. По глубине локализации пузыря различают **глубокую** (вульгарную и вегетирующую) и **поверхностную** пузырчатку (листовидную, эритематозную и бразильскую), отличающуюся более легким течением.

В крови и в содержимом пузырей появляются аутоантитела против базальной мембраны эпидермиса и межклеточного вещества.

**Клиника.** Развивается буллезное повреждение кожи и слизистых оболочек. В начале болезни часто поражается слизистая оболочка рта (типа стоматита). Пузыри вялые, заполнены прозрачной или полупрозрачной жидкостью. Крупные пузыри принимают форму груши. При разрыве покрывки пузырей образуются эрозии. При надавливании на покрывку невскрывшегося пузыря происходит его увеличение из-за расслоения измененного эпидермиса.

**Лабораторная диагностика.** В сыворотке крови выявляют IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>-</sup>, IgA-антитела против пептида десмосом. В эпидермисе с помощью РИФ определяют отложения антител. Выявляют внутриэпидермальные пузыри и акантолитические клетки (клетки Тцанка), имеющие очень крупное ядро.

**Лечение.** Назначают кортикостероиды (преднизолон) и иммунодепрессанты.

**Пузырчатка обыкновенная (вульгарная)** — наиболее частая форма акантолитической пузырчатки, развивающаяся с образованием внутриэпидермальных пузырей кожи и слизистых оболочек, заполненных жидкостью

#### 4.4.2. Буллезный пемфигоид

Появляются аутоантитела (IgG, IgA, IgM) против базальной мембраны эпидермиса, которые, взаимодействуя с антигенами мембраны, вызывают активацию комплемента. В результате формирования МАК комплемента, образования хемоаттрактантов, привлекающих в очаг клетки воспаления, происходит повреждение клеток базального слоя. Появляются субэпидермальные микровакуоли, которые сливаются, образуя пузыри. В экссудате пузырей содержатся нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты. Дерма отечна и инфильтрирована нейтрофилами, эозинофилами и гистиоцитами.

**Клиника.** Патология отмечается чаще у пожилых людей. Высыпания появляются в области нижней половины живота, паховых складок, сгибательных поверхностях рук и ног. У 40 % больных поражаются слизистые оболочки полости рта и конъюнктивы. Пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимом и плотной покрывкой имеют размер 1–3 см. У некоторых больных поражается и слизистая оболочка.

**Лабораторная диагностика.** В крови имеются антитела к базальной мембране эпидермиса. Антитела (IgG, IgA, IgM) против базальной мембраны и отложения компонентов комплемента выявляют с помощью РИФ.

**Лечение.** Применяют препараты кортикостероидов и иммунодепрессантов.

**Буллезный пемфигоид** (пузырчатка неакантолитическая, буллезный пемфигоид Лёвера) — аутоиммунное хроническое заболевание с образованием на эритематозной коже крупных субэпидермальных пузырей, имеющих плотное покрытие. Различают также **рубцующий пемфигоид**

### 4.4.3. Герпетиформный дерматит Дюринга

**Герпетиформный дерматит Дюринга** (*dermatitis herpetiformis Duhring*) – хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся герпетиформной сыпью и жгучим зудом

Часто больные страдают повышенной чувствительностью к препаратам йода или целиакией – повышенной чувствительностью к протеинам клейковины (глютенам) пшеницы и других злаков (разд. 4.11.2). Происходит отложение IgA-антител в дермоэпидермальном соединении кожи. При РИФ на верхушке сосочков дермы и внутри их выявляются гранулярные отложения IgA. Реже вдоль базальной мембраны выявляются линейные отложения IgA.

**Клиника.** Заболевание начинается постепенно, приобретая хроническое течение. Истинный полиморфизм сыпи (эритематозные пятна, папулы, везикулы, пузырьки) дополняется ложным в виде эрозий, эскораций и корочек. Высыпания симметричны и часто группируются (рис. 4.8). Отмечается сильный зуд.



Рис. 4.8. Герпетиформный дерматит Дюринга

**Лабораторная диагностика.** В крови и пузырьной жидкости часто выявляется эозинофилия. Ставится проба с йодом (проба Ядассона).

**Лечение.** Применяют противозудные средства и дапсон. Препараты кортикостероидов назначают при выраженном воспалении. Проводят аглютеновую диету (исключают продукты из злаковых – ячменя, овса, ржи, пшеницы) и безйодную диету (исключают йодированную соль, морскую рыбу и т. д.). Проводят заместительную терапию препаратами железа, цианокобаламином (витамин  $V_{12}$ ), фолиевой кислотой, колекальциферолом.

## 4.5.

### Системная красная волчанка

В развитии заболевания принимают участие разнообразны факторы:

- генетические факторы (вовлечены гены HLA-DR2, HLA-DR3 и др.);
- факторы окружающей среды (ультрафиолетовое облучение активирует апоптоз клеток кожи, что способствует появлению внутриклеточных аутоантигенов на поверхности апоптотных клеток);
- микробные факторы, лекарственные препараты, например изониазид;
- гормональные факторы (заболеваемость у женщин более чем в 8–10 раз чаще, чем у мужчин);
- иммунологические факторы, в т. ч. накопление антител против антигенов клеток, наследственный дефицит ранних компонентов комплемента ( $C1q$ ,  $C4$ ,  $C2$ ).

В результате поликлональной активации лимфоцитов, дефектов апоптоза лимфоцитов и ряда других причин возникают аутоантитела ко многим антигенам организма: антиядерные, антицитоплазматические антитела и др. Так, например, могут накапливаться аутоантитела к мультивалентным нуклеопротеиновым комплексам (рибонуклеопротеинам — RNP, нуклеосоме и др.) и к поверхностным структурам клеток, разрушающихся в результате апоптоза. Антиядерные антитела могут образовываться из-за гиперпродукции цитокинов  $T_H2$ -типа (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6), активирующих В-лимфоциты. Возможна активация В-лимфоцитов суперантигенами микробов (рис. 1.13). Антитела направлены против лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и других клеток. Антитела против фосфолипидов обуславливают развитие антифосфолипидного синдрома\* и тромботических нарушений.

Системное иммунное воспаление связано с рядом факторов: отложение в тканях иммунных комплексов, цитокинзависимое (ИЛ-1, TNF- $\alpha$ ) повреждение эндотелия, активация комплемента и лейкоцитов.

**Клиника.** Чаще страдает кожа (рис. 4.9 и 4.10), при поражении которой различают: **дискоидные очаги** с рубцовой атрофией и гиперемированными краями; **эритематозный дерматит** на носу и щеках в форме «бабочки», на шее, груди, в области крупных суставов; **подострую кожную красную волчанку** в виде анулярных полициклических бляшек на лице, шее, груди и конечностях;

**Системная красная волчанка** (*lupus erythematosus systemicus*) — аутоиммунное диффузное заболевание соединительной ткани, связанное с образованием аутоантител и иммунных комплексов, протекающее с прогрессирующим иммунновоспалительным повреждением тканей (поражение кожи и слизистых оболочек, люпус-нефрит, люпус-пневмонит, люпус-артрит). Кроме системной формы различают **кожную форму красной волчанки**



Рис. 4.9. Клинические проявления системной красной волчанки: феномен «бабочки»



Рис. 4.10. Клинические проявления системной красной волчанки на кистях рук

\* Антифосфолипидный синдром характеризуется появлением аутоантител (к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам) и развитием венозных и артериальных тромбозов. Он сопровождается различными формами акушерской патологии (привычное невынашивание беременности и др.), а также неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения (см. рис. 4.45).

**алопецию** — очаговое или генерализованное выпадение волос; **панникулит** — воспаление подкожной клетчатки; **васкулиты**.

При остром течении болезни повышается температура тела. Поражения внутренних органов сопровождаются выраженным ростом титров антинуклеарного фактора (антиядерных IgG-антител) и антител против ДНК. Заболевание часто сочетается с развитием ревматоидного артрита и склеродермии. У больных могут возникать полиартрит, дерматит, сыпь, серозит, гломерулонефриты, хроническая усталость, неврологические нарушения, перикардит, эндокардит, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения. Высока вероятность развития инфекционных осложнений из-за появления аутоантител к лейкоцитам, снижения уровня и активности комплемента.

Хроническому течению свойственны длительные нарушения: дискоидные поражения кожи, полиартрит, тромбоцитопения, неврологические нарушения, развитие антифосфолипидного синдрома.

*Лабораторная диагностика.* Для системной красной волчанки характерно наличие высокого титра антинуклеарного фактора, антител против двуцепочечной ДНК (анти ds-ДНК) и против аутоантигена ASE-1. Появляются антитела против тромбоцитов и лейкоцитов. Возможно появление антител против ядерных антигенов (Sm, RNP, Ro, La), фосфолипидов, рибосом, а также появление ревматоидного фактора и ЦИК. Появляются специфические антитела — люпусные антикоагулянты. При волчаночном нефрите снижается гемолитическая активность комплемента, содержание его С3- и С4-компонентов. При антифосфолипидном синдроме с помощью ИФА определяют антитела против кардиолипина.

В коже выявляют отложение IgG, а также С3- и С4-компонентов комплемента. Появляются LE-клетки (нейтрофилы с фагоцитированным ядерным материалом — нуклеофагоцитоз).

*Лечение.* Применяют нестероидные противовоспалительные препараты (салицилаты, препараты пиразолинового ряда, брufen, индометацин), кортикостероиды (преднизон или преднизолон, метилпреднизолон), иммунодепрессанты и антиметаболиты (азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид, метотрексат), андрогены, противомаларийные препараты — гидроксихлорохин (плаквенил), хлорохин. Проводят плазмаферез, плазмасорбцию, лимфоцитозферез.

## 4.6.

### Склеродермия

Заболеванию предшествуют стресс, травма, переохлаждение, эндокринные дисфункции, повреждение эндотелия сосудов вирусами, токсинами микробов, химическими веществами, некоторыми лекарственными средствами и некачественными продуктами питания. Нарушаются нормальные взаимоотношения эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки сосудов друг с другом, с клетками иммунной системы и с компонентами соединительнотканного матрикса.

Сначала в коже, вокруг сосудов и в участках более быстрого развития соединительной ткани, появляются инфильтраты из активированных Т-лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и другие цитокины, стимулирующие пролиферацию фибробластов и продукцию коллагена I и III типов (рис. 4.11). Из тромбоцитов высвобождаются цитокины (тромбоцитарный фактор роста и TGF- $\beta$ ), которые дополнительно активируют фибробласты. Активированные фибробласты продуцируют цитокины, в т. ч. факторы роста, превращаясь в аномально пролиферирующие клетки, синтезирующие коллаген. В фибринообразовании принимают участие триптаза тучных клеток, активирующая TGF- $\beta$ , и гистамин тучных клеток, стимулирующий пролиферацию фибробластов.

**Клиника.** Чаще болеют женщины. Различают ограниченную склеродермию (бляшечную и линейную, или полосовидную, например типа «удара саблей») и системную склеродермию (диффузную), при которой часто развивается **синдром Рейно** (последовательный симметричный вазоспазм, приводящий к изменению цвета кожи пальцев от цианоза до покраснения на фоне напряженности и болезненности в участках поражения).

Поражения кожи характеризуются развитием острого воспалительного отека, индурацией и атрофией кожи (рис. 4.12). Кожа уплотняется. Появляются гладкость кожи лица («амимичное» лицо) и конечностей, нарушения трофики, телеангиэктазии в виде «сосудистой звездочки», подкожный кальциноз кончиков пальцев, локтей и коленей.

**Склеродермия** – аутоиммунная патология соединительной ткани в виде воспалительных изменений и склероза участков кожи или генерализованного поражения кожи и внутренних органов; сопровождается воспалением и фиброзом кожи, жировой ткани, слизистых оболочек и мышц, а также развитием изменений в ЖКТ, легких, сердце, почках (системная склеродермия)

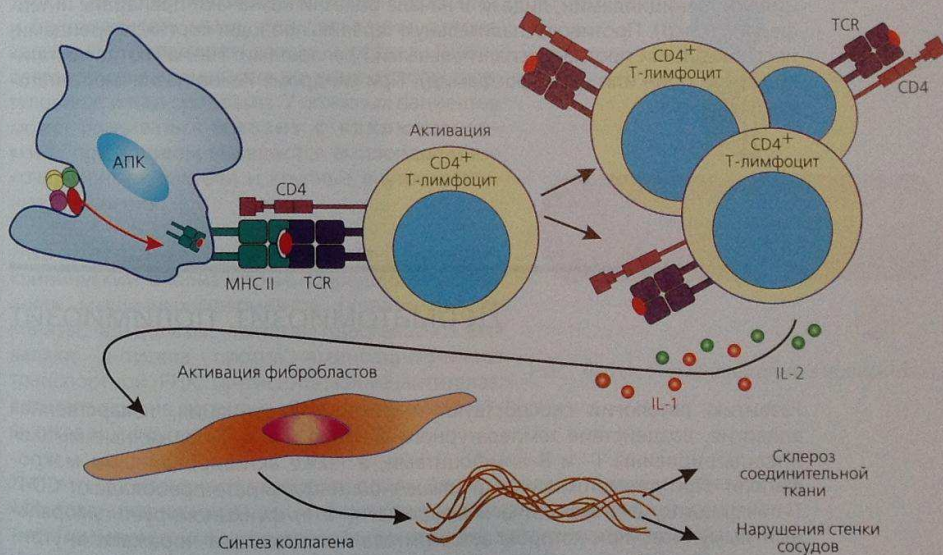


Рис. 4.11. Иммунопатогенез склеродермии

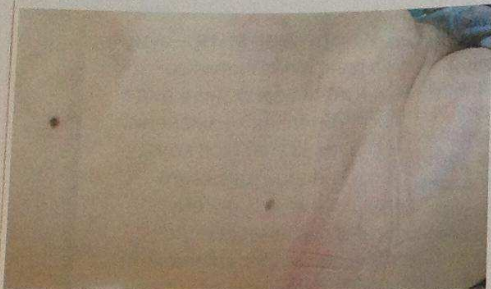


Рис. 4.12. Клинические проявления склеродермии

Развиваются склеродермический полиартрит, тендовагинит с появлением шума трения связок и сгибательных контрактур. Возможно развитие полимиозита и атрофии мышц. Возникает рестеноз: прием пищи затрудняется из-за сужения ротовой щели. Поражается ЖКТ: дисфагия, эзофагит в результате поражения пищевода; боль в животе и метеоризм в результате поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; понос, похудение, метеоризм и боль в животе в результате поражения тонкой кишки; запоры, кишечная непроходимость как результат поражения толстой кишки с образованием дивертикулезов. Сочетанно страдают легкие и сердечно-сосудистая система.

У больных часто поражаются сосуды почек, что может привести к склеродермическому почечному кризу со злокачественной артериальной гипертензией.

**Лабораторная диагностика.** Характерно наличие антинуклеарного фактора. Определяют «склеродермические» антитела: антитела Scl-70 против топоизомеразы I ядра, характерные для диффузных форм заболевания; антитела против центромеры выявляют у 20 % больных. У больных с сопутствующим **синдромом Шегрена** выявляется ревматоидный фактор. Проводят гистологические исследования.

**Лечение** симптоматическое. Подавляют развитие фиброза. Применяют пенициллин, пеницилламин, лидазу. В начале болезни назначают препараты интерферона ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Противовоспалительную терапию проводят кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами. Назначают цитостатики (азатиоприн или циклофосфамид). При синдроме Рейно назначают антагонисты кальция.

## 4.7.

### Дерматомиозит, полимиозит

Развитию патологии способствуют инфекции, вакцинация, лекарственная аллергия, воздействие температурного фактора и т. д. Пораженные мышцы инфильтрированы Т- и В-лимфоцитами, а также активированными макрофагами. При дерматомиозите в мышечном инфильтрате преобладают CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги, т. е. функционирует гуморальный иммунитет, при котором аутоантитела и комплемент поражают внутримышечные микрососуды (комплемент-опосредованная микроангиопатия). Появляются различные аутоантитела: анти-Ro, анти-топоизомераза-1, анти-

Ног-90, анти-Jo-1 и др. При полимиозите преобладают CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты, ответственные за клеточный иммунный ответ (рис. 4.13). Происходит исчезновение поперечной исчерченности, волокна распадаются и фагоцитируются. Интерстициальная ткань содержит воспалительные инфильтраты, включающие лимфоциты, плазмоциты, гистиоциты и фибробласты. Далее поражаются и другие участки лица, шеи, верхняя половина туловища. При антисинтетазном синдроме появляются Jo-1-антитела, направленные против гистидил тРНК-синтетазы. Этот синдром сопровождается интерстициальным поражением легких, артритом, феноменом Рейно, поражением кожи, лихорадкой и мышечной слабостью.

**Клиника.** Дерматомиозит развивается чаще у женщин (2–3:1). Первоначально поражается кожа лица в виде периорбитального отека и эритемы век с лиловатым оттенком («дерматомиозитные очки»). Возможно появление полиморфной сыпи. Недомогание и поражение кожи при дерматомиозите усиливаются развитием прогрессирующей симметричной слабости в проксимальных группах мышц. Нарастающая мышечная слабость приводит к изменению походки, затруднению глотания. Отмечаются отек и болезненность мышц при пальпации, артрит, кальциноз, поражения легких и сердца. Развивается эритематозная сыпь на лице, голове, шее, туловище и над суставами. У пожилых пациентов может развиваться **миозит с «включениями»**, при котором выявляются амилоидогенные «очерченные» вакуоли и крупные внутриклеточные включения.

**Лабораторная диагностика.** Проводят клинический анализ крови. Определяют активность мышечных ферментов (креатинфосфокиназы, альдолазы, лактатдегидрогеназы). Выявляют антитела против аминоксилсинтетаз транспортной РНК (антисинтетазные антитела): антитела против гистидил-тРНК-синтетазы (Jo-1-антитела) и другие (PL-7, PL-12, EJ, OJ).

**Лечение.** Назначают кортикостероиды (преднизолон). Следует избегать использования фторированных глюкокортикоидов из-за вызываемой ими миопатии. Применяют иммуносупрессивную терапию метотрексатом, азатиоприном, циклоспорином А. Возможно применение делагила (хингамина) и нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Дерматомиозит** – аутоиммунное диффузное заболевание соединительной ткани; протекает с воспалением и сегментарным некрозом поперечнополосатых мышц, поражением кожи лица и туловища в виде эритемы и отека

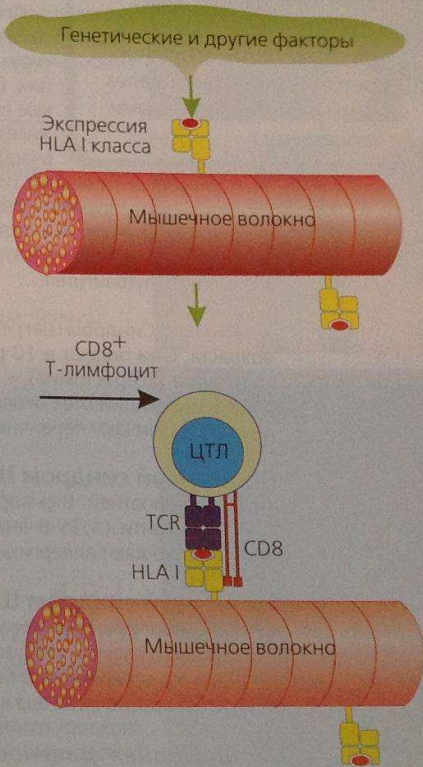


Рис. 4.13. Иммунопатогенез полимиозита

**Синдром Шегрена (Sjogren)** — хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное взаимодействием антигенов экзокринных желез (слезных, слюнных и др.) с аутоантителами; сопровождается гипофункцией желез и иммуновоспалительными процессами

В развитии синдрома Шегрена принимают участие многие факторы. Отмечается связь патологии с антигенами гистосовместимости (HLA-DR3, -DQ1 и -DQ2) и гормональным фактором (эстрогены). Патологический процесс может запускать хроническая вирусная инфекция.

При синдроме Шегрена разрушаются слюнные и слезные железы, развиваются сухой кератоконъюнктивит, прогрессирующая сухость слизистых оболочек носа, рта и гениталий. Воспаление слюнных и слезных желез, сопровождаемое лимфоцитарной инфильтрацией и разрушением ткани желез, — основная причина сухости слизистых оболочек. В очагах поражения преобладают CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, вклю-

чая Т-лимфоциты памяти (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>). В результате активации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов синтезируются цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), индуцирующие экспрессию молекул HLA II класса на эпителиоцитах слюнных и слезных желез. Активируются Т- и В-лимфоциты, вследствие чего усиливается антителообразование, в т. ч. синтез аутоантител.

**Клиника.** Синдром Шегрена чаще встречается у женщин среднего и пожилого возраста. Они болеют в 10 раз чаще, чем мужчины. Сухость глаз (ксерофтальмия) и рта (ксеростомия) — обычные признаки «сухого» синдрома. Отмечается рецидивирующий отек околоушной железы. Поражаются суставы (припухлость и боли). Различают первичный и вторичный синдром Шегрена.

**Первичный синдром Шегрена** сопровождается артралгией, васкулитом и полиневропатией. В сыворотке крови выявляются антинуклеарные, анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B-антитела. Больные имеют HLA-DR3-антиген (такие пациенты часто дают аллергию на препараты золота).

**Вторичный синдром Шегрена** ассоциирован с другими формами аутоиммунных болезней типа ревматоидного артрита, коллагенозов (склеродермия, полимиозит), васкулитов (узелковый периартериит), аутоиммунного тиреоидита Хашимото и первичного билиарного цирроза. Он развивается с образованием антител против антигена клеток выводных протоков слюнных желез.

**Лабораторная диагностика.** Выявляют аутоантитела: анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B-антитела, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор. Гистологически выявляют очаги лимфоидной инфильтрации (один очаг содержит более 50 мононуклеаров на 4 мм<sup>2</sup> ткани слюнной железы).

**Лечение.** Лечение при первичном синдроме Шегрена не отличается от такового при ревматоидном артрите или системной красной волчанке. При «сухом» кератоконъюнктивите применяют искусственные слезы, в основу которых входит раствор метилцеллюлозы, и муколитический препарат в виде раствора ацетилцистеина. При ксеростомии назначают препараты искусственной слюны. Различные растворы, гели, мази применяют при сухости слизистых оболочек носа и влагалища.

## Васкулиты

Васкулиты обусловлены развитием воспалительной инфильтрации и некроза стенок кровеносных сосудов. Клинические признаки связаны со степенью поражения сосудов и их расположением в органах и системах организма. Некоторые клинические проявления васкулитов на коже представлены на рис. 4.14. Этиология васкулитов остается невыясненной. Поэтому их классифицируют по морфологическим критериям — по калибру пораженных сосудов, по образованию гранул в участках поражения, клиническим проявлениям и по механизму развития.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ВАСКУЛИТОВ ПО КАЛИБРУ ПОРАЖЕННЫХ СОСУДОВ

#### Васкулиты с поражением мелких сосудов

- Гранулематоз Вегенера (*Wegener*)
- Синдром Черджа—Стросс (*Churg—Strauss*)
- Микроскопический полиангиит
- Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха)
- Лейкоцитокластический васкулит

#### Васкулиты с поражением средних сосудов

- Узелковый периартериит (*Periarteritis nodosa*)
- Болезнь Kawasaki (*Kawasaki*)

#### Васкулиты с поражением крупных сосудов

- Гигантоклеточный (височный) артериит
- Артериит Такаясу (*Takayasu*)

#### Гранулематоз

#### Вегенера (*Wegener*),

или злокачественная гранулема, — некротизирующий гранулематозный васкулит мелких сосудов с поражением дыхательных путей, почек, кожи и других органов и тканей

Механизм этого редкого заболевания неизвестен. Развитию патологии способствует микробный фактор (герпесвирусы, *Staphylococcus aureus* и др.). У большинства больных гранулематозом Вегенера имеются антитела против протеиназы-3 (PR3) азурофильных гранул нейтрофилов, обозначаемые ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Эти антитела распределяются диффузно в цитоплазме нейтрофилов. При активации клеток этот фермент (PR3) экспрессируется на мем-

брануламатозом Вегенера имеются антитела против протеиназы-3 (PR3) азурофильных гранул нейтрофилов, обозначаемые ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Эти антитела распределяются диффузно в цитоплазме нейтрофилов. При активации клеток этот фермент (PR3) экспрессируется на мем-

## 4.9.1.

#### Гранулематоз Вегенера



Рис. 4.14. Клинические проявления некоторых васкулитов (фото В.В. Солнцева)

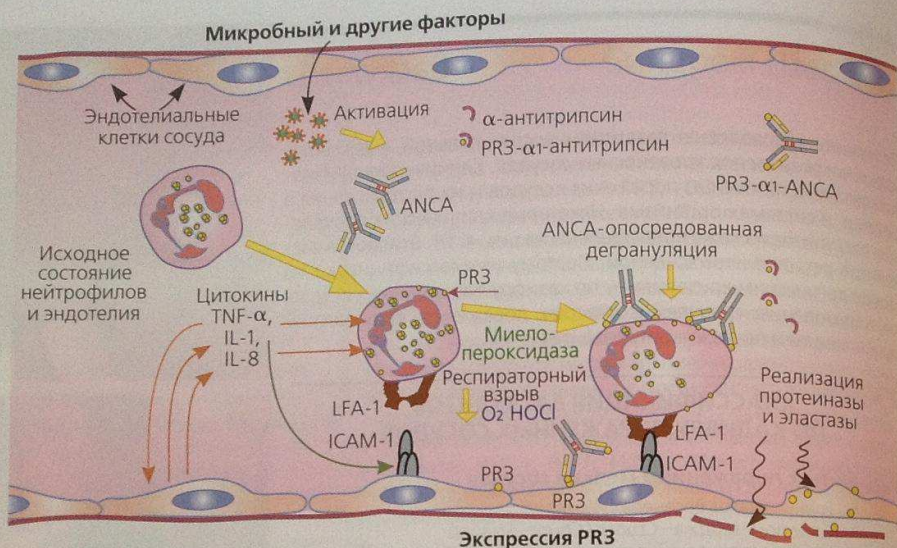


Рис. 4.15. Развитие васкулитов (гранулематоз Вегенера)

бране (рис. 4.15). Кроме того у больных обнаружены антитела против других компонентов нейтрофилов, миелопероксидазы, эластазы, лизоцима и лактоферрина. Антитела против PR3, связанные с нейтрофилами, стимулируют их к выбросу активированных радикалов кислорода, перекиси водорода и ферментов, разрушающих стенки сосудов. Эти активированные субстанции повреждают базальную мембрану клубочков почки. Развиваются клеточные инфильтраты, гранулемы, гиалиноз и склероз сосудистых стенок.

**Клиника.** Клиническая картина характеризуется общими признаками для разных васкулитов. Отмечаются синусит, ринит, воспаление среднего уха, бронхит, пневмония, каверны в легких, поражения органов зрения и почек (очаговый нефрит, некротизирующий гломерулонефрит), эрозии, инфаркты и некрозы внутренних органов. Возникают язвы слизистой оболочки рта. Развиваются слабость, ночные поты и лихорадка. Для половины больных характерны кожные изменения: пальпируемая пурпура, язвенно-некротические очаги, гранулемы. Появляются мышечные и суставные боли. Снижается масса тела. Происходит чередование обострений и ремиссий. Обострение отмечается в холодный период года. Большинство больных погибает в течение 2 лет.

**Лабораторная диагностика.** Отмечается ускорение СОЭ и повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови. Развиваются лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия. При серологическом исследовании в сыворотке крови обнаруживают антитела ANCA (цитоплазматические ANCA против PR3).

**Лечение.** Лечение одинаковое для системных васкулитов. Назначают ангиопротекторы, кортикостероиды и иммунодепрессанты (циклофосфамид и др.).

### 4.9.2. Узелковый периартериит

В запуске аутоиммунных нарушений участвуют вирусы гепатита В и С, цитомегаловирус, парвовирус В19 и лекарственные средства (препараты йода, сульфаниламиды, антибиотики). HBs-антиген может обнаруживаться в 50 % случаев. Патологический процесс развивается по иммунокомплексному III типу по Джеллу и Кумбсу. Происходят клеточная инфильтрация (нейтрофилы, затем макрофаги) и фибриноидный некроз адвентиции, средней оболочки и интимы. В пораженных участках сосудов образуются аневризмы. При **классическом** варианте болезни поражаются в основном сосуды сердца, почек и ЖКТ. При **кожной** доброкачественной форме чаще поражаются сосуды кожи. Часто выявляется гломерулонефрит, ассоциированный с гематурией и протеинурией.

**Узелковый периартериит**, или **нодозный периартериит** (*periarteritis nodosa*), – системный некротический васкулит средних и мелких артерий с поражением кожи, суставов, периферических нервов, кишечника, сердца и почек

**Клиника.** Заболевание начинается с лихорадки и миалгии. Сопровождается недомоганием, потерей массы тела и артралгиями, развитием инфаркта кишечника, почек, сердца, мозга. Развивается злокачественная артериальная гипертензия. На коже появляются сетчатые изменения рисунка кожи, элементы пурпуры и крапивницы вплоть до развития геморрагий и некроза. Вовлечение в процесс периферических нервов и сосудов проявляется болью, парестезией или парезом. При пальпировании участков с поверхностными артериями выявляются узелки.

**Лабораторная диагностика.** Выявляются нейтрофилия, тромбоцитоз, повышенные показатели СОЭ и С-реактивного белка. Возможно морфологическое изучение биоптатов кожи, мышц, почек. Часто выявляются маркеры вирусов гепатита В и С.

**Лечение.** Применяют кортикостероиды, реже – иммунодепрессанты (циклофосфамид, при отсутствии инфицирования вирусами гепатита В и С).

### 4.9.3. Синдром Черджа–Стросс

Патология близка к узелковому периартерииту и гранулематозу Вегенера, однако более часто поражаются мелкие сосуды, развиваются внутри- и внесосудистые гранулемы диаметром 1 мм, состоящие из центральной части с разрушенными клетками, измененными коллагеновыми волокнами и периферической части с макрофагами, эозинофилами и гигантскими клетками. Возможно, поражение происходит с участием IgE-опосредованного механизма I типа гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу и развитием эозинофилии.

**Клиника.** Отмечаются астмоидные явления – затрудненное дыхание и диффузные хрипы при вдохе. При прогрессировании болезни появляются признаки, сходные с

**Синдром Черджа–Стросс** (*Churg–Strauss*), или эозинофильный гранулематозный васкулит (ангиит), аллергический ангиит и гранулематоз, – системный васкулит, ассоциированный с аллергическим диатезом, чаще поражающий легкие. Сопровождается астмой и эозинофилией

симптомами узелкового периартериита. На коже выявляются геморрагии, папулезно-некротические и язвенные изменения. Развиваются артралгия, болезненность в брюшной полости, диарея, гипертония. Главная причина смертельного исхода при данной патологии — порок сердца из-за кардиомиопатии.

*Лабораторная диагностика.* Выявляются эозинофилия, повышенный уровень IgE и, иногда, ревматоидные факторы. При изучении биоптатов наблюдаются скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве.

*Лечение* симптоматическое.

#### 4.9.4. Болезнь Kawasaki

**Болезнь Kawasaki** (*Kawasaki*) — системный артериит больших, средних и мелких артерий, сочетающийся с кожно-слизистым синдромом. Чаще встречается у детей

К эндотелию артерий вырабатываются аутоантитела, которые соединяются с антигеном Kawasaki мембран эндотелиальных клеток. Образуются иммунные комплексы, развивается иммунное воспаление.

*Клиника.* Чаще болеют дети в возрасте 2–3 лет. Начало болезни острое — 10-дневная высокая температура тела сопровождается лимфаденопатией на шее. Отмечаются сухость губ с покраснением и трещинами, двустороннее полнокровие конъюнктивы, конъюнктивит. На коже появляется красная сыпь, похожая на крапивницу: сначала на ладонях и подошвах, затем на туловище и конечностях. Симптомы системного васкулита и миокардита присоединяются через 2–4 нед. Затем, после 2 нед. к уменьшающейся картине васкулита добавляются симптомы фиброза. Развиваются артрит, артралгия, увеит, светобоязнь. В последующие годы образуются аневризмы и тромбы.

*Лабораторная диагностика* имеет вспомогательное значение. Отмечаются тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышенные показатели СОЭ, С-реактивного протеина и иммуноглобулинов.

*Лечение.* Применяют препараты иммуноглобулинов.

#### 4.9.5. Микрополиангиит

**Микрополиангиит** — некротизирующий васкулит, начинающийся с воспаления мелких сосудов (микроскопический полиартериит)

Средний возраст больных — 40 лет. Патология связана с образованием аутоантител против цитоплазматических компонентов нейтрофилов. Поражаются легкие, почки, кишечник и кожные покровы.

*Клиника.* Выраженная слабость, лихорадка, уменьшение массы тела. При поражении почек отмечаются гематурия и протеинурия, а при поражении легких — кашель с кровавой мокротой, диспноэ, плеврит. На коже появляются пурпурная сыпь и геморрагии при травме, иногда — некрозы. При поражении ЖКТ — боль в животе, диарея, кишечное кровотечение. У  $1/4$  больных отмечается кератоконъюнктивит и эписклерит.

**Лабораторная диагностика.** Выявляются анемия и нейтрофилия, гиперглобулинемия, повышенные показатели СОЭ и С-реактивного белка.

**Лечение.** Назначают кортикостероиды в высоких дозах и циклофосфамид.

#### 4.9.6. Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха)

Заболевание развивается по иммунокомплексному типу: иммунные комплексы, состоящие из антител, антигенов и комплемента, откладываются на стенках сосудов. Отмечаются нейтрофильные инфильтраты. В результате активации комплемента развивается внутрисосудистое свертывание крови. Из-за повышенной проницаемости стенки сосуда усиливается кровоточивость, развивается геморрагический синдром.

**Клиника.** У больных детей появляется обильная симметричная красная папулезно-геморрагическая сыпь (диаметром 3–10 мм) на коже конечностей, ягодиц и туловища (пальпируемая пурпура), вызванная кровоизлияниями из воспаленных капилляров. Отмечаются боли в крупных суставах и животе, тошнота, рвота, лихорадка, артралгия и желудочно-кишечные симптомы (боль и др.). У части больных (от 10 до 60 % пациентов) поражаются почки — гломерулонефрит и др. Возможно появление протеинурии, микро- или макрогематурии. Поражения почек сходны с проявлениями IgA-нефropатии (рис. 4.32).

**Лабораторная диагностика.** В биоптатах наблюдается гранулоцитарная инфильтрация стенок сосудов. С помощью иммуноцитохимии в посткапиллярных венулах выявляют отложения IgA, C3-компонента комплемента и фибриногена. В сыворотке крови может повышаться уровень IgA и ревматоидного фактора класса А. СОЭ увеличена.

**Лечение.** Применяют нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин) или парацетамол, а при более тяжелом течении (абдоминальном синдроме) — преднизолон. При гломерулонефрите возможно применение внутривенного препарата иммуноглобулина.

#### 4.9.7. Лейкоцитокластический васкулит

Поражение связано с отложением иммунных комплексов в стенках сосудов. Поврежденный эпителий привлекает нейтрофилы, которые проникают через сосудистую стенку и накапливаются периваскулярно. Развивается нейтрофильная воспалительная реакция мелких и средних со-

#### **Геморрагический васкулит** (пурпура

Шенлейна–Геноха, *Schönlein–Henoch*) — геморрагический, некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, чаще развивающийся в возрасте 2–10 лет. Поражается кожа (в основном нижние конечности), ЖКТ, суставы и почки

#### **Лейкоцитокластический васкулит**

(аллергический кожный васкулит, лейкоцитокластический ангиит, дермальный некротизирующий васкулит) — васкулит мелких и средних сосудов в виде симметричной геморрагической эритемы

судов, поражающая всю сосудистую стенку. Образуется фибринозный некроз стенок сосудов. Обычно поражения являются кожным проявлением системного заболевания — геморрагического васкулита, системной красной волчанки, криоглобулинемии и др. Развитию лейкоцитокластического васкулита способствуют антигены микробов и опухолей, аутоантигены, лекарственные средства, продукты питания и др.

**Клиника.** Лейкоцитокластический васкулит отличается склонностью к хроническому течению с разнообразной клинической картиной. Первоначально поражения (волдыри, пустулы, воспалительные бляшки, язвы, геморрагии) появляются на голенях или на других участках тела, реже — на слизистых оболочках.

**Лабораторная диагностика.** При биопсии кожи выявляются гранулоциты, локализованные в периваскулярном пространстве или в интерстициальной ткани.

**Лечение.** Назначают кортикостероиды, препараты сульфонового ряда (дапсон), нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн), ангиопротекторы.

#### 4.9.8. Гигантоклеточный артериит

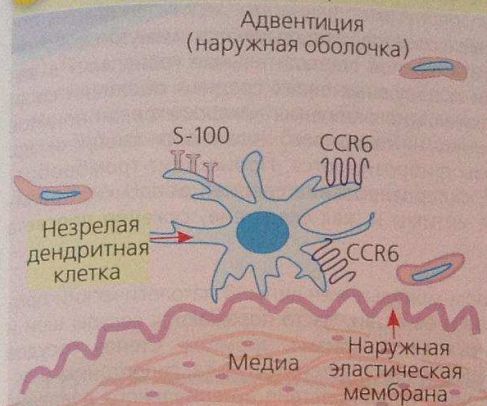
**Гигантоклеточный**  
(височный, или крани-  
альный) артериит, или  
черепной артериит, болезнь  
Хортона, — системный  
гранулематозный васкулит,  
поражающий в основном  
экстра- и интракраниальные  
артерии у лиц пожилого  
возраста

Различают два типа гигантоклеточного артериита, патогенез которых остается невыясненным: 1) гигантоклеточный (височный) артериит с вовлечением в патологию больших черепных артерий; 2) артериит Такаюсу (*Takayasu*) с поражением аорты и ее ветвей. При обоих типах происходит массивное утолщение стенок артерий или выраженный стеноз артерий, выявляются многоядерные гигантские клетки. Генетическое предрасположение (HLA-DR4) и CD4<sup>+</sup>-клеточно-опосредованный механизм иммунитета ведут к образованию гранулем, возможно с участием инфекций.

В нормальных артериях среднего размера постоянная популяция дендритных клеток расположена исключительно в адвентиции и имеет профиль незрелых клеток (рис. 4.16, а). Незрелые дендритные клетки участвуют в поддержании иммунологической толерантности Т-лимфоцитов. В отличие от зрелых дендритных клеток, которые индуцируют Т-клеточный ответ, незрелые дендритные клетки не экспрессируют костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Т-лимфоциты, встретившие антиген на незрелых дендритных клетках, получают подавляющий сигнал.

При артериите в пораженных участках сосудов активируются дендритные клетки (рис. 4.16, б) и преобладают CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, продуцирующие ИФН- $\gamma$ . Последний активирует макрофаги и гигантские многоядерные клетки. Макрофаги продуцируют воспалительные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), металлопротеиназы и реактивные радикалы кислорода. Происходит инфильтрация сосудистой стенки мононуклеарными клетками, появляются гигантские многоядерные клетки. Разрушается внутренний эластичный слой сосудистой стенки. Уменьшается просвет артерии. Развивается фиброз. В интиме и средней оболочке артерий среднего калибра образуются гранулемы, состоящие из лимфоцитов, плазматических и эпителиоидных клеток, гистиоцитов и гигантских клеток.

**а** Адвентициальная дендритная клетка в нормальной артерии



**б** Активированная адвентициальная дендритная клетка при артрите

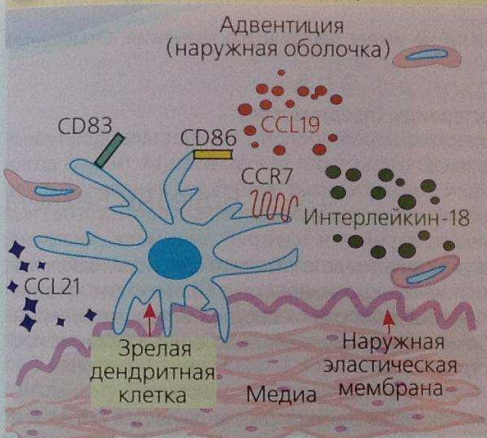


Рис. 4.16. Дендритные клетки в адвентиции нормальной и пораженной артерии:

а – в нормальных артериях S-100<sup>+</sup>-незрелые дендритные клетки экспрессируют хемокиновый рецептор CCR6. Они специализируются на поглощении антигена и чувствительны к клеточным нарушениям;

б – дендритные клетки артерий с васкулитом высоко активированы, они экспрессируют CD83 и CD86 и могут обеспечивать необходимые сигналы kostimulyatsii для активации Т-лимфоцитов. Дендритные клетки, образуя ИЛ-18, содействуют продукции Т-лимфоцитами ИФН-γ. Активированные дендритные клетки продуцируют много хоминговых хемокинов CCL19 и CCL21, которые связываются с CCR7. Экспрессия CCR7 заканчивается арестом активированных дендритных клеток, которые уже неспособны покинуть ткань стенки артерии

**Клиника.** Заболевание возникает у людей старше 50 лет. Самый высокий риск – возраст 75–85 лет. Первично вовлекаются артерии головы (например, височная артерия, артерии сетчатки и церебральные артерии). Развиваются усталость, лихорадка, потеря массы тела, головокружение, головная боль, гиперестезия, анорексия, индукция височной артерии. Из-за поражения артерии сетчатки развивается внезапная слепота. Около 20–40 % пациентов с гигантоклеточным артериитом имеют сопутствующие симптомы **ревматической полимиалгии**: развивается скованность, появляется двусторонняя симметричная болезненность мышц плечевого, тазового пояса и проксимальных отделов конечностей.

**Лабораторная диагностика.** Отмечаются увеличение СОЭ более 50–70 мм/ч, умеренная анемия, тромбоцитоз.

*Лечение.* Назначают кортикостероиды (преднизолон). В некоторых случаях применяют цитостатики — азатиоприн или метотрексат.

### Артериит Такаюя

(неспецифический аортоартериит), или болезнь отсутствия пульса, — облитерирующий васкулит, поражающий аорту и сосуды, отходящие от нее

В стенках сосудов откладываются иммунные комплексы. Развиваются воспалительные гранулемы в адвентиции и наружных слоях средней оболочки сосудов, включающие скопления лимфоцитов, моноцитов и, частично, нейтрофилов, гигантских клеток и др. Гранулемы фиброзируются. Происходит тромбообразование, склерозирование средней оболочки, пролиферация интимы и, как следствие, сужение просвета сосудов.

*Клиника.* Страдают в основном молодые женщины. В патологический процесс вовлекаются грудная аорта и ее ветви. Часто поражаются сосуды шеи и верхних конечностей. Формируются аневризмы, тромбоз. Стеноз сосудов обуславливает хромоту, уменьшение или отсутствие пульса, гипертонию (частое поражение почечной артерии), несоответствие артериального давления между правой и левой руками. Возможно развитие лихорадки, миалгии, артралгии, головной боли и офтальмологических расстройств.

*Лабораторная диагностика* не имеет решающего значения. Отмечается увеличение СОЭ.

*Лечение.* Назначают кортикостероиды (преднизолон).

## 4.9.9. Болезнь Бехчета

### Болезнь Бехчета

(Behcet) — хронический рецидивирующий системный васкулит, поражающий в основном мелкие и средние артерии и вены, ассоциирован с HLA-B52

Появляются аутоантитела к эпителию слизистых оболочек, образуются иммунные комплексы. Происходит инфильтрация лимфоцитами стенок сосудов и периваскулярных тканей. Отмечаются набухание эндотелия и сужение просвета сосудов.

*Клиника.* Болезнь Бехчета сопровождается поражением слизистой оболочки рта (афты, стоматит), слизистой оболочки глаз (конъюнктивит), сосудистой оболочки глаза (uveит). Развиваются рецидивирующие язвы наружных половых органов. Язвы резко болезненны. Возможно развитие кожного васкулита (узловая эритема, папулезная сыпь и др.).

*Лабораторная диагностика.* В сыворотке крови выявляются аутоантитела к эпителию слизистой оболочки рта и к сосудам. Повышаются уровни отдельных классов иммуноглобулинов, показатели СОЭ и С-реактивного белка.

*Лечение.* Возможно применение колхицина, дапсона и нестероидных противовоспалительных средств.

## 4.9.10. Синдром Гудпасчера

Это редкая патология, связанная с иммуновоспалительным поражением мелких сосудов легких и почек (васкулит). Появляются кашель, одышка, боль в суставах. Поражения легких и почек осложняются кровотечением. У больных появляются антитела к коллагену типа IV с  $\alpha$ -3-цепью (Гудпасчер-антиген) базальной мембраны.

**Лечение.** Применяют преднизолон и циклофосфамид.

### Синдром Гудпас- чера

— аутоиммунное поражение легких (по типу геморрагической пневмонии) и почек (прогрессирующий гломерулонефрит) с образованием аутоантител к базальным мембранам легочных альвеол и клубочковых капилляров почки

## 4.10.

## Болезни бронхов и легких

### 4.10.1. Саркоидоз

Ранее предполагали, что этиологическим фактором саркоидоза служит *Mycobacterium tuberculosis*. Однако причиной заболевания могут быть разнообразные инфекционные (возбудитель лаймской болезни, пропионибактерии, риккетсии, хламидии, вирусы) и неинфекционные факторы. Образование гранулем возможно и при воздействии, кроме микробов, металлической пыли. Ингаляция причинного антигена может запускать патологический процесс, приводящий к саркоидозу. Цитокины активируют Т-хелперы 1 типа ( $CD4^+ T_H1$ ), что приводит к олигоклональному Т-клеточному (лимфоцитарному) альвеолиту (рис. 4.17). Далее вырабатываются белок хемоаттаксиса моноцитов-1 (MCP-1), макрофагальный провоспалительный белок (MIP-1 $\alpha$ ), CXCL10 и ИЛ-16, индуцирующие миграцию моноцитов и пролиферацию Т-лимфоцитов. Моноциты/макрофаги продуцируют TGF- $\beta$ , ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ИФН- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , фибрин и фибронектин. Они могут трансформироваться в эпителиоидные клетки, соединяться, образуя многоядерные гигантские клетки. Под влиянием каскада цитокинов формируются саркоидные гранулемы. Неказеозные гранулемы состоят из эпителиоидных клеток, макрофагов, многоядерных гигантских клеток, фибробластов и Т-хелперов. ИЛ-4 и ИЛ-6 запускают поликлональную В-клеточную активацию, что проявляется гипергаммаглобулинемией.

### Саркоидоз

— системная хроническая болезнь, характеризующаяся наличием неказеифицированных (без казеозного некроза, характерного для туберкулеза) гранулем во многих органах и тканях: легких, коже, лимфоузлах, селезенке, печени, глазах и др.

**Клиника.** Возможно случайное обнаружение саркоидоза в результате выявления на рентгенограмме двустороннего увеличения медиастинальных лимфоузлов. Острая форма болезни (**синдром Лефгрена**) характеризуется сочетанием увеличенных внутригрудных лимфоузлов с узловой эритемой (часто локализуется на

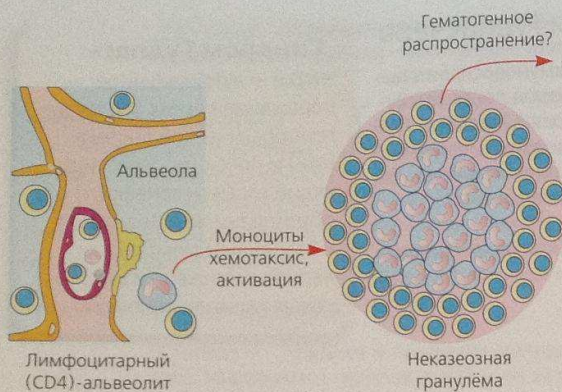


Рис. 4.17. Иммунопатология саркоидоза



Рис. 4.18. Кожные проявления саркоидоза

### Идиопатический фиброзирующий альвеолит\*

(идиопатический легочный фиброз, криптогенный фиброзирующий альвеолит, болезнь Хаммана–Рича) характеризуется хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонией неясной этиологии, сопровождающийся нарастающей дыхательной недостаточностью

\* Данная патология относится к группе фиброзирующих альвеолитов, среди которых выделяют также экзогенный аллергический альвеолит (разд. 5.7) и токсический фиброзирующий альвеолит, возникающий в результате действия токсических веществ и некоторых лекарственных средств.

голенях), болью в суставах и лихорадкой. При саркоидозе гранулемы могут формироваться в легких, коже, лимфоузлах, селезенке, печени, глазах, что ведет к их поражению. Поражения глаз представлены иритом, иридоциклитом, склеритом, конъюнктивитом. Возможна потеря зрения. Часто поражаются легкие. Появляются одышка, боль в грудной клетке, утомляемость, артралгия, миопатия. На коже могут отмечаться сыпь, бляшки, узловая эритема (рис. 4.18). Лимфоузлы уплотнены, безболезненны, подвижны. Поражаются нервная и сердечно-сосудистая системы.

**Лабораторная диагностика.** Выявляются лимфоцитопения, эозинофилия и увеличенная СОЭ. Возможны гиперкальциемия, повышенная выработка ангиотензинпревращающего фермента. Реакция на туберкулин обычно отрицательная. При биопсии выявляются неказеифицированные гранулемы, содержащие эпителиоидные клетки, единичные гигантские клетки, лимфоциты и фибробласты.

**Лечение.** Применение кортикостероидов зависит от стадии саркоидоза. Первоначальная медикаментозная терапия может снизить эффективность последующего лечения. Системное использование кортикостероидов показано в тяжелых случаях. Возможно сочетанное назначение кортикостероидов с иммунодепрессантами (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид). В отдельных случаях применяют противомаларийные препараты (хлорохин).

## 4.10.2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит

У генетически предрасположенных лиц возможна активация альвеолярных макрофагов после контакта с неизвестным инфекционным агентом (рис. 4.19). Вирусы, иммунные комплексы и цитокины Т-лимфоцитов также могут вовлекаться в процесс активации. Альвеолярные макрофаги секретируют ИЛ-8, а также лейкотриены и нейтро-

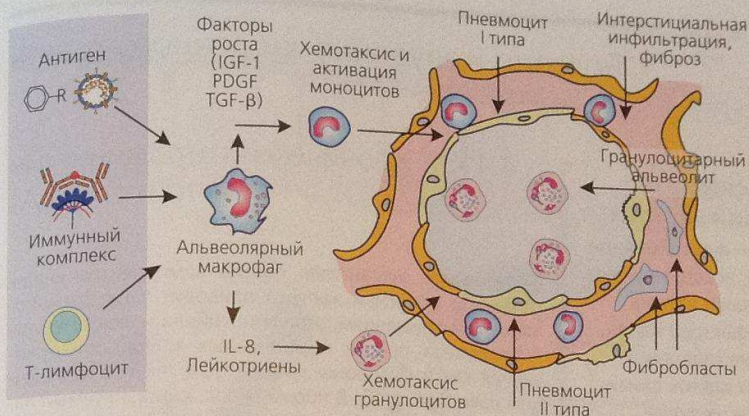


Рис. 4.19. Идиопатический фиброзирующий альвеолит

фильный хемотаксический фактор, которые вызывают хемотаксис и активацию нейтрофильных гранулоцитов. Гранулоцитарный альвеолит – типичная особенность легочного идиопатического фиброза, тогда как лимфоцитарный альвеолит встречается при саркоидозе. Альвеолярные макрофаги также секретируют факторы роста фибробластов, такие как TGF- $\beta$ , инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF – platelet derived growth factor). Стимулируются пролиферация фибробластов и синтез ими коллагенов. Развивается интерстициальный отек. Окислительные процессы позволяют альвеолярным макрофагам и нейтрофилам разрушать пневмоциты I типа. Это вызывает компенсаторное увеличение количества пневмоцитов II типа, которые продуцируют хемотаксические и фиброгенные факторы. Появляются фиброзные изменения. Нарушается процесс реэпителизации. Пневмоциты II типа не могут далее замещать поврежденные пневмоциты I типа, что способствует дефектам в выработке сурфактантов и спадению альвеол. Морфологический процесс при фиброзирующем альвеолите получил название «ремоделирование альвеолярной выстилки». В терминальной стадии легкие имеют вид пчелиных сот, образуются расширенные полости. Таким образом, данная патология сопровождается развитием интерстициального отека, альвеолита (интерстициального воспаления) и интерстициального фиброза.

**Клиника.** Заболевание чаще развивается в возрасте старше 50 лет. При физической нагрузке развивается прогрессирующая одышка и кашель. Ногтевые фаланги приобретают вид «баранных палочек». Выживаемость больных не превышает 5 лет.

**Лабораторная диагностика** не имеет решающего значения. У больных отмечено увеличение СОЭ и у части из них – повышение показателей ревматоидного и антинуклеарного факторов.

**Лечение.** Кортикостероиды оказались малоэффективны. Благоприятное воздействие оказывает совместное применение  $\gamma$ -интерферона с кортикостероидами. Для антифиброзного эффекта применяют D-пеницилламин, колхицин и  $\gamma$ -интерферон.

**Хронический атрофический гастрит (типа А)\***

\* – аутоиммунное заболевание, ассоциируемое с аутоантителами против внутреннего фактора Касла, а также против главных и париетальных клеток слизистой оболочки желудка

## 4.11.1. Хронический атрофический гастрит (типа А)

Образование аутоантител против компонентов клеток слизистой оболочки желудка приводит к их функциональным нарушениям, атрофии, гибели и ахлоргидрии. Аутоантитела против париетальных клеток обнаруживаются как в сыворотке крови (IgG), так и в желудочном соке (IgA, IgG). В норме белок, синтезируемый париетальными клетками слизистой желудка, называемый внутренним фактором Касла, связывается с витамином

$V_{12}$ , и образовавшийся комплекс транспортируется через слизистую оболочку кишки. Аутоантитела против внутреннего фактора, связываясь с ним, блокируют его и препятствуют переносу витамина  $V_{12}$ . Это приводит к развитию витамин  $V_{12}$ -дефицитной анемии (рис. 4.36).

Хронический атрофический гастрит типа А составляет 3–5 % всех форм гастритов. Он сопровождается поражением слизистой оболочки в основном фундального отдела и тела желудка. Происходит гибель желез слизистой оболочки желудка, уменьшается количество главных и обкладочных клеток. Развиваются воспалительные инфильтраты и процессы фиброза.

**Клиника.** Заболевание развивается в основном в среднем и пожилом возрасте. После еды появляется ощущение тяжести в надчревной области и переполнения желудка. Аппетит снижен. Отмечается диарея, чередующаяся с запорами. Хронический атрофический гастрит часто сочетается с витамином  $V_{12}$ -дефицитной анемией, сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, первичным гипопаратиреозом.

**Лечение.** Проводят заместительную терапию: 1) при секреторной недостаточности желудка (желудочный сок, соляная кислота с пепсином и др.); 2) при снижении экскреторной функции поджелудочной железы (холензим, мезим форте и др.). Назначают препараты, усиливающие репаративные процессы и т. д. Осуществляют терапию витамином  $V_{12}$ -дефицитной анемии. При развитии синдрома дисбактериоза назначают пробиотики.

## 4.11.2. Целиакия

Патология ассоциирована с HLA-DR3- и HLA-B8-антигенами. Расщепление глютенов приводит к образованию глиадинов – пептидов, которые из-за недостаточности пептидаз накапливаются в организме, оказывая на него аллергическое и токсическое действие. Глиадины обладают средством к ан-

\* Другой тип гастрита – тип В (хронический хеликобактерный гастрит) – наиболее распространенная патология среди всех видов хронического гастрита, вызванная бактерией *Helicobacter pylori*. Является важнейшим язвообразующим фактором.

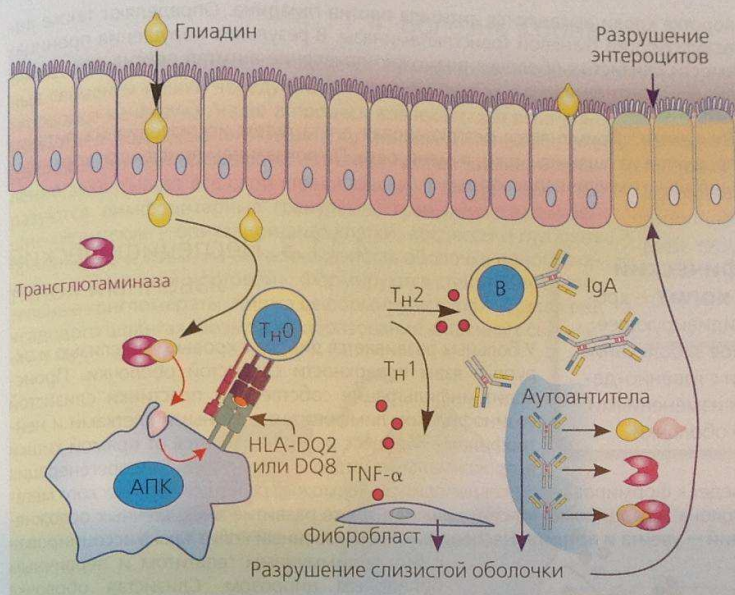


Рис. 4.20. Иммунопатогенез целиакии: глиадин проникает через эпителий и *lamina propria*, взаимодействуя с (HLA-DQ2- или HLA-DQ8-положительными) АПК и Т-лимфоцитами. Развиваются аутоиммунный клеточный и гуморальный ответ против слизистой оболочки

тигенсвязывающим щелям HLA-DQ2 и HLA-DQ8 антигенпрезентирующих клеток (рис. 4.20).

В слизистой оболочке тонкой кишки увеличивается количество клеток, отвечающих за развитие гуморального и клеточного иммунитета: внутриэпителиальных лимфоцитов, плазмочитов, продуцирующих IgM и IgG, эозинофилов и тучных клеток. Появляются антитела против глиадина и антриетикулиновые антитела.

Возрастает количество Т-лимфоцитов, взаимодействующих с глиадином, представляемым с помощью HLA-DQ2. Сходный патогенез с целиакией отмечен в отношении другого глютенчувствительного заболевания — герпетиформного семейного дерматита.

**Клиника.** Отмечается упорный понос, обильный пенистый стул, метеоризм, потеря массы тела, анорексия и слабость. Может развиваться герпетиформный дерматит.

**Лабораторная диагностика.** Кожные пробы на глиадин развиваются через 6–8 ч. Изучают биоптаты тощей или двенадцатиперстной кишки. В сы-

### Целиакия (глютеновая энтеропатия)

— непереносимость протеинов клейковины (глютен) пшеницы и других злаков в виде хронического иммунного воспаления верхних отделов тонкой кишки, сопровождающегося атрофией ворсинок, гиперплазией крипт, мальабсорбцией и диареей

воротке крови выявляются антитела против глиадина. Определяют также антитела против тканевой трансглутаминазы. В результате нарушения проницаемости слизистых оболочек возможно появление антител против различных пищевых антигенов.

*Лечение.* Применяется безглютеновая диета путем исключения из питания продуктов из пшеницы, ржи, ячменя, овса. По показаниям применяют кортикостероиды и иммунодепрессанты

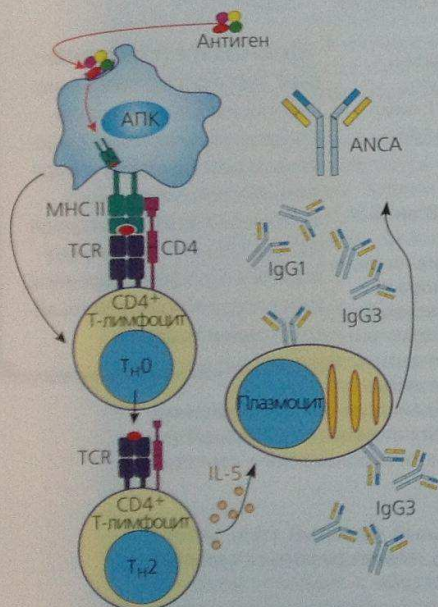
**Неспецифический язвенный колит** – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с язвенно-деструктивными изменениями ее слизистой оболочки

### 4.11.3. Неспецифический язвенный колит

У больных развивается диарея с кровью или слизью и округлые язвы поверхности слизистой оболочки. Происходит инфильтрация собственной пластинки слизистой эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами. Процесс распространяется от прямой кишки в проксимальные отделы кишечника. Гиперрегенерация

ведет к формированию псевдополипов. Возможно развитие токсического мегаколона и карциномы толстой кишки, а также развитие внекишечных осложнений – увеита и артрита. Неспецифический язвенный колит также ассоциирован

с IgA-аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным циррозом. Слизистая оболочка имеет высокий уровень ИЛ-5, что предполагает активность  $T_H2$  (рис. 4.21). Увеличиваются показатели IgG1 и IgG3. В пользу аутоиммунной природы заболевания свидетельствует присутствие антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) и ассоциация с некоторыми аутоиммунными болезнями.



*Клиника.* Неспецифический язвенный колит развивается остро в течение 1–2 дней. У больных отмечаются три синдрома поражения кишки: нарушение стула, геморрагический и болевой синдромы. Возможны внекишечные проявления: суставной синдром, узловая эритема, увеит, иридоциклит, амилоидоз и др.

При постепенном развитии заболевания наблюдается в основном только ректальное кровотечение.

*Лабораторная диагностика.* Тяжелые проявления неспецифического язвенного колита сопровождаются увеличением СОЭ (при редком лейкоцитозе).

*Лечение.* При остром начале болезни назначают сульфасалазин и аминосалицилаты.

Рис. 4.21. Иммунопатология неспецифического язвенного колита

#### 4.11.4. Болезнь Крона

Воспалительный процесс развивается сегментарно: пораженные сегменты кишки чередуются с непораженными участками («прыжки кенгуру»). Чаще в процесс вовлекается терминальный отдел подвздошной кишки (терминальный илеит). Реже одновременно повреждаются тонкая и толстая кишки. Воспаление захватывает все слои стенки кишки. В толще стенки образуются лимфоцитарные гранулемы, гранулемы, включающие гигантские и эпителиоидные клетки, абсцессы и глубокие проникающие язвы, из-за чего слизистая оболочка приобретает вид «булыжной мостовой». Формируются стеноз и воспалительные конгломераты. Кишка деформируется, приобретая вид «садового шланга». Возможно образование кишечных свищей.

#### Болезнь Крона (гранулематозный колит)

— хроническое гранулематозное сегментарное воспаление пищеварительного тракта в виде терминального илеита или регионарного энтероколита

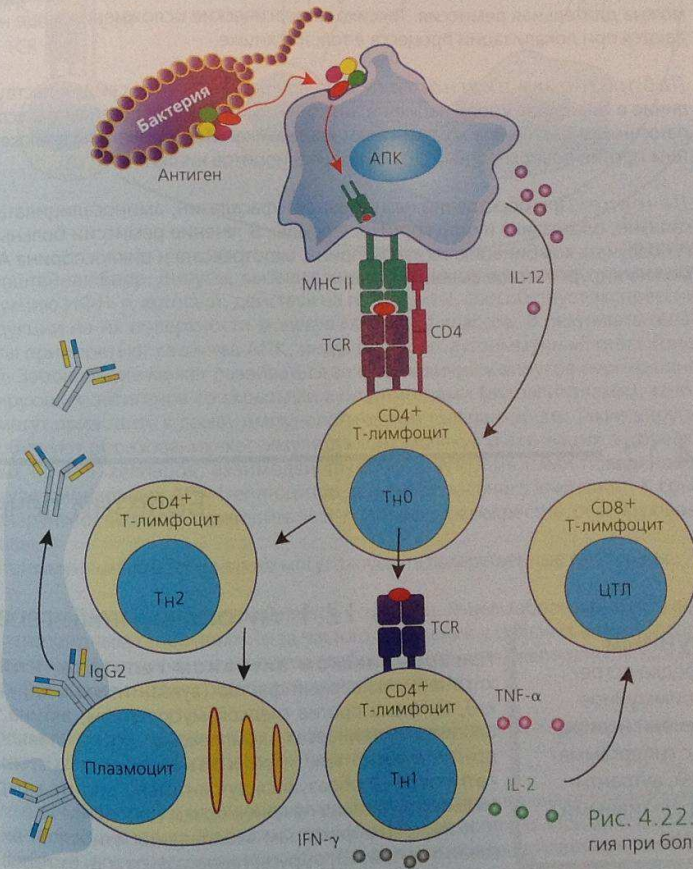


Рис. 4.22. Иммунопатология при болезни Крона

Увеличивается частота развития карциномы прямой кишки и амилоидоза. Болезнь Крона ассоциирована с антигенами HLA-DR1 и -DQw5. На слизистой оболочке кишки увеличивается уровень ИЛ-12. Этот цитокин, стимулированный бактериями, способствует дифференциации наивных Т-лимфоцитов в  $T_H1$ . Соответственно активность  $T_H1$  в слизистой оболочке этих больных высока, что определяет концентрацию ИФН- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-2 (рис. 4.22). Отмечается высокий уровень IgG2, эффективно распознающего углеводные антигены бактерий.

*Клиника.* При остром начале болезни развиваются симптомы регионального энтерита в виде резкой боли в правой подвздошной области и лихорадки. Возможны явления острого аппендицита.

Чаще наблюдается постепенное нарастание нарушений: схваткообразная боль в животе, периодически неустойчивый стул и другие функциональные нарушения. В разгаре болезни развиваются упорные поносы, а иногда — запоры. Возможна длительная ремиссия. Токсико-аллергические осложнения чаще наблюдаются при локализации процесса в толстой кишке.

*Лабораторная диагностика.* В пользу болезни Крона свидетельствует наличие в сыворотке крови пациента антител к пищевым аллергенам и к условно-патогенным бактериям-комменсалам кишечника. Могут появляться также антитела против поверхностных структур эпителиоцитов кишки.

*Лечение.* При обострении назначают сульфасалазин, аminosалицилаты (месалазин, олсалазин) и/или кортикостероиды. В течение ремиссии больные могут получать комбинацию из азатиоприна, метотрексата и циклоспорина А. Возможно хирургическое вмешательство.

## 4.12.

## Болезни печени

### 4.12.1. Аутоиммунный гепатит

**Аутоиммунный гепатит** — редко встречающееся аутоиммунное воспаление печени невирусной природы с гипергаммаглобулинемией, аутоантителами и аутореактивными Т-лимфоцитами

При **хроническом активном гепатите-1** появляются антиядерный фактор (аутоантитела к ядру клетки), антитела против гладкой мускулатуры, актина, асialogликопротеиновым комплексам. Реже появляются другие аутоантитела. При **хроническом активном гепатите-2** образуются аутоантитела против микросомальных антигенов печени и почки (анти-LKM1). К пусковым факторам заболевания относятся вирусы гепатита (А, В, С), вирусы герпеса 1-го и 6-го типов, ви-

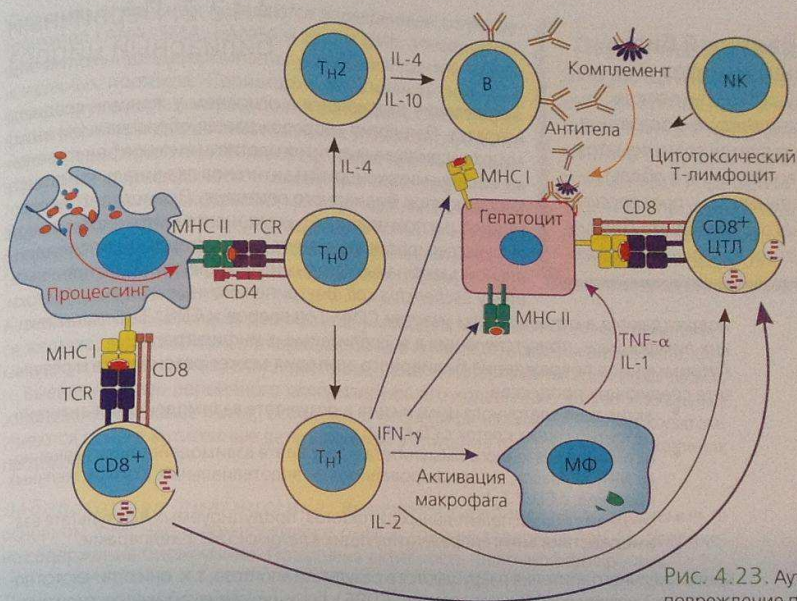


Рис. 4.23. Аутоиммунное повреждение печени

рус Эпштейна—Барр. Вирусы, вызывая клеточный иммунный ответ, усиливают продукцию ИФН- $\gamma$ , который, действуя на гепатоциты, способствует экспрессии и индукции на их поверхности молекул МНС I и II классов. В результате гепатоциты приобретают свойства АПК, индуцирующих аутоиммунный ответ (рис. 4.23). Заболевание может развиваться за счет наличия у вирусов перекрестно реагирующих антигенов со скрытыми аутоантигенами (аутоэпитопами), которые могут приводить к срыву иммунологической толерантности. Такие вирусы способствуют образованию костимулирующих молекул и активации аутореактивных CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, взаимодействующих с аутоэпитопами поверхности непрофессиональных АПК (гепатоцитов, клеток билиарного эпителия). К срыву толерантности могут приводить и В-клеточные перекрестно реагирующие эпитопы.

Аутоиммунные процессы также могут запускать лекарственные препараты.

**Клиника.** Патология чаще выявляется у женщин. Ранее заболевание называлось «люпоидным гепатитом» из-за частого выявления у больных антинуклеарных антител. У больных развиваются слабость, артралгия, желтушность кожи и склер. Возможна картина острого вирусного гепатита.

**Лабораторная диагностика.** Выявляют аутоантитела. Характерна гипергаммаглобулинемия. Исследование биоптата печени.

**Лечение.** В процессе лечения аутоиммунного гепатита назначают преднизолон или метилпреднизолон. Возможно применение азатиоприна. При декомпенсации цирроза и прогрессировании заболевания показана трансплантация печени.

## 4.12.2. Первичный билиарный цирроз

**Первичный билиарный цирроз** — аутоиммунное хроническое холестатическое поражение печени в виде гранулематозного воспаления в области портальных зон, прогрессирующего разрушения мелких и средних желчных протоков

Заболевание развивается в основном у женщин среднего возраста. Патология сопровождается образованием антимитохондриальных антител против антигенов\* внутренней мембраны митохондрий и антигенов люминальной поверхности клеток билиарного эпителия. Происходит аутоиммунное распознавание E<sub>2</sub>-компонента митохондриальной пируватдегидрогеназы внутренней стороны митохондриальной мембраны. Сходный перекрестный антиген имеется у *Escherichia coli*. Внутрилпеченочные желчные протоки

повреждаются в основном при участии CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и CD8<sup>+</sup> Т-цитотоксических лимфоцитов, присутствующих в воспалительных инфильтратах. Аутоиммунное повреждение билиарного эпителия может развиваться в результате следующих процессов:

- активация клеточного иммунитета в результате взаимодействия антигенпрезентирующих клеток с CD4<sup>+</sup> Т<sub>H</sub>1;
- активация клеточного иммунитета в результате взаимодействия измененного МНС II класса, экспрессированного на эндотелиальных клетках желчных протоков, с CD4<sup>+</sup> Т<sub>H</sub>1;
- секреция провоспалительных цитокинов, продуцируемых в результате взаимодействия антигенпрезентирующих клеток с CD4<sup>+</sup> Т-хелперами.

Клетки желчного эпителия разрушаются в результате апоптоза, т. к. они отличаются повышенной экспрессией Fas-рецепторов (CD95), bcl-x, bax и низкой экспрессией ингибитора апоптоза bcl-2. Запускать апоптоз могут клетки CD4<sup>+</sup> Т<sub>H</sub>1, несущие Fas-лиганд.

**Клиника.** Заболевание протекает бессимптомно или с явлениями слабости, зуда (ошибочный диагноз — нейродермит), гепатомегалии, темно-коричневой пигментации, спленомегалии, желтухи и образования ксантомы. Отмечаются осложнения холестаза, прежде всего в виде остеопороза (боль в костях, патологические переломы, расшатывание и выпадение зубов). Заболевание часто сочетается с синдромом Шегрена и другими аутоиммунными проявлениями.

**Лабораторная диагностика.** У больных имеются антимитохондриальные антитела (титр антител достигает 1:40 и выше), увеличено содержание билирубина, IgM. Повышена активность щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и других ферментов, характеризующих синдром холестаза.

**Лечение** симптоматическое. Гистологически выявляется деструкция желчных протоков, воспаление с развитием фиброза и цирроза. Наиболее эффективным препаратом считается урсодезоксихолевая кислота. Назначают иммунодепрессанты. По жизненным показаниям — трансплантация печени.

## 4.12.3. Первичный склерозирующий холангит

Этиология заболевания неизвестна. Предположение о возможной ключевой роли бактерий и вирусов в развитии данной патологии не получило своего развития. Наиболее вероятна аутоиммунная природа первичного склерозирующего

\* Эти антигены включают пируватдегидрогеназный комплекс (E<sub>2</sub>-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса — E<sub>2</sub>-ПДГ), оксакоид дегидрогеназный комплекс и оксалоглутаровый дегидрогеназный комплекс. Пептиды с E<sub>2</sub>-ПДГ-сходной структурой образуют бактерии, например кишечная палочка и некоторые риккетсии.

холагита. У больных появляются повышенные титры аутоантител (ANA, SMA, pANCA и др.) и ЦИК. Имеются общие антигенные детерминанты у эпителия толстой кишки и желчных протоков. Происходит выраженное снижение циркулирующих Т-лимфоцитов (в основном, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов). Повышается относительное и абсолютное количество периферических В-лимфоцитов, а также T<sub>H</sub>4-лимфоцитов в периферической крови и в зоне порталных трактов. Повышена экспрессия молекул адгезии ICAM-1 на билиарном эпителии и циркулирующих ICAM-1. На внутрипеченочных лимфоцитах увеличено количество молекул LFA, предназначенных для взаимодействия с ICAM-1.

**Первичный склерозирующий холангит** — аутоиммунное хроническое холестатическое заболевание в виде диффузного воспаления и фиброза желчных протоков, переходящее во вторичный билиарный цирроз

**Клиника.** Процесс чаще развивается у молодых мужчин. У больных появляются желтуха, зуд, слабость, лихорадка, боль в животе. Снижается масса тела. Отмечается гепатомегалия, спленомегалия, реже — гиперпигментация и расчесы.

Выявлена связь первичного склерозирующего холангита с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с неспецифическим язвенным колитом. Имеются общие антигенные детерминанты у эпителия толстой кишки и желчных протоков.

**Лабораторная диагностика.** Выявляется гипериммуноглобулинемия, в основном IgM. Часто обнаруживают pANCA (перинуклеарные ANCA). Увеличено содержание билирубина. Повышена активность щелочной фосфатазы.

**Лечение.** Лечение аутоиммунного гепатита не разработано. По показаниям проводят трансплантацию печени.

## 4.13.

### Болезни почек

Имунопатологические процессы в почках затрагивают главным образом почечный клубочек. Схема строения почечного клубочка представлена на рис. 4.24. Клубочек — составная часть нефрона\*, где продуцируется моча.

Покидая кровь, фильтруемый раствор сначала проходит через внутренний эндотелиальный слой стенки клубочковых капилляров. Между клетками эндотелия имеются отверстия (100–150 нм), из-за чего образуется своеобразное сито (*lamina fenestrata*). Далее раствор проникает через трехслойную базаль-

\* Нефрон состоит из почечного, или мальпигиева, тельца и канальца (трубочка, закрытая с одного конца и открытая с другого). Почечное тельце состоит из капиллярного клубочка и покрывающей его капсулы Шумлянского–Боумена (*Bowman's capsule*). Капсула образует двустенный бокал, окружающий клубочек. Клубочек (гломерула — *glomerulus*) содержит около 50 капиллярных петель, начинающихся от приносящей артериолы и собирающихся в выносящую артериолу. В полости капсулы Шумлянского–Боумена после фильтрации собирается ультрафильтрат, или первичная моча. Она поступает в проксимальный каналец, затем в петлю Генле и дистальный каналец. Собирательная трубочка ведет в почечную чашечку и затем в лоханку, из которой моча попадает в мочевой пузырь. Почки человека также принимают участие в гуморальной регуляции физиологических процессов, в частности выполняют эндокринную функцию, секретируя ренин, эритропоэтин и витамин D<sub>3</sub>, активную форму витамина D. Они принимают участие в процессах свертывания крови, в синтезе глюкозы, фосфолипидов и в окислении свободных жирных кислот.



Рис. 4.24. Почечный клубочек: плазма крови фильтруется из капилляров в просвет капсулы с образованием первичной мочи

ную мембрану. Базальная мембрана состоит из коллагена, ламинина, полианионных протеогликанов, фибронектина и других гликопротеинов. Следующий слой построен из клеток эпителия — **подоцитов**, образующих внутренний слой капсулы Шумлянско-Боумена. Подоциты имеют длинные отростки — трабекулы, от которых отходят малые, или подошвенные, отростки — педикулы. Под подоцитами с отростками образуется подподоцитное пространство, способствующее клубочковой фильтрации плазмы крови из клубочковых капилляров в полость капсулы клубочка.

Между петлями клубочковых капилляров расположены мезангиальные клетки (мезангиоциты), среди которых имеются подвижные фагоцитирующие клетки и клетки, вырабатывающие компоненты межклеточного матрикса.

**Антитело-опосредованные болезни почек** индуцируются по трем механизмам (рис. 4.25):

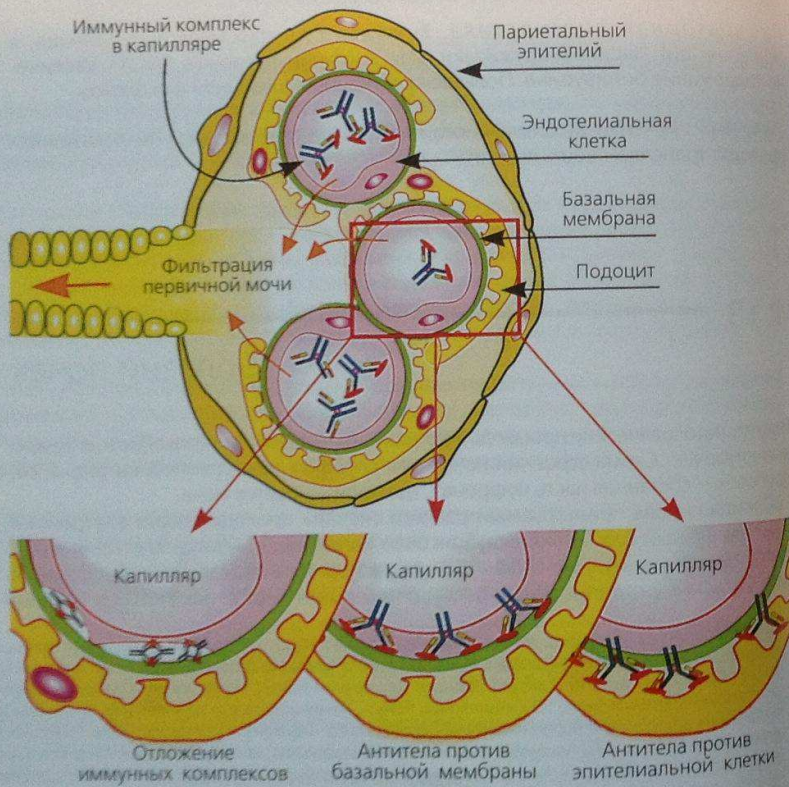


Рис. 4.25. Иммунопатологические механизмы болезней почек

- циркулирующие иммунные комплексы накапливаются субэндотелиально на внутренней стороне базальной мембраны;
- антитела связываются с базальной мембраной;
- антитела связываются с эпителиальными клетками.

При иммунофлюоресцентном исследовании в клубочках почки можно выявить линейные отложения (депозиты) иммуноглобулинов на базальной мембране за счет антител к базальной мембране или гранулярные отложения иммунных комплексов и антител к эпителиальным антигенам.

Отложение антител может повлечь разрушение эпителиальных или эндотелиальных клеток из-за активации комплемента и формирования МАК в мембране (пор из белков комплемента). Кроме того, антитела могут неспецифически связываться с Fc-рецепторами моноцитов, макрофагов, гранулоцитов и тромбоцитов, что вызывает их активацию, а в случае тромбоцитов – агрегацию клеток. Продукты активации комплемента, особенно C5a (хемоаттрактанта и анафилатоксина), усиливают этот процесс. Увеличивается продукция протеаз, цитокинов, эйкозаноидов, оксидантов и оксида азота. Цитокины способствуют привлечению и активации Т-лимфоцитов. Все это обуславливает развитие иммунного воспаления.

#### 4.13.1. Острый гломерулонефрит

Различают: 1) **острый постстрептококковый гломерулонефрит**, развивающийся под воздействием  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы А, нефритогенных штаммов (после перенесенной стрептококковой инфекции кожи или стрептококкового фарингита); 2) **постинфекционный острый гломеруло-**

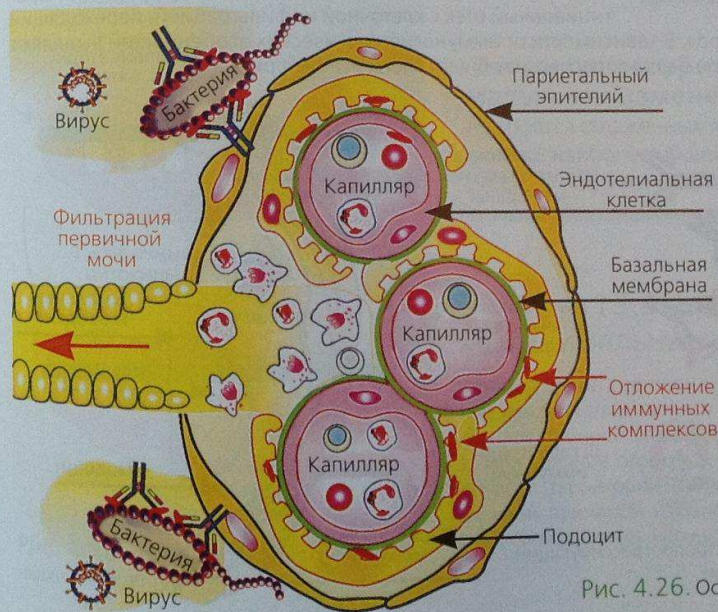


Рис. 4.26. Острый гломерулонефрит

**нефрит**, возникающий после перенесенной стафилококковой, пневмококковой, вирусной или паразитарной инфекции.

Иммунные комплексы, содержащие антигены, IgG и комплемент, накапливаются на субэпителиальной части базальной мембраны (рис. 4.26). При иммунофлюоресцентном исследовании выявляются гранулярные отложения IgG и C3-компонента комплемента. Происходят диффузная пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, увеличение количества лейкоцитов в капиллярах.

*Клиника.* Развивается картина острого нефритического синдрома. Повышается артериальное давление, появляются отеки, макрогематурия и олигурия вплоть до анурии. У некоторых больных развивается нефротический синдром. Наблюдается латентный и затянувшийся варианты острого гломерулонефрита.

*Лечение.* Применяют антимикробную терапию. Назначают кортикостероиды.

### Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

характеризуется прогрессирующим течением, быстро заканчивающимся почечной недостаточностью

### 4.13.2. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Типичным морфологическим проявлением патологического процесса является формирование полулуний вокруг клубочков. Развиваются изменения париетального листка капсулы клубочка. Полулуния, образованные пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками капсулы, скоплениями моноцитов, макрофагов и фибрина, сдавливают клубочек (рис. 4.27). Развивается диффузный интерстициальный отек с клеточной инфильтрацией, переходящий

в фиброз. В зависимости от иммуногистологических особенностей выделяют три типа быстропрогрессирующего гломерулонефрита.

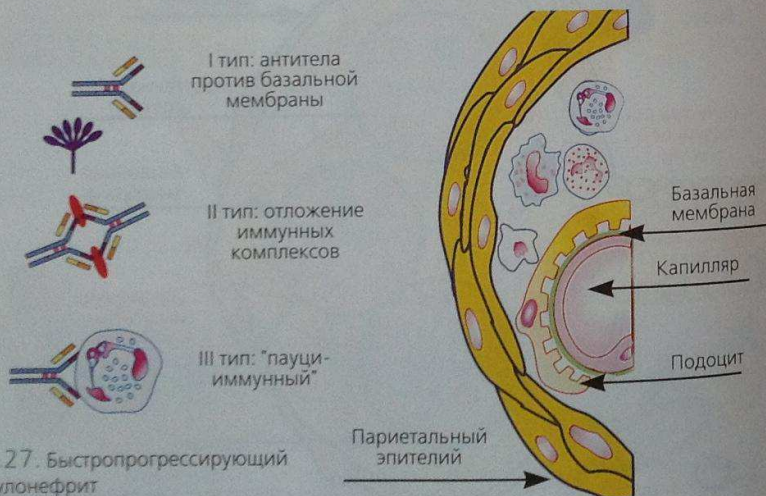


Рис. 4.27. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

**Тип I** характеризуется образованием антител, направленных против базальной мембраны клубочковых капилляров. Эти антитела иногда перекрестно реагируют с базальной мембраной альвеол легких и являются причиной синдрома Гудпасчера (разд. 4.9.10), сопровождающегося почечной недостаточностью и легочным кровотечением. При иммунофлюоресценции на базальной мембране выявляется линейное отложение IgG и C3.

**Тип II** характеризуется отложением иммунных комплексов. Этот тип наблюдается при постстрептококковом быстро прогрессирующем гломерулонефрите, IgA-нефропатии, системной красной волчанке, геморрагическом васкулите или может происходить как идиопатическая болезнь. При иммунофлюоресценции выявляются гранулярные отложения иммуноглобулинов.

**Тип III** характеризуется отсутствием отложений иммунных комплексов или антител против базальной мембраны клубочковых капилляров. Эта патология описана как «пауци-иммунный» (малоиммунный) гломерулонефрит и развивается при некротизирующих васкулитах (гранулематозе Вегенера и др.), ассоциированных с ANCA.

**Клиника.** Быстро прогрессирующий гломерулонефрит проявляется нефротическим синдромом с олигурией, эритроцитурией и протеинурией. Развивается артериальная гипертензия.

**Лечение.** Может быть успешной агрессивная иммуносупрессивная терапия. Применяют высокие дозы глюкокортикоидов (преднизолон) и циклофосфамида. Циркулирующие аутоантитела (в основном, антитела к базальной мембране) удаляют с помощью плазмафереза.

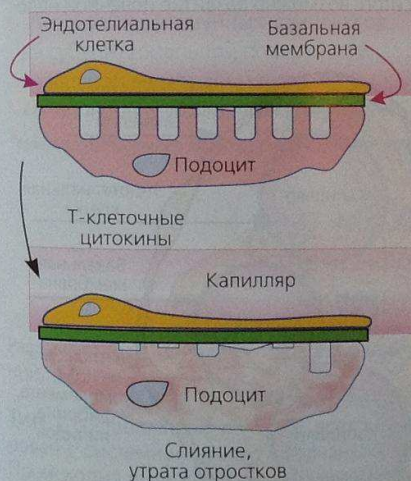


Рис. 4.28. Гломерулонефрит с минимальными изменениями

**Гломерулонефрит с минимальными изменениями** характеризуется сглаженными симптомами, являясь наиболее общей причиной детского нефротического синдрома

### 4.13.3. Гломерулонефрит с минимальными изменениями

Гломерулы при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии кажутся нормальными, однако при электронной микроскопии выявляется утрата или слияние отростков подоцитов (рис. 4.28) по всей территории капилляров клубочка. Возможной причиной изменений являются цитокины Т-лимфоцитов, нарушающие архитектуру по-

доцитов, что приводит к потере отрицательного заряда базальной мембраны и увеличению фильтрации белка. Вызванные изменения полностью обратимы.

**Клиника.** Отмечается картина нефротического синдрома. Заболевание склонно к спонтанному разрешению. Развивается массивная протеинурия, в основном альбуминурия, появляется небольшое количество IgG и  $\alpha_2$ -макроглобулина. Возможна микрогематурия.

**Лечение.** Чаще (в 90 % случаев) применяют кортикостероиды (преднизолон), хотя некоторые пациенты нуждаются в долговременной терапии. При отсутствии эффекта от кортикостероидов назначают иммунодепрессанты (циклофосамид и др.).

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз** характеризуется развитием склероза только в отдельных гломерулах (фокальные изменения)

#### 4.13.4. Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Патология ассоциирована с ВИЧ-инфекцией, злоупотреблением лекарственных средств и IgA-нефропатией. Причина часто неизвестна. Заболевание, возможно, представляет более тяжелый вариант **гломерулонефрита с минимальными изменениями**. Происходит накопление липидов, фибрина, С3-компонента комплемента и IgM, что ведет к мезангиальной реакции (набухание мезангия), ассоциированной с гиалинозом и склерозом (рис. 4.29).

**Клиника.** Часто развивается персистирующий нефротический синдром. Появляется артериальная гипертензия. В итоге возможно развитие почечной недостаточности.

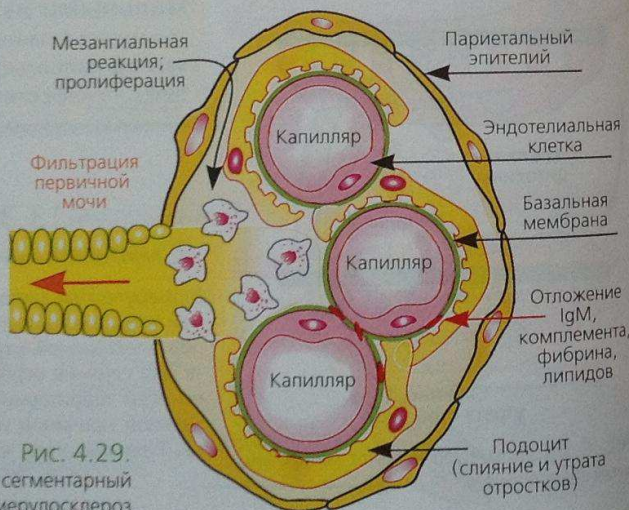


Рис. 4.29.  
Фокально-сегментарный гломерулосклероз

*Лечение.* Кортикостероиды малоэффективны. Возможно применение цитостатиков.

#### 4.13.5. Мембрanoзный гломерулонефрит

Антитела реагируют с эндогенными антигенами подоцитов или с фильтруемыми антигенами. Болезнь идиопатическая (80 % случаев). Возможным пусковым механизмом является антигенная мимикрия и потеря толерантности к аутоантигенам. Иммунные депозиты откладываются под подоцитами, способствуя массивной протеинурии. Происходят слияние или утрата отростков подоцитов (рис. 4.30), диффузное утолщение базальной мембраны и поглощение ею иммунных депозитов (чаще IgG, C3). Утолщенная базальная мембрана напоминает швейцарский сыр. Развиваются склеротические изменения.

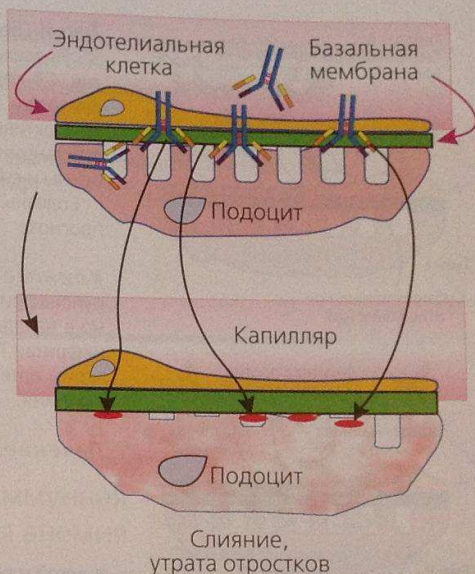


Рис. 4.30. Мембрanoзный гломерулонефрит

**Мембрanoзный гломерулонефрит** характеризуется формированием иммунных комплексов на субэпителиальной поверхности базальной мембраны клубочковых капилляров и утолщением последней

*Клиника.* В 80 % случаев развивается нефротический синдром. Заболевание осложняется венозным тромбозом. Возможно постепенное развитие прогрессирующей почечной недостаточности.

*Лечение.* Терапия кортикостероидами малоэффективна. Возможно применение цитостатиков.

#### 4.13.6. Мембрanoзно-пролиферативный гломерулонефрит

Различают два основных типа патологических изменений.

**Тип I** составляет около 65 % всех случаев и ассоциирован с системной красной волчанкой, гепатитом В и С. Происходит выраженное набухание мезангия. Субэндотелиальная ткань содержит комплемент и иммуноглобулины, которые, возможно, представляют собой иммунные комплексы.

**Мембрanoзно-пролиферативный гломерулонефрит**, или мезангиокапиллярный гломерулонефрит, характеризуется утолщением базальной мембраны, пролиферацией мезангиальных клеток и увеличением объема мезангиального матрикса

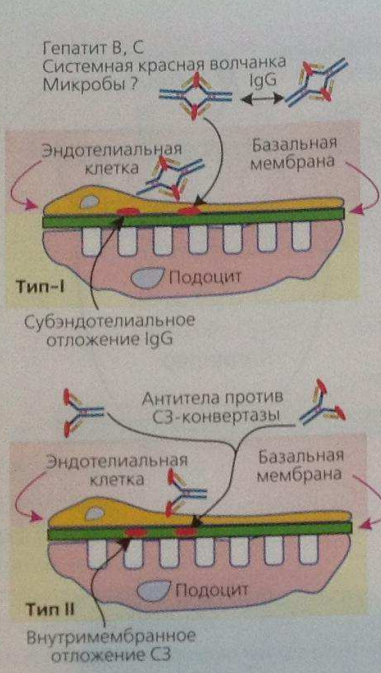


Рис. 4.31. Мембранно-пролиферативный гломерулонефрит

**IgA-нефропатия (болезнь Берже)** — наиболее распространенное поражение почечных клубочков, характеризующееся очаговой или диффузной пролиферацией мезангиальных клеток и наличием субэндотелиальных и мезангиальных отложений иммунных комплексов

**Тип II** (болезнь плотных депозитов) составляет около 35 % всех случаев и ассоциирован с антителами против С3-конвертазы, названными С3-нефритическим фактором. Антитела стабилизируют конвертазу, постоянно активируя С3. Депозиты, содержащие С3 и другие субстанции, располагаются в пределах базальной мембраны и субэндотелиально (рис. 4.31).  
Болезнь, особенно типа II, имеет неблагоприятный прогноз.

**Клиника.** Мембранно-пролиферативный гломерулонефрит развивается как нефротический синдром, но в начале болезни может протекать по типу острого нефрита. Течение болезни прогрессирующее. Характерны артериальная гипертензия, анемия, криоглобулинемия.

**Лечение.** Патогенетическая терапия малоэффективна.

#### 4.13.7. IgA-нефропатия

У детей и подростков болезнь проявляется после предшествующих гриппоподобных проявлений. Имеется генетическая предрасположенность. Происходит отложение IgA в мезангии (рис. 4.32). Аналогичные депозиты IgA наблюдаются при геморрагическом васкулите. Эти депозиты также представлены в ЖКТ и коже. Мезангиальные IgA-иммунные комплексы запускают альтернативный путь активации комплемента и пролиферацию клеток.

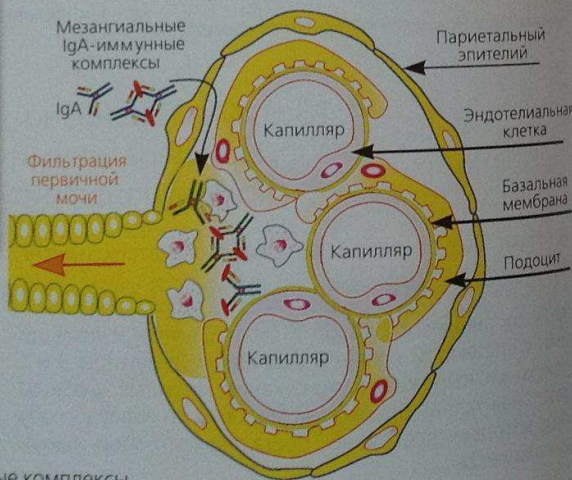


Рис. 4.32. IgA-иммунные комплексы

**Клиника.** Отмечаются макро- и микрогематурия, боль в поясничной области, разной степени протеинурия. В основном течение болезни доброкачественное. Тем не менее у 20–50 % больных возможно прогрессирование и развитие почечной недостаточности.

**Лечение.** Проводится неспецифическая терапия. Применяют циклофосфан, циклоспорин, ацетилсалициловую кислоту и др.

## 4.14.

### Болезни крови

#### 4.14.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия

#### **Аутоиммунная гемолитическая анемия**

— хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся снижением количества эритроцитов при нормальном состоянии красного костного мозга

Патология связана с образованием аутоантител против эритроцитов и развитием внесосудистого гемолиза, в основном, в селезенке. Различают тепловую и холодовую форму аутоиммунной гемолитической анемии. Встречаются идиопатические случаи или вторичные, в результате развития инфекции либо лимфопролиферативных и других заболеваний.

**Тепловая гемолитическая анемия** связана с образованием IgG-антител против эритроцитов, которые в условиях внутренней среды организма (при температуре 36,8–37,0 °С) обволакивают эритроциты с присоединением C4- и C3-компонентов комплемента. Эритроциты, покрытые антителами и комплементом, разрушаются в селезенке и печени.

**Холодовая гемолитическая анемия** связана с появлением IgM-антител, покрывающих эритроциты, в периферических сосудах — в наружных покровах при температуре около 32 °С. Последующее связывание комплемента в более глубоких сосудах приводит к развитию внутрисосудистого гемолиза.

**Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия** может развиваться по разным направлениям (рис. 4.33). Лекарственные средства, способные вызвать гемолитическую анемию, могут связываться с эритроцитами или с белками крови и комплексно адсорбироваться на эритроцитах, например, по типу иммуноглобулинового покрова (рис. 1.27). Они подразделяются на три типа: а) тип пенициллина — лекарства действуют как гаптен, связываются с эритроцитами, вызывая образование антител против комплекса гаптен + эритроцит; б) тип хинидина — образуют комплексы с белками плазмы (IgG-, IgM-антителами против лекарства), которые связываются с эритроцитами, вызывая каскад активации комплемента; в) типа  $\alpha$ -метилдопа — индуцируют специфическое по-

давление регуляторных Т-лимфоцитов, в результате чего происходит неконтролируемая продукция антител. Антитела реагируют главным образом с компонентами резус-антигена.

Кроме того, возможен комплементзависимый гемолиз или усиление фагоцитоза (рис. 4.34). Гемолиз не аутоиммунной природы могут вызывать лекарственные средства, резус-конфликт и гемотрансфузии. **Гемолиз при трансфузионных осложнениях** происходит за счет действия антиэритроцитарных антител.

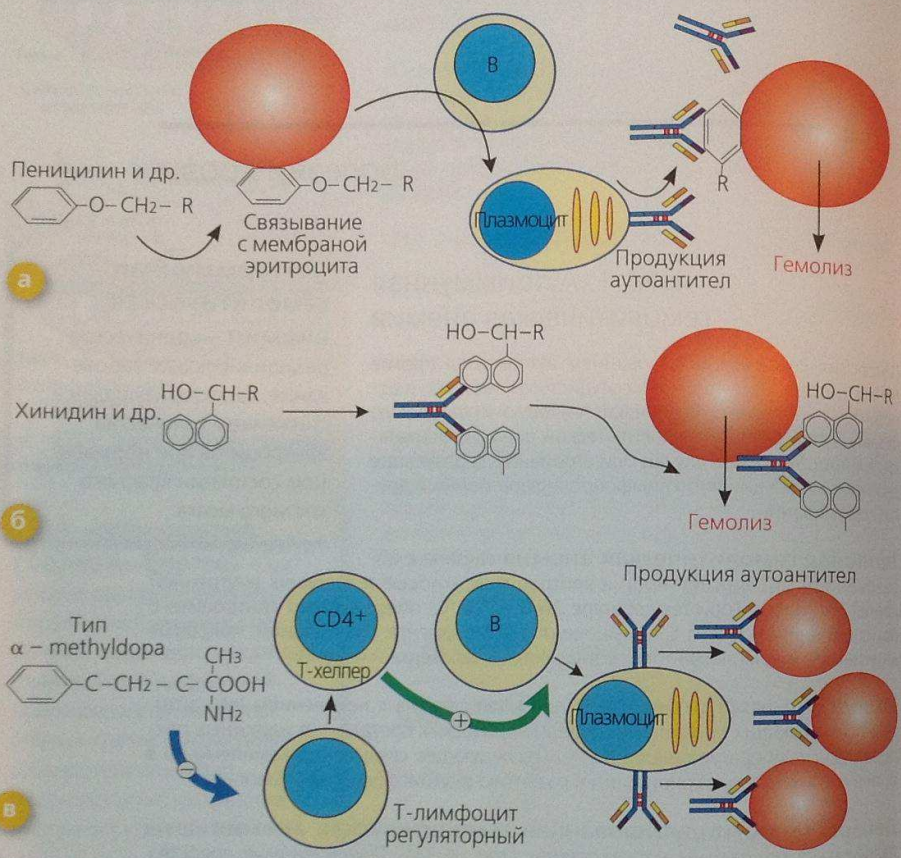


Рис. 4.33. Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гемолиз: а – гемолитическая анемия, индуцированная пенициллином; б – гемолитическая анемия, индуцированная хинидином; в – гемолитическая анемия, индуцированная  $\alpha$ -метилдолой

*Лабораторная диагностика.* Выявляют антиэритроцитарные антитела, иммунные комплексы на эритроцитах и т. д.

*Лечение.* При тепловой гемолитической анемии кроме лечения сопутствующих болезней проводят гемотрансфузию, реже применяют глюкокортикоиды, иммунодепрессивные препараты. Возможна спленэктомия. При холодовой гемолитической анемии избегают переохлаждения. При трансфузионных осложнениях проводят противошоковую терапию и лечение диссеминированного внутрисосудистого синдрома.

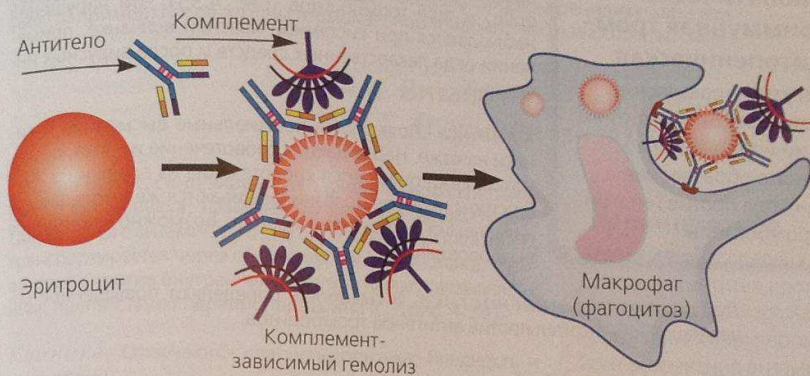


Рис. 4.34. Комплементзависимый гемолиз и феномен усиления фагоцитоза измененных эритроцитов

#### 4.14.2. Гемолитическая болезнь новорожденных

Антиэритроцитарные антитела возникают при «иногруппной» беременности. Наиболее выражен резус-конфликт в результате взаимодействия резус-положительных эритроцитов плода с антирезусными антителами резус-отрицательной матери, возникшими при первой беременности из-за резус-иммунизации организма матери резус-положительными эритроцитами плода. Антирезусные антитела, связываясь с резус-положительными эритроцитами, активируют комплемент, способствуя гемолизу и фагоцитозу эритроцитов.

**Гемолитическая болезнь новорожденных** – разрушение эритроцитов плода антителами матери (IgG1, IgG3), проникшими через плаценту

*Профилактика* резус-конфликта проводится введением в организм резус-отрицательной женщины анти-Rh(D)-иммуноглобулина (после родов, аборта или при других обстоятельствах, способствующих образованию антирезусных антител). Анти-Rh(D)-иммуноглобулин может нейтрализовать Rh(D)-антиген и подавлять синтез антирезусных антител через взаимодействие с FcγRIIB В-лимфоцита, синтезирующего данные антитела.

### 4.14.3. Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

#### Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

— повышение кровоточивости с развитием петехий и экхимозов в результате образования аутоантител против интегринов тромбоцитов

Патология обусловлена появлением аутоантител (IgG) против гликопротеинов gpIIa, gpIIb (комплекс gpIIa/gpIIb) и gpIb тромбоцитов (рис. 4.35). Эти нарушения наблюдаются при системной красной волчанке, применении ряда лекарственных средств и после вирусных инфекций.

**Клиника.** Появляются петехиальные высыпания и синяки на коже. Наблюдаются кровотечения из носа, десен, матки. Реже отмечается кровотечение из почек и из ЖКТ. В остром периоде болезни развиваются железодефицитная анемия и тромбоцитопения. Возможно спонтанное выздоровление.

**Лабораторная диагностика.** В сыворотке определяют повышенное содержание IgG-антител против антигенов тромбоцитов.

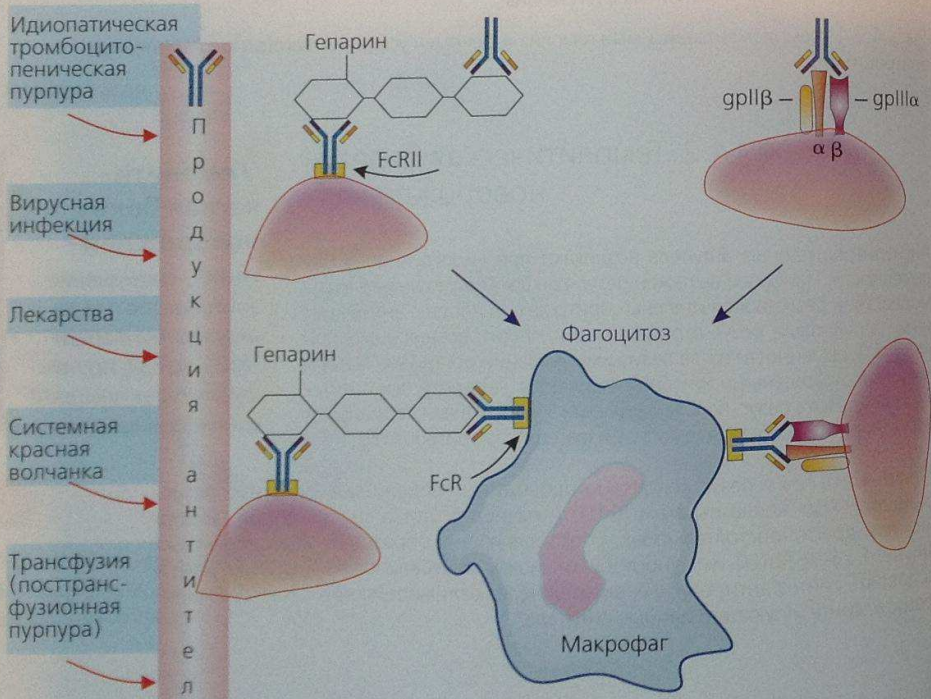


Рис. 4.35. Иммунная тромбоцитопения

**Лечение.** Лечение направлено на остановку кровотечения, для чего применяют ингибиторы фибринолиза — аминкапроновую кислоту; аминотимбензойную кислоту, амбен, транексамовую кислоту; прокоагулянты — карбазохром, этамзилат и др. Местную кровоточивость останавливают тампонадой.

Назначают кортикостероиды (преднизолон), иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид и др.), нормальный иммуноглобулин человека. При отсутствии эффекта от кортикостероидов, быстром тяжелом рецидиве заболевания (например, после отмены гормональной терапии) показана спленэктомия.

#### 4.14.4. Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная (пернициозная) анемия

Обычно белок, синтезируемый париетальными клетками слизистой желудка, называемый внутренним фактором, связывается с витамином В<sub>12</sub>, и образовавшийся комплекс транспортируется через слизистую оболочку кишки. Аутоантитела против внутреннего фактора Касла, связываясь с ним, препятствуют переносу витамина В<sub>12</sub> (рис. 4.36).

**Клиника.** Отмечаются слабость, одышка, бледность и тахикардия.

**Пернициозная анемия** обусловлена действием антител против внутреннего фактора Касла, необходимого для нормального всасывания витамина В<sub>12</sub> (см. разд. 4.11.1)

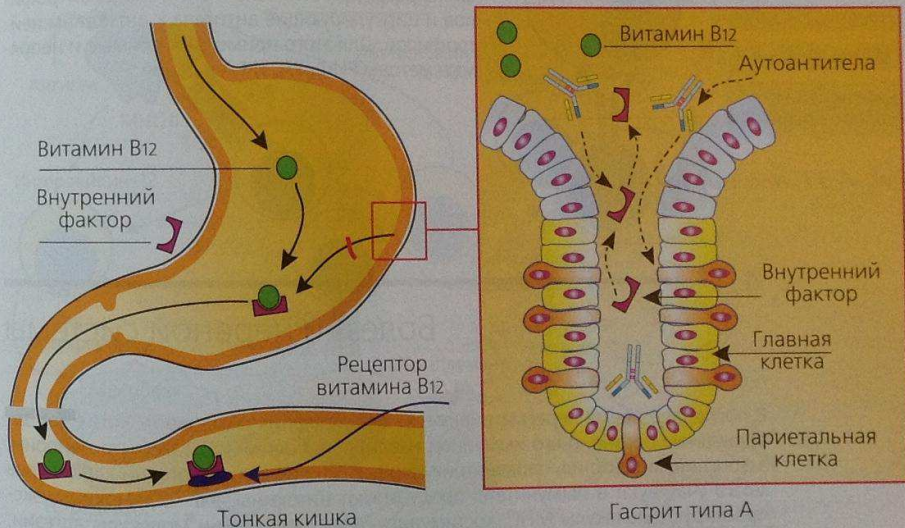


Рис. 4.36. Пернициозная анемия

**Лечение.** Назначают витамин В<sub>12</sub>, фолиевую кислоту и, по строгим показаниям, эритроцитную массу, глюкокортикоиды. Возможна спленэктомия.

## Аутоиммунная нейтропения

может быть вызвана действием антител, цитокинов или цитотоксическим эффектом, вызванным  $CD8^+$  Т-лимфоцитами и NK-клетками

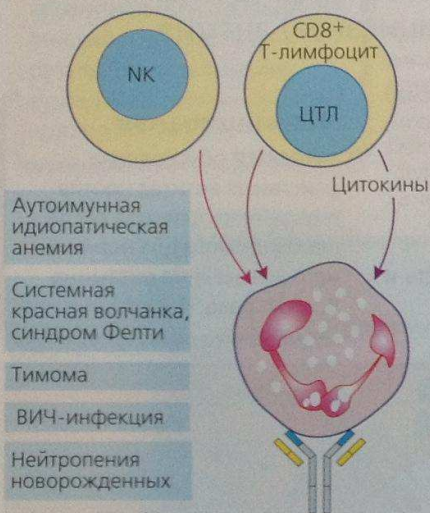


Рис. 4.37. Аутоиммунная нейтропения

## 4.14.5. Аутоиммунная нейтропения

Заболевание сопровождается практически полным отсутствием у больных полиморфноядерных лейкоцитов при нормальных показателях уровня лимфоцитов и других форменных элементов крови. Нейтрофилы имеют на своей поверхности специфические антигены NA-1 и NA-2. Аутоантитела против антигенов NA-1 и NA-2 часто обнаруживаются при аутоиммунной идиопатической нейтропении. Аутоантитела также формируются при системной красной волчанке, синдроме Фелти и некоторых других аутоиммунных заболеваниях. Сходные нарушения возникают при некоторых инфекциях (ВИЧ-инфекция, риккетсиозы, малярия, бабезиоз и др.) и тимоме. При **лекарственной нейтропении** происходит разрушение нейтрофилов по цитотоксическому типу (рис. 1.66 и 1.67). В результате гемотрансфузий могут появиться антитела к антигенам нейтрофилов. Возможна трансплантационная передача антинейтрофильных IgG-антител от матери к плоду с развитием **нейтропении новорожденных** (рис. 4.37).

**Лабораторная диагностика.** Выявляют фиксированные антитела к антигенам нейтрофилов и циркулирующие антитела к антигенам нейтрофилов. Для этого применяют прямые и непрямые методы РИФ, РА, ИФА и др.

## 4.15.

## Болезни нервной системы

В последнее время пересматриваются представления о головном мозге как за барьерном органе, о его иммунной изолированности. Показано, что нейроны, астроглия, микроглия, паравентрикулярные макрофаги, эндотелий капилляров мозга участвуют в иммунитете: продуцируют цитокины, в т. ч. хемокины, экспрессируют молекулы МНС, костимулирующие молекулы и молекулы адгезии; могут быть задействованы в фагоцитозе, клеточной цитотоксичности и в апоптозе. При нарушении иммунных механизмов развиваются различные иммунопатологические проявления, в частности аутоиммунные болезни, к которым можно отнести миастению, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие аутоиммунные процессы ЦНС и периферической нервной системы.

## 4.15.1 Рассеянный склероз

Этиология рассеянного склероза не установлена. Возможно, что под влиянием факторов окружающей среды или вирусов развивается аутоиммунный процесс с образованием  $T_H1$  против антигенов мозга, главным образом против основного белка миелина (МВР).  $T_H1$  активируются антигенпрезентирующими клетками ЦНС (макрофагами, микроглией и, по-видимому, астроцитами). При этом, воздействуя на миелин, они выделяют провоспалительные цитокины, что приводит к демиелинизации про-

**Рассеянный склероз (множественный склероз)** – хроническое демиелинизирующее заболевание головного и спинного мозга у лиц молодого возраста с рассеянными очагами поражения и прогрессирующим нарушением неврологических функций

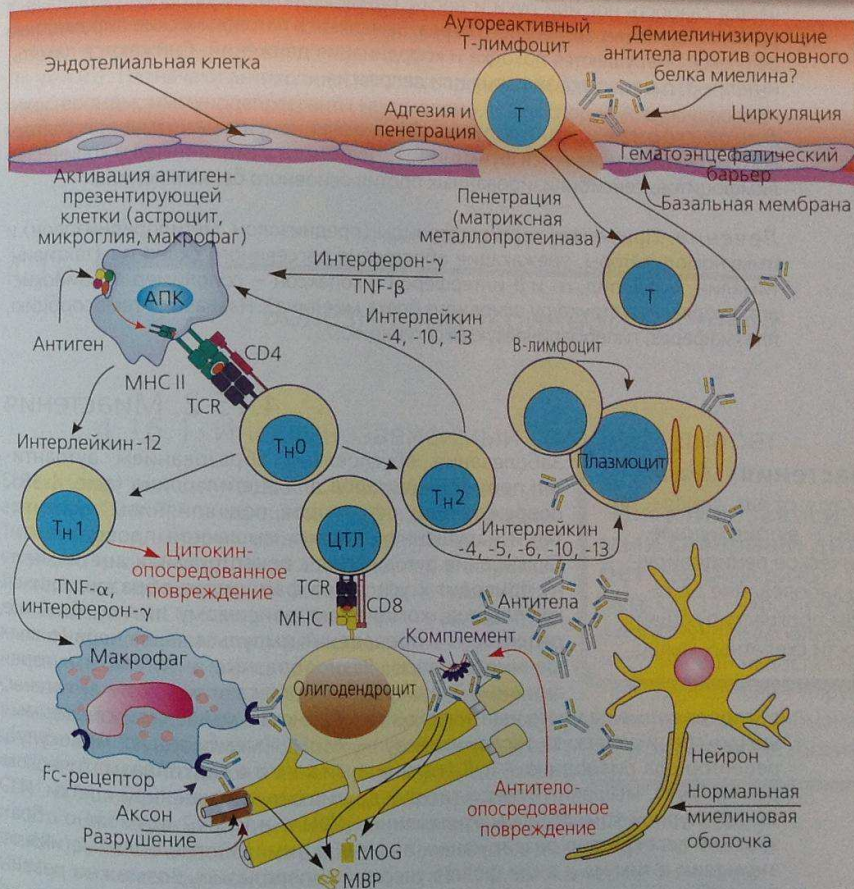


Рис. 4.38. Иммунопатологические механизмы рассеянного склероза: MOG – *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (миелиновый гликопротеин олигодендроцитов); MBP – *myelin basic protein* (основной белок миелина)

водников головного и спинного мозга. Возможна также активация неспецифическими стимулами или антигенами сохранившихся аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, которые пролиферируют (клональная экспансия) и вызывают аутоиммунный процесс (рис. 4.38). Появляются аутоантитела к основному белку миелина. Происходит разрушение миелинпродуцирующих клеток — олигодендроцитов. В белом веществе мозга происходит пролиферация астроглии, что приводит к образованию характерных бляшек демиелинизации (глиозоволокнистых рубцов). В различных отделах мозга образуются очаги демиелинизации. Отмечена корреляция заболевания с антигенами HLA-DR2, B7, A2, DQB1, DQA1.

**Клиника.** Различают церебральную, спинальную и цереброспинальную формы заболевания. Из-за разнообразия клинических симптомов, сменяющих друг друга, рассеянный склероз называют «неврологическим хамелеоном». Отмечается слабость ног или руки и ноги с одной стороны, усиление сухожильных рефлексов, неврит зрительного нерва. Выявляются патологические пирамидные рефлексы. Нарушаются походка и координация движений. Снижаются память, интеллект, развивается эйфория или депрессия.

**Лабораторная диагностика.** Отмечается изменение иммунорегуляторного индекса, усиливаются функции  $T_H1$ . Повышается титр антител и количество лимфоцитов, sensibilizированных против основного белка миелина.

**Лечение.** Применяют кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) и иммуномодуляторы, урежающие обострения рассеянного склероза (тактивин, тималин, миелопид,  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферон и копаксон — сополимер 4 аминокислот, входящих в структуру основного белка миелина). Назначают гемосорбцию, плазмаферез, гипербарическую оксигенацию.

## 4.15.2. Миастения

**Миастения** (*Myasthenia gravis*, от лат. *gravis* — тяжелый) — аутоиммунное хроническое рецидивирующее заболевание с развитием прогрессирующей слабости скелетных мышц

Заболевание обусловлено образованием аутоантител против рецепторов для ацетилхолина (рис. 4.39), повреждением рецепторов под влиянием аутоантител и нарушением нервно-мышечной проводимости. Связывание аутоантител с рецепторами к ацетилхолину приводит к усилению фагоцитоза образовавшихся комплексов, комплементзависимому лизису, блокаде рецепторов и проведения импульса через нервно-мышечные синапсы. Разнообразные антитела и аутореактивные Т-лимфоциты поражают и другие антигены, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке: мышечно-специфическую тирозинкиназу — MuSK (мембранную молекулу), рецептор для рианодина — RyR (кальциевый канал в саркоплазматическом ретикулуме), мышечный белок титин и другие белки мышечной клетки. Из-за структурной гомологии ацетилхолина, ИФН- $\alpha$  и ИЛ-12 возможно образование перекрестно реагирующих антител к ним. Многие больные имеют аномалии в тимусе в виде фолликулярной гиперплазии. Возможно развитие доброкачественной тимомы.

С миастенией ассоциированы различные аутоиммунные заболевания.

**Клиника.** У больных отмечаются слабость и утомляемость скелетных мышц. Развиваются дисфония, птоз и диплопия. Предполагается, что глазодвигательные нарушения при миастении связаны с появлением антител к определенным ганглиозидам, которые сконцентрированы в синаптических областях нейронов.

**Лабораторная диагностика.** В сыворотке крови больных выявляют антитела к ацетилхолину, титину и другим разнообразным аутоантигенам. Гистологически определяются скопления лимфоцитов, атрофия мышечных волокон, коагуляционные некрозы.

**Лечение.** Назначают антихолинэстеразные препараты (неостигмин и др.), кортикостероиды, иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид). Проводят плазмаферез. Возможна тимэктомия.

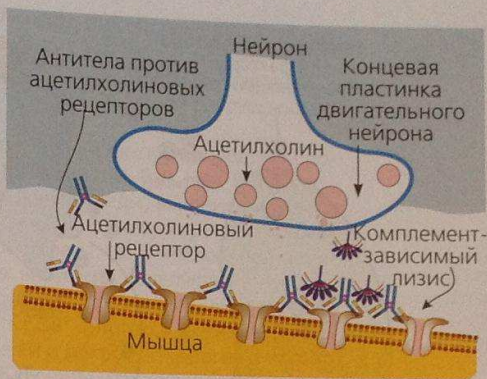


Рис. 4.39. Иммунопатология миастении

## 4.16.

### Болезни эндокринной системы

#### 4.16.1. Инсулинозависимый сахарный диабет

Болеют лица молодого возраста. У больных происходит активация  $CD4^+ T_H1$ -лимфоцитов и  $CD8^+$  цитотоксических Т-лимфоцитов, которые организуют избирательную деструкцию инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы. На начальной стадии болезни АПК (в основном, макрофаги и дендритные клетки) представляют специфические антигены  $\beta$ -клеток наивным  $CD4^+ T_H0$ -лимфоцитам посредством иммунного синапса (с участием пар МНС II — TCR и корецепторных взаимодействий). АПК, например макрофаги, продуцируют ИЛ-12, который способствует дифференцировке  $CD4^+ T_H0$ -лимфоцитов в  $CD4^+ T_H1$ -лимфоциты. Затем  $CD4^+ T_H1$ -лимфоциты начинают продуцировать ИФН- $\gamma$

**Инсулинозависимый сахарный диабет** (сахарный диабет 1-го типа, СД-1) — хроническое аутоиммунное заболевание с инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению углеводного обмена и других сторон метаболизма

и ИЛ-2. Эти цитокины стимулируют покоящиеся макрофаги, которые образуют ИЛ- $1\beta$ , TNF- $\alpha$  и свободные радикалы. Комплексное действие ИЛ- $1\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  вызывает цитотоксический эффект.  $CD8^+$  цитотоксические Т-лимфоциты, несущие рецепторы (TCR) к специфическим антигенам  $\beta$ -клеток, распознают комплекс МНС I + антигенный пептид  $\beta$ -клеток и разрушают последние своими

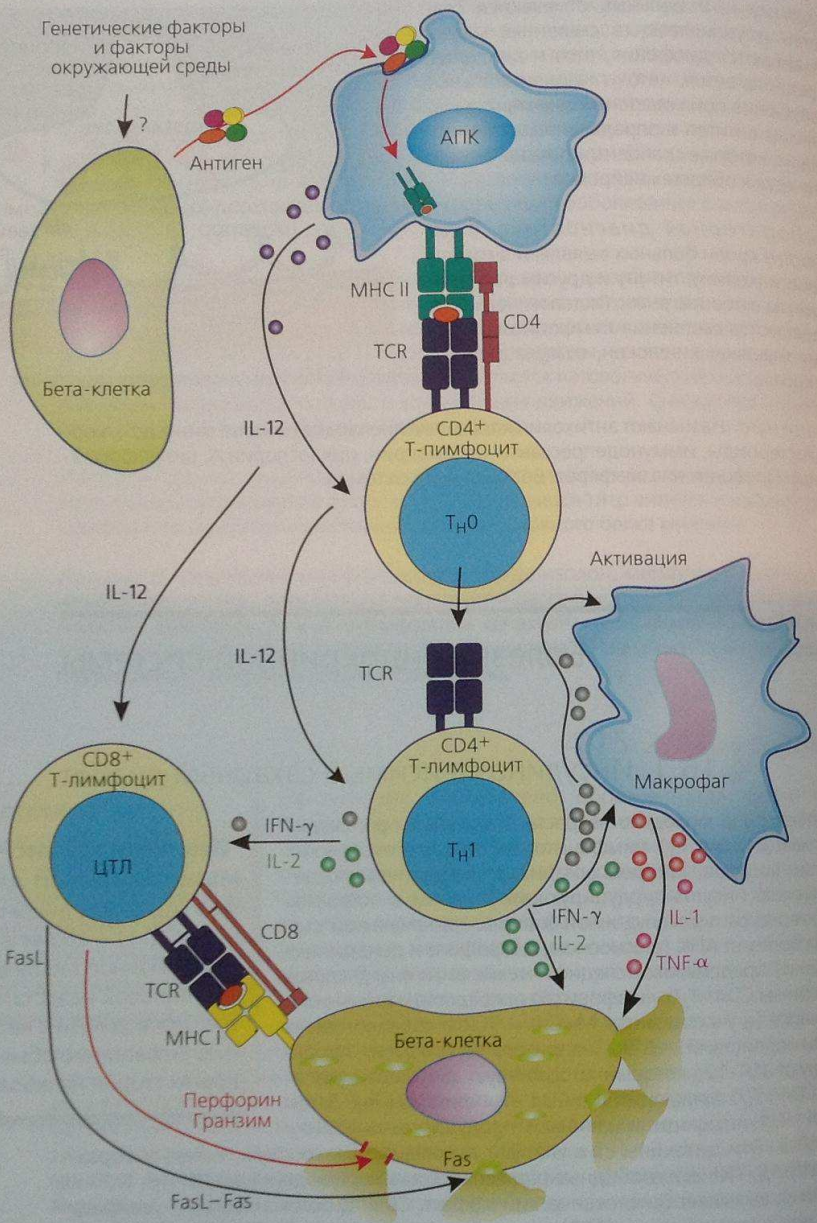


Рис. 4.40. Участие цитокинов в механизме деструкции  $\beta$ -клеток

перфоринами и гранзимами. Разрушению  $\beta$ -клеток способствует аналогичное взаимодействие клеток с участием соответствующих пар Fas — FasL (рис. 4.40), что вызывает апоптоз  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса. Взаимодействия Fas — FasL в сочетании с влиянием ИФН- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  являются причиной разрушающего действия CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов на  $\beta$ -клетки.

В развитии заболевания имеют значение различные факторы: предрасположенность к данной патологии, связанная с антигенами HLA-B-8, HLA-B-15 и др., влияние физико-химических факторов окружающей среды; влияние вирусов и других микробов. Так, вирусы могут способствовать синтезу перекрестно реагирующих антител, активных против  $\beta$ -клеток железы. На  $\beta$ -клетках под влиянием ИФН- $\gamma$  Т-лимфоцитов, активированных вирусами, появляются антигены, превращающие  $\beta$ -клетки в антигенпрезентирующие, организующие иммунитет против своих антигенов. Возрастает активность CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, ИФН- $\gamma$  активирует NK-клетки и макрофаги против  $\beta$ -клеток. Активированные CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги и NK-клетки вызывают деструкцию  $\beta$ -клеток.

При инсулинозависимом диабете появляются аутоантитела ко многим тканям и органам —  $\beta$ -клеткам, инсулину, ДНК, щитовидной железе, надпочечнику, железу; отмечаются артралгия, увеличение слюнных желез, гипергаммаглобулинемия.

**Клиника.** Острый период болезни характеризуется полиурией и быстрым похуданием.

**Лабораторная диагностика.** Предклинический период характеризуется появлением аутоантител к антигенам  $\beta$ -клеток: глутаматдекарбоксилазе (GAD — glutamate decarboxylase), тирозинфосфатазе-2 (IA-2A), инсулину (IAA) и к цитоплазме островковых клеток (ICA). Наиболее четким маркером риска развития сахарного диабета 1-го типа у детей самого раннего возраста считаются аутоантитела к инсулину.

**Лечение.** Заместительная инсулинотерапия.

## 4.16.2. Иммунопатология надпочечников (болезнь Аддисона)

Развиваются атрофия и деструкция надпочечников, вызванные действием аутоантител. Уменьшается секреция глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Характерно хроническое течение болезни. У больных усиливается продукция АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона, обуславливающего появление коричневой гиперпигментации кожи и слизистых оболочек. Отмечаются гипотония, адинамия, похудение, падение уровня глюкозы в сыворотке.

**Лабораторная диагностика.** В сыворотке появляются аутоантитела против митохондрий и микросом клеток железы.

**Лечение.** Заместительная терапия гормонами коры надпочечников.

### Иммунопатология надпочечников — первичная\*

хроническая гормональная недостаточность коры надпочечников, обусловленная ее двусторонним поражением в результате аутоиммунных процессов (реже — при поражении метастазами, при туберкулезе, амилоидозе и др.). Заболевание сопровождается гиперпигментацией кожи

\* Вторичная недостаточность коры надпочечников связана с недостаточностью гипофиза (дефицит АКТГ). Она не сопровождается гиперпигментацией наружных покровов.

### 4.16.3. Аутоиммунные болезни щитовидной железы

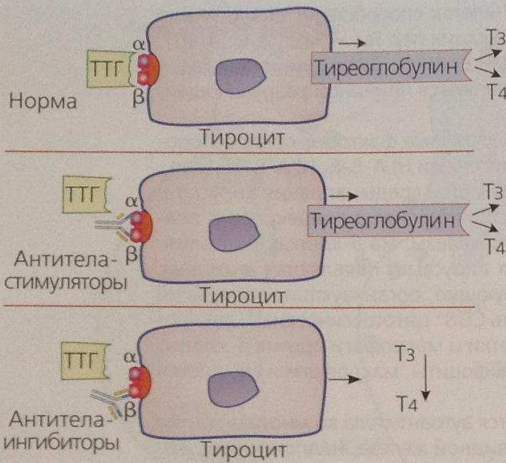


Рис. 4.41. Стимулирующие и ингибирующие антитела против  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей рецептора для тиреотропного гормона (ТТГ). Если связь произошла не через  $\alpha$ -цепь (стимулирующую тироцит), а через  $\beta$ -цепь р-ТТГ (ингибирующую тироцит), то возможно развитие микседемы (действие антител – ингибиторов)

К наиболее важным аутоантителам при аутоиммунных болезнях щитовидной железы относятся аутоантитела, направленные в основном против мембранного рецептора для тиреотропного гормона гипофиза (р-ТТГ). Они могут имитировать нормальное действие ТТГ (тиреостимулирующий иммуноглобулин), вызывая гиперфункцию щитовидной железы – гипертиреоз (рис. 4.41). В другом случае аутоантитела могут полностью блокировать функцию щитовидной железы (гипотиреоз). Третья группа антител стимулирует данные рецепторы при одновременном блокировании связывания естественного тиреостимулирующего гормона. Все это может заканчиваться гипертиреозом или гипотиреозом.

#### 4.16.3.1 Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)

**Диффузный токсический зоб** (болезнь Грейвса, базедова болезнь) – аутоиммунный гипертиреозидизм, характеризующийся стойким избыточным образованием щитовидной железой тиреоидных гормонов, сопровождающийся появлением тиреоидстимулирующих антител, часто сочетается с эндокринной инфильтративной офтальмопатией

Диффузный токсический зоб ассоциирован с HLA-DR3 и HLA-B8. Патология сопровождается появлением аутоантител, которые, связавшись с рецепторами для ТТГ, расположенными на клетках щитовидной железы, стимулируют функцию тироцитов и образование ими тиреоидных гормонов  $T_3$  и  $T_4$ . В результате развивается гипертиреозидизм (рис. 4.42).

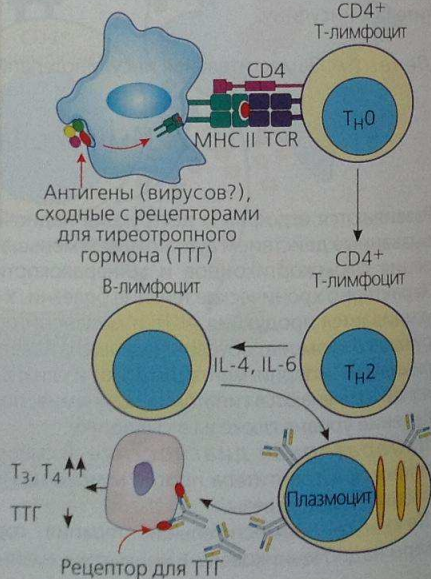


Рис. 4.42. Иммунопатогенез диффузного токсического зоба

Аутореактивные лимфоциты ( $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -Т-лимфоциты, В-лимфоциты) инфильтрируют паренхиму щитовидной железы, где АПК представляют им ряд компонентов тироцитов. Аутоантитела против рецептора для тиреотропного (тиреостимулирующего) гормона могут появляться в результате высокой гомологии вирусных антигенов с данными рецепторами (рис. 4.42). Т-лимфоциты типа  $T_H2$  индуцируют дифференциацию плазматических клеток и образование аутоантител с помощью интерлейкинов (ИЛ-4 и ИЛ-6). Эти аутоантитела имитируют действие ТТГ (тиреостимулирующего гормона), вызывая гиперфункцию щитовидной железы — гипертиреозидизм. Аутоантитела связываются с рецептором для ТТГ, активируют его, запускают каскады цАМФ и фосфоинозитолов, которые стимулируют захват щитовидной железой йода, синтез тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тироцитов. В итоге развивается синдром тиреотоксикоза.

Возможно развитие экзофтальма за счет отека глазных мышц, пролиферации ретроорбитальной соединительной ткани и инфильтрации ткани лейкоцитами. Ретроорбитальные фибробласты, возможно, секретируют молекулы подобные рецепторам для тиреостимулирующего гормона и молекулы адгезии, что повышает их восприимчивость к описанным аутоантителам.

*Клиника.* У женщин заболевание встречается в 7 раз чаще, чем у мужчин. Развиваются тахикардия, тремор, потливость, дермопатия, седые волосы у молодых, витилиго, диарея, потеря массы тела и экзофтальм.

Диффузный токсический зоб может сочетаться с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунная хроническая надпочечниковая недостаточность — первичный гипокортицизм), в результате чего развивается **аутоиммунный полигландулярный синдром II типа**.

*Лабораторная диагностика.* Исследуют гормональный и иммунный статус, а также наличие аутоантител к рецептору для ТТГ и др.

*Лечение.* При экзофтальме применяют иммунодепрессанты (циклофосфамид, циклоспорин А), антитиреоидные блокаторы (метимазол, пропилтиоурацил), кортикостероиды. Возможно хирургическое удаление части щитовидной железы.

#### 4.16.3.2. Аутоиммунная болезнь (тиреоидит) Хашимото

Происходит выраженная лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы, которая увеличивается и фиброзируется. Различные воздействия, например вирусов, повреждая эпителий, способствуют синтезу INF- $\gamma$  и появлению на эпителиальных клетках измененных молекул МНС. Последние распознаются Т-лимфоцитами как чужеродные агенты. Болезнь Хашимото очевидно обусловлена  $T_H1$  типом Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины (TNF, ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ ), которые стимулируют  $CD8^+$  Т-лимфоциты, ответственные за разрушение ткани щитовидной железы. Т-клеточно-опосредованное разрушение клеток щитовидной железы может приводить к освобождению антигенов и вторичной про-

**Аутоиммунная болезнь (тиреоидит) Хашимото** (*Hashimoto*) — хронический лимфоцитарный тиреоидит, сопровождающийся развитием зоба

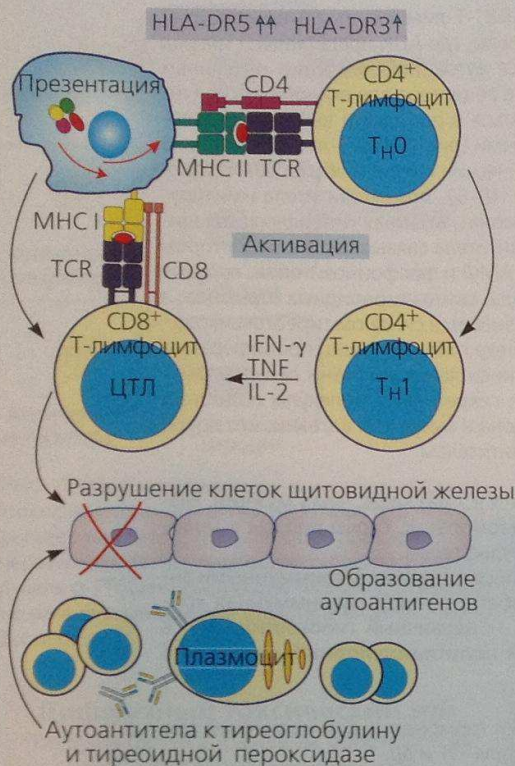


Рис. 4.43. Иммунопатогенез болезни Хашимото

**Лечение.** При заместительной терапии применяют тиреоидные гормоны ( $T_3$  и  $T_4$ ), контролируя уровень гормонов в крови. В случае манифестного гипотиреоза (увеличение ТТГ и снижение  $T_4$ ) назначают заместительную терапию левотироксином.

дукции тиреодпероксидазоспецифических или тиреодглобулинспецифических аутоантигенов. Аутоантигены, распознаваемые АПК и  $T_H2$ , способствуют появлению аутоантител. У больных выявляют антитела ко второму коллоидному антигену, микросомному антигену (тиреоидной пероксидазе), иногда — к первому коллоидному антигену (тиреоглобулину\*) (рис. 4.43).

На эндотелии капилляров повышается экспрессия молекул адгезии (ICAM, IECAM, VLA и др.), что наряду с хемокинами привлекает лейкоциты из капилляров в очаг воспаления. Заболевание тесно ассоциировано с HLA-DR3 и HLA-DR5. Оно может оставаться бессимптомным в течение многих лет. Клинические признаки гипотиреоза появляются после разрушения фолликулов щитовидной железы.

**Клиника.** Болеют в основном женщины. Развиваются усталость, брадикардия, микседема, гипотиреоз (в начале болезни может быть гипертиреозидоз из-за деструкции части фолликулов щитовидной железы). Увеличивается объем щитовидной железы.

**Лабораторная диагностика.** Определяют антитела к первому и второму коллоидному антигену. Выявляют низкий уровень тиреоидных гормонов и высокое содержание ТТГ в крови.

## 4.17.

## Болезни глаз

Аутоиммунные реакции имеют место при увеите, ретините и ретинопатии. Антигенами при этом являются компоненты роговицы, хрусталика и сетчатки (S-антиген — растворимый антиген фоторецепторов). Образующиеся аутоантитела участвуют в формировании иммунных комплексов.

\* Тиреоглобулин — йодированный белок, из которого образуются тиреоидные гормоны ( $T_3$  и  $T_4$ ).

### Формы заболевания

**Иридоциклит, или передний увеит,** — воспаление радужки (ирит) и ресничного тела (циклит). Эти нарушения могут быть связаны с HLA-B-27-ассоциированной ювенильной спондилоартропатией\* или с инфекционными и системными болезнями. Различные факторы, в т. ч. молекулярная мимикрия, ведут к поликлональной активации В-лимфоцитов, появлению перекрестно реагирующих антител и образованию иммунных комплексов, что способствует развитию деструктивных процессов.

**Увеит** — воспаление увеального тракта, состоящего из радужки, ресничного (цилиарного) тела и сосудистой оболочки глаза

**Хориоидит, или задний увеит,** — воспаление заднего отдела сосудистой оболочки. Наиболее обычная форма заднего увеита — хориоретинит; изолированный хориоидит более редкая патология. Воспаление развивается при бактериальных, вирусных, протозойных (токсоплазмоз) или микотических инфекциях (гистоплазмоз), системных болезнях (например, при васкулитах) и при гранулематозных болезнях, особенно при саркоидозе.

**Панувеит, или иридоциклохориоидит,** — воспаление всего увеального тракта, обычно обусловленное инфекциями, вызванными спирохетами (возбудителями Лайм-боррелиоза и сифилиса), вирусами (цитомегаловирусом и ВИЧ) или развитием аутоиммунных реакций на аутоантигены глаза, возникновением гранулематозных болезней и васкулитов.

### Роль различных этиологических факторов

**Болезнь Бехчета** обычно ассоциируется с поражением глаз, что является причиной приобретенной слепоты на Ближнем Востоке и в Японии. Увеит развивается примерно через 6 лет после начала болезни.

**Токсоплазмоз** — одна из наиболее обычных причин увеита. Возбудитель передается трансплацентарно (врожденный токсоплазмоз) или приобретает в течение жизни пищевым путем.

При **саркоидозе** во всех частях глаза выявляются гранулемы, являясь причиной конъюнктивита, кератита, иридоциклита, васкулита сетчатки. Возможна потеря зрения.

**Гистоплазмоз** — повышенная чувствительность к антигенам *Histoplasma capsulatum* развивается в хронический иммунный ответ с субретинальной пролиферацией.

**Лечение.** Важным моментом в лечении увеита является подавление микробного этиологического фактора и аутоиммунных реакций. В комплекс лечебно-хирургических мероприятий входит применение кортикостероидов, цитостатиков, а также экстракорпоральных методов — гемосорбции, плазмафереза и др.

\* Спондилоартропатии (анкилозирующий спондилит, артриты и др.) — серонегативные (по ревматоидному фактору) воспалительные процессы соединительной ткани с поражением позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений и периферических суставов.

## 4.17.2. Симпатическая офтальмия

### Симпатическая офтальмия

— двустороннее гранулематозное воспаление сосудистой оболочки глаза, развивающееся после проникающего повреждения одного глаза

В поврежденном глазе развиваются воспалительные изменения. Аутоантигены, возможно, презентуются CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам эпителиальными клетками сетчатки или клетками Мюллера (рис. 4.44). Позже развиваются множественные гранулемы в увеальном тракте обоих глаз с преобладанием CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Раннее удаление поврежденного глазного яблока — единственный способ полностью избежать симпатической офтальмии.

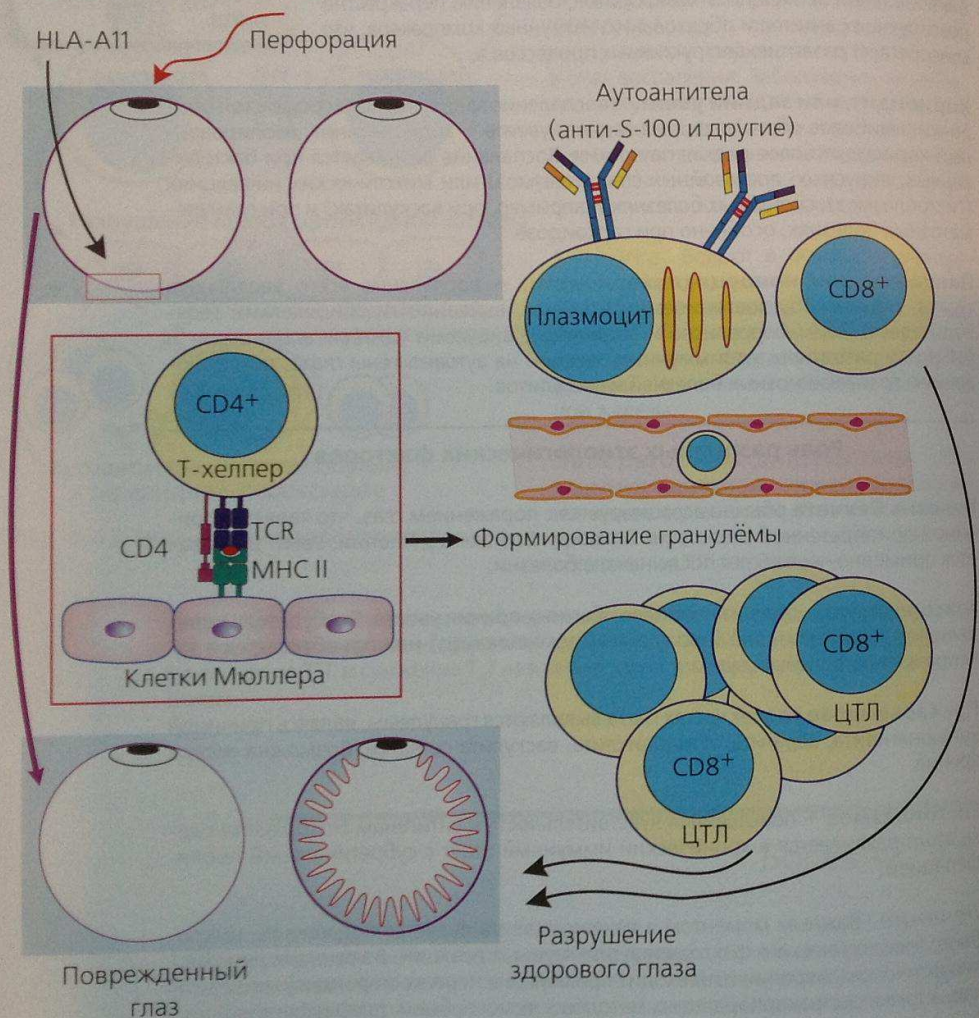


Рис. 4.44. Симпатическая офтальмия

## Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром ассоциируется с наличием антифосфолипидных антител: антител к кардиолипину и ВА — волчаночного антикоагулянта — иммуноглобулина, взаимодействующего с фосфолипидной порцией протромбин-активаторного комплекса. Эти антитела взаимодействуют с широким спектром антигенных детерминант.

Антифосфолипидные антитела взаимодействуют с фосфолипидами с участием кофакторов (фосфолипидсвязывающих белков), к которым относятся  $\beta_2$ -гликопротеин-1 ( $\beta_2$ -ГП-1), протромбин (фактор II), белок С, белок S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, кининоген, гепарин и др. Антифосфолипидные антитела, распознающие антигенные детерминанты фосфолипидсвязывающих белков, относят к «аутоиммунным». Антифосфолипидные антитела, взаимодействующие напрямую с фосфолипидами, относят к «инфекционным» (рис. 4.45).

**Клиника.** У больных отмечаются венозный и артериальный тромбозы, тромбоцитопения, привычное невынашивание беременности и другие формы акушерской патологии. Развиваются различные формы неврологических, кожных, гематологических и сердечно-сосудистых нарушений. Антифосфолипидный синдром может встречаться при системной красной волчанке и некоторых других аутоиммунных болезнях.

**Лабораторная диагностика.** Определяют антитела к кардиолипину ( $\beta_2$ -ГП-1-зависимые) и волчаночный антикоагулянт. Отмечается тромбоцитопения.

**Лечение.** Назначают аспирин, антималярийные препараты, не прямые антикоагулянты — производные кумарина (пелентан,

### Антифосфолипидный синдром

характеризуется появлением аутоантител к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам

#### «Аутоиммунные» антифосфолипидные антитела



Стенка пластиковой лунки

#### «Инфекционные» антифосфолипидные антитела



Стенка пластиковой лунки

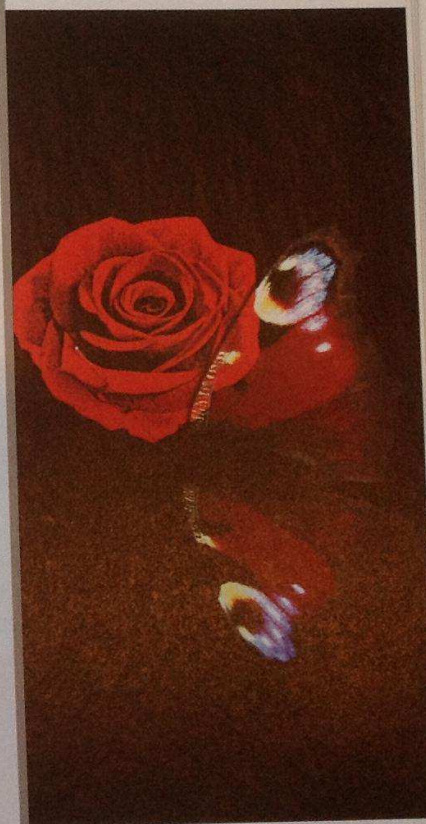
Рис. 4.45. Свойства антифосфолипидных антител: начальные этапы выявления в ИФА «аутоиммунных» и «инфекционных» антифосфолипидных антител;  $\beta_2$ -ГП-1-белок взаимодействует с отрицательным зарядом фосфолипидов и липопротеинов кардиолипина

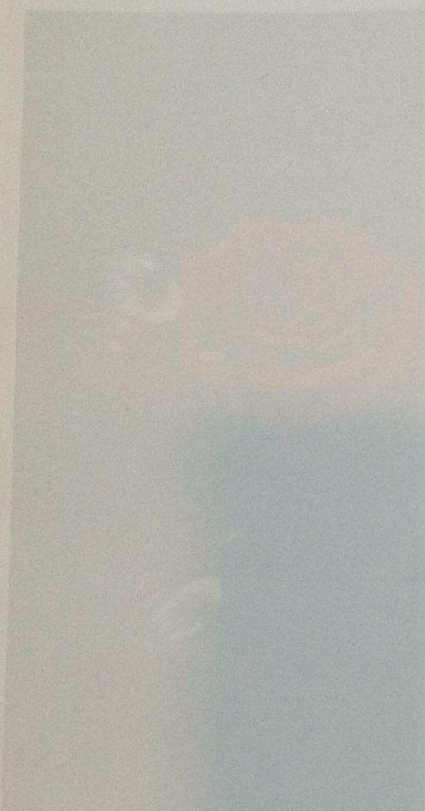
синкумар, неодикумарин, варфарин и др.) и индандиона (фенилин), прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины), сулодексид. Показано, что статины могут быть весьма эффективными лекарственными средствами не только при атеросклерозе, но и при антифосфолипидном синдроме и ревматоидном артрите.

Глава 5

# Аллергические болезни

---





1901

ALBERTUS  
DOTTEN

---

**Аллергия** — состояние повышенной иммунной реакции организма на вещества экзогенного или эндогенного происхождения, приводящее к развитию аллергических болезней. Аллергические болезни развиваются по четырем основным типам гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу (табл. 5.1). Причем в каждом заболевании могут принимать участие несколько типов гиперчувствительности с преобладанием определенных типов

**Таблица 5.1.** Типы гиперчувствительности и соответствующие им аллергические и некоторые инфекционные болезни

Тип гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу	Иммунореагенты	Болезни (с наиболее часто встречающимся типом гиперчувствительности)
I. Анафилактический тип (IgE-опосредованный)	IgE, реже IgG4	Анафилактический шок, атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит и конъюнктивит, поллиноз, крапивница, ангиоэдема, пищевая и инсектная аллергия
II. Цитотоксический тип	IgG, IgM	Лекарственная аллергия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения
III. Иммунокомплексный тип	IgG, IgM	Сывороточная болезнь, экзогенный аллергический альвеолит, реакция Артюса
IV. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)	Макрофаги, T <sub>H</sub> 1	Контактный дерматит, контактный конъюнктивит, бруцеллез, туберкулез, лепра, листериоз, лейшманиоз, токсоплазмоз, кандидоз

**Анафилактический шок** – острое, практически мгновенное проявление аллергии, угрожающее жизни, обусловленное IgE-антителами и высвобождающимися медиаторами

К развитию анафилактического шока приводит контакт ранее сенсибилизированного организма с аллергеном и последующая IgE-опосредованная реакция I типа (рис. 1.63). Образование иммунных комплексов с участием IgG ведет к активации комплемента и появлению анафилатоксинов типа C5a, освобождающих гистамин из базофилов и тучных клеток. Может активироваться и фактор Хагемана.

Анафилактический шок чаще возникает при парентеральном введении лекарственных препаратов, сывороток крови, вакцин, рентгеноконтрастных веществ и т. д., а также при проведении провокационных проб с пыльцевыми или другими аллергенами. Анафилактический шок возможен также при укусах или ужалении насекомыми. От анафилактического шока следует отличать анафилактоидный шок\*.

**Клиника.** Анафилактический шок развивается через несколько секунд или минут после контакта с аллергеном. Падает артериальное давление, развиваются гиперемия кожи, высыпания, зуд. Угнетается сознание. Появляются удушье, судороги, чувство жара, непроизвольное мочеиспускание. Может развиваться коллапс с потерей сознания, отек гортани, ринорея, сухой кашель. Смерть наступает от бронхоспазма или от острой сердечно-сосудистой недостаточности и отека головного мозга.

**Лечение.** Проводят мероприятия по неотложной помощи:

- 1) прекращение введения антигена и контакта с ним, наложение жгута выше места попадания антигена;
- 2) больного следует уложить и зафиксировать язык во избежание асфиксии;
- 3) местно в участок контакта с аллергеном подкожно вводят 0,5 мл 0,1 % раствора адреналина и внутривенно капельно 300 мл 5 % раствора глюкозы и 1 мл 0,1 % раствора норадреналина. Альтернативно вводят допамин (от 300–700 мкг/мл до 1500 мкг/мл) с постепенным снижением дозы;
- 4) внутривенно или внутримышечно вводят кортикостероиды – преднизолон (90–120 мг), дексаметазон (4–30 мг), гидрокортизон (250 мг);
- 5) подкожно вводят антигистаминные препараты – супрастин (2–4 мл 2 % раствора), пипольфен (2–4 мл 2,5 % раствора) или димедрол (5 мл 1 % раствора);
- 6) в случае асфиксии или удушья внутривенно вводят эуфилин (10 мл 2,4 % раствора), алулент (1–2 мл 0,05 % раствора);
- 7) при развитии реакции на пенициллин вводят 1 000 000 ЕД пенициллиназы в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида;
- 8) в случае развития сердечной недостаточности вводят коргликон (1 мл 0,06 % изотонического раствора натрия хлорида), лазикс (фуросемид) 40–60 мг в изотоническом растворе натрия хлорида – внутривенно струйно;
- 9) вводят противошоковые жидкости и 200 мл 4 % раствора гидрокарбоната натрия;

\* Анафилактический шок клинически сходен с анафилактоидным шоком, который вызывается прямым воздействием (без антител) разных факторов, индуцирующих выделение медиаторов немедленной гиперчувствительности. К таким факторам относятся некоторые лекарственные препараты и соединения, воздействия типа холода, УФ и др.

- 10) по показаниям проводят реанимационные мероприятия с непрямым массажем сердца и искусственным дыханием, а при отеке гортани – интубацией бронхов или трахеостомией.

## 5.2

### Аллергические болезни кожи

Аллергические заболевания, протекающие с поражением кожи – **аллергодерматозы** – представляют собой широко распространенную патологию (табл. 5.2). Морфологические элементы поражений кожи различны: макулы, папулы, везикулы, волдыри, пузыри и др. Высыпания сопровождаются гиперемией, отеком, экссудацией, зудом, дискомфортом, болью или ощущением жжения в участке поражения.

**Таблица 5.2.** Аллергические болезни с поражением кожи и их клинические проявления

Аллергические болезни с поражением кожи	Клинические проявления
Атопический дерматит	Кожные высыпания и другие морфофункциональные нарушения кожи, зуд, боль, ощущение жжения, стресс, утомляемость, нарушения сна
Крапивница	
Аллергический контактный дерматит	
Токсикодермия, лекарственные поражения кожи	

#### 5.2.1. Атопический дерматит

Заболевание обусловлено повышенной реактивностью кожи больных к пусковым механизмам окружающей среды (антигенам/аллергенам микробов, гельминтов, лекарственных препаратов, а также к пищевым, пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам), которые безвредны для обычных неатопических индивидуумов.

В 70–80 % случаев встречается экзогенный (аллергический) тип атопического дерматита, развивающийся в результате сенсибилизации к аллергенам окружающей среды и сопровождающийся повышенным уровнем IgE. В 20–30 % случаев формируется эндогенный (неаллергический) тип, характеризующийся низкими уровнями IgE и отсутствием сенсибилизации к аллергенам.

Атопический дерматит, связанный с IgE-зависимым воспалением кожи, сочетается с респираторными проявлениями

**Атопический дерматит** – аллергическое хроническое рецидивирующее воспаление кожи, в основном у детей раннего возраста, сопровождается развитием гиперчувствительности к аллергенам, возрастными морфофункциональными изменениями кожи и зудом

Отмечено влияние ферментопатии ЖКТ, увеличенной проницаемости кишечника. Часто атопический дерматит возникает при повышенной чувствительности к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) и к микрофлоре, обитающий в норме на коже человека, например к стафилококкам и к *Malassezia furfur*, *Pityrosporum ovale* (*Pityrosporum orbiculare*) — дрожжеподобным липофильным грибам. Так, например, *Staphylococcus aureus* интенсивно колонизирует наружные покровы при атопическом дерматите с хроническими кожными поражениями (более чем в 90 % случаев). На 1 см<sup>2</sup> кожного очага с острыми экссудативными проявлениями может находиться более 10 млн этих бактерий. Иммуноглобулиновый покров, откладывающийся *in situ* на бактериях (рис. 1.27–1.33, 2.25 и 2.26), возможно, усиливает иммунное прилипание (рис. 2.25 и 2.26), «впитывает и складывает» многочисленные цитокины, продуцируемые клетками воспалительного инфильтрата. Не исключено, что недавнее обнаружение инициации аллергенами окружающей среды иммунного ответа на эндогенные антигены (аутоаллергены) человека связано с активацией АПК иммунными комплексами, которые расположены на бактериях в виде иммуноглобулинового покрова. То есть возможно развитие аутоиммунного процесса.

Повышенная восприимчивость пациентов с атопическим дерматитом к инфекционным поражениям кожи связана с Т<sub>2</sub>-типом иммунного ответа в результате повышенного синтеза ИЛ-4 и ИЛ-13 и, частично, связанного с этими интерлейкинами дефицитом антимикробных пептидов врожденного иммунитета кожи — кателицидинов (LL-37 и др.) и β-дефенсинов (типа HBD-2 и др.). Антимикробные пептиды активны не только против бактерий, но и против грибов и вирусов. Поэтому пациенты с атопическим дерматитом более восприимчивы к возбудителям инфекций кожи, в частности к вирусам простого герпеса и контактного моллюска. Эти пептиды обычно продуцируются кератиноцитами в ответ на воспалительные стимулы типа псориаза, характеризующимся Т<sub>1</sub>-типом иммунного ответа и более редкими инфекциями кожи, чем при атопическом дерматите. Таким образом, дефекты образования цитокинов Т<sub>1</sub>-типа и цитотоксической функции Т-лимфоцитов способствуют развитию вирусных осложнений при атопическом дерматите.

ми атопии (от греч. *atopia* — странный, чужеродный). Часто переходит в стадию астмы и аллергического ринита. Эта атопическая триада получила название **атопического марша**. Обычно атопический марш начинается с атопического дерматита с последующим формированием бронхиальной астмы и аллергического ринита. У больных на фоне повышенного уровня сывороточного IgE и эозинофилов в периферической крови циркулируют Т<sub>H</sub>2-лимфоциты, стимулирующие синтез аллергенспецифических антител. Повышается экспрессия молекул CD30, биологическая роль которых отождествляется с деятельностью Т<sub>H</sub>2. Многие клетки имеют рецепторы к хвостам IgE (Fc-фрагментам), обозначаемые как FcεR1 и FcεR2 (CD23\*). Клетки Лангерганса, имеющие эти рецепторы, способны представлять аллергены Т<sub>H</sub>2-лимфоцитам (рис. 5.1). Под воздействием аллергенов, микробных токсинов и расчесывания кожи активируются кератиноциты\*\*, клетки Лангерганса и макрофаги. В результате эти клетки реализуют провоспалительные цитокины, вызывающие экспрессию молекул адгезии (например, E-селектина) на сосудистом эндотелии и экстравазацию воспалительных клеток в кожу. Экспрессия на Т-лимфоцитах кожного лимфоцитарного антигена (CLA), который взаимодействует с E-селектином эндотелия сосудов, способствует инфильтрации кожи Т-лимфоцитами.

В патогенезе заболевания наряду с Т<sub>H</sub>2-зависимым иммунным ответом (с продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) участвует ИФН-γ, который образуют Т<sub>H</sub>1 при хронизации процесса. Активация Т<sub>H</sub>1 усиливается под воздействием ИЛ-12, который продуцируют дендритные клетки и макрофаги. У больных атопическим дерматитом ИФН-γ усиливает экспрессию на кератиноцитах Fas-рецепторов, или CD95 (в норме мало выраженных). Т-лимфоциты инфильтрата, обладая молекулами Fas-лиганда

\* CD23 является рецептором (FcεR2) для Fc-фрагмента IgE. Он широко представлен на В-лимфоцитах (регулирует синтез IgE), клетках Лангерганса, фолликулярных дендритных клетках, моноцитах, тромбоцитах, NK-клетках, эозинофилах и базофилах. Мембранные и растворимые формы CD23 связывают IgE и могут участвовать в представлении антигена.

\*\* Кератиноциты стимулируют (как кортикальный эпителий тимуса) созревание Т-лимфоцитов, участвуют в образовании тимопоэтина, тимического фактора и антигенов, необходимых для реакций Т-лимфоцитов.

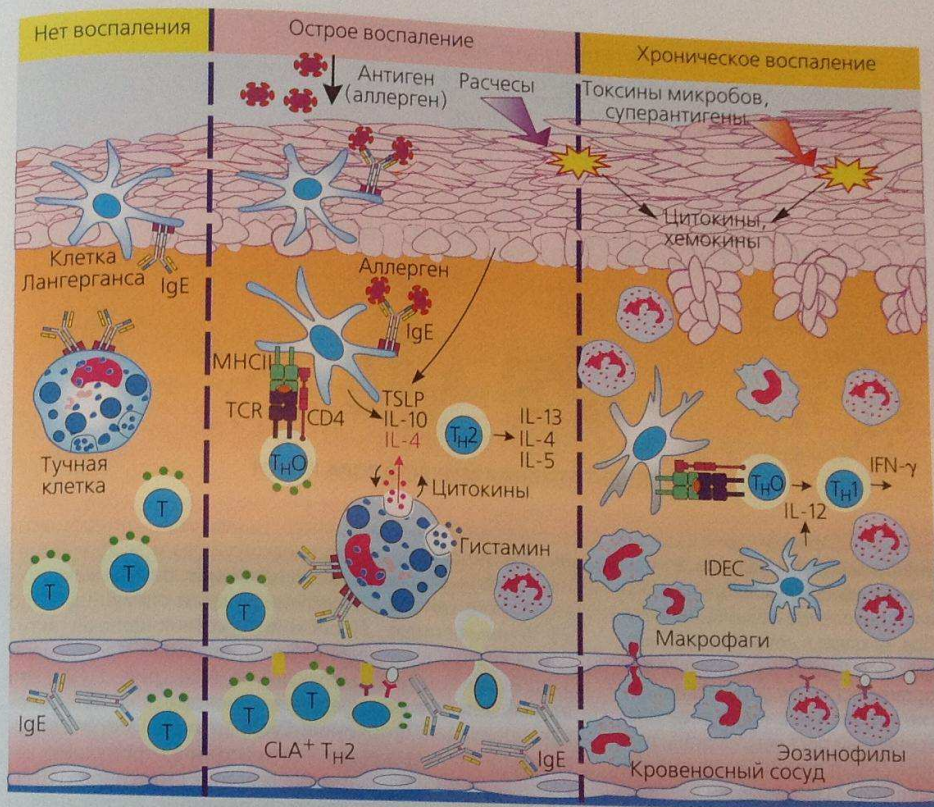


Рис. 5.1. Иммуитет при атопическом дерматите. Цитокины (ИЛ-12, ИЛ-6 и TGF-β) и суперантигены способствуют экспрессии на Т-лимфоцитах хомингового рецептора CLA, который взаимодействует с E-селектином (адгезином эндотелиоцитов сосудов в дерме), облегчая поступление Т-лимфоцитов в кожу. Экспрессия молекул адгезии, в частности E-селектина, усиливается под действием цитокинов типа ИЛ-1 и ФНО-α, продуцируемых кератиноцитами, тучными и дендритными клетками. Многие клетки имеют рецепторы к IgE (FcεRI и FcεRII). Клетки Лангерганса и тучные клетки с аллерген-вызванным IgE<sup>+</sup> способствуют формированию Т<sub>H</sub>2-ответа. Кератиноцитопроизводный тимический стромальный лимфотимопоэтин – TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) и ИЛ-10, образуемый дендритными клетками, также способствуют дифференциации клеток в Т<sub>H</sub>2 и развитию острой фазы повреждений. При хроническом процессе происходит инфильтрация кожи воспалительными дендритными эпидермальными клетками (IDEC – *inflammatory dendritic epidermal cells*), макрофагами и эозинофилами. Продукция ИЛ-12 дендритными клетками и макрофагами приводит к переключению продукции цитокинов на Т<sub>H</sub>1-тип с образованием ИФН-γ

(FasL), вызывают апоптоз этих клеток. С другой стороны, на Т-лимфоцитах под действием некоторых антигенов микробов может увеличиваться экспрессия CD95, что способствует их гибели, вызывая дефицит Т-лимфоцитов.

## РЕЗИДЕНТНАЯ МИКРОФЛОРА КОЖИ



**Рис. 5.2.** Резидентная и факультативная микрофлора кожи. В норме микробоцидные факторы сдерживают появление избытка микробов на коже; в поте обнаружены IgA, IgG, трансферрин, лизоцим, органические кислоты, соли и другие противомикробные вещества. Усиленный рост микроорганизмов происходит при загрязнении кожи, ослаблении организма и воздействии повреждающих факторов. При атопическом дерматите чаще развиваются кожные инфекции, вызванные золотистым стафилококком, вирусами простого герпеса и контактного моллюска

Суперантигены микробов (например, энтеротоксины, токсин синдрома токсического шока и эксфолиативный токсин стафилококков), усиленно размножающихся на коже (рис. 5.2), неспецифически стимулируют до 25 % лимфоцитов. Происходит поликлональная активация клеток, вызванная взаимодействием TCR-V $\beta$ -цепи T-лимфоцита и МНС-молекулы на АПК (рис. 1.12). Это взаимодействие обуславливает патологически повышенную продукцию цитокинов. Суперантигены могут стимулировать пролиферацию T-лимфоцитов, продукцию кератиноцитами и клетками Лангерганса цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-12, ФНО), участвующих в развитии воспаления и кожного зуда.

При хроническом атопическом дерматите повышена экспрессия ГМ-КСФ (продуценты – кератиноциты и макрофаги, инфильтрирующие ткань). Кератиноциты, стимулированные ФНО- $\alpha$ , увеличивают продукцию хемокинов (например, RANTES), обуславливающих хемотаксис и накопление в дерме эозинофилов.

**Клиника.** Атопический дерматит характеризуется наследственной предрасположенностью (задействовано около 20 генов) и повышенной чувствительностью как к аллергенам, так и неспецифическим раздражителям. Отмечено влияние ферментопатии ЖКТ, увеличенной проницаемости кишечника, дисбактериоза и других факторов. Различают следующие возрастные периоды болезни: младенческий – до 2 лет, детский – от 2 до 13 лет, подростковый и взрослый – старше 13 лет.

Заболевание сопровождается различными высыпаниями (рис. 5.3), признаками IgE-зависимого воспаления, межклеточным отеком и зудом (табл. 5.3). Высыпания чаще появляются на коленных и локтевых сгибах и представлены лихенифицированными бляшками с тонкими чешуйками. Ха-



Рис. 5.3. Клинические проявления atopического дерматита

**Таблица 5.3.** Признаки воспаления и степень поражения при atopическом дерматите

Признаки воспаления	Степень поражения
<p>Признаки <b>острого воспаления</b>: стойкая гиперемия или переходящая эритема, папулезно-везикулярные высыпания, экссудация.</p> <p>Признаки <b>хронического воспаления</b>: сухость кожи, шелушение, экскориация, лихенификация</p>	<p>1. <b>Ограниченный atopический дерматит</b> — поражаются локтевые, подколенные сгибы, тыл кисти, лучезапястные суставы, передняя поверхность шеи; умеренный зуд</p> <p>2. <b>Распространенный atopический дерматит</b> — поражается более 5 % площади кожи в области шеи, предплечий, лучезапястных суставов, кистей, локтевых и подколенных сгибов, а также груди, спины); выраженный зуд</p> <p>3. <b>Диффузный atopический дерматит</b> — поражается вся поверхность кожи (за исключением ладоней и носогубного треугольника); интенсивный зуд, вплоть до «скальпирования» кожи</p>

характерна сухость кожных покровов, появляющаяся из-за усиленной трансэпидермальной потери воды.

По степени тяжести выделяют легкое, средней тяжести и тяжелое течение болезни. **Легкое течение** болезни характеризуется локальными проявлениями кожного процесса незначительным кожным зудом и обострениями — 1–2 раза в год, обычно в холодное время. Течение **средней тяжести** сопровождается более обширными, распространенными поражениями с обострениями по 3–4 раза в год. При тяжелом течении развивается выраженный зуд на фоне распространенных, диффузных поражений с длительными обострениями. Наиболее тяжело протекает **атопическая эритродермия**, при которой поражается весь кожный покров (эритема, инфильтрация, лихенизация и шелушение кожи) на фоне повышения температуры тела, озноба и лимфаденопатии.

**Лабораторная диагностика.** Определяют уровень сывороточного IgE и специфических IgE к аллергенам с помощью множественного аллергосорбентного теста — МАСТ (MAST), радиоаллергосорбентного теста — ИФА, PRIST, GAST).

Характерна эозинофилия, экспрессия маркеров активации CD25 (рецептор для ИЛ-2) и HLA-DR лимфоцитами периферической крови. Увеличиваются продукция ИЛ-5, ИЛ-13 и количество активированных CD23<sup>+</sup> (FcεR1) В-лимфоцитов.

**Кожные пробы** (скарификационный, аппликационный тесты или prick-тест) аллергенами проводятся вне обострения кожного процесса. Провокационные тесты выполняются только аллергологами по специальным показаниям. Проводится элиминационно-провокационная диета.

**Лечение.** Лечение атопического дерматита начинают с элиминации причинно-значимых аллергенов. Применяют препараты системного действия:

- 1) антигистаминные препараты (препарат I поколения клемастин, хлоропирамин лучше назначать при выраженном кожном зуде; при длительном применении блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов предпочтительнее антигистаминные препараты II поколения, последние не применяются у детей до 2-х лет);
- 2) мембраностабилизирующие препараты;
- 3) препараты, восстанавливающие функцию органов пищеварения, и витамины;
- 4) препараты, регулирующие функцию ЦНС;
- 5) иммуностропные средства;
- 6) антибиотики (при осложнениях);
- 7) энтеросорбентные препараты и пробиотики.

В стадии ремиссии кожного процесса проводят аллергенспецифическую иммунотерапию. В подострый период рекомендуются антигистаминные препараты II поколения: лоратадин, цетиризин, фексофенадин, эбастин. Мембраностабилизирующие препараты (кетотифен, налкром) назначают на длительный срок для профилактики обострений.

При дисбактериозах используют препараты пробиотиков и пребиотиков (табл. 1.11 и 1.12), нормализующих микрофлору кишечника.

При наличии клинических проявлений вторичной иммунологической недостаточности назначают иммуномодулирующие препараты: тактивин, тималин, миелопид, полиоксидоний, диуцифон и др.

**Наружная терапия** включает применение различных мазей и кремов с противовоспалительным эффектом (пимекролимус — иммуносупрессор класса макролидов, 1 % крем), кортикостероидных мазей.

**Крапивница** — распространенная группа заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями кожи и/или слизистых оболочек, появлением диффузной либо ограниченной сыпи в виде выраженных зудящих папул или волдырей различных размеров с зонами эритемы вокруг них (рис. 5.4)

## 5.2.2. Крапивница

Патологические изменения обусловлены высвобождением медиаторов из тучной клетки и их комплексным действием. Высвобождением медиаторов, вызывающих клинические проявления крапивницы по иммунному механизму (иммунологическая крапивница), сопровождаются анафилактический, цитотоксический и иммунокомплексный типы гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу (разд. 1.9).

- По **анафилактическому типу** гиперчувствительности (IgE-опосредованному) протекает **острая аллергическая крапивница**. Аллер-



Рис. 5.4. Клинические проявления крапивницы (а); гигантская крапивница (б)

гены способствуют выработке плазматическими клетками аллергенспецифических IgE. К таким аллергенам относятся продукты питания, лекарственные средства, яд перепончатокрылых (пчел, ос, шершней и др.) и т. д. Перекрестное связывание аллергенами IgE, расположенных на тучных клетках и базофилах, приводит к выбросу ими гистамина и других медиаторов аллергии. В результате отмечаются расширение сосудов, отек и зуд. Дегрануляцию тучных клеток с выбросом гистамина могут вызывать также аутоантитела к Fc-рецептору IgE тучных клеток (FcεRIα) или к IgE, фиксированному на тучных клетках, способствуя развитию **хронической аутоиммунной крапивницы**.

- По **цитотоксическому типу** протекают посттрансфузионные осложнения, вызванные цитотоксическими антителами.
- По **иммунокомплексному типу** завершается процесс формирования иммунного комплекса антиген-антитело с активацией компонента: образуются продукты расщепления компонента — C5a и C3a (анафилатоксины), которые высвобождают из клеток медиаторы аллергии. Примером служит крапивница при сывороточной болезни.

Инфекционные болезни также могут сопровождаться развитием крапивницы по смешанному механизму (сочетание иммунных и неиммунных факторов).

**Анафилактоидная крапивница** (псевдоаллергическая) отличается от перечисленных форм иммунологической крапивницы тем, что медиаторы аллергии выделяются клетками не по иммунному механизму, а напрямую, под воздействием различных веществ и факторов:

- гистаминвысвобождающих и гистаминсодержащих продуктов питания (рыба, белок яйца, молоко, ракообразные, орехи, арахис, клубника, ананас, папайя, бобовые, свинина, бананы, цитрусовые, томаты, шпинат, баклажаны, копчености, сыр, шоколад, консерванты, пищевые красители — тартразин и др.);
- лекарственных и диагностических средств (аспирин, антибиотики, сульфаниламиды, витамины, нестероидные противовоспалительные препараты, декстраны, рентгеноконтрастные йодсодержащие препараты, анестетики и др.);
- химических веществ (соли металлов, стиральные порошки и др.);
- физических факторов (физическая крапивница, температурная крапивница, солнечная крапивница, вибрационная крапивница и другие, например, при сдавливании кожи предметом или одеждой — дермографическая крапивница). Повышение температуры тела (горячая ванна, интенсивные занятия спортом) может вызвать высвобождение ацетилхолина и других медиаторов из холинэргических симпатических нервных окончаний, инициирующих выброс гистамина из тучных клеток (холинэргическая крапивница).

**Клиника.** Повышается проницаемость сосудов, развиваются местный отек и зуд. Диаметр высыпаний — от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Основной элемент высыпаний — волдырь, представляющий собой ограниченный отек дермы, гиперемированный по периферии и более бледный в центральной части. Крапивница может сопровождать васкулиты, системную красную волчанку, ревматоидный артрит и ряд других заболеваний.

Различают **острую крапивницу**, продолжительностью от нескольких часов до 6 нед., **хроническую крапивницу**, продолжительностью более 6 нед. и хроническую рецидивирующую крапивницу, с частыми обострениями (через 1–2 дня). С крапивницей часто сочетается **аллергический отек Квинке** (табл. 5.4) — ассиметричный отек подкожных и подслизистых тканей. Отек Квинке чаще развивается в области головы, шеи, подошв, ладоней и половых органов.

**Таблица 5.4.** Отличия аллергического отека от наследственного ангионевротического отека (также см. разд. 3.1.2.8)

Признаки	Аллергический отек	Наследственный ангионевротический отек
Крапивница	Имеется	Отсутствует
Цикличность	Отсутствует	Частая
Дефект комплемента	Отсутствует	Имеется
Связь с воздействием аллергенов	Имеется	Отсутствует
Связь с травмой	Отсутствует	Имеется четкая связь
Местная гиперемия и зуд	Имеются (медиаторы — гистамин, простагландины)	Отсутствуют

Признаки	Аллергический отек	Наследственный ангионевротический отек
Уровень общего IgE	Часто повышен	Нормальный
Эффективность антигистаминных и кортикостероидных препаратов	Препараты эффективны	Препараты неэффективны

**Лабораторная диагностика.** При острой крапивнице определяют уровень сывороточного IgE и специфических IgE к аллергенам (при хронической крапивнице больные не имеют признаков атопии и повышенного уровня IgE). Аллергический генез крапивницы может частично подтверждаться обнаружением эозинофилии. При ремиссии возможно проведение кожных prick-тестов и скарификационных тестов с аллергенами: пищевыми, бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными пищевыми, микробными и лекарственными (рис. 5.5). При наследственном ангионевротическом отеке определяют количество C1-ингибитора и компоненты комплемента (C4, C2, C3 и C1).



Рис. 5.5. Прик-тест

**Лечение.** Устраняют причинные факторы, проводят элиминационную диету. Назначают антигистаминные препараты, из которых наиболее эффективны дезлоратадин (эриус), фексофенадин (телфаст), цетиризин (зиртек), эбастин (кестин), лоратадин (klaritin). Возможно применение кортикостероидов (преднизолон, дексаметазон), пробиотиков и психотропных препаратов. В острых случаях возможно проведение лечебного плазмафереза.

### 5.2.3. Аллергический контактный дерматит

Аллергический контактный дерматит по механизму сходен с ГЗТ (рис. 1.62, рис. 5.6). Аллергенами (обычно гаптены) служат компоненты косметических и местных лекарственных средств, а также детергенты, мыла, консерванты, вещества некоторых растений, резиновые изделия и др. Аналогичными свойствами могут обладать металлы и изделия из них, контактирующие с кожей (никель\*, хром, кобальт, алюминий, браслеты, молнии, крючки, бижутерия и др.). Аллергены контактируют в коже с клетками Лангерганса, которые, захватывая и перерабатывая антиген, попадают в лимфоузлы. Здесь они представляют CD4<sup>+</sup> Т-лим-

#### Аллергический контактный дерматит

— аллергическое воспаление кожи в ответ на воздействие внешних факторов. Клинически сходен с контактным дерматитом неиммунной природы — простым воспалительным контактным дерматитом, возникающим при действии различных веществ (растворители, цемент, кислоты, щелочи и др.), растений, физических факторов (УФ-лучи, температура), но протекающим без выраженных аллергических явлений

\* Например, пациентам, ранее перенесшим никелевые дерматиты от ношения браслетов для часов, деталей одежды или украшений, контакт с данным материалом не показан. Следует отметить, что никель входит в состав нержавеющей стали, применяемой при ортопедическом лечении.

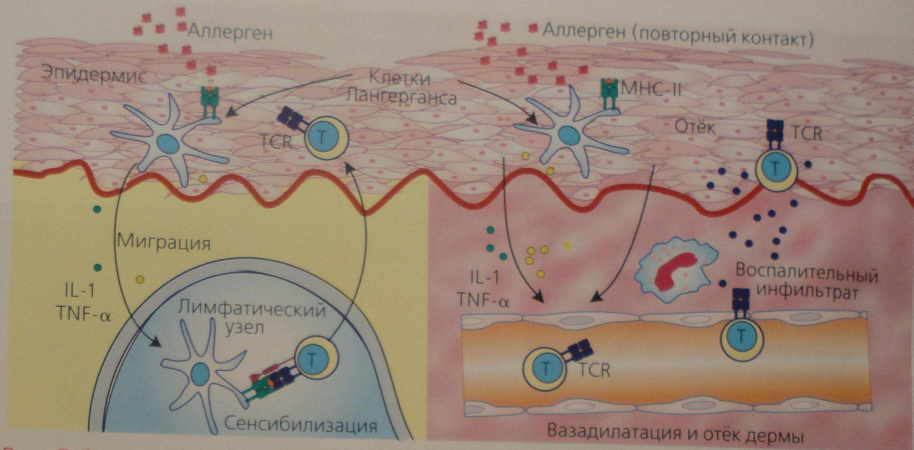


Рис. 5.6. Аллергический контактный дерматит

фоцитам ( $T_H0$ )\* переработанный антиген вместе с МНС II класса.  $T_H0$  пролиферируют и трансформируются в  $T_H1$ . Таким образом, происходит сенсibilизация организма к аллергену.

Дендритные клетки представляют аллерген, повторно попавший в организм, сенсibilизированным к нему  $T_H1$ . Последние, продуцируя ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , активируют макрофаги с развитием клеточной инфильтрации. Активируются также  $CD8^+$  цитотоксические Т-лимфоциты. В результате через 12–48 ч развиваются признаки контактного дерматита. При развитии контактной гиперчувствительности важную роль играют цитокины макрофагов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и хемокины, выделяемые клетками инфильтрата. Хемокины являются хемоаттрактантами, привлекающими макрофаги и лимфоциты в очаг воспаления, а другие хемокины (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов) задерживают мигрирующие клетки.

**Клиника.** Начало контактного дерматита характеризуется сухостью кожи, затем отмечается повышенная ломкость кожи, она краснеет и отекает. Образуются папулы и пузырьки, которые могут сливаться, вскрываться с появлением мокнущих очагов. Отмечаются зуд, боль и жжение.

**Лабораторная диагностика.** Не ранее чем через месяц после острого контактного дерматита проводят кожные пробы с веществами, возможно вызвавшими контактный дерматит. В стадии регрессии или ремиссии ставят капельные, скарификационные или аппликационные (patch-тесты на 48–72 ч) кожные пробы. Для выявления контактной аллергии к никелю, хрому применяются спиртовые растворы солей металлов. Данные тесты проводит врач-аллерголог в условиях аллергологического кабинета (не ранее месяца после регрессии или ремиссии патологического процесса).

**Лечение.** Лечение начинают с прекращения контакта больного с аллергеном. Применяют наружные кортикостероиды, а при присоединении вторичной инфекции лечение сочетают с применением антимикробных препаратов, назнача-

\* В активации Т-лимфоцитов кроме клеток Лангерганса принимают участие и дермальные дендритные клетки, локализующиеся в периваскулярных областях дермы.

ют комбинированные препараты (тридерм, фуцикорт, Фуцидин Г и др.), включающие кроме кортикостероидов антимикробные соединения. Для устранения кожного зуда применяют антигистаминные препараты.

5.3

## Поллиноз

Поллиноз (от лат. *pollen* — пыльца) развивается в результате повторного контакта сенсibilизированного организма с пылью растений (рис. 5.7).

**Поллиноз** — классическое аллергическое заболевание, вызванное пылью растений, характеризующееся острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз и кожи. Реже в процесс вовлекаются другие системы



Заболевание протекает по анафилактическому I типу гиперчувствительности (IgE-опосредованному). При первом контакте с пылью (аллергеном) происходит выработка аллергенспецифических IgE-антител, которые связываются с Fcε-рецепторами тучных клеток и базофилов (сенсibilизации к аллергенам пыльцы). При повторном контакте аллергены пыльцы связываются

Рис. 5.7. Цветущие травы — одуванчик, подорожник и ежа (а), пыльца на пчеле (б)

аллергенспецифическими IgE-антителами, фиксированными на Fcε-рецепторах тучных клеток и базофилов. В результате этого процесса (рис. 1.63) клетки высвобождают гистамин и другие медиаторы аллергии (простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриены C<sub>4</sub>-E<sub>4</sub> и др.), вызывающие клинические проявления поллиноза.

Предрасположенность к поллинозу связана с дефицитом секреторного IgA, снижением продукции инактиваторов фактора проницаемости пылицы, с нарушением функций мерцательного эпителия, нарушениями защитных факторов фагоцитов и проницаемости слизистой оболочки.

Поллиноз отличается сезонностью, совпадая по времени с цветением определенных растений. Характерна четкая связь заболевания с пребыванием в местности, где пылят аллергенные растения. Симптомы поллиноза исчезают при выезде больного из данной местности. К основным аллергенным растениям относятся древесные, злаковые, разнотравье и сорняки.

Выделяют три волны подъема заболеваемости поллинозом:

- 1) весенний подъем заболеваемости (с середины апреля до конца мая) вызывает пыльца деревьев (береза, дуб, орешник, ольха, клен, ясень, платан, вяз, тополь);
- 2) весенне-летний подъем заболеваемости (с начала июня до конца июля) вызывает пыльца дикорастущих злаков и трав (timoфеевка, овсяница луговая, пырей, мятлик луговой, костер, лисохвост, одуванчик и др.) и культивируемых злаков (рожь, кукуруза);
- 3) летне-осенний подъем заболеваемости (июль — сентябрь) связан с интенсивным пылением полыни, лебеды, крапивы, подорожника, ежи, амброзии и подсолнечника.

**Клиника.** В первые минуты после контакта с пыльцой-аллергеном появляются чихание, выделения из полости носа и отек слизистой, зуд. Поллиноз чаще проявляется в виде аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, пыльцевой бронхиальной астмы. Возможны кожные проявления поллиноза: крапивница, отек Квинке, дерматит. Реже поражаются уrogenитальный тракт (вульвовагиниты, уретрит, цистит, нефрит) и ЖКТ (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, расстройство стула). Особенностью поллинозов является сезонность развития симптомов, эффект от использования антигистаминных препаратов, наличие различных симптомов заболевания.

**Лабораторная диагностика.** В период ремиссии ставят кожные пробы с набором аллергенов, распространенных в районе проживания пациента. Возможно определение уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови.

**Лечение** предусматривает прекращение контакта с аллергеном, его элиминацию. Эффективно своевременное проведение курсов АСИТ на ранних этапах болезни.

При основных клинических симптомах поллиноза применяют антигистаминные препараты II поколения [цетиризин (зиртек), эбастин (кестин), лоратадин (klarитин), такривастин (симпрекс), астемизол] и III поколения [фексофенадин (телфаст), дезлоратадин (эриус)]. Топические антигистаминные лекарственные средства азеластин и левокабастин используются в виде глазных капель и спрея. Топические кортикостероиды (беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказон, мометазон, триамцинолон) наиболее эффективны при выраженной ринорее и пыльцевой бронхиальной астме. При отсутствии эффекта на лечение применяют системные кортикостероиды.

В лечении используют кромоны, сосудосуживающие препараты — деконгестанты (фенилэфедрин, оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин, эфедрин, бромид). Применяют и антихолинэргические препараты (ипратропиума

## 5.4

### Аллергический конъюнктивит

Аллергическим конъюнктивитом страдает около 15 % всего населения. Патология сочетается с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом. Патогенетической основой развития аллергического конъюнктивита является анафилактический тип гиперчувствительности\* (I тип по Джеллу и Кумбсу), связанный с образованием в организме IgE.

При поступлении в организм аллергена (рис. 5.8) происходит его процессинг в АПК до упрощенных пептидов и презентация  $T_H2$ . Последние продуцируют интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5), активирующие В-лимфоциты с образованием из них плазматических клеток, продуцирующих IgE-антитела.

#### Аллергический конъюнктивит

характеризуется гиперемией, отеком, слезотечением, светобоязнью, отечностью век, сужением глазной щели и зудом

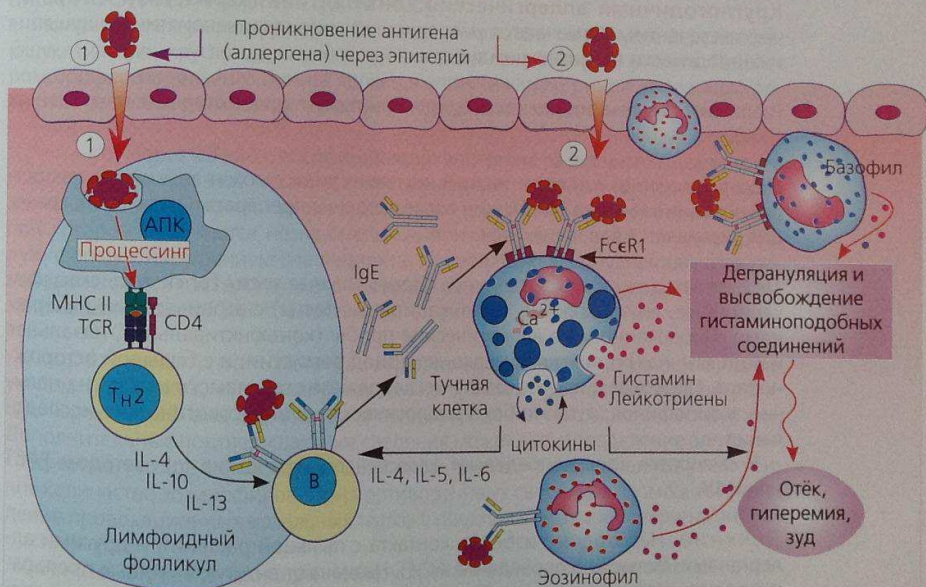


Рис. 5.8. Иммунопатогенез аллергического конъюнктивита

\* Сходная клиническая картина может наблюдаться при развитии контактного конъюнктивита, протекающего по механизму ГЗТ (IV типу по Джеллу и Кумбсу), связанная с активностью  $T_H1$  и активированных макрофагов (см. рис. 1.62 и 5.6).

Синтезированные IgE фиксируются на высокоаффинных рецепторах для Fc-фрагмента IgE (FcεRI), расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. Повторно поступивший в организм аллерген перекрестно связывается IgE-антителами на тучных клетках, в результате чего из них выбрасываются медиаторы (гистамин, простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, триптаза и др.). Эти медиаторы приводят к повышению сосудистой проницаемости и отеку ткани, вызывают сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез и зуд (ранняя фаза аллергической реакции). Высвобожденные медиаторы привлекают к месту события базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и лимфоциты. Привлеченные клетки активируются и секретируют провоспалительные медиаторы, способствуя развитию поздней (отсроченной) фазы аллергической реакции.

**Клиника.** У больных развиваются светобоязнь, слезотечение, жжение под веками, зуд, гиперемия слизистой оболочки, отек и точечные эрозии роговицы. Различают сезонный конъюнктивит, обостряющийся весной и ранним или поздним летом, круглогодичный, возникающий в любое время года.

**Сезонный аллергический конъюнктивит** — патология, вызываемая пылью деревьев, злаковых или сорных трав. Обострения этого заболевания повторяются в одно и то же время года, совпадая со сроками пыления растений в данном регионе. Сезонный конъюнктивит сопровождается жжением под веками, интенсивным зудом в области век, светобоязнью, слезотечением, гиперемией и отеком конъюнктивы. Появляются сосочковые разрастания на конъюнктиве хряща верхнего века. Возможно поражение роговицы.

**Круглогодичный аллергический конъюнктивит** характеризуется хроническим течением. Отмечаются умеренное жжение глаз, неприятные ощущения и периодически возникающий зуд век.

Различают также **аллергический конъюнктивит при ношении контактных линз.**

**Лекарственный аллергический конъюнктивит** может возникнуть как острая реакция в течение 20–60 мин после введения препарата. Отсроченная реакция развивается в течение суток.

**Лабораторная диагностика.** Ставят кожные тесты (prick-тест, скарификационные, внутрикожные, аппликационные тесты) с атопическими аллергенами. Провокационные аллергические пробы (конъюнктивальная, назальная и подъязычная) применяют редко, в период ремиссии, и с большой осторожностью. Проводят цитологическое исследование отделяемого из глаз на наличие эозинофилов, а также бактериологические и вирусологические исследования.

В сыворотке крови определяют аллергенспецифические IgE методом РАСТ или ИФА.

**Лечение.** Необходимо избегать контакта с пылью растений и другими аллергенами. Возможно проведение АСИТ. Назначают антигистаминные препараты, а также стабилизаторы мембран тучных клеток и противовоспалительные препараты — препараты кромоглициевой кислоты и кортикостероиды.

## Аллергический ринит

**Аллергический ринит** – IgE-обусловленное воспалительное заболевание, характеризующееся затруднением носового дыхания или заложенностью носа, выделением обильного водянистого слизистого секрета, отеком слизистой оболочки носа, чиханием и ощущением жжения в глотке

Аллергический ринит вызывается контактом аллергенов со слизистой оболочкой носа организма, ранее сенситизированного данным аллергеном (аэроаллергенами пыльцы растений, клещей домашней пыли, животных, насекомых, грибов, домашних растений, сухого корма для рыб и др.). Сенситизация происходит в результате первичного контакта организма с аллергеном, выработки аллергенспецифических IgE и их связывания с высокоаффинными рецепторами (FcεR1), расположенными на тучных клетках и базофилах. Повторное поступление аллергена приводит к перекрестному связыванию его с FcεR1 тучных клеток слизистой оболочки и выделению ими медиаторов аллергического воспаления, вызывающими симптомы ринита. В аллергическом воспалении принимают участие тучные клетки, базофилы, T<sub>H</sub>2-лимфоциты, эозинофилы и эндотелиальные клетки. Цитокины, обусловленные T<sub>H</sub>2-иммунным ответом, усиливают продукцию IgE плазматическими клетками (ИЛ-4, ИЛ-13), а также обуславливают усиление тканевой базофилии и эозинофилии (ИЛ-3, ИЛ-5, GM-KCФ). Тучные клетки запускают раннюю фазу аллергической реакции. Поздняя фаза аллергической реакции вызвана продолжающимся увеличением количества эозинофилов и базофилов в собственном слое слизистой оболочки. Активированные эозинофилы способствуют персистенции аллергического воспаления, продуцируя ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 и GM-KCФ.

Различают интермиттирующую, (эпизодическую, или сезонную), персистирующую (частую, круглогодичную) и профессиональную формы ринита. Примером профессионального ринита является аллергический ринит, вызванный реакцией на латекс резиновых перчаток у медицинских работников.

**Клиника.** Через 30–60 с после ингаляции аллергена развиваются щекотание в носу, приступообразное чихание, секреция водянистой слизи (ринорея) и заложенность носа. По тяжести течения различают три формы заболевания: **легкую**, при которой отмечаются незначительные признаки нарушений, **среднетяжелую** форму с нарушением сна пациента, приводящую к затруднениям в трудовой деятельности, и **тяжелую**, при которой пациент не может нормально спать, заниматься трудовой деятельностью.

**Лабораторная диагностика.** Аллергены выявляются с помощью пробы уколом (prick-теста) или скарификационного теста. При положительной реакции через 15–30 мин формируются волдыри с зоной покраснения вокруг них. Дополнительные подтверждающие сведения может дать определение аллергенспецифических IgE с помощью РАСТ. В окрашенных мазках выявляют увеличенное количество эозинофилов. При противоречивых сведениях возможно проведение провокационных назальных тестов с предполагаемыми аллергенами.

**Лечение.** Лечение проводят после устранения влияния причинно-значимого аллергена. Проводят АСИТ. Назначают антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромогликат натрия и недокромил натрия),

кортикостероиды местного действия (беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон, триамцианолон), сосудосуживающие препараты ( $\alpha$ -адреностимуляторы – нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) и антихолинэргические средства (ипратропиума бромид).

## 5.6

## Бронхиальная астма

### Бронхиальная

**астма** – хроническое заболевание с рецидивами, обусловленное иммунным воспалением дыхательных путей; проявляется гиперреактивностью бронхов, обратимым сужением их просвета, свистящими хрипами в легких, кашлем, одышкой и приступами удушья

По клинко-патогенетическим признакам выделяют атопическую, инфекционно-аллергическую и аспириновую формы бронхиальной астмы.

- **атопическая форма** развивается в результате сенсибилизации организма к аллергену;
- **инфекционно-аллергическая форма** обусловлена сенсибилизацией к антигенам микробов;
- **аспириновая форма**, возможно, вызвана ингибированием фермента циклооксигеназы, нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и усилением продукции лейкотриенов, вызывающих у больных obstructивный синдром. Она сопровождается аспириновой триадой (бронхиальная астма, полипоз носа и непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств).

Возникновению бронхиальной астмы могут способствовать разнообразные внутренние и внешние факторы (табл. 5.5).

**Таблица 5.5.** Факторы, способствующие развитию бронхиальной астмы

Внутренние факторы	Внешние факторы
Генетическая предрасположенность	Аллергены – домашняя пыль, пыльца растений, эпидермальные антигены (шерсть, перо, перхоть, выделения животных), аллергены клещей, тараканов, грибов, а также промышленные, пищевые и лекарственные аллергены
Атопия*	Инфекционные болезни, увеличение в воздухе поллютантов ( $\text{NO}_x$ , $\text{SO}_2$ ), вредные привычки (курение)
Гиперреактивность бронхов**	Физические нагрузки

\* Атопия – повышенная способность к выработке IgE и появлению рецепторов к этим антителам на гистаминсодержащих клетках. Наиболее ранним и частым проявлением атопии является атопический дерматит (разд. 5.2.1).

\*\* Гиперреактивность бронхов – повышенная реакция бронхов на раздражители

В противоположность неаллергической астме аллергическая (атопическая) астма характеризуется повышенным количеством IgE и ассоциацией с другими аллергическими проявлениями у пациента и его родственников. Гиперреактивность бронхов и тенденция к увеличению ИЛ-4-зависимого IgE обычно наследуется через гены хромосомы 5q31–q33.

Ведущим иммунореагентом в развитии патологии является IgE, участвующий в реакции гиперчувствительности I типа по Джеллу и Кумбсу (разд. 1.9). Активированные аллергенспецифические CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>2-лимфоциты продуцируют цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-16), которые вызывают переключение синтеза иммуноглобулинов в В-лимфоцитах, индуцируя секрецию IgE. ИЛ-4 участвует в дифференцировке T<sub>H</sub>0 (наивных Т-хелперов) в T<sub>H</sub>2 и в переключении синтеза антител В-лимфоцитами на IgE. Он также регулирует экспрессию ряда рецепторов (рецепторы для хемокинов, цитокинов, VCAM, FcεR). Кроме того, ИЛ-13 вызывает активацию эозинофильных и базофильных гранулоцитов, так же как и реализацию хемокинов и протеолитических ферментов типа металлопротеиназ. Аллергенспецифические IgE-молекулы циркулируют а потом связываются с высокоаффинными рецепторами для их Fc-фрагментов (FcεRI), расположенными на тучных клетках и базофилах, а также с низкоаффинными рецепторами (FcεRII) на эозинофилах и макрофагах. Последующее поступление аллергена приводит к его перекрестному связыванию с близкорасположенными на мембране тучных клеток молекулами IgE, дегрануляции и высвобождению ими медиаторов аллергии (гистамин, протеазы, лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов – PAF) и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-α). Различают раннюю и позднюю фазы аллергической реакции.

**Ранняя фаза аллергической реакции.** После контакта с причинно-значимым аллергеном через 10–20 мин развиваются бронхоспазм, отек слизистой оболочки, усиливается секреция слизи. Медиаторами ранней фазы являются вещества гранул тучных/базофильных клеток (гистамин, протеазы-триптазы, гепарин, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтрофильный хемотаксический фактор). Позднее появляются простагландин D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), лейкотриены B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) и PAF.

**Поздняя фаза аллергической реакции.** Через 6–8 ч развивается поздняя фаза аллергической реакции в виде иммунного воспаления дыхательных путей и обструкции бронхов. В реализации поздней фазы принимают участие различные клетки, а также цитокины и медиаторы аллергии, продуцируемые ими:

- макрофаги (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, GM-КСФ, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, PAF, реактивные формы кислорода и протеазы);
- T<sub>H</sub>2-лимфоциты (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, GM-КСФ);
- T<sub>H</sub>1-лимфоциты (ИЛ-2, ИФН-γ, GM-КСФ, ФНО);
- эозинофилы (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-8, GM-КСФ, TGF-β, ФНО-α, ФНО-β);
- эпителиальные клетки дыхательных путей (ИЛ-1-β, ИЛ-6, GM-КСФ, ФНО-α, эотаксин, RANTES).

В тканях бронхов большинства больных как с аллергической, так и с неаллергической бронхиальной астмой обнаруживаются эозинофилы. Эозинофилы активируются LTB<sub>4</sub>, PAF, интерлейкинами (ИЛ-5, ИЛ-3), хемокинами (эотаксин, RANTES) и компонентами комплемента (C5a, C3a). В свою очередь активированные эозинофилы и базофилы/тучные клетки продуцируют цитокины, под-

держивающие образование  $T_H2$ -лимфоцитов и IgE. На эозинофилах, привлеченных хемокинами и хемоаттрактантами (C5a и C3a), появляются молекулы адгезии. Эти молекулы останавливают эозинофилы, прикрепляют их к эндотелиоцитам, способствуя дальнейшему проникновению в ткань. В участке воспаления эозинофилы продуцируют белки, повреждающие ткань, эпителий (рис. 5.9) и поддерживающие воспаление: катионный белок эозинофилов (*eosinophil cationic protein* — ECP), главный основной белок (*major basic protein* — MBP), эозинофильный нейротоксин и реактивные радикалы кислорода. Активированные эозинофилы способны вызывать сокращение гладкой мускулатуры бронхов, гиперреактивность дыхательных путей и усиливать проницаемость капилляров.  $LTB_4$ , PAF, ИЛ-8, выделяемые разными клетками, привлекают нейтрофилы в очаг поражения.

Заболеванию способствует неблагоприятное сочетание полиморфных вариантов ряда генов. Большое значение в этом плане имеет ген ADAM-33 (ген астмы).

Избыток или дефицит **ADAM-33\*** может повлиять на экспрессию астматического фенотипа. При бронхиальной астме ADAM участвует в развитии субэпителиального фиброза, гипертрофии гладких мышц и в других патологических процессах, возникающих при нарушении рецепторных функций клеток (рис. 5.9).

Воспаление в бронхах сопровождается так называемым **ремоделированием** — структурными изменениями в них: увеличиваются масса гладких мышц и застой крови, развивается гиперплазия бокаловидных клеток слизистой, гипертрофируются слизистые железы, увеличивается количество слизи и воспалительного экссудата, утолщаются стенки бронхов и уменьшается их просвет. В области *lamina reticularis* усиливается отложение коллагена и фибронектина, образуемых активированными миофибробластами. Последние дифференцируются из фибробластов и в результате активации вырабатывают разнообразие факторы роста, хемокины и цитокины, усиливающие как пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов, так и проницаемость тканей. Фибробласты и миофибробласты образуют (кроме коллагена, ретикулярных и эластичных волокон, протеогликанов) гликопротеины аморфного экстрацеллюлярного матрикса. Ведущую роль в контроле синтеза и распада аморфного экстрацеллюлярного матрикса играют матричные металлопротеазы, избирательно разрушающие компоненты матрикса и участвующие в высвобождении активных факторов роста. Факторы роста и цитокины вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и синтез аморфного экстрацеллюлярного матрикса.

Бронхоспазм может реализоваться через холинергический рефлекс, развивающийся в результате воздействия ацетилхолина на гладкие мышцы бронхов. Реализация бронхоспазма возможна при высвобождении из сенсорных нервов нейропептидов (субстанции P).

**Клиника.** Приступ бронхиальной астмы развивается внезапно после контакта с причинно-значимым аллергеном или при раздражении рецепторов каким-либо неаллергичным фактором в виде холода, выраженного запаха и др. Появляются удушье или экспираторная одышка и распространенный бронхоспазм.

\* ADAM первоначально был идентифицирован в качестве белка клеточной мембраны, имеющим 2 функциональных домена: домены дезинтегрина и металлопротеиназы. Он относится к подсемейству металлопротеиназ (внутри активной части его имеется атом цинка), которые участвуют в расщеплении пептидных связей белков, в процессах клеточной адгезии, в передаче клеточных сигналов, в слушвании различных рецепторов, в частности рецепторов ФНО (TNF-R).

ЗДОРОВЫЙ

БОЛЬНОЙ (АСТМА)

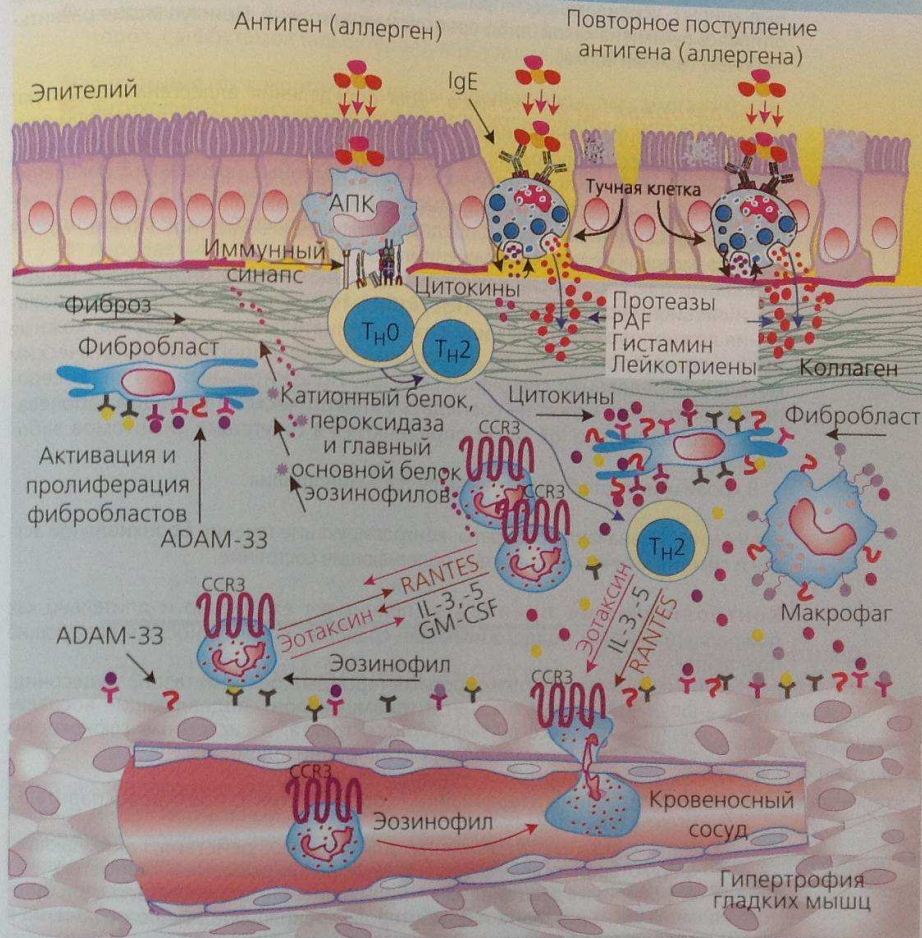


Рис. 5.9. Дыхательные пути здорового человека и больного бронхиальной астмой. Дыхательные пути здорового человека включают эпителий с тонкой базальной мембраной, некоторые относительно спокойные фибробласты и гладкомышечные клетки. Минимальная экспрессия ADAM-33 поддерживает начальные уровни пролиферации клеток и целостность базальной мембраны. Дыхательные пути больного астмой характеризуются субэпителиальным фиброзом с отложением коллагена, гладкомышечной гипертрофией и воспалением. ADAM-33 может участвовать в этих патологических процессах путем уменьшения сбрасывания (слущивания) рецепторов факторов роста или усиления слущивания (потери) их с аутокринным или паракринным эффектом на фибробласты и гладкомышечные клетки. Возможно вовлечение ADAM-33 в хроническую иммунную или воспалительную реакцию через чрезмерную потерю цитокинов Т<sub>H</sub>2-лимфоцитов или через снижение сбрасывания рецепторов цитокинов

При вдохе крылья носа раздуваются. В акте дыхания принимает участие вспомогательная мускулатура. На расстоянии слышны свистящие хрипы (дистанционные хрипы), усиливающиеся при выдохе. Больной сидит, нагнувшись вперед и опираясь руками на какой-либо предмет или на колени. Приступ может развиваться ночью (ночная астма).

**Лабораторная диагностика.** Для определения аллергена используют кожные скарификационные или *prick*-тесты, которые проводят только при клинической ремиссии бронхиальной астмы и при отсутствии инфекции. Перед постановкой кожных проб отменяют антигистаминные препараты I поколения (за 2 суток) и антигистаминные препараты II и III поколения (за 5 суток). Проведение провокационных тестов с предполагаемым аллергеном не рекомендуется из-за возможных опасных осложнений.

В сыворотке крови больных с помощью ИФА и РАСТ определяют общий IgE и специфические антитела (IgE, IgG4). Несмотря на возможность появления ложноположительных или ложноотрицательных результатов, кожные пробы по информативности не уступают более дорогим серологическим методам определения специфических IgE. Положительный результат серологического теста может не совпадать с аллергической природой заболевания; специфические IgE могут определяться в отсутствие симптомов заболевания.

В крови и мокроте больных выявляется эозинофилия.

**Лечение.** Назначают препараты, контролирующие течение бронхиальной астмы и симптоматические средства, облегчающие состояние.

**Контролирующие препараты** принимают ежедневно и длительно как профилактические и поддерживающие средства. К ним относятся следующие препараты:

- ингаляционные глюкокортикостероиды (беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказон и триамцинолон), подавляющие воспалительный процесс респираторного тракта, и системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон);
- кромогликат натрия и недокромил натрия;
- метилксантины (теофиллин — бронхолитик с противовоспалительным эффектом);
- ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, включающие формотерол и сальметерол с бронхорасширяющей активностью;
- пероральные  $\beta_2$ -агонисты — бронхолитики, включающие сальбутамол или тербуталин и бамбутерол, превращающийся в организме в тербуталин;
- антилейкотриеновые препараты — антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст);
- антигистаминные препараты II поколения ( $H_1$ -блокаторы), включающие акривастин, астемизол, ацеластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, кетотифен, лоратадин, мизоластин и терфенадин, а также другие противоаллергические препараты (траниласт, репиринаст тазанолласт, пемироласт, озагрел, целатродаст, амлексанокс и ибудиласт);
- препараты для системной нестероидной терапии включают в схемы лечения с целью снижения дозы стероидов (тролеандомицин, метотрексат, циклоспорин, и препараты золота);
- препараты причинно-значимых аллергенов для АСИТ.

**Симптоматические препараты** устраняют острый бронхоспазм и сопутствующие симптомы (бронхолитики расслабляют гладкомышечную мускулатуру бронхов, расширяют дыхательные пути и устраняют бронхоспазм):

- ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты быстрого действия, включающие фенотерол, сальбутамол (альбутерол), тербуталин, репротерол и пирбутерол;
- системные глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон);
- антихолинергические препараты, или холинолитики (ипратропиума бромид, окситропиума бромид) – бронхолитики, блокирующие эффект ацетилхолина, образующегося в дыхательных путях из холинергических нервных окончаний;
- метилксантины (аминофиллин, теofilлин – бронхолитики с противовоспалительным эффектом);
- пероральные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия – бронхолитики;
- нетрадиционные методы лечения (гомеопатия, остеопатия и хиропрактика, спелеотерапия, метод Бутейко – техника дыхания и др.).

5.7

## Экзогенный аллергический альвеолит

### Экзогенный аллергический альвеолит –

диффузное воспаление легочной ткани, приводящее к развитию пневмосклероза, дыхательной недостаточности и легочного сердца

Экзогенный аллергический альвеолит, или гиперчувствительный интерстициальный пневмонит, развивается при повторном аэрогенном поступлении в сенсibilизированный организм антигенов (аллергенов) микробного, животного, растительного происхождения или различных низкомолекулярных

химических соединений (табл. 5.6). Вначале происходит сенсibilизация организма в виде активации  $T_H2$  и появления IgG-антител к причинно-значимому антигену. Реакцию могут вызывать вещества, способные попасть в альвеолы. При попадании причинно-значимого антигена в сенсibilизированный организм реакция протекает быстро (через 4–8 ч) подобно феномену Артюса с образованием иммунных комплексов. Процессы отложения иммунных комплексов и образования хемоаттрактантов, анафилатоксинов (C5a, C3a) в результате активации комплемента ведут к острому повреждению сосудов и альвеол с привлечением нейтрофилов и макрофагов (рис. 5.10). На 2-е сутки после контакта с антигеном развивается ГЗТ с вовлечением  $CD4^+$  ( $T_H1$ ), активированных макрофагов и  $CD8^+$  цитотоксических Т-лимфоцитов. В дальнейшем образуются эпителиоидно-макрофагальные гранулемы, активируются фибробласты, развивается интерстициальный фиброз.

**Таблица 5.6.** Некоторые виды экзогенного аллергического альвеолита и источники причинно-значимых аллергенов

Вид экзогенного аллергического альвеолита	Источник аллергенов и аллергены
Альвеолиты, вызываемые медикаментами	Медикаменты: пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, соли золота
Альвеолиты, вызываемые низкомолекулярными соединениями	Дитиоизоцианаты, соли тяжелых металлов
Амбарная болезнь	Пшеница, мука (аллергены зернового носика, грибов)
Болезнь молольщиков кофе	Зерна кофе
Болезнь моющихся в сауне	Влажная древесина (аллергены грибов)
Болезнь легких, связанная с применением увлажнителей и кондиционеров	Вода и воздух, содержащие аллергены грибов и бактерий, в т. ч. аллергены актиномицетов
Болезнь сыроваров	Заплесневелый сыр (аллергены пеницилловых грибов – <i>P. casei</i> )
Кашель ткачей	Хлопок (аллергены плесневых грибов)
Легкое дубильщиков	Кора клена (аллергены плесневых грибов)
Легкое птицевода (любителей птиц)	Перья и помет голубей, волнистых попугайчиков (аллергены птиц и грибов)
Легкое рабочего, обрабатывающего солод	Прелый ячмень, солодовая пыль (аллергены аспергилловых грибов – <i>A. fumigatus</i> , <i>A. clavatus</i> )
Легкое фермера	Прелое сено (аллергены термофильных актиномицетов и грибов – <i>A. fumigatus</i> , <i>A. clavatus</i> , <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> и др.)

**Клиника.** Различают острую, подострую и хроническую фазы заболевания. Острое течение заболевания развивается через 4–12 ч после вдыхания аллергена. У больного появляются кашель, прозрачная мокрота, хрипы, одышка, субфебрильная температура, боли в мышцах и суставах.

Хроническая фаза заболевания сопровождается прогрессирующей одышкой при физических нагрузках, пневмосклерозом, усилением дыхательной и сердечной недостаточности.

**Лабораторная диагностика.** От больных получают бронхоальвеолярный смыв с помощью бронхоальвеолярного лаважа во время фибробронхоскопии. В лаважной жидкости выявляют иммунные комплексы и циркулирующие антитела к причинно-значимому антигену. Титр IgG-, IgA-, IgE-антител при заболевании повышен. Изучают цитограмму лаважной жидкости с количественным учетом альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Полицитоз в острую фазу превышает норму в 5–7 раз.

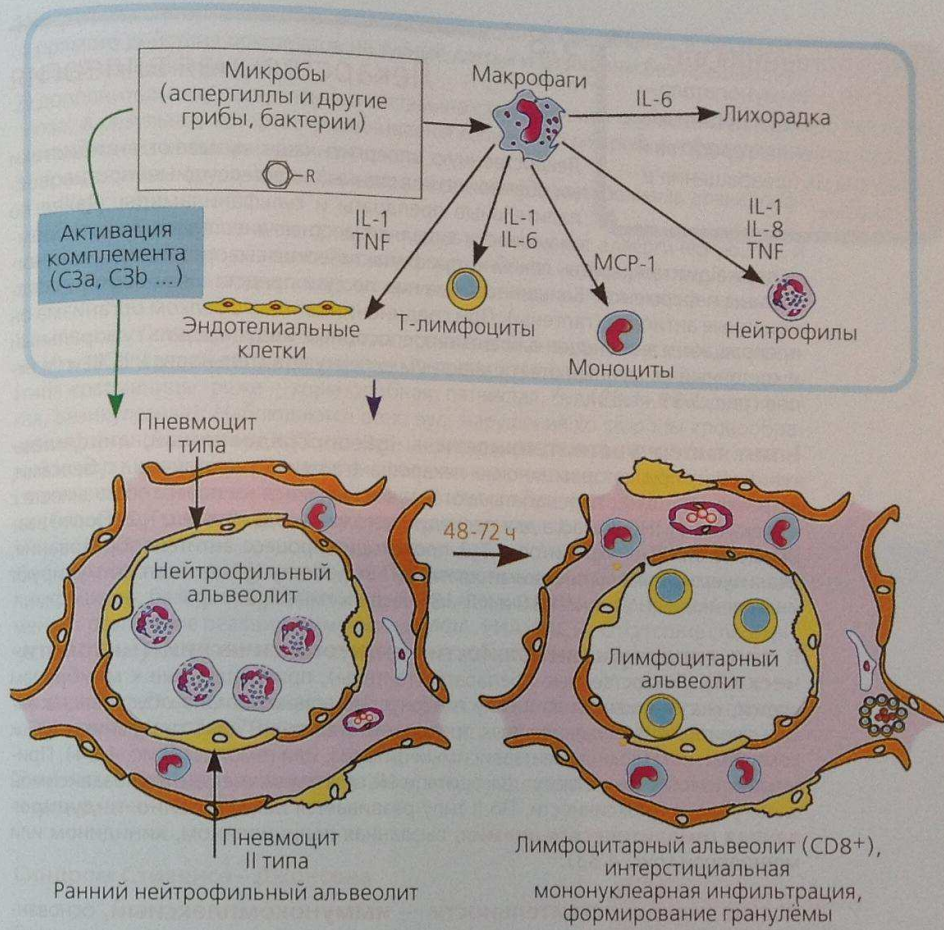


Рис. 5.10. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита

При гистологическом изучении биоптатов легких выявляется экссудативная фаза воспаления в виде обильной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации, васкулита и выпадения фибрина в альвеолы, в которых скапливаются лимфоциты. Возможно формирование смешанных гранулем.

**Лечение.** Больному необходимо прервать контакт с причинно-значимым аллергеном. Назначают кортикостероиды (преднизолон) и десенсибилизирующие лекарственные средства. Возможно проведение плазмафереза.

**Лекарственная аллергия** — иммунопатологическая реакция организма на лекарственные средства и продукты их превращения в организме

5.8

## Лекарственная аллергия

Лекарственную аллергию чаще вызывают антибиотики (особенно пенициллины), нестероидные противовоспалительные препараты и сульфаниламиды. Далее по значимости выделяют местные анестетики, йод- и бромсодержащие препараты, лечебно-профилактические сыворотки, вакцины, витамины и ферменты. Большинство из них по сути представляют собой неполноценные антигены (гаптены). При соединении гаптена с белком организма он превращается в полноценный антиген, способный индуцировать гуморальный и клеточный иммунный ответ с участием гиперчувствительности I, II, III и IV типов (рис. 1.59–1.63).

**I тип гиперчувствительности — IgE-опосредованный, анафилактический**, при котором многие лекарства (гаптены), соединяясь с белками, встречаются с АПК, перерабатываются и выставляются на поверхность вместе с молекулами МНС II класса для последующего взаимодействия с  $T_H2$ . После взаимодействия В-лимфоцитов с  $T_H2$  происходит процесс антителообразования, реализуемый плазматическими клетками. Выработку IgE-антител стимулируют интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13), выделяемые  $T_H2$ .

**II тип гиперчувствительности — цитотоксический (цитолитический)**. Лекарственные препараты (гаптены), прикрепленные к мембранам клеток, могут привести ко II типу гиперчувствительности. Она обусловлена антителами против лекарственных препаратов (гаптен) классов IgM или IgG и комплементом (комплементзависимый цитолиз, или гемолиз) (рис. 4.34). Принимать участие также могут фагоциты и NK-клетки за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности. По II типу развивается **лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия**, вызванная пенициллином, хинидином или метилдопой (рис. 4.33).

**III тип гиперчувствительности — иммунокомплексный**, основанный на образовании растворимых иммунных комплексов антиген-антитело и комплемент (рис. 1.69).

**IV тип — гиперчувствительность замедленного типа**, обусловленная  $CD4^+$   $T_H1$ -лимфоцитами и  $CD8^+$  Т-лимфоцитами, которые секретируют цитокины (ИФН- $\gamma$ ), активирующие макрофаги, и индуцируют воспаление (ФНО и др.). После процессинга в АПК переработанный антиген-лекарство вместе с МНС II класса представляется  $CD4^+$ -лимфоцитам.  $T_H0$  пролиферируют и трансформируются в  $T_H1$ . Таким образом, происходит сенсibilизация организма к лекарственному препарату; при повторном поступлении в организм он представляется дендритными клетками сенсibilизированным к нему  $T_H1$ , которые, продуцируя ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , активируют макрофаги с развитием клеточной инфильтрации (рис. 5.6).

Лекарственную аллергию следует отличать от псевдоаллергической реакции (анафилактической), не имеющей иммунологической фазы своего развития, характеризующуюся:

- 1) освобождением гистамина и гистаминоподобных соединений в результате прямого действия препаратов на тучные клетки и базофилы без предшествующей сенсибилизации;
- 2) дополнительным поступлением гистамина с пищей или в случае дисбактериоза, в результате которого увеличивается количество микробов, образующих гистамин из некоторых аминокислот;
- 3) процессами нарушения активации комплемента и метаболизма арахидоновой кислоты.

Некоторые лекарственные средства могут вызывать как аллергическую, так и псевдоаллергическую реакцию. Так, ванкомицин может индуцировать IgE-опосредованную реакцию I типа и псевдоаллергический синдром «красного человека».

**Клиника.** Лекарственная аллергия проявляется в виде известных аллергических заболеваний типа крапивницы. Развивается лихорадка, появляется сыпь (типа крапивницы, реже — кореподобная, пятнистая, буллезная, геморрагическая, везикулезная). Наблюдаются отек, зуд, нарушения со стороны кровообращения, органов дыхания, ЖКТ и мочевыделительной системы. Возможен летальный исход в результате развития анафилактического шока, **синдрома Лайелла** (токсического эпидермального некролиза) или **синдрома Стивенса—Джонсона** (буллезной многоформной экссудативной эритемы).

**Лабораторная диагностика.** Применяют реакцию бласттрансформации лимфоцитов, базофильный тест и др. Для выявления антител к препаратам применяют различные реакции иммунитета (ИФА, РИА, РАСТ). Отсутствие специфических IgE не исключает наличие аллергической реакции на препарат.

**Кожные тесты** (аппликационный, prick-тест, скарификационный, внутрикожный) ставят через 24–78 ч после отмены антигистаминовых  $H_1$ -блокаторов.

**Лечение.** Проводят элиминацию лекарственных средств и симптоматическую терапию.

### Синдром Стивенса—Джонсона

Патология провоцируется лекарственными средствами, микробами и токсическими веществами. Образуются ЦИК.

**Клиника.** Развиваются высокая температура, артрит, артралгия, миалгия, конъюнктивит с пузырьками и эрозиями, кератит, увеит, панофтальмит, уретрит, вульвовагинит, пневмония, плеврит, миокардит, гломерулонефрит, диарея и другие нарушения. На слизистой оболочке рта появляются пузыри и эрозии. Сыпь на коже полиморфная (кольцевые поражения, пятнисто-папулезная сыпь с пузырьками, пустулами и геморрагиями).

**Лабораторная диагностика** имеет вспомогательное значение. Выявляются анемия, лимфопения. В коже отмечается лимфоцитарный инфильтрат с гистиоцитами.

**Синдром Стивенса—Джонсона** (*Stevens—Johnson syndrome*) — тяжело протекающая разновидность буллезной многоформной экссудативной эритемы; поражаются кожа, слизистые оболочки и органы

**Лечение.** Лечение начинают с отмены ранее получаемых лекарственных препаратов. Назначают кортикостероиды в высоких дозах (преднизолон) и антигистаминные препараты. Проводят детоксикационные мероприятия: реополиглюкин, гемодез, плазма/альбумин, изотонический раствор хлорида натрия; плазмаферез, гемосорбция. При наружной терапии проводят орошение эрозий кортикостероидными аэрозолями (оксикорт и др.). Применяют антисептики, а при угрозе инфекционных осложнений — антибиотики.

**Синдром Лайелла** (*Lyell-syndrom*) — токсический эпидермальный некролиз, отличающийся от синдрома Стивенса—Джонсона более глубоким и распространенным поражением кожи и слизистых оболочек с некролизом и отслойкой эпидермиса (рис. 5.11)

### Синдром Лайелла

Синдром может развиваться как аллергическая реакция на лекарства, инфекцию (стафилококковую и др.), как сочетанная реакция — токсико-аллергический процесс или как процесс с неустановленной причиной (идиопатическая форма). В основном синдром развивается через 10 ч — 3 нед. как патологическая реакция на антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, барбитураты и др. Основой синдрома являются аутоиммунные проявления гиперчувствительности I—IV типов с преобладанием IV типа и псевдоаллергические механизмы. Эпидермис инфильтруется CD8<sup>+</sup> лимфоцитами и макрофагами. Патологический процесс обусловлен выделением большого количества медиаторов и цитокинов, приводящих к повреждению тканей.



Рис. 5.11. Синдром Лайелла

**Клиника.** Процесс развивается остро. Температура тела поднимается до 40 °С, появляются рвота, понос, недомогание, боль в горле и в коже, артралгия, миалгия. Сыпь сливается с появлением болезненных пятен коричневого оттенка. Эпидермис отслаивается и при прикосновении сморщивается. Отмечается феномен «ошпаренной кожи». Эпидермис отслаивается в виде «перчаток и носков». Появляются обширные темно-красные влажные и болезненные поверхности.

**Лабораторная диагностика.** В крови больных обнаруживают лейкоцитоз, переходящий в лейкопению, лимфопению, тромбоцитопению, моноцитоз, эозинофилию, снижение содержания альбумина, иммуноглобулинов, T- и B-лимфоцитов. Происходит увеличение СОЭ и содержания С-реактивного белка.

**Лечение.** Внутривенно капельно назначается дезинтоксикационная и корригирующая терапия: гемодез, плазма крови, альбумин, реополиглюкин и др. Назначаются кортикостероиды (преднизолон или дексазон). Возможно применение трасилола, контрикала, иммуностимуляторов и проведение плазмафереза, гемосорбции.

При наружной терапии проводят обработку поражений кортикостероидными аэрозолями и мазями. Применяют антисептики, а при угрозе инфекционных осложнений — антибиотики.

## 5.9

### Пищевая аллергия

Многие продукты питания могут вызвать аллергию, особенно у детей, которые обычно продолжают страдать пищевой аллергией и во взрослом состоянии. Пищевая аллергия чаще отмечается у больных с патологией ЖКТ и гепатобилиарной системы, а также у больных с atopическими заболеваниями (поллиноз и др.).

Наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются коровье молоко, рыба (рис. 1.64), яичный белок, сыр, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, фрукты, пищевые добавки и смеси. Аллергия может быть пожизненной (например, аллергия к арахису, которая является наиболее частой причиной развития анафилактической реакции). Аллергия к фруктам часто связана с повышенной чувствительностью к пыльце. При пищевой аллергии иммунореактантами патологической реакции являются аллергические антитела класса E (IgE), отвечающие за гиперчувствительность I типа по Джеллу и Кумбсу (рис. 1.63). В пищевой аллергии принимают участие также IgG4-антитела, особенно при реакции на молоко, яйца, рыбу. Иногда развивается ГЗТ — гиперчувствительность IV типа (рис. 1.62 и 5.6), например, при иммунопатологической реакции на никель, в случае употребления пищевых продуктов, содержащих никель (применение никелированной посуды и др.). Непереносимость зерновых продуктов может развиваться за счет развития аутоантител к белку глютену пшеницы и других злаковых: развивается **целиакия** — аутоиммунный клеточный и гуморальный ответ против слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 4.20). Псевдоаллергические реакции (не иммунного характера) связаны с употреблением продуктов, содержащих гистамин, или продуктов, напрямую освобождающих гистамин.

**Клиника.** У больных могут развиваться анафилактический шок, рвота, диарея или запор, боль в животе. Наиболее частые проявления пищевой аллергии — изменения кожных покровов, часто начинающиеся с поражения кожи лица и далее

#### Пищевая аллергия

— повышенная чувствительность человека к определенным продуктам питания, обусловленная запуском ими иммунопатологических механизмов (в отличие от **ложной пищевой аллергии**, протекающей как псевдоаллергия неиммунной природы на воздействие экзогенного гистамина, неиммунного высвобождения гистамина и т. д.)

распространяющиеся по всей коже больного. Возможны проявления ангионевротического отека Квинке, крапивницы (разд. 5.2.2), атопического дерматита (разд. 5.2.1), аллергического ринита (разд. 5.5) и аллергического конъюнктивита (разд. 5.4).

**Лабораторная диагностика.** В сыворотке больных с помощью РАСТ, ИФА, МАСТ-СLА выявляют аллергенспецифические антитела. В периферической крови и в мазках из секретов носа, глаз, бронхов, а также при изучении копрограммы возможны цитологические проявления эозинофилии. Появляются положительные результаты кожных проб (при IgE-зависимой пищевой аллергии). Однако могут быть и ложноположительные результаты. Провокационные тесты являются одними из наиболее достоверных методов в диагностике аллергии. Из-за возможного развития анафилактического шока эти тесты проводят врачи в специализированных кабинетах с соответствующими мерами предосторожности.

**Лечение.** Из рациона питания больных исключают продукты, содержащие причинно-значимые аллергены. Ограничивают потребление продуктов, содержащих гистамин, тирамин, гистаминолибераторы, глютен.

Назначают антигистаминные препараты, кортикостероиды, пробиотики.

## 5.10

### Инсектная аллергия

Аллергические реакции могут развиваться на следующие воздействия:

- 1) укусы и слюну кровососущих насекомых – комаров, слепней (рис. 5.12 и 5.13), оводов, мокрецов, мошек, москитов, клопов, блох, вшей;
- 2) воздействия муравьев, например, рыжие лесные муравьи (*Solenopsis rufa*) при раздражении кусают кожу челюстями и впрыскивают муравьиную кислоту (рис. 5.14), вызывая выраженные местные реакции;
- 3) ужаление пчелами, осами, шершнями, шмелями (рис. 5.15–5.18);
- 4) контактное и ингаляционное воздействие бабочек, кузнечиков, жуков, пауков (рис. 5.19), ручейников, тли и др.

Ингаляционное или контактное воздействие чешуек и частиц насекомых на ранее сенсибилизированных к ним людей приводит к развитию аллергических болезней в виде конъюнктивита, ринита, трахеита, бронхита, бронхиальной астмы, дерматита. Возможно развитие анафилактического шока

Чаще за медицинской помощью обращаются люди, ужаленные пчелой, осой и шершнем. После ужаления этими перепончатокрылыми насекомыми развиваются тяжелые аллергические реакции вплоть до летального исхода.

**Инсектная аллергия** – повышенная чувствительность человека на укусы насекомых, а также на аэрогенное или контактное воздействие компонентов насекомых

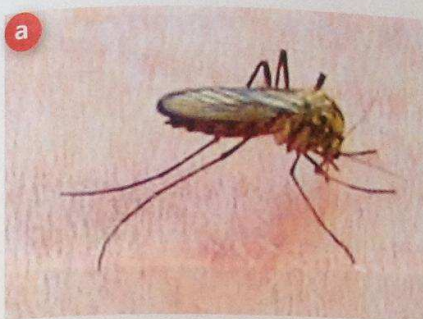


Рис. 5.13. Слепень



Рис. 5.12. Стадии укуса комара

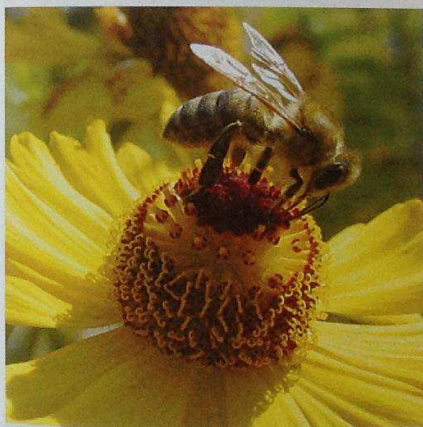


Рис. 5.15. Пчела

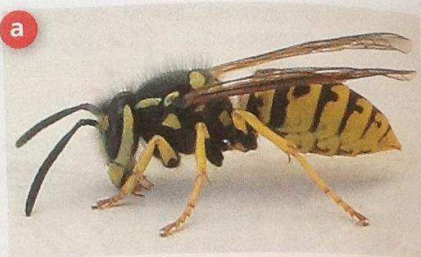
Рис. 5.14. Стадии укуса рыжего муравья; яд содержит аллергены (фосфолипазу и гиалуронидазу)



**Рис. 5.16.** Оса; в состав яда входят аллергены (фосфолипазы А и В, антиген 5), биогенные амины (гистамин, серотонин) и пептиды (кинины, мастопаран, хемотаксический пептид, гемолизин). Гиалуронидаза ос изучена мало

Жало пчелы имеет длину 2,5 мм. После укуса человека оно остается в коже, а сама пчела погибает. У ос и менее агрессивных шмелей, которые жалят редко, жало не остается в ране. В состав яда пчел входят аллергены: фосфолипаза А<sub>2</sub>, гиалуронидаза, аллерген С, кислая фосфатаза и меллитин. Многие компоненты яда пчел обладают токсическими свойствами: меллитин и фосфолипаза А (мембранные яды), апамин (нейротоксин), МСD-пептид и терциалин (высвобождают гистамин из тучных клеток), кардиопептид (хронно- и инотропное действие на сердце). Гиалуронидаза яда способствует его распространению в тканях. К другим компонентам яда пчел относят биологические амины и низкомолекулярные вещества (гистамин, норадrenalин, допамин, олигопептиды и полисахариды).

При укусе перепончатокрылыми, в частности пчелами, развивается IgE-зависимая аллергия I типа (по Джеллу и Кумбсу). При первом уку-



**Рис. 5.17.** Шершень; яд содержит гистамин и пептиды, дополнительно высвобождающие гистамин из тучных клеток



**Рис. 5.18.** Шмель; основными аллергенами яда шмелей являются фосфолипаза, гиалуронидаза и кислая фосфатаза

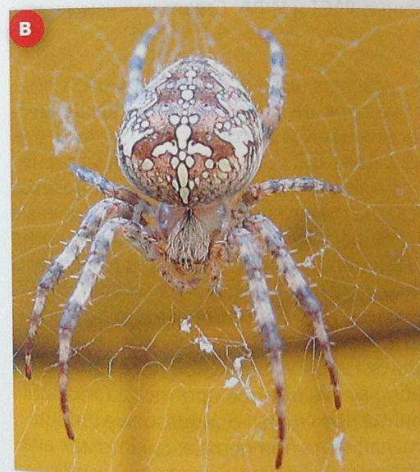


Рис. 5.19. Останки (дебрис), чешуйки и продукты метаболизма моли, бабочек, кузнечиков (а), жуков (б), пауков (в), ручейников, тли и других насекомых участвуют в формировании «антигенной/аллергенной пыли»

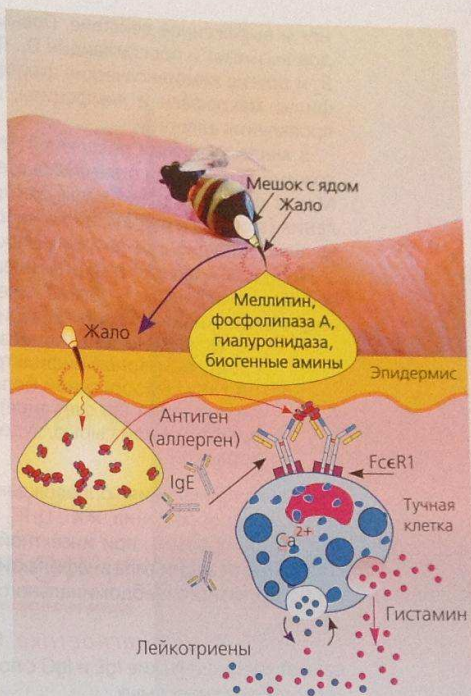


Рис. 5.20. IgE-зависимая аллергия I типа (по Джеллу и Кумбсу) в ранне сенсибилизированном организме к аллергенам пчелы

лени появляются аллергенспецифические IgE, которые присоединяются Fc-фрагментом к рецепторам (FcεR1) тучных клеток и базофилов (сенсибилизация организма к яду). В случае повторного попадания яда в сенсибилизированный к нему организм происходит перекрестное связывание аллергена яда с близкорасположенными молекулами аллергенспецифического IgE, фиксированного к поверхности клеток (рис. 5.20). Происходит изменения мембраны и активация гистаминсодержащих клеток: из тучных клеток и базофилов высвобождаются гистамин, затем высвобождаются лейкотриены, простагландины и фактор, активирующий тромбоциты. Гистамин оказывает кардиотоксическое действие, вызывает сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, а также расширение сосудов и повышение их проницаемости. Лейкотриены (простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>) оказывают аналогичное, но более позд-

нее и выраженное действие. Повышенную проницаемость и расширение сосудов вызывает и простагландин  $D_2$ . Фактор активации тромбоцитов, лейкотриен  $B_4$  и другие хемотаксические факторы привлекают к себе эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, активация которых усиливает клинические проявления аллергии.

В месте ужаления появляется отек, гиперемия, развиваются крапивница и кожный зуд. Иногда отмечаются отек регионарных лимфоузлов и лимфангит. Может развиваться отек Квинке, который локализуется в стороне от участка ужаления (в области головы, в конечностях). При отеке языка и гортани появляются удушье, затрудненное дыхание с последующей асфиксией.

Иногда развивается реакция гиперчувствительности IV типа по Джеллу и Кумбсу. Возможно также развитие гиперчувствительности III типа, протекающей в виде местной или системной реакции:

- по типу феномена Артюса — развитие геморрагического некроза и гранулоцитарной инфильтрации в месте ужаления;
- по типу сывороточной болезни, развивающейся на 3–21-й день после ужаления (за счет гиперпродукции антител IgG) и сопровождающейся кожной сыпью, зудом, васкулитом, артритом, нефритом и лихорадкой.

Данные проявления сопровождаются нарушениями со стороны органов дыхания, кровообращения, ЖКТ, ЦНС, мочевыделительной системы и органа зрения. Таким образом, при инсектной аллергии развиваются как местные, так и системные реакции типа анафилактического шока, крапивницы, ринореи, бронхообструктивного и абдоминального синдромов.

**Лабораторная диагностика.** При диагностике инсектной аллергии определяют специфические IgE и IgG с помощью РАСТ и ИФА. Ставят кожные тесты с аллергенами насекомых.

**Лечение.** Жало, оставшееся в коже, удаляют ногтем или булавкой и пинцетом. Следует сразу наложить жгут (на срок не более 25 мин) выше места ужаления перепончатокрылыми насекомыми и обколоть это место 0,1 % раствором эпинефрина (адреналина) в дозе 0,3–0,5 мл с 4,5 мл изотонического раствора хлорида натрия. В случае укусов кровососущими насекомыми необходим холод на место укуса. Экстренно делают внутримышечные инъекции: эпинефрин (0,1–0,3 мл 0,1 % раствора), клемастин или тавегил (2 мл), преднизолон (25 мг — 1 мл). При нарастании симптомов препараты вводят повторно. В случаях выраженных местных реакций на ужаление перорально назначают цетиризин или эбастин, а на место отека наносят кортикостероидные мази (целестодерм и др.).

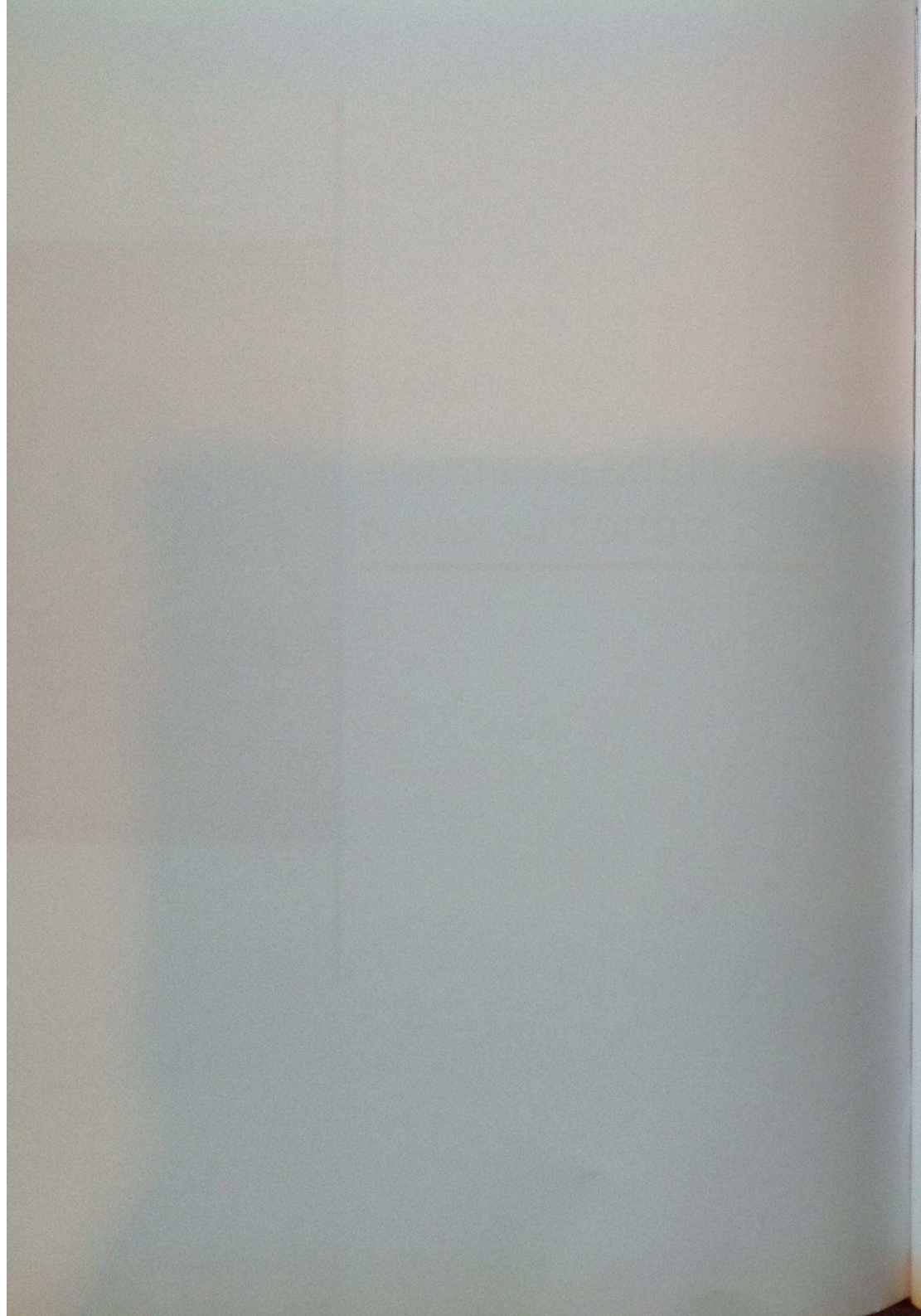
Больным с аллергией к насекомым для оказания неотложной помощи следует носить с собой анафилактический набор медикаментов против яда жалящих насекомых. В набор входят антигистаминные препараты, одноразовые шприцы, иглы, жгут, спирт и вата. Следует обучить пациента при первых симптомах анафилаксии или ее угрозе правилам самостоятельной внутримышечной инъекции адреналина в ткани передней поверхности бедра.

## Глава 6

# Паразитарные болезни кожи

---





К наиболее распространенным паразитарным поражениям кожи относятся чесотка и демодекоз.

## 6.1

### Демодекоз

Характерно распространенное носительство паразитов на коже, главным образом лица (от 20 до 90 %). Паразиты относятся к видам *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* (клещи железницы угревой или угрицы), которые имеют червеобразное тело с заостренным концом, длиной 0,15–0,4 мм (рис. 6.1). Тело клещей покрыто плотной трехслойной кутикулой. Они обитают тысячами в волосяных фолликулах и в глубине сальных и мейбомиевых желез.

Патологическое действие клещей может быть связано с механическим повреждением ими фолликулярного и железистого эпителия, ферментативной активностью и антигенными свойствами их выделений, антигенным/аллергенным воздействием тканей и продуктов метаболизма на пациента.

Клещей чаще обнаруживают в области век, ресниц, надбровных дуг, носогубной складки, носа, щек, подбородка и наружного слухового прохода. Реже их выявляют на шее и очень редко – в области спины и груди. Их количество колеб-

**Демодекоз** – хроническое поражение кожи лица, обусловленное реакцией организма на условно-патогенных клещей рода *Demodex*



Рис. 6.1. Фазово-контрастная микроскопия *Demodex folliculorum*

Самки откладывают яйца в полость волосяного фолликула. Через 60 ч из яиц выходят неподвижные личинки, превращающиеся через 40 ч в малоподвижную нимфу-1, которая затем, через 72 ч, превращается в подвижную нимфу-2. Из нимфы-2 через 60 ч образуется половозрелый клещ, который повторяет жизненный цикл и погибает. Цикл развития составляет 15–25 дней.

Так же как и представители нормальной микрофлоры кожи (рис. 1.72), клещи рода *Demodex* в норме, в состоянии зубиоза, ничем себя не проявляют, являясь безобидными обитателями кожи. При нарушении иммунитета и неспецифической резистентности, микробиоценоза организма, нейроэндокринных нарушениях, хронических заболеваниях ЖКТ, при различных воздействиях возможно усиленное размножение клещей, приводящее к развитию различных патологических процессов. Недавно было показано, что на клещах, обитающих в коже, образуется иммуноглобулиновый покров (рис. 1.34). Возможно, за счет иммунного прилипания на коже образуются коинтеграты типа клещ — иммуноглобулиновый покров — стафилококки, вирусы (рис. 1.31), т. е. представители рода *Demodex* могут участвовать в распространении микрофлоры. Ранее мы установили, что в состав иммуноглобулинового покрова входят иммуноглобулины различных классов, альбумин, белки комплемента и другие компоненты. В результате нарушения зубиоза и указанных событий клещи могут играть роль переносчика микробов и анафилатоксинов (C5a и C3a), включенных в состав иммуноглобулинового покрова (рис. 1.27–1.33, 2.25), приобретая новые «патогенные» и «аллергенные» свойства. Такие коинтеграты могут включать разнообразные компоненты биологической пленки на коже за счет эффекта иммунного прилипания (рис. 2.25 и 2.26).

**Клиника.** Демодикоз характеризуется появлением на коже эритематозных пятен, телеангиэктазий, инфильтрационных процессов и корочек. Вокруг устьев волосяных фолликулов образуются папулы и эритемы. Клещи могут осложнять течение заболеваний кожи (розацеа, розацеаподобный дерматит, себорейный дерматит, периоральный дерматит) и глаз (блефароконъюнктивит, эписклерит, кератит, серозный ирит).

**Лабораторная диагностика.** С участков поражения кожи делают соскоб с помощью скальпеля, глазной ложечки или выдавливают содержимое выводных сальных желез через центральное отверстие ложечки Фолькмана. Полученный материал помещают на предметное стекло в каплю 15 % раствора щелочи, покрывают покровным стеклом и исследуют в фазово-контрастном микроскопе.

Исследование при поражении глаз: из каждого глаза отбирают по 8 ресниц (4 с верхнего века и 4 — с нижнего). Ресницы переносят на предметное стекло в каплю щелочного раствора или смеси из 1 мл глицерина и 9 мл изотонического раствора хлорида натрия.

**Лечение.** Назначают трихопол, орнидазол, препараты серы, ангиопротекторы, антигистаминные средства, хлорохин, производные кальция, иммуномодуляторы.

При наружной терапии применяют водный адреналино-резорциновый раствор, мази с антибиотиками, антигистаминные средства, нестероидные противовоспалительные средства (индометациновая, бутадионовая, ортофеновая мази), препарат спрегаль (включает раствор эсдепалетрина и пиперонила бутаоксида). В отдельных случаях пораженные ткани обрабатывают смесью 70 % спирта с эфиром.

## 6.2

### Чесотка

**Чесотка** (*scabies*) – паразитарное заболевание, вызванное чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei*; клещ передается от человека к человеку при прямом контакте либо через предметы. Инкубационный период – 8–12 дней

Чесоточный клещ оказывает механическое раздражающее действие, а также вызывает аллергическую реакцию на собственные антигены и продукты жизнедеятельности с образованием IgE. Внедрение клеща способствует развитию вторичной инфекции.

*Sarcoptes scabiei* имеет черепахообразную форму. Самки размером 0,25–0,35 мм, самцы – 0,15–0,20 мм. Клещи питаются чешуйками эпидермиса (кератофаги), захватывая клетки зернистого слоя. Самка проникает в роговой слой кожи на границе с зернистым слоем при помощи челюстей и концевых шипов двух передних ног, образуя чесоточные ходы. Самец живет на поверхности кожи и ходов не делает. Самка клеща осуществляет в чесоточном ходе последовательную кладку яиц овальной формы, из которых затем появляются личинки. Личинка выходит из хода через отверстие, проделанное самкой над местом кладки яиц. Она внедряется в волосяной фолликул, под чешуйки эпидермиса и превращается в протонимфу, затем – в телеонимфу. Из телеонимфы образуется взрослая особь, обитающая на коже, в папулах, везикулах. В процессе метаморфоза клещи не выходят из кожи. Инвазионными стадиями клеща являются только самки и личинки.

**Клиника.** Заражение происходит в основном при тесном контакте с больным. Клинические проявления обычно отмечаются через 1–2 нед. после заражения. Поражается кожа кистей – «зеркало чесотки» (рис. 6.2), запястьев, локтевых суставов, живота, ягодиц, полового члена, бедер, стоп и молочных желез: на коже появляются чесоточные ходы, папулы и везикулы, другие деструктивные элементы. Чесоточные ходы имеют вид слегка возвышающихся сероватых полосок, заканчивающихся пузырьком, в кото-



Рис. 6.2. Чесоточный ход, жемчужные везикулы и папулы на коже кисти

ром находится самка клеща. В результате сенсибилизации организма к клещу и продуктам его жизнедеятельности, а также из-за возможного раздражения нервных окончаний появляется зуд кожи, усиливающийся в вечернее и ночное время. Отмечаются расчесы. Иногда зуд отсутствует. Возможны осложнения в виде пиодермии, дерматита, изменений ногтевой пластинки, скабиозной лимфоплазии кожи. Различают следующие клинические разновидности чесотки:

- **чесотка без ходов**, выявляемая при осмотре лиц, контактировавших с больным чесоткой, отличающаяся отсутствием ходов и наличием единичных папул на туловище, появлением везикул на кистях;
- **норвежская чесотка** — редкая высококонтагиозная разновидность с распространенными по телу массивными корками, чесоточными ходами, полиморфными высыпаниями и эритродермией, развивающаяся у нелеченных больных на фоне иммунодефицита;
- чесотка чистоплотных, или чесотка «инкогнито», развивается у часто моющихся людей в результате чего из-за частичного механического удаления клещей отмечаются лишь единичные чесоточные ходы;
- **чесотка у детей** — распространенный процесс с поражением лица и волосистой части головы;
- **псевдосаркоптоз** — патологический процесс, вызванный разными чесоточными клещами от животных: собак, свиней, буйволов («буйвололовый зуд»), лошадей («кавалерийский зуд»), овец, коз, кроликов, верблюдов.

**Лабораторная диагностика.** Клеща извлекают стерильной иглой со стороны слепого конца хода на месте точечного возвышения — местонахождения самки клеща. Самку клеща, прикрепившуюся своими присосками к игле, помещают в каплю 10% щелочи или 40% молочной кислоты и накрывают покровным стеклом для последующей микроскопии. Можно срезать стерильным лезвием или глазными ножницами участок рогового слоя эпидермиса и, обработав срез 15% раствором едкого натра, исследовать под микроскопом. Применяют также различные варианты метода соскоба: соскобы скальпелем или острой глазной ложечкой с предварительным нанесением на пораженный участок капли минерального масла, 10% раствора щелочи или 40% раствора молочной кислоты.

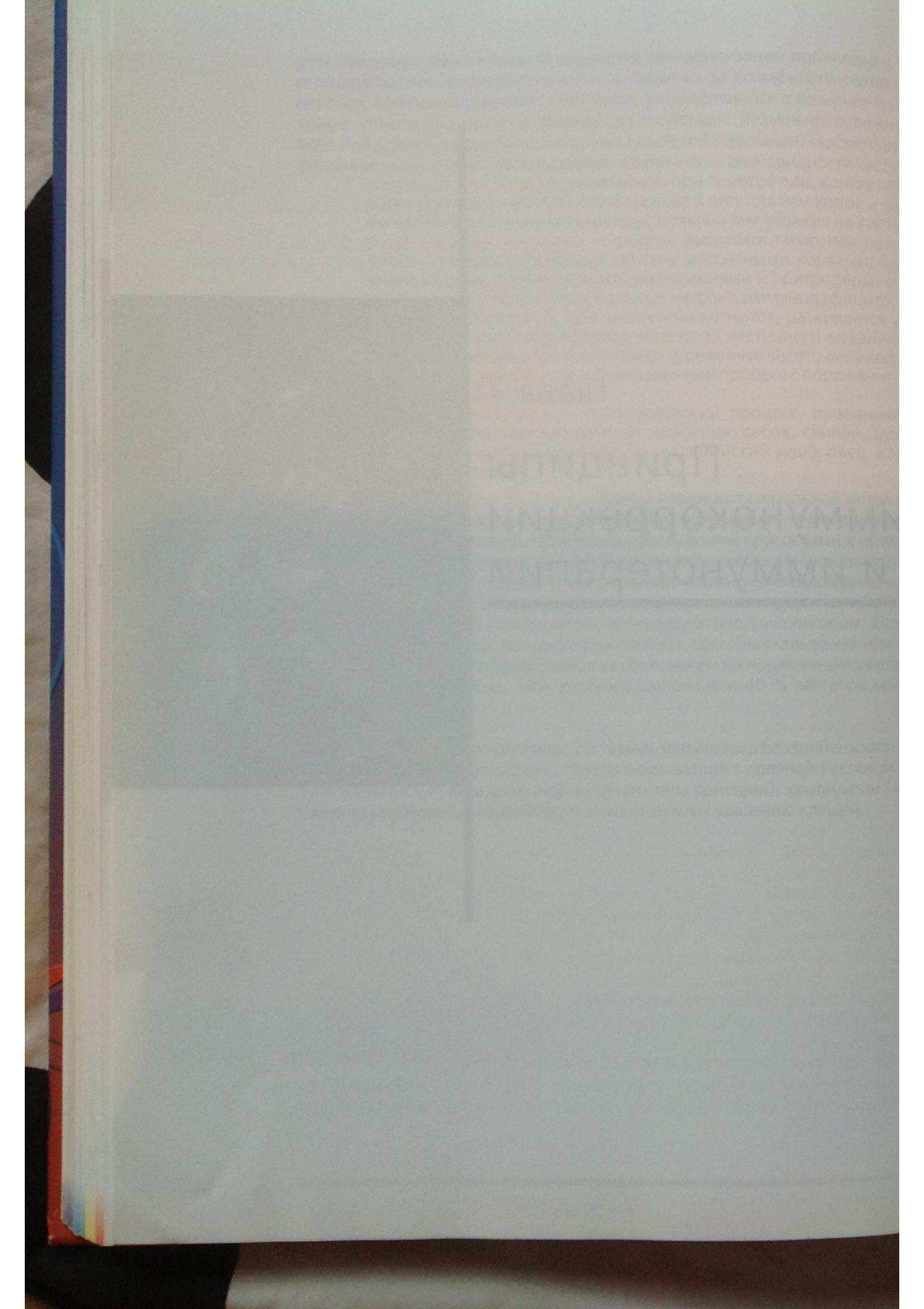
**Лечение.** Назначают спрегаль, 20% мазь или раствор бензилбензоата, 20 или 33% серную мазь, медифокс, гипосульфит натрия с соляной кислотой (образуется сернистый ангидрид акарицидного типа действия), кротамитон (юракс). Ежедневное купание способствует механическому удалению клещей.

Глава 7

# Принципы иммунокоррекции и иммунотерапии

---





### **Иммунопрофилактика, иммунотерапия и иммунореабилитация**

осуществляются с помощью иммунобиологических препаратов и немедикаментозных методов воздействия, оказывающих влияние на функцию иммунной системы. Результатом применения этих методов является формирование специфического иммунитета (вакцинация), модуляция активности иммунной системы, которая может выражаться в усилении (иммуностимуляция) либо подавлении активности отдельных звеньев иммунитета (иммуносупрессия). При восстановлении функции иммунной системы в случае исходного ее нарушения можно говорить об иммунореабилитации

Любое воздействие может быть специфическим или неспецифическим, активным или пассивным, с использованием иммунобиологических препаратов (вакцин, специфических антител), иммуномодуляторов (экзогенных или эндогенных) либо немедикаментозных методов (плазмаферез, гемосорбция и т.д.). Целью любого воздействия на систему иммунитета является направленное изменение его исходного состояния, т. е. иммунокоррекция, которая проводится на протяжении всей жизни и часто является единственным или ведущим способом предупреждения и лечения многих болезней. События, разворачивающиеся в системе иммунитета при различных заболеваниях, существенно различаются, что определяет различия в тактике иммунокоррекции этих заболеваний, основанной на направленной регуляции измененных иммунных реакций.

Успехи в изучении функционирования иммунного синапса (рис. 1.50 и 4.6) способствуют прогрессу в создании иммуномодуляторов нового поколения и их применению в современных схемах иммунотерапии. Наиболее разработанными являются методы иммунокоррекции при инфекционных воспалительных заболеваниях, при которых наблюдается комбинированный дисбаланс иммунных реакций с активацией одних и угнетением других звеньев иммунной системы уже на ранних этапах воспалительного процесса. Развитию методов иммунокоррекции способствовала также недостаточная эффективность современных химиотерапевтических препаратов, многие из которых обладают побочными эффектами, приводящими к возникновению разнообразных иммунопатологических нарушений.

Активация воспалительного каскада с расширением зоны альтернативных изменений в пораженных тканях, нарушение баланса между процессами активации и ингибции, а также нарушение основных биохимических механизмов

мов защиты обуславливают повышенный риск генерализации или хронизации воспалительного процесса. Эти изменения происходят как на уровне организма (снижение степени стресс-лимитирующих систем, прежде всего глюкокортикоидов и минералокортикоидов), так и на уровне клетки (преобладание прооксидантных систем с увеличением показателя свободнорадикального окисления мембранных фосфолипидов). В условиях окислительного стресса, вызванного несбалансированным увеличением продукции активных форм кислорода и недостаточностью системы их инактивации, данный процесс приобретает патологический характер и требует назначения сочетанной иммунотерапии, обладающей детоксицирующими и антиоксидантными эффектами.

Эпидемиологические исследования показывают, что в основе хронического воспалительного процесса лежит не только генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия с недооценкой агрессивности патогенного фактора и переоценкой возможностей защитных сил организма. Отсутствие эффективной иммунной защиты приводит к персистенции микроорганизмов и развитию хронического воспаления. Эффекторные клетки посредством протеаз и активных форм кислорода вызывают дальнейшее повреждение тканей организма, в т. ч. и иммунокомпетентных клеток. Эти изменения поддерживают инфекционный процесс, который проявляется частыми обострениями, и приводят к развитию хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, вызываемых оппортунистическими и условно-патогенными микроорганизмами, резистентными к традиционной терапии.

В результате системных исследований была доказана терапевтическая эффективность бактериальных лизатов, мембранных фракций и синтетических аналогов компонентов бактерий (мурамилпептидов), регуляторных пептидов тимуса и костного мозга, синтетических препаратов (производных аминокислот, полиэтиленпиперазина). Получены также убедительные данные по ряду немедикаментозных методов иммунотерапии, обладающих главным образом антиоксидантным и детоксицирующим эффектами. В настоящее время окончательно победили представления, согласно которым без адекватной иммунорекции невозможно достичь успеха как в профилактике, так и в лечении и реабилитации при воспалительных заболеваниях. Наиболее убедительны данные по воспалительным заболеваниям органов дыхания, при которых задача восстановления эффективной работы иммунной системы решена на всех этапах ведения больных — от профилактики до реабилитации. Вакцины оказались эффективными на этапах терапии и реабилитации, а синтетические иммуномодуляторы успешно используются для профилактики. Также доказана эффективность комбинированной иммунорекции с использованием иммуномодуляторов с различным механизмом действия, например индукторов интерферонов и регуляторных пептидов, а также иммуномодуляторов, способных к индукции как специфического (вакцинирующее действие) иммунитета, так и стимуляции неспецифической резистентности. При назначении иммуномодуляторов следует руководствоваться данными клинического обследования больных, объективно оценивая возможные последствия действия иммунотерапии. Очевидное преимущество безопасных препаратов, применяемых местно с учетом этиологии и локализации инфекций, не исключает использования противовоспалительных и антиоксидантных препаратов других групп.

Если все же врач принимает решение о проведении антимикробной терапии, то во избежание ятрогенной иммунопатологии необходима иммунотерапия. Проведение такой терапии должно быть принято на самых ранних этапах лечения, что не исключает ее использования и на этапе реабилитации. Кли-

нический опыт убеждает в том, что только иммунокоррекция приводит к восстановлению эффективного иммунного ответа и достижению в короткие сроки выздоровления при остром заболевании и полной и стойкой ремиссии — при хроническом.

Применение иммуномодуляторов целесообразно на фоне иммунологического мониторинга, который следует осуществлять независимо от наличия или отсутствия исходных изменений в иммунной системе. Основанием для применения иммуномодуляторов является клиническая картина заболевания, т. е. их можно назначать и при неизменных показателях иммунного статуса, если имеются данные о наличии вторичных показателей иммунного статуса, если имеются данные о наличии вторичной иммунной недостаточности, проявляющейся повышенной инфекционной заболеваемостью. Клинические наблюдения указывают на целесообразность более раннего применения иммуномодуляторов одновременно с этиотропной химиотерапией. При этом зачастую более углубленные иммунологические исследования указывают на корректирующую роль комплексной терапии, что невозможно выявить в условиях обычного иммунологического мониторинга.

Имуномодуляторы можно использовать как в целях иммунопрофилактики, так и иммунореабилитации. На этих этапах их чаще назначают в виде монотерапии. При этом данные иммунного статуса не должны быть единственным критерием для их назначения. Так, у практически здоровых лиц могут выявляться различные изменения при иммунодиагностическом обследовании, что не служит основанием для применения иммуномодуляторов. Напротив, после перенесенной тяжелой инфекции, операции и различных стрессовых воздействий каждый человек нуждается в проведении иммунореабилитации независимо от результатов иммунологического обследования, чаще всего проводимого в ограниченном объеме.

Восстановление эффективного иммунного ответа может осуществляться и при местной иммунизации. Эффект заключается в том, что сорбированные антигены стимулируют в слизистой оболочке синтез антител всех классов, мало влияющих на системный иммунитет. В силу особенностей иммунной системы слизистых оболочек большая часть антител в виде  $slgA$  выделяется на поверхность слизистой и образует на ней барьер в виде пленки, которая специфически защищает от проникновения патогенных микроорганизмов. Таким образом, можно предупредить развитие инфекций, антигены возбудителей которых содержатся в данном вакцинальном препарате. В период уже начавшегося воспалительного процесса применение этой группы препаратов приводит к увеличению концентрации  $slgA$ , которые связываются с бактериальными и вирусными патогенами, блокируют их адгезины и процессы эффективной адгезии к клеткам эпителия, тем самым препятствуя развитию системного воспаления и предотвращая развитие различных форм иммунных дисбалансов. У atopических больных такие вакцины способны повышать активность  $CD4^+ T_H 1$ -лимфоцитов, чем способствуют снижению продукции иммуноглобулинов класса  $E$  и клинических проявлений аллергического процесса. В стадии реконвалесценции, при естественном снижении антигенной нагрузки и угрозе перехода острой формы в хроническую, топоческие вакцины, не содержащие иммуносупрессивных компонентов бактериальных антигенов, способны модулировать иммунный ответ, хорошо сочетаясь с антибактериальной и противовоспалительной терапией, направленной на ограничение возможных разрушительных компонентов воспаления. На этапе реабилитации такие вакцины, способные осуществить эффективный тренинг иммунной системы с формированием иммунной памяти и местной защиты эпителия слизистых, относятся к препаратам выбора.

Клинический приоритет при назначении иммуномодуляторов обусловлен не только значительной вариабельностью показателей стандартного иммунологического обследования, трудностью их интерпретации, но и необходимостью строго индивидуального подхода к рассмотрению результатов исследования. Под влиянием иммунотерапии происходит качественное изменение состояния больного — сокращается число эпизодов обострения, их длительность и выраженность, количество применяемых антибактериальных и иных химиотерапевтических средств, изменяется отношение больного к своей болезни и улучшается качество жизни.

В последние годы наметились новые подходы к иммунотерапии заболеваний. Первый из них связан с углубленными исследованиями в молекулярно-биологических механизмах развития иммунных нарушений и постепенным формированием учения об иммуноопосредованных заболеваниях. Второй подход использует новые данные о механизмах врожденного иммунитета.

Направленная иммунотерапия до недавнего времени оставалась лишь названием и не имела под собой строгой доказательной базы. Использование новых терапевтических подходов, основанных на понимании конкретных механизмов развития иммуноопосредованных заболеваний, привело к значительному прогрессу этого направления иммунокоррекции. Обнаружено, что в основе патогенеза ряда заболеваний, имеющих разные клинические проявления, лежат одни и те же иммунологические механизмы, которые характеризуются изменением регуляции иммунитета, хроническим воспалением и повреждением тканей. Первоначально они казались несвязанными между собой, так как они поражают различные органы. Однако успехи в изучении механизмов развития нарушений иммунитета позволили выявлять изменения как на уровне отдельных этапов активации Т-лимфоцитов, так и на уровне регуляции экспрессии цитокинов, особенности которых могут являться отличительным признаком различных форм иммунопатологии. Раскрытие конкретных механизмов развития отдельных форм таких заболеваний кардинально изменяют всю стратегию иммунотерапии, позволяют использовать данные об эффективности иммуномодуляторов, полученные при одних заболеваниях для других патологий, сходных по механизмам развития иммунных нарушений. К числу ярких примеров такого подхода можно отнести использование олигонуклеотидов, моноклональных антител и рекомбинантных протеинов. Моноклональные антитела составляют основу лечения различных форм иммунопатологии: аллергических и аутоиммунных заболеваний. Общим для многих форм иммуноопосредованных заболеваний является применение терапии, направленной на подавление выраженности воспалительных реакций. В клинической практике такой подход осуществлялся при назначении глюкокортикоидных гормонов. В настоящее время, с получением возможности исследования цитокинового статуса он постоянно расширяется; в клинике и на экспериментальных моделях получены убедительные данные по применению антагонистов ФНО и рецептора к ИЛ-1.

Другой подход основан на использовании наших представлений о рецепторах врожденного иммунитета. Оказалось, что иммуномодуляторы микробного происхождения различной степени очистки воспринимаются практически одними и теми же рецепторами на клетках врожденного иммунитета, после чего возрастает активность этих клеток и усиливается продукция цитокинов (рис. 1.25, 1.26). В ближайшее время будут запущены новые иммуномодуляторы, которые содержат минимальные биологические фрагменты в виде олигонуклеотидов. Однако процесс клинических исследований достаточно длительный, поэтому сохраняет свою актуальность изучение механизмов действия мурамилпептидов

(липоид и другие), активное использование лизатов микроорганизмов (имунодон, ИРС-19 и другие) и их очищенных компонентов (пептидогликаны, нуклеиновые кислоты и другие). Клиническая эффективность этих препаратов достаточно велика и их использование при многих заболеваниях (например, при рецидивирующих респираторных заболеваниях) отвечает всем требованиям доказательной медицины.

Сохраняет свою актуальность и использование регуляторных пептидов. С этой группой препаратов (имунофан и другие) связывают решение многих проблем. По сути, их клиническое использование при различных форм иммуноопосредованных заболеваний демонстрирует как общность механизмов их возникновения, так и возможность направленной регуляции других систем поддержания гомеостаза организма.

В начале 80-х годов прошлого века была начата серия исследований по поиску таких параметров состояния организма человека, которые могли бы служить прогностическим признаком устойчивости иммунной системы человека и организма в целом к действию неблагоприятных экологических факторов. В рамках этой программы были проведены исследования по способности лимфоцитов человека к репарации ДНК. Для этого была предложена специальная модель, включавшая выбор УФ-излучения в качестве повреждающего ДНК тест-воздействия для выявления максимальной репарационной активности лимфоцитов и количественного метода определения способности лимфоцитов к репарации ДНК. За меру способности лимфоцитов к репарации ДНК было принято отношение репаративного синтеза ДНК после тест-воздействия к спонтанному репаративному синтезу. При таком подходе нивелируются индивидуальные различия в величине эндогенного пула тимидина в клетках, а кроме того, уровень спонтанного репаративного синтеза ДНК (в случае его повышения) может свидетельствовать о наличии повреждений в ДНК клеток.

С помощью разработанной экспериментальной модели были обнаружены значительные межиндивидуальные различия в способности лимфоцитов периферической крови к репарации ДНК и установлены пределы колебаний этого показателя у здоровых доноров. Затем было обнаружено снижение способности лимфоцитов периферической крови к репарации ДНК и повышение спонтанного репаративного синтеза ДНК при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний при неспецифических заболеваниях легких, остром инфаркте миокарда и рассеянном склерозе. Степень понижения способности лимфоцитов периферической крови к репарации ДНК коррелировала с увеличением количества сестринских хроматидных обменов в этих клетках. Глубокое снижение способности ЛПК к репарации ДНК позволило предположить, что при этом возможно не только появление, но и накопление повреждений в ДНК этих клеток. Было показано, что свежевыделенные яросодержащие клетки крови здорового человека практически не содержат спонтанных разрывов ДНК и могут быть использованы для индикации генотоксических воздействий различных экологических факторов\*.

В модельных экспериментах было показано, что в индукции повреждений ДНК лимфоцитов и гранулоцитов важная роль может принадлежать как актив-

\* Исследование структуры ДНК лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови здоровых доноров оценивалась по скорости щелочной денатурации ДНК лизатов клеток с помощью прямого флуориметрического метода. С помощью этого метода было обнаружено увеличение скорости щелочной денатурации ДНК лизатов лимфоцитов, что свидетельствует о накоплении повреждений в ДНК этих клеток, при широком круге заболеваний: обнаружены и количественно оценены повреждения ДНК лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при гнойно-септических осложнениях у хирургических больных, у больных острым и хроническим вирусным гепатитом В, у больных при циррозе печени, у впервые выявленных больных раком молочной железы до операции и химиотерапии, у больных системной красной волчанкой в активной фазе. Степень изменения показателей клеточного иммунитета у этих больных коррелировала со степенью повреждения ДНК лейкоцитов.

ным метаболитам кислорода, генерируемым гранулоцитами и моноцитами при взаимодействии с антигенами, так и специфическим цитотоксическим факторам, образующимся при активации лимфоцитов. На основе анализа степени изменения структуры ДНК лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови человека при различных состояниях (патология внутренних органов, инфекционные заболевания, иммунизация, опухоли и химиотерапия онкологических больных) разработаны количественные критерии оценки степени повреждения ДНК лейкоцитов для выявления и диагностики как эндогенных генотоксических воздействий, так и воздействия генотоксических факторов окружающей среды.

Нами было высказано предположение, что снижение способности лимфоцитов к репарации ДНК и, особенно, накопление повреждений в ДНК лимфоцитов периферической крови человека при заболеваниях является одним из неизвестных ранее механизмов нарушения функций иммунокомпетентных клеток, приводящих к формированию ВИН у человека.

Появление повреждений в ДНК может свидетельствовать о накоплении в периферической крови клеток в состоянии апоптоза. Поэтому были проведены специальные исследования связи повреждений ДНК в клетках периферической крови с уровнем апоптотических клеток.

Полученные результаты позволили заключить, что регистрируемое по увеличению скорости щелочной денатурации накопление повреждений ДНК в значительной мере определяется не столько появлением в периферическом русле клеток в состоянии апоптоза, сколько клетками коммитированными к апоптозу, находящимися на самых ранних этапах этого процесса.

Таким образом, было обнаружено не только снижение способности лимфоцитов периферической крови к репарации ДНК, но и появление повреждений ДНК лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови. Тяжесть изменения показателей клеточного иммунитета у больных коррелировала со степенью повреждения ДНК лимфоцитов. В индукции повреждений ДНК лимфоцитов и гранулоцитов важная роль может принадлежать как активным метаболитам кислорода, генерируемым гранулоцитами и моноцитами при взаимодействии с антигенами, так и цитотоксическим лимфоцитам и специфическим цитотоксическим факторам. Обнаружена корреляция степени повреждения ДНК лимфоцитов периферической крови с количеством лимфоцитов и гранулоцитов в состоянии апоптоза и/или коммитированных к апоптозу, что свидетельствует о появлении в периферическом русле погибающих, а значит, функционально неполноценных клеток. Следовательно, можно считать, что в такой период у больного наблюдается скрытая лимфо- и/или лейкопения, что безусловно будет приводить к недостаточности иммунологических функции независимо от фенотипической структуры иммунограммы.

На основе полученных результатов раскрываются новые возможности к использованию методов иммунокоррекции с учетом патогенеза конкретного заболевания. За основу были взяты представления о взаимосвязи процессов им-

Долю клеток в состоянии апоптоза анализировали с помощью проточной цитофлуориметрии после окрашивания ДНК йодистым пропидием и измерением процента гиподиплоидных клеток с помощью проточного цитофлуориметра EP1С8-С. Клетки здоровых доноров и больных при различных заболеваниях анализировали сразу после выделения и через 24 часа инкубации в полной питательной среде, что позволяло оценить как долю клеток в состоянии апоптоза в периферическом русле, так и долю клеток, коммитированных к апоптозу, который удавалось зарегистрировать после дополнительной инкубации. Оказалось, что для свежeweделенных лимфоцитов степень повреждения ДНК была пропорциональна увеличению доли клеток в состоянии апоптоза, но эта зависимость статистически была мало значимой. Степень повреждения ДНК свежeweделенных лимфоцитов с высокой значимостью коррелировала с долей клеток в состоянии апоптоза после инкубации клеток в течение 24 часов в питательной среде. Аналогичная корреляция была обнаружена для гранулоцитов.

мунной и воспалительной реакции организма. Обе эти системы направлены на поддержание постоянства внутренней среды организма путем уничтожения генетически чужеродных эукариотических клеток, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Они развиваются и протекают на различных уровнях, начиная с молекулярного и заканчивая целостным организмом человека. На молекулярном уровне непосредственная связь воспалительной и иммунной реакции определяется наличием у них общих медиаторов иммунитета и воспаления, таких как многочисленное семейство цитокинов, активные компоненты комплемента и метаболитов кислорода, эйкозаноиды и другие регуляторные макромолекулы.

С этих позиций возникновение вторичных иммунодефицитов можно рассматривать как результат повреждения иммунной системы организма при воспалительной реакции.

Важнейшее место в молекулярном механизме осуществления повреждения лимфоцитов и развития вторичных иммунодефицитов принадлежит свободно-радикальным метаболитам кислорода.

Широкое разнообразие препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью предполагает наличие у них общего механизма фармакологического действия, вызывающего достижение данного эффекта. Таким универсальным механизмом реализации эффекта может являться инактивация эндогенных повреждающих агентов, например, свободнорадикальных соединений. Устранение токсического поражения лимфоидной ткани обеспечит возможность развитие супрессированных клонов иммунокомпетентных клеток организма. В этом случае получает свое объяснение эффективность иммунореабилитационных мероприятий, включающих все виды лечебно-восстановительных процедур направленных на детоксикацию организма. Восстановление иммунных нарушений при медицинской реабилитации больных наблюдают не только при использовании медикаментозного, но также и хирургического, санаторно-курортного лечения, трудо- и физиотерапии. Все эти факты свидетельствуют о наличии общего механизма достижения эффекта иммунокоррекции, основанного на устранении токсического действия на клетки иммунной системы, в котором важнейшую роль играют свободно-радикальные метаболиты кислорода. Такой подход к оценке полученных данных открывает возможность существенно расширить современные представления о патогенезе вторичных иммунодефицитов и изучить их характер вне зависимости от рассматриваемой иммунопатологии, что является важным в определении возможного направления патогенетической терапии.

Следует подчеркнуть, что характер действия иммуномодулятора имеет принципиальное значение при планировании тактики его применения. При профилактическом применении, когда возникает необходимость снять энергию иммунной системы, выйти из состояния вторичного иммунодефицита, но при этом у больного других клинических симптомов (инфекции, ракового роста) нет, иммуномодуляторы этой группы могут использоваться без каких-либо ограничений. В разгаре патологического процесса их, конечно, также можно использовать, но в этой ситуации преимущество имеют препараты заместительного характера действия, когда медиаторы активации прямо доставляются клеткам-мишеням и их индукции не требуется. Следует помнить, что, практически, все патогены антигенны и несут структуры, активирующие иммунную систему хозяина. Патология развивается если иммунокомпетентные клетки не способны реагировать на активирующий сигнал. Сигнал в должной мере не воспринимается иммунными эффекторами, находящимися в состоянии анергии. В этой ситуации активация препаратами заместительного характера действия имеет преимущества.

Актуальность проблемы иммунокорригирующей терапии инфекционной патологии обуславливается бурным ростом числа возбудителей (главным образом, грамотрицательных бактерий), обладающих множественной резистентностью к антибактериальным средствам, а также усилением агрессивности условнопатогенной флоры. Даже при отсутствии явных изменений в иммунном статусе этиотропное лечение не всегда оказывается эффективным.

## НОБЕЛЕВСКИЕ ЛАУРЕАТЫ ПО ИММУНОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ

---

- 1901 – **Эмиль Беринг** (E. A. Von Behring, Германия) за открытие антитоксинов (антитоксических антител) и разработку противостолбнячной и противодифтерийной сывороток. Первый обладатель премии в области медицины.
- 1905 – **Роберт Кох** (R. Koch, Германия) за исследования туберкулеза.
- 1908 – **Илья Ильич Мечников** (Россия) за открытие фагоцитоза и клеточную теорию иммунитета; **Пауль Эрлих** (P. Ehrlich, Германия) за разработку гуморальной теории иммунитета.
- 1913 – **Шарль Рише** (C. R. Richet, Франция) за открытие анафилактики.
- 1919 – **Жюль Борде** (J. Bordet, Бельгия) за работы по иммунологии, изучению комплемента.
- 1930 – **Карл Ландштейнер** (K. Landsteiner, Австрия) за открытие групп крови человека.
- 1951 – **Макс Тейлер** (M. Theiler, Южная Африка) за создание вакцины против желтой лихорадки.

- 1957 – **Даниель Бовэ** (D. Bovet, Италия, Швейцария) за открытие роли гистамина при аллергии и разработку антигистаминных веществ.
- 1960 – **Френк Бернет** (F. MacFarlane Burnet, Австралия) и **Питер Медавар** (P. B. Medawar, Великобритания) за открытие приобретенной иммунологической толерантности.
- 1972 – **Родни Портер** (R. R. Porter, Великобритания) и **Джеральд Эдельман** (G. M. Edelman, США) за установление химической структуры антител.
- 1977 – **Розалин Ялоу** (R. Yalow, США) за разработку радиоиммунного анализа пептидных гормонов.
- 1980 – **Бару Бенацераф** (B. Benacerraf, США), **Жан Доссе** (J. Dausset, Франция) и **Джордж Д. Снелл** (G. D. Snell, США) за открытие генов и структур поверхности клеток (главного комплекса гистосовместимости).
- 1984 – **Нильс Эрне** (N. K. Jerne, Дания/Швейцария) за теории по специфичности развития (клональности лимфоцитов) и по контролю иммунной системы (идиотип-антиидиотипические сети).
- 1984 – **Георг Кёллер** (G. F. Koller, Германия/Швейцария) и **Цезарь Мильштейн** (C. Milstein, Аргентина/Великобритания) за получение гибридом и моноклональных антител.
- 1987 – **Сузуму Тонегава** (S. Tonegawa, Япония/США) за исследования по молекулярной биологии генов иммуноглобулинов, генетической природе разнообразия антител.
- 1990 – **Дж. Э. Мюррей, Э. Д. Томас** (J. E. Murray, E. D. Thomas, США) за исследования в области трансплантации органов и клеток с целью лечения болезней человека.
- 1996 – **Питер Дохерти** (P. C. Doherty, Австралия/США) и **Рольф Цинкернагель** (R. M. Zinkernagel, Швейцария) за открытие двойного распознавания при иммунном ответе (роль молекул главного комплекса гистосовместимости).
- 1997 – **Стенли Прюзинер** (S. B. Prusiner, США) за открытие прионов как нового типа возбудителей инфекций.
- 1999 – **Гюнтер Блобель** (G. Blobel, Германия/США) за открытия в области сигнальных механизмов транспорта белков в клетке.
- 2001 – **Лиланд Хартуэлл** (L. Hartwell, США), **Тимоти Хант** (T. Hunt, Великобритания), **Пол Нерс** (P. Nehrth, Великоб-

ритания) за исследования генов и их продуктов, контролирующих пролиферацию клеток.

2002 – **Сидней Бреннер** (S. Brenner, США/Великобритания), **Роберт Хорвитц** (H. Robert Horvitz, США), **Джон Салстон** (John E. Sulston, Великобритания) за открытия в области генетического регулирования развития органов и программирования клеточной гибели.

## Литература

- Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. А. Воробьева и А. С. Быкова. — М.: МИА, 2003. — 236 с.
- Введение в молекулярную медицину / Под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — 496 с.
- Гущин И. С., Читаева В. Г. Аллергия к насекомым. — М.: Фармарус, 2003. — 328 с.
- Дельвиг А. А., Робинсон Д. Г., Семенов Б. Ф. Клеточные и молекулярные основы презентации антигенов. — М.: Медицина, 2004. — 184 с.
- Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. — Екатеринбург: изд-во УРО РАН, 2001. — 277 с.
- Иммунология и аллергология / Под ред. Р. М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 96 с.
- Клиническая аллергология / Под ред. Р. М. Хаитова. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 627 с.
- Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова. М.: МИА, 2002. — 651 с.
- Ковальчук Л. В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD (cluster of differentiation) система. — М.: РГМУ, 2003. — 74 с.
- Маянский А. Н. Лекции по иммунологии. — Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2003. — 272 с.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А. А. Воробьева. — М.: МИА, 2004. — 691 с.
- Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.
- Новиков Д. К. Патология системы иммунитета. — Москва, 2003. — 368 с.
- Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. 2-е издание. — М.: Медицина, 2003. — 288 с.
- Справочник по иммунотерапии. — М.: Диалог, 2002. — 478 с.
- Хаитов Р. М. Физиологии иммунной системы. — М.: Медицина, 2001. — 223 с.
- Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. Учебник для студентов медицинских вузов. — М.: Медицина, 2002. — 536 с.
- Burmester G.-R., Pezzutto F. Color Atlas of Immunology. — Thieme, 2003. — 332 p.
- Janeway C. A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. J. Immunology. 5th ed. — 2001. 732 p.
- Nairn R., Helbert M. Immunology for Medical Students. — Mosby, 2002. — 326 p.

# Предметный указатель

## А

- Абзимы 60  
Авидность 58  
Агаммаглобулинемия Брутона 140  
Агглютинация 114  
Адгезия межклеточная 74  
Адрессины 74  
Адьюванты 26  
Акантоз 174  
Акантолиз 173, 174  
Алефацепт 171  
Аллергены 88, 232  
Аллергические болезни 226  
    аллергические болезни кожи 231  
    аллергический контактный дерматит 239  
    аллергический конъюнктивит 241  
    аллергический ринит 245  
    анафилактический шок 230  
    атопический дерматит 231  
    бронхиальная астма 246  
    инсектная аллергия 258  
    крапивница 236  
    лекарственная аллергия 254  
    пищевая аллергия 257  
    поллиноз 241  
    экзогенный аллергический альвеолит 252
- Аллергия 87  
Аллоантигены 30  
Аллотрансплантация 84  
Алопеция 178  
Альвеолит 192, 253  
Анатоксин 26  
Анафилактический шок 91, 230  
Анафилактоидная крапивница 237  
Анафилактоидный шок 230  
Анафилатоксины 34, 36  
Ангioneвротический отек наследственный 156, 238  
Ангиоэдема 91  
Анемия пернициозная 213  
Антигенная детерминанта 26  
Антигенная мимикрия 29  
Антигенпрезентирующие клетки 65  
Антигены 26  
    вирусов 29  
    гистосовместимости 31  
    презентация 64  
    тимуснезависимые 27  
    антимикробные пептиды 47, 170
- Антитела  
    антисинтетазные 181  
    моноклональные 80  
    антифосфолипидные 225  
    свойства 60
- Антителозависимая клеточная цитотоксичность 49  
Артериит  
    гигантоклеточный 188  
    Такаясу 190  
Артуса реакция  
АСИТ 242, 244, 245  
Атаксия-телеангиэктазия 149  
Атопический марш 232  
Атопия 91, 246  
Аутоантигены 27  
Аутоиммунные болезни 167  
    IgA-нефропатия 208  
    антифосфолипидный синдром 177, 225  
    аутоиммунная болезнь (тиреоидит) Хашимото 221  
    аутоиммунная гемолитическая анемия 209  
    аутоиммунная нейтропения 214  
    аутоиммунный гепатит: 198  
    болезнь Берже (IgA-нефропатия) 208  
    болезнь Бехчета 190, 223  
    болезнь Кавасаки 189  
    болезнь Крона 196  
    буллезные аутоиммунные дерматозы 174  
    буллезный пемфигоид 175  
    быстро прогрессирующий гломерулонефрит 204

васкулиты 183  
витамин В<sub>12</sub>-дефицитная (пернициозная) анемия 213  
гемолитическая болезнь новорожденных 211  
геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха) 187  
герпетiformный дерматит Дюринга 176  
гигантоклеточный артериит 188  
гломерулонефрит с минимальными изменениями 205  
гранулематоз Вегенера 183  
дерматомиозит 180  
диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) 220  
идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура 212  
идиопатический фиброзирующий альвеолит 192  
инсулинозависимый сахарный диабет 217  
иммунопатология надпочечников (болезнь Аддисона) 219  
красный плоский лишай 173  
лейкоцитокластический васкулит 187  
мембранозный гломерулонефрит 207  
мембранознопролиферативный гломерулонефрит 207  
миастения 216  
микрополиангиит 186  
неспецифический язвенный колит 196  
острый гломерулонефрит 203  
первичный билиарный цирроз 200  
первичный склерозирующий холангит 200  
полимиозит 180  
псориаз 170  
пузырчатка 174  
рассеянный склероз 215  
ревматоидный артрит 167  
саркоидоз 191  
синдром Гудпасчера 191  
синдром Черджа—Стросс 185  
синдром Шегрена 182  
системная красная волчанка 176  
склеродермия 178  
узелковый периартериит 185  
фокально-сегментарный

гломерулосклероз 206  
хронический атрофический гастрит (тип А) 194  
целиакия 194  
Арабиногалактан 280  
Атопический дерматит 280  
Аффинность 58

## Б

Базофилы 90  
Бактериоды 105  
Белки острой фазы 44  
Белки теплового шока 47  
Болезнь Аддисона 219  
аллергические 227  
аутоиммунные 167  
Берже 208  
Бехчета 190  
гемолитическая новорожденных 211  
Грейвса 220  
Кавасаки 186  
Крона 196  
с дефицитом компонентов комплемента 156  
с дефицитом молекул адгезии 154  
сыроваров 252  
Такаясу 190  
Хашимото 221  
хроническая гранулематозная 152  
Бронхиальная астма 246  
Буллезные аутоиммунные дерматозы 174  
Буллезный пемфигоид 175  
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит 204

## В

Васкулиты 183  
Вегенера гранулематоз 183  
Вирусы 29  
ВИЧ 158  
герпеса 161  
гриппа 29  
цитомегалии 162  
строение 159  
репликация 159  
Вискотта—Олдрича синдром 149  
Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная (пернициозная) анемия 213  
Внутриэпителиальные Т-лимфоциты 23

Воспаление доиммунное 33  
Вульгарная пузырчатка 175

## Г

Гаптены 26  
Гемагглютинация 118  
Гемолитическая аутоиммунная анемия 209  
Гемолитическая болезнь новорожденных 211  
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха) 187  
Ген астмы 248  
Генетика антителообразования 61  
Гепатит аутоиммунный 198  
Герминативный центр 24  
Герпетiformный дерматит Дюринга 176  
Гибридизация нуклеиновых кислот 133  
Гибридома 60  
Гигантоклеточный артериит 188  
Гипер-IgM-синдром 142  
Гипермутагенез  
Гиперчувствительность 87  
I типа 88, 90  
II типа 89, 93  
III типа 89, 95  
IV типа 90, 96  
Гистамин 91  
Главный комплекс гистосовместимости 31  
Гломерулонефрит 203  
быстро прогрессирующий 204  
мезангиокапиллярный мембранозно-пролиферативный 207  
мембранозный 207  
острый 203  
с минимальными изменениями 205  
фокально-сегментарный 206  
Глютенная энтеропатия 195  
Гранзимы 49, 72  
Гранулематоз Вегенера 183  
Гранулемы 192  
Группы крови 30, 116  
Гуморальный иммунный ответ 74, 77

## Д

Делеция клонов лимфоцитов 87  
Демодикоз 265  
Демодекс 265

Дендритные клетки  
лимфоидные 67  
миелоидные 66  
фолликулярные 68  
Дерматомиозит 181  
Дефенсины 47, 232  
Дефицит  
аденозиндезаминазы 147  
CD45 148  
IgA 141  
IgG 142  
комплемента 156  
маннозосвязывающего  
белка 155  
миелопероксидазы 155  
молекул адгезии 154  
пуриннуклеотидфосфорила-  
зы 148  
Т-лимфоцитов 145  
Ди Джорджи синдром 150  
Дисбактериоз 108  
Диффузный токсический зоб (бо-  
лезнь Грейвса) 220

## Е

Естественные киллеры 48

## Ж

Жгутики 27  
Жгучиковый антиген 27  
ЖКТ, микрофлора 105

## З

Зародышевая линия ДНК 62

## И

Идиопатическая аутоиммунная  
тромбоцитопеническая  
пурпура 212  
Идиопатический фиброзирую-  
щий альвеолит 192  
Идиотип антител 58  
Изоантигены 30  
Изотип антител 60  
Изотрансплантация 84  
Иммунитет 20  
адаптивный 20  
активный 20  
врожденный 20  
гуморальный 77  
клеточный 78  
нестерильный 21  
пассивный 20

приобретенный 20  
противобактериальный 80  
противовирусный 80  
противогрибковый транспла-  
нтационный 84  
противоопухольевый 83  
противопротозойный 83  
Иммунная электронная  
микроскопия 130  
Иммунный ответ 20  
гуморальный 20, 77  
клеточный 20, 78  
Иммуноблоттинг 129  
Иммуноглобулины 158  
аллотипы 60  
гены 62  
естественные 33  
идиотипы 60  
изотипы 60  
классы 59  
строение 59  
функции 58  
Иммунодепрессанты 99  
Иммунодефициты 282  
атаксия-телеангиэктазия  
(синдром Луи-Бар) 149  
вторичные 158  
ВИЧ-инфекция 158  
гипер-IgM-синдром 142  
дефицит маннозосвязывающего  
белка 155  
дефицит  
миелопероксидазы 155  
дефицит системы  
комплемента 156  
дефицит системы  
фагоцитов 152  
дефицит экспрессии молекул  
адгезии лейкоцитов 154  
комбинированные иммуноде-  
фициты 148  
нарушение активации Т-лимфо-  
цитов 151  
наследственный (врожденный)  
ангионевротический отек 156  
недостаточность  
пуриннуклеотидфосфорила-  
зы 148  
синдром  
Вискотта-Олдрича 149  
общий переменный  
иммунодефицит 143  
первичные 139  
первичные гуморальные имму-  
нодефициты (нарушения В-зве-  
на) 140

первичные иммунодефициты с  
дефектами Т-лимфоцитов 145  
селективный дефицит IgA 141  
селективный дефицит субклас-  
сов IgG 142  
синдром  
гипериммуноглобулинемии Е  
(синдром Джебба) 155  
синдром Ди Джорджи 150  
синдром Чедиака-Хигаси 153  
сцепленная с X-хромосомой  
агаммаглобулинемия 140  
транзиторная гипогаммаглобу-  
линемия  
у новорожденных 144  
тяжелые комбинированные им-  
мунодефициты 146  
хроническая гранулематозная  
болезнь 152  
Иммунный синапс 75, 171  
Иммунный статус 98  
Иммункоррекция 271  
Иммунологическая  
память 86  
Иммунологическая  
толерантность 86  
Иммуномодуляторы 99  
Иммунореагенты 20  
Иммуностимуляция 271  
Иммуносупрессия 271  
Иммунотерапия 271  
Иммуноферментный  
анализ 125  
Иммуноэлектрофорез 120  
Ингаляционный тест 136  
Ингибиторы  
комплемента 36, 156  
Инсектная аллергия 258  
Инсулинозависимый  
сахарный диабет 217  
Интегрины 75  
Интерлейкины 51  
Интерстициальные  
дендритные клетки 66  
Интерфероны 50  
Инфликсимаб 170  
Иридоциклит 223

## К

К-антиген 27  
Кадгерины 75  
Калпретинулин 43  
Кандидоз 161  
Капоши саркома 162  
Кератиноциты 170, 173, 232

Кателицидины 170  
Клатрин 39  
Клетка(и) антиген-  
презентирующая(ие) 64, 65  
В-лимфоциты 65  
Лангерганса 66  
фолликулярные 68  
Клеточный иммунный  
ответ 74, 78  
Клещи рода *Demodex* 265  
Кожно-аллергические пробы 134  
Кожный лимфоцитарный  
антиген 232  
Коллектины 43  
Колонизационная  
резистентность 107  
Комары 258  
Комбинированные  
иммунодефициты 148  
Комплексы иммунные 95  
Комплемент 33  
Контактный дерматит 239  
Конъюнктивальный тест 136  
Корцепторы лимфоцитов 70  
Костимулирующие молекулы 87  
Костный мозг 22  
Крапивница 236  
Красный лишай 173  
Красный плоский лишай 173  
Криптоспоридии 161  
Ксенотрансплантация 84

## Л

Лактобактерин 109  
Легкое фермера 252  
Лейкоцитокластический  
 васкулит 187  
Лекарственная аллергия 254  
Лекарственный аллергический  
 конъюнктивит 244  
Лекарственный гемолиз 209  
Лекарственная  
 нейтропения 214  
Лигазная цепная реакция 132  
Лизоцим 32  
Лимфоузел 24  
Липополисахарид 29

## М

Макрофаги 40  
Маннозосвязывающий белок 155  
Мембранозно-пролиферативный  
 гломерулонефрит 207  
Мембраноатакующий

комплекс 35  
Мембранозный  
 гломерулонефрит 207  
Миастиения 216  
Микрофлора  
 ЖКТ 104  
 кожи 103  
 мочеполовой системы 106  
 полости рта 104  
М-клетка 24  
Микрополиангиит 186  
Моноклональные антитела 60  
Моноциты 38, 66  
Муравьи 259  
Мурамилдипептид 107  
Миозит с включениями 181

## Н

Назальный тест 136  
Наивные лимфоциты 21  
Наследственный ангионевротиче-  
 ский отек 156  
Нейтропения аутоиммунная 214  
Неспецифический язвенный  
 колит 196  
Нефрон 201  
Нозернблоттинг 133  
Нормальная микрофлора  
 человека 102  
Нормальные киллеры 48

## О

О-диагностикум 115  
Общий вариабельный  
 иммунодефицит 143  
Оса 260  
Остеокласты 169  
Острый  
 гломерулонефрит 203  
Отек Квинке 238

## П

Панникулит 178  
Паннус 169  
Первичный билиарный  
 цирроз 199  
Первичный склерозирующий  
 холангит 200  
Пернициозная анемия 213  
Пищевая аллергия 257  
Пневмококк 153  
Пневмоцисты 161  
Полиангиит микроскопический 186

Полимеразная цепная  
 реакция 131  
Полимиозит 180  
Поллиноз 92, 241  
Прик-тест 239  
Псориаз 170  
Пузырчатка вульгарная 175  
Пузырчатка истинная 174  
Пузырчатка  
 неакантолитическая 175  
Пузырчатка обыкновенная 175  
Пурпура Шенлейна—Геноха — см.  
 геморрагический васкулит

## Р

Рагоциты 169  
Расяенный склероз 215  
РАСТ 127  
Реакции 113  
 агглютинации 114  
 Артюса 96, 229  
 иммунного прилипания 123  
 иммунофлюоресценции 124  
 коаггуляциации 117  
 Манту 96  
 нейтрализации 122  
 непрямой (пассивной)  
 геммагглютинации 116  
 Пирке 97  
 Прауснитца—Кюстнера 92  
 преципитации 119  
 радиального гемолиза 123  
 радиальной  
 иммунодиффузии 120  
 связывания комплемента 122  
 торможения  
 геммагглютинации 119  
 флоккуляции 121  
Ревматоидный артрит 167  
Ревматоидный фактор 168  
Регуляторные Т-лимфоциты 70  
Рекомбинация ДНК 61  
Рестрикционный анализ 134  
Рецепторы дендритных клеток 66  
 В-лимфоцитов 66  
 NK-клеток 48  
 TOLL 41  
 Т-лимфоцитов 69  
 для комплемента 41  
 для мусора 41  
 макрофагов 41  
 первичные для патогенов  
 (PRR) 42  
 растворимые  
 хемокинов 56

цитокинов 41  
Риботилирование 134

## С

Саркоидоз 191  
Саркома Капоши 162  
Саузерн-блоттинг 132  
Селезенка 25  
Селективная деконтаминация 108  
Селективный дефицит субклассов IgG 142  
Селективы 74  
Серологические методы 113  
Сиватта тельца 173  
Синбиотики 109  
Симпатическая офтальмия 224  
Синдром Вискотта—Олдрича 149  
«голых лимфоцитов» 151  
Гудпасчера 190  
Джоба 155  
Ди Джорджи 150  
Лайелла 256  
Лефгрена 191  
Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) 149  
недостаточности фагоцитов Омения 148  
Рейно 179  
Стивенса—Джонсона 255  
Чедиака—Хигаси 153  
Черджа—Стросс 185  
Шегрена 180, 182  
Системная красная волчанка 176  
Склеродермия 178  
СПИД 158  
Спондиллоартропатии 223  
Стафилококки 44  
Суперантигены 30, 234  
Сурфактанты 44  
Сывороточная болезнь 96  
Сывороточные противовирусные ингибиторы 82

## Т

Т-лимфоциты 68  
Т-хелперы 70  
Тельца Сиватта 173  
Теория иммунитета новая 62  
Тимоциты 69

Тимус 22  
Тиреоидит Хашимото 221  
Токсидермия 231  
Толерантность иммунологическая 86  
Толерогены 86

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорожденных 144  
Трансформирующий фактор роста 35  
Туберкулин 97  
Тучные клетки 90  
Тяжелые комбинированные иммунодефициты 146  
Тцанка клетки 175  
Тяжелые комбинированные иммунодефициты 146

## У

Увеит 223  
Узелковый периартериит 185

## Ф

Фагосома 39  
Фагоцитоз 38  
незавершенный 40  
Фагоциты 38  
Фактор некроза опухолей 54  
Факторы роста 55  
Фиброзирующий альвеолит 192  
Фибронектин 44  
Флагеллин 27, 42  
Фолликулярные дендритные клетки 66, 68  
Фокально-сегментарный гломерулосклероз 206

## Х

«Хозяин против трансплантата» реакция 84  
Хемокины 55  
Хемотаксис 39  
Хондрициты 169  
Хоминг 23  
Хроническая гранулематозная болезнь 152  
Хронический атрофический гастрит (тип А) 194  
Хронический хеликобактерный гастрит (тип В) 194

## Ц

Целиакия 194  
Цитокины 50  
Цитотоксические Т-лимфоциты 71

## Ч

Чесотка 267  
Чесотка норвежская 268

## Ш

Шапероны 47  
Шмель 260

## Э

Экзогенный аллергический альвеолит 251  
Экспансия клона 43  
Эксфолиатины стафилококков 234  
Этанерцепт 171  
Эфализумаб 171  
Эшерихии 105

## Я

Язвенный колит неспецифический 196

ADAM 33, 248  
CD-маркеры 30  
С-реактивный протеин 44  
Demodex 265  
IgA-нефропатия 208  
Fab-фрагмент 58  
Fas-система 80  
Fc-рецепторы 40  
Fc-фрагменты 58  
LE-клетки 178  
LAK-клетки 49, 84  
MHC I класса 31  
MHC II класса 31  
MHC III класса 32  
NK-клетки 48  
Toll-подобные рецепторы 41, 80  
 $\alpha_2$ -макроглобулин 46, 206  
 $\beta_2$ -микроглобулин 46, 52

Учебное пособие

# ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

цветной атлас

Под редакцией  
Анатолия Андреевича Воробьева  
Анатолия Сергеевича Быкова  
Александра Викторовича Караулова

Главный редактор канд. мед. наук *Д.Д. Проценко*

Научный редактор *Н.В. Денежкина*

Корректор *А.М. Кольцова*

Производство *Д.Р. Сысоев*

Подготовка иллюстраций  
засл. работник культуры РФ *Е.М. Хайлов*

Подписано в печать 18.11.2005 г.  
Формат 70x100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Физ.печ. листов 11. Авторских листов 13,5.  
Гарнитура типа «гротеск конструктивистский».  
Бумага мелованная. Печать офсетная.  
Тираж 5000. (2-й з-д 3001–5000).

Издательство  
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Для контактов:

Тел.: +7(495)324-93-29

+8(916)320-01-55

E-mail: medprint@mail.ru; tezey@post.mos.ru

www.medprint.ru

Полиграфический комплекс «М-КЕМ»  
129626, Москва, Графский пер., д. 9, стр. 2  
Тел.: (495) 933-59-00  
Факс: (495) 933-59-01  
E-mail: info@a-kem.ru  
http://www.a-kem.ru

ISBN 5-98811-021-5



9 785988 110215

- ✱ Основы иммунологии
- ✱ Иммунодиагностические реакции и молекулярно-биологические методы диагностики
- ✱ Первичные и вторичные иммунодефициты
- ✱ Аутоиммунные болезни
- ✱ Аллергические болезни
- ✱ Принципы иммунокоррекции и иммунотерапии
- ✱ Оригинальные цветные иллюстрации
- ✱ Современные научные данные
- ✱ Материал изложен наглядно и компактно

Для студентов  
медицинских  
вузов и врачей



приобретите эту книгу  
по издательской цене на  
[www.medprint.ru](http://www.medprint.ru)