**Лекция 7**

Иммунопатология. Реакции гиперчувствительности, и их виды. Аутоиммунные заболевания. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика и иммунотерапия. Вакцины и иммунные сыворотки.

**Цель лекции**: Объяснить студентам понятия иммунопатология, аллергия, аутоиммунные заболевания, причины и механизмы их возникновения. Дать информацию о принципах и методах иммунопрофилактики, иммунотерапии и иммунодиагностики.

**План лекции:**

1. Патологии иммунной системы: гиперчувствительность и иммунодефициты.

2. Иммунодефициты (первичные и вторичные).

* врожденные иммунодефициты.
* приобретенные иммунодефициты.

3.Понятие о гиперчувствительности (аллергия). Аллергены. Классификация реакций гиперчувствительности:

* реакции I типа - анафилактические;
* реакции II типа - цитотоксические;
* реакции III типа - иммунокомплексные;
* реакции IV типа – замедленного типа

4. Аутоиммунные реакции, аутоиммунные заболевания.

5. Иммунодиагностика. Серологические реакции и их применение.

6.Иммунопрофилактика. Характеристика и виды вакцинных препаратов, методы получения и применения:

- живые вакцины

- инактивированные вакцины

- молекулярные вакцины

- анатоксины

- синтетические вакцины (химические или биологические синтезированные антигены)

- рекомбинантные вакцины

7. Ассоциированные вакцины.

8. Адъюванты.

9. Иммунотерапия.

10. Иммунные сыворотки, их виды, профилактические и лечебные иммунные сыворотки, получение и применение.

**Оснащение лекции:** компьютер, проектор, электронная презентация

**Литература: с**тр. 1

1. Первичные и вторичные иммунодефициты

Иммунодефицит — состояние организма, при котором происходит нарушение
иммунологических реакций вследствие дефекта одного из звеньев иммуните-
та. Различают первичные и вторичные иммунодефициты. Первые обусловлены
нарушениями на генетическом уровне (мутация в генах, белковые продукты ко-
торых участвуют в реакциях иммунного ответа). Приобретенные (вторичные)
иммунодефициты — это патология, для которой характерны нарушения им-
мунной системы, развивающиеся в постнатальном периоде (без генетических
дефектов). Причиной такого иммунодефицитного состояния могут стать раз-
личные факторы, к примеру: инфекционный возбудитель (чаще вирусной при-
роды — ВИЧ, вирусы герпеса и др.), иммуносупрессорная терапия, воздействие
физических (радиация) или химических (яды) факторов и др.

**2.Первичные иммунодефициты**. Следствием первичных иммунодефицитов
является развитие тяжелых рецидивирующих форм инфекций, которые не под-
даются консервативному лечению (пневмонии, менингиты, отиты, сепсис и др.).
Также на фоне первичных иммунодефицитов могут развиваться опухоли, ал-
лерго- и аутопатология. При данных нарушениях чаще всего проводят длитель-
ную терапию антибиотиками последнего поколения, а также собирают инфор-
мацию о схожих клинических проявлениях у близких родственников. В случае
наличия одного или нескольких из вышеперечисленных признаков существует
необходимость в подробном изучении иммунного статуса.

Первичные иммунодефициты были открыты в начале 50-х годов прошлого
столетия. Одним из первых считается Х-сцепленная агаммаглобулинемия (от-
сутствие гамма-глобулинов вследствие мутации на Х-хромосоме). В настоя-
щее время выявлено более сотни мутаций в генах, белковые продукты которых
участвуют в развитии реакций иммунного ответа, а также связанных с ними
патологий. Созданы национальные регистры первичных иммунодефицитов
(в 1989 г. в России) и классификация первичных иммунодефицитов, которая
представлена несколькими группами.

*Первая группа* — комбинированные иммунодефициты (например, тяжелая
комбинированная иммунная недостаточность — ТКИН). Гены, кодирующие
ТКИН, ассоциированы с Х-хромосомой. В большинстве случаев они представ-
лены точечными мутациями в гене J-цепи рецептора для IL-2, 4, 9 и других ин-
терлейкинов на длинном плече Х-хромосомы. Конечным результатом подоб-
ных мутаций является иммуносупрессия (снижение количества CD4+, CD8+
T-лимфоцитов и иммуноглобулинов). Первые проявления ТКИН начинаются
в первые недели жизни в виде инфекций кожи и слизистых, пневмоний и др.
Для лечения подобных иммунодефицитных состояний используют замести-
тельную иммунотерапию иммуноглобулинами, применяют антибактериальную
терапию, в крайних случаях проводят трансплантацию костного мозга. Однако
это не всегда приводит к желаемому результату, пациенты страдают от септиче-
ских состояний, которые могут привести к летальному исходу.

*Вторая группа* — преимущественный дефицит антител. Данный вариант
иммунодефицитов чаще всего связан с В-клеточным звеном и встречается до-
вольно часто (относительно других первичных иммунодефицитов). Нарушение
антителообразования может быть связано с дефектами дифференцировки или
снижением/отсутствием ответа В-лимфоцитов на взаимодействие с Т-лимфо-
цитами. Среди примеров можно привести *Х-сцепленную агаммаглобулинемию*,
в основе которой лежит нарушение процессов дифференцировки и созревания
В-лимфоцитов (мутация находится в гене Bruton tyrosine kinase (Btk), коди-
рующем В-клеточную тирозинкиназу, которая участвует во внутриклеточной
передаче сигналов в В-лимфоцитах). Прогностически неблагоприятен полный
блок созревания В-лимфоцитов, в результате чего они не образуются, отсут-
ствуют клетки, экспрессирующие иммуноглобулиновые рецепторы.

Диагностические критерии данной патологии: снижение содержания им-
муноглобулинов в биологических жидкостях (IgG сильно снижен в сыворотке крови, при этом IgА и IgМ могут совсем отсутствовать), также может снижать-
ся количество В-лимфоцитов, остальные показатели иммунного статуса могут оставаться в пределах нормальных значений. Терапия в данном случае в основ-
ном заместительная препаратами иммуноглобулинов.

К *третьей группе* относят другие строго очерченные синдромы иммуноде-
фицитов со специфическими клиническими проявлениями. К примеру, мож-
но привести синдром *гипериммуноглобулинемии Е* (мутации в 4-й хромосоме),

основной признак которого — резко увеличенное содержание IgE в сыворотке крови и эозинофилия, при этом наблюдаются рецидивирующие гнойные ин-
фекции (вызваны кокками и *Candida albicans*) мягких тканей и внутренних ор-
ганов, кожи и подкожной клетчатки. Данная патология начинает проявляться с первых недель жизни в виде экземы кожи с поражением лица, а также раз-
гибательных поверхностей конечностей. Схожие нарушения наблюдаются при *синдроме Джоба*, где мутации локализуются в гене *STAT3*. Лечение данного за-
болевания — симптоматическое. Прогноз благоприятный.

К *четвертой группе* относят болезни иммунной дисрегуляции, например
*Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром*, который связан с мутацией
в гене, кодирующем синтез белка SAP (белка сывороточного амилоида P), на
длинном плече Х-хромосомы (Xq25), что приводит к нарушению передачи ак-
тивационного сигнала от В-лимфоцитов, инфицированных вирусом Эпштейн-
Барр, на Т-лимфоциты и NK-клетки, результатом чего является поликлональ-
ная активация В-лимфоцитов и развитие лимфопролиферации. При этом
наблюдается снижение CD4+ и увеличение количества CD8+ Т-лимфоцитов.
К клиническим проявлениям можно отнести лимфаденопатию, лихорадку,
ангину и др. Возможно развитие В-клеточной лимфомы. Пациенты с данным
синдромом погибают чаще от инфекционного мононуклеоза и аплазии костного
мозга. По лабораторно-диагностическим показателям очень похож *аутоиммун-*
*ный лимфопролиферативный синдром*, который является следствием мутации
в гене *ФНОRSF6* (хромосома 10 район q23-q24.1).

Мутации в представленных выше генах могут приводить к хронической лим-
фопролиферации, аутоиммунным проявлениям (гемолитическая анемия, тром-
боцитопения, нейтропения и др.), а также к развитию злокачественных новоо-
бразований. Лечение данной группы первичных иммунодефицитов проводится
глюкокортикостероидами, химиотерапевтическими препаратами и др.

*Пятая группа* первичных иммунодефицитов включает врожденные дефек-
ты фагоцитов (связанные с нарушением подвижности, хемотаксиса, киллинга
и других процессов). Среди данной группы иммунодефицитов можно назвать
*хроническую гранулематозную болезнь*, *циклическую нейтропению* (дефект гена
*ELA2* — neutrophil elastase, локус 19р.13.3) и *врожденную Х-сцепленную нейтро-*
*пению* (дефект гена *WASP* — Wiskott-Aldrich Syndrome Protein, локус Xq11.22).
У людей с циклической нейтропенией может снижаться уровень нейтрофилов
до нуля, в этом случае резко возрастает риск возникновения инфекционных
осложнений. Течение заболевания благоприятное. В случае с врожденной
Х-сцепленной нейтропенией, кроме резкого снижения числа нейтрофилов,
снижается созревание промиелоцитов. У больных наблюдаются инфекцион-
ные патологии, в большинстве бактериальной природы. Возможен леталь-
ный исход при острой лейкемии. Лечение в основном связано с антибактери-
альной терапией (пожизненной), в некоторых случаях используется генная
терапия.

*Шестая группа* первичных иммунодефицитов связана с другими дефек-
тами врожденного иммунитета. Примером такого рода заболеваний может
быть *Х-сцепленная ангидротическая эктодермальная дисплазия*, причиной
которой является мутация в гене ингибитора NF-NB (ген *iKKBG*, Xq28). Из-
вестно, что мутантный аллель гена дефенсина HBD1 (точечная замена в про-
мотерной области гена) связан со сниженным уровнем экспрессии данного
белка, что ассоциировано с развитием воспалительных заболеваний кожи
и слизистых оболочек. Схожие закономерности отмечены и в рецепторном
аппарате врожденного иммунитета. При точечных мутациях в генах, бел-
ковые продукты которых участвуют в реакциях врожденного иммунитета,
обычно наблюдается патология инфекционной природы (фурункулы, пара-
тонзиллиты и др.).

Иммунодефициты, связанные с аутовоспалительными нарушениями, отно-
сятся к *седьмой группе*. В качестве примера можно представить *гипер-IgD-син-*
*дром*, который связан с мутацией в гене *MVK* (12q24) и проявляется гиперимму-
ноглобулинемией D, лейкозом и лихорадкой.

*Восьмая группа* первичных иммунодефицитов достаточно хорошо изучена:
это иммунодефициты, связанные с дефектами в генах белков системы компле-
мента. Так, мутация в гене, кодирующем C1q (1р36.3-р34.1), приводит к дефи-
циту данного компонента, который клинически проявляется в виде СКВ-по-
добного синдрома. Схожую картину можно наблюдать при мутациях в гене,
кодирующем С4. Если нарушения касаются С3- или С9-компонентов системы
комплемента, то страдать будет противобактериальная защита организма, а так-
же гуморальное звено иммунитета, а клинические проявления будут выражать-
ся в инфекциях различного характера. При данной патологии проводят лечение
инфекционных осложнений, заместительную терапию, а в крайнем случае —
транспантацию костного мозга.

Приобретенные, или вторичные, иммунодефициты — это состояние орга-
низма, при котором происходит функциональное нарушение механизмов имму-
нитета (без генетических дефектов). В отличие от первичных иммунодефици-
тов (которые, по сути, пожизненные) вторичные иммунодефициты могут быть излечены (в случае избавления от повреждающего фактора) или скорректиро-
ваны иммунотропными препаратами.

Можно выделить три формы вторичных иммунодефицитов: спонтанную
(отсутствие явной причины), индуцибельную (обязательно есть причина — хи-
мическое, физическое или биологическое воздействие) и приобретенную.

Несмотря на схожие признаки, имеются такие характеристики, по которым
можно отличить вторичные иммунодефициты от первичных: в случае вторич-
ных иммунодефицитов нарушения различных звеньев иммунитета наступают
значительно позже и на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной
системы. Изменения при вторичных иммунодефицитах не носят генотипиче-
ского характера, поддаются иммунотерапии, нарушения иммунного статуса

временные и возможно полное излечение. Однако инфекционная сопутствую-
щая патология может быть схожей (сепсис, пневмонии, фурункулы и др.).
 Следует отметить, что иммунодефицитные состояния могут встречаться в норме: к примеру, существует феномен «иммунной адаптации ребенка», когда непосредственно после рождения иммунная система ребенка находится на ста-
дии формирования. Другой наглядный пример — состояние беременности, при этом баланс в факторах иммунитета смещен в сторону активации механизмов врожденного иммунитета, в то время как адаптивный иммунитет может быть супрессирован (активация TReg и другие механизмы). Поэтому при первичном инфицировании организма беременной женщины происходит гиперактивация механизмов иммунитета (активация нейтрофилов, макрофагов, субпопуляций Т-лимфоцитов, выработка провоспалительных цитокинов и др.), что приводит к преждевременным родам (при недостаточности механизмов — к внутриутроб-
ному инфицированию плода).

Известно, что после тридцати лет у человека происходит полная инволюция тимуса, таким образом, в пожилом возрасте наступает иммунодефицитное со-
стояние, связанное с Т-клеточным звеном.

В «забарьерных» органах (антигены которых в силу анатомических об-
стоятельств не контактируют с клетками иммунной системы) также имеются
механизмы ингибирования иммунной системы. «Забарьерные» органы (го-
ловной мозг, передняя камера глаза, роговица, стекловидное тело, семенные
канальца яичек, фолликулы щитовидной железы и др.) отделены от основных
иммунных механизмов гистогематическим барьером — комплексом физио-
логических механизмов, регулирующих обменные процессы между кровью
и тканями (гематоэнцефалический барьер, гематоофтальмический барьер
и др.). В результате повреждения этих барьеров иммунные факторы взаимо-
дейстуют с антигенами «забарьерных» органов, что приводит к развитию им-
мунных механизмов (формируется иммунный ответ против собственных тка-
невых структур).

 3. Аутоиммунные болезни

В организме иммунные механизмы активируются в ответ на генетически чуже-
родные антигены, в крайнем случае — на изменившиеся собственные (опухо-
левые). При сбое нормального течения иммунологических реакций вследствие инфекционных или другого рода факторов происходит образование ауторе-
активных клонов и развиваются аутоиммунные реакции, обусловленные по-
явлением антител (аутоантител) или цитотоксических Т-лимфоцитов к соб-
ственным антигенам. Разнообразие клинических проявлений аутоиммунных заболеваний объясняется различиями в локализации, выраженности и меха-
низмах повреждения собственных тканей и органов.

Аутоиммунные болезни можно разделить на органоспецифические и систем-
ные. При *органоспецифических аутоиммунных болезнях* аутоантитела и ау-
тореактивные лимфоциты направлены против аутологичных антигенов одного органа и только в нем индуцируют иммунопатологические реакции (*аутоим-*
*мунный тиреоидит*, *атрофический гастрит*, *инсулинзависимый сахарный диа-*
*бет*, *аутоиммунная гемолитическая анемия* и др.).

При *системных аутоиммунных болезнях* иммунная агрессия направлена на аутологичные антигены, которые характерны для различных органов и тка-
ней (*рассеянный множественный склероз*, *ревматоидный артрит*, *системная красная волчанка* и др.). Возможно развитие нескольких форм аутоиммунных заболеваний у одного человека.

Аутоиммунные болезни — это мультифакторные нарушения, в развитии
которых принимают участие многие факторы — экзогенные (частые инсоля-
ции, УФ-излучение или переохлаждение, инфекции, вакцинные и лекарствен-
ные препараты) и эндогенные (генетические, гормональные и др.). Для многих
аутоиммунных болезней выявлена ассоциация с маркерами в генах HLA, генах
иммуноглобулинов и др. Потенциально возможна роль инфекционных агентов
в развитии заболевания. Некоторые белки вирусов, бактерий обладают гомо-
логией с белками человека, таким образом, антитела к белкам патогенов могут
запускать аутоиммунную реакцию. Возбудители инфекций могут не только
иметь гомологичную структуру с антигенами организма, но также приводить
к их изменением, и тогда аутоантигены воспринимаются собственной иммун-
ной системой как чужеродные.

Известно влияние гормонов на развитие аутоиммунной патологии, напри-
мер эстроген может вызывать обострение *системной красной волчанки*, поэ-
тому это заболевание чаще развивается у молодых женщин с высоким гормо-
нальным фоном (заболевание в 10 чаще возникает у женщин, чем у мужчин).
Влияние эстрогенов на течение данной патологии подтверждается значитель-
ным ухудшением состояния больных во время беременности и непосредствен-
но после родов.

Еще один вариант пусковых механизмов аутоиммунных заболеваний — на-
рушение естественных барьеров, вследствие чего компоненты иммунной систе-
мы в полной мере могут проникать в «забарьерные» органы, т.е. органы, которые
в силу анатомических особенностей (наличие тканеспецифичных антигенов,
незнакомых для иммунной системы) не контактируют с факторами иммуни-
тета. К ним относятся головной мозг, хрусталик, сетчатка, щитовидная железа,
семенные канальцы яичек и др. Пример аутоиммунных заболеваний, связан-
ных с нарушением целостности барьера, — *аутоиммунный тиреоидит*. В норме
антигены щитовидной железы через гематотиреоидный барьер не проникают
в кровь, но в результате травмы и разрушения барьера возможен контакт между
антигенами щитовидной железы и факторами иммунной системы, что и приво-
дит к развитию аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные механизмы уча-

ствуют в диффузных поражениях нервной системы (*острые диссеминированные энцефаломиелиты*). Данная патология может развиваться вследствие гнойных синуситов у детей, а также на фоне гипоксии мозга и родовой травмы.

Другая причина развития аутоиммунных заболеваний — гипериммунное со-
стояние вследствие активации иммунных механизмов (увеличивается процент
аутореактивных клонов) на фоне нарушений в иммунорегуляторных механиз-
мах.

Врожденные дефекты компонентов комплемента также ассоциированы с ри-
ском развития аутоиммунных патологий. Было высказано предположение, что
возникновение этого риска связанно с нарушением выведения иммунных ком-
плексов из организма. Во время активной формы болезни компоненты компле-
мента, в частности C3b, осаждаются в зоне воспаления в различных органах,
в том числе селезенке, сердце и почках. Это, в свою очередь, приводит к сниже-
нию сывороточного уровня комплемента, так как он быстро связывается с цир-
кулирующими иммунными комплексами у таких больных, что вызывает дефи-
цит C1q-компонента в сыворотке и ведет к изложенным выше изменениям.

Нарушение регуляции продукции цитокинов, приводящее к активации экс-
прессии, может способствовать развитию воспалительных реакций в тканях
и повреждению органов. Считается, что провоспалительные цитокины, такие
как ФНО-D, интерфероны I и II типа, интерлейкины (IL-6, IL-1), и др., а также
противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и ТФР-E, могут принимать
участие в развитии аутоиммунной патологии (в том числе системной красной
волчанки). В настоящее время продолжается исследование роли IL-17 и IL-21
в патогенезе этого заболевания.

Перечисленные выше механизмы так или иначе приводят к активации глав-
ного звена в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а именно, к нарушению
толерантности к собственным антигенам, а также к увеличению продукции ау-
тоантител и аутореактивных Т-лимфоцитов, ведущих к развитию иммунопато-
логии.

Лечение. Изучение генотипа пациентов позволит усовершенствовать суще-
ствующие схемы лечения. На данный момент они в большинстве своем все еще
сводятся к применению противовоспалительных и цитостатических препаратов.
Разрабатываются препараты на основе моноклональных антител для антицито-
киновой терапии и подавления ряда клеточных рецепторов в целях супрессии
иммунного ответа. Существуют попытки применения препаратовантиидиоти-
пических моноклональных антител, но повсеместно они еще не применяются.
Глюкокортикоиды были и остаются препаратами выбора при остром течении
заболевания. Но длительная терапия глюкокортикоидами сложна подбором доз
и побочными эффектами терапии. Пульс-терапия (введение свервысоких доз
глюкокортикоидов и цитостатиков) с успехом применяется для лечения паци-
ентов, но побочные эффекты существенно ухудшают их качество жизни. Про-
тивовоспалительный и иммунорегуляторный эффект пульс-терапии в значи-

тельной степени обусловлен воздействием на систему цитокинов. Не утратили
своего значения и аминохинолиновые производные (делагил, резохин, хинга-
мин, плаквенил и др.), обладающие противовоспалительным, антиагрегантным,
гиполипидемическим, антиоксидантным, антимикробным, анальгетическим
и фотопротективным эффектами. Их применяют у пациентов без тяжелых вис-
церальных проявлений.

 3. Характеристика некоторых
 аутоиммунних заболеваний

Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание с системным по-
ражением соединительной ткани, связанное с образованием аутоантител и им-
мунных комплексов, протекающее с прогрессирующим иммуновоспалитель-
ным процессом (дерматит, сыпь, серозит, поражение почек, легких, суставов,
сердца и ЦНС). На лице часто появляется красноватая сыпь, напоминающая
крылья бабочки.

В результате поликлональной активации лимфоцитов, дефектов апоптоза
лимфоцитов и ряда других причин возникают аутоантитела ко многим анти-
генам организма: антиядерные (антинуклеарные), антицитоплазматические
и др. Так, например, могут накапливаться аутоантитела к мультивалентным
нуклеопротеиновым комплексам (рибонуклеопротеинам, нуклеосоме и др.)
и к поверхностным структурам клеток, разрушающихся в результате апоптоза.
Антиядерные антитела могут образовываться из-за гиперпродукции цитоки-
нов TH2-типа (IL-4, IL-10, IL-6), активирующих B-лимфоциты. Возможна ак-
тивация B-лимфоцитов суперантигенами микробов. Аутоантитела направлены
против лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и других клеток.
Аутоантитела против фосфолипидов (антифосфолипидные) обусловливают
развитие тромботических нарушений.

Системное иммунное воспаление связано с рядом факторов: отложение
в тканях иммунных комплексов; цитокинозависимое (IL-1, ФНО-D) поврежде-
ние эндотелия; активация комплемента и лейкоцитов. Увеличивается количе-
ство TH17, секретирующих IL-17, что приводит к воспалению в тканях и по-
вреждению органов. Антимикробные пептиды (кателицидин и др.), компоненты
погибающих клеток (ДНК и хроматинсвязанный белок HMGB1) и ДНК-спец-
ифические IgG-аутоантитела образуют иммунные комплексы, которые погло-
щаются после связывания с рецептором (FcJRIIa) на поверхности дендритных
клеток и активируют TLR9, индуцирующие секрецию IFN-D. Это способствует
дальнейшему образованию аутоантител, иммунных комплексов, усилению се-
креции цитокинов и активации комплемента.

*Лабораторная диагностика.* Выявляют антинуклеарные антитела ме-
тодом РИФ и антитела к ДНК. В коже находят отложения IgG, IgM, а также

C3- и C4-компонентов комплемента. В плевральном, перитонеальном и пери-
кардиальном выпоте, а также в ликворе появляются LE-клетки (нейтрофилы с фагоцитированным ядерным материалом — нуклеофагоцитоз).

Ревматоидный артрит — хроническое прогрессирующее аутоиммунное за-
болевание, сопровождающееся развитием симметричного воспаления синови-
альных оболочек с поражением периферических суставов (синовит, эрозивный
артрит) и системным воспалением внутренних органов. Происходит поликло-
нальная активация B-лимфоцитов, которые продуцируют иммуноглобулины,
особенно *ревматоидный фактор*, представляющий собой аутоантитела (IgM,
IgG, IgA), направленные против Fc-фрагмента IgG. Ревматоидный фактор
и другие аутоантитела участвуют в повреждении суставных тканей и форми-
ровании иммунных комплексов. IL-33, выделяемый синовиальными эндотели-
альными клетками и фибробластами, способствует усилению раннего ответа
TH2-типа и активности TH17. 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-клеточ-
ный с преобладанием CD4+ TH1. В результате образуются провоспалительные
цитокины (IL-1, ФНО-D, IFN-D, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, IL-17 и др.), участву-
ющие в иммунопатогенезе ревматоидного артрита. Индукция ревматоидного
артрита может быть неспецифической или вызываться неизвестным антигеном,
стимулирующим активацию T-лимфоцитов активированными макрофагами.
Макрофаги секретируют ФНО-D, IL-1 и IL-6, которые активируют остеокласты
(клетки, отвечающие за резорбцию кости) и хондроциты хряща. Это приводит
к разрушению кости и хряща. Кроме повреждения хряща развивается васкулит,
увеличивается проницаемость мелких кровеносных сосудов, приводящая к оте-
ку синовиальной оболочки и инфильтрации тканей нейтрофилами, T-лимфо-
цитами, плазматическими и дендритными клетками. В результате пролифера-
ции синовиоцитов гипертрофируется синовиальная оболочка и на поверхности
суставного хряща образуется агрессивная грануляционная ткань (*паннус*), со-
держащая макрофаги, T-хелперы, плазматические и пролиферирующие сино-
виальные клетки.

*Лабораторная диагностика.* Определяют ревматоидный фактор (он вы-
является и при других аутоиммунных заболеваниях, например при системной
красной волчанке). Возможно появление и других аутоантител (антипери-
нуклеарный фактор, антитела к модифицированному цитруллинированному
виментину, кератину, коллагену и др.), что свидетельствует о поликлональной
активации B-лимфоцитов. В стадии обострения повышается уровень С-реак-
тивнгого белка.

Синдром Шегрена — хроническое заболевание, обусловленое взаимо-
действием антигенов экзокринных желез (слезных, слюнных и др.) с аутоан-
тителами; сопровождается гипофункцией желез и иммуновоспалительными

процессами. Разрушаются слюнные и слезные железы; развиваются сухой ке-
ратоконъюнктивит, прогрессирующая сухость слизистых оболочек носа, рта
и гениталий. В развитии синдрома принимают участие многие факторы, в том
числе хроническая вирусная инфекция. В очагах поражения преобладают СD4+
T-лимфоциты; синтезируются цитокины (IL-1, IL-6, IFN-J, ФНО-D), индуциру-
ющие экспрессию молекул HLA II класса на эпителиоцитах слюнных и слезных
желез. Активируются T- и B-лимфоциты, вследствие чего усиливается антите-
лообразование, в том числе синтез аутоантител. Отмечается связь патологии
с антигенами гистосовместимости (HLA-DR3, -DQ1 и -DQ2) и гормональным
фактором (эстрогены).

*Лабораторная диагностика.* Выявляют аутоантитела к ядерным антиге-
нам и ревматоидный фактор. Гистологически определяются очаги лимфоидной
инфильтрации.

Васкулиты обусловлены развитием воспалительной инфильтрации и не-
кроза стенок кровеносных сосудов. Клинические признаки связаны со степенью
поражения сосудов и их расположением в органах и системах организма. Этио-
логия васкулитов остается невыясненной. Поэтому их классифицируют по мор-
фологическим критериям — по калибру пораженных сосудов, по образованию
гранулем в участках поражения, клиническим проявлениям и по механизму
развития. По калибру пораженных сосудов различают васкулиты с поражением
мелких сосудов (*гранулематоз Вегенера*, *синдром Черджа-Стросса*, *микроско-*
*пический полиангиит*, *пурпура Шенлейна-Геноха*, *лейкоцитокластический ва-*
*скулит*), васкулиты с поражением средних сосудов (*узелковый полиартериит*,
*болезнь Кавасаки*), васкулиты с поражением крупных сосудов (*гигантоклеточ-*
*ный височный артериит*, *артериит Такаясу*).

Болезнь Кавасаки (впервые описана T. Kawasaki в 1967 г.) — системный
артериит больших, средних и мелких артерий, сочетающийся с кожно-слизи-
стым синдромом. Болезнь Кавасаки очень напоминает корь. Чаще болеют дети
2-3 лет. Начало болезни острое — высокая температура тела сопровождается
лимфаденопатией на шее. Отмечаются сухость губ с покраснением, красный
«земляничный язык». Появляется полиморфная красная сыпь, похожая на кра-
пивницу. Развиваются артрит, артралгия, увеит, светобоязнь. Часто поражаются
коронарные сосуды; возможен инфаркт или разрыв аневризмы коронарной ар-
терии. Причинно связанные антигены болезни процессируются c MHC I клас-
са. Активируются макрофаги. Антигенспецифические CD8+ T-лимфоциты раз-
рушают инфицированные клетки. Антигенспецифические IgA B-лимфоциты
развиваются в плазматические клетки, секретирующие антитела против агента
болезни. Образуются иммунные комплексы. Макрофаги и миофибробласты
секретируют ФНО-D, VEGF (vascular endothelial growth factor), матричные
металлопротеиназы, способствуя росту клеток и образованию тромба. Интима
разрушается; эндотелиальные клетки подвергаются некрозу, и тромбы прили-
пают к поврежденной поверхности.

*Лабораторная диагностика* имеет вспомогательное значение. Отмечают-
ся тромбоцитоз, лейкоцитоз, увеличенные показатели СОЭ, С-реактивного бел-
ка (до 4-6 нед.) и иммуноглобулинов.

Геморрагический васкулит(*пурпура Шенлейна*-Геноха) — геморрагиче-
ский некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, чаще развиваю-
щийся в возрасте 2-8 лет. Заболевание начинается обычно после инфекции
верхних дыхательных путей; иммунные комплексы, состоящие из антител,
антигенов и комплемента, откладываются на стенках сосудов. Отмечаются
нейтрофильные инфильтраты. В результате активации комплемента раз-
вивается внутрисосудистое свертывание крови. В стенках мелких сосудов
кожи и в почечных клубочках откладываются IgA и С3-компонент компле-
мента. Поражения почек сходны с проявлениями IgA-нефропатии. Из-за
повышенной проницаемости стенки сосудов появляется обильная симме-
тричная красная папулезно-геморрагическая сыпь (диаметром 3-10 мм) на
коже конечностей и туловища, вызванная кровоизлияниями из воспаленных
капилляров. Отмечаются боли в крупных суставах и животе, тошнота, рвота,
лихорадка.

*Лабораторная диагностика.* В сыворотке повышен уровень IgA. В коже и почечных клубочках выявляют отложение IgA.

4.Аллергия. Типы гиперчувствительности

Аллергия (от греч. *allos* — другой) — специфическая повышенная неадек-
ватная реакция иммунной системы на повторное проникновение антиге-



на/аллергена в организм. В аллергических реакциях на антиген/аллерген
выделяют иммунную фазу (взаимодействие иммунных клеток с антиге-
ном), патохимическую фазу (продукция медиаторов аллергии, эффектор-
ных клеток и цитокинов) и патофизическую фазу клинических проявле-
ний (кожные высыпания, отек, зуд, удушье и др.). Аллергия проявляется
по IgE-зависимому типу и может сочетаться с различными механизмами
гиперчувствительности.

Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) к антигенам/ал-
лергенам рассматривается как результат гипертрофированной реакции иммун-
ной системы с поражением органов и тканей. В 1963 г. Филипп Джелл и Робин
Кумбс предложили выделять четыре типа гиперчувствительности (по некото-
рым источникам зарубежной литературы, типов гиперчувствительности более
десяти). Несмотря на наличие широкого спектра известных иммунных повреж-
дений тканей, их основу составляет классификация Ф. Джелла и Р. Кумбса с до-
полнением современных положений иммунологии (табл. 1.). Еще ранее Р. Ку-
ком (1947 г.) было предложено выделять гиперчувствительность немедленного
и замедленного типа.

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) обусловлена антитела-
ми (IgE, IgG, IgM) против аллергенов\*. Она развивается через несколько ми-
нут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается
их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза
ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов. К ГНТ
относятся I, II и III типы гиперчувствительности (по Ф. Джеллу и Р. Кумбсу):
I тип — анафилактический, обусловленный главным образом действием IgE,
реже IgG4; II тип — цитотоксический, вызванный участием IgG, IgM в цитоли-
тических реакциях; III тип — иммунокомплексный, развивающийся при обра-
зовании иммунного комплекса IgG, IgM с антигенами. В отдельный тип выде-
ляют антирецепторные реакции (наподобие II типа).

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) относится к IV типу
гиперчувствительности (по Ф. Джеллу и Р. Кумбсу). Она обусловлена взаимо-
действием антигена (аллергена) с макрофагами и TH1-лимфоцитами, стимули-

\* Аллергены — антигены (в основном белки с молекулярной массой 10-80 кДа), способные вы-
звать аллергические реакции. Аллергены классифицируют по пути проникновения в организм (пище-
вые, контактные, парентеральные — при укусах насекомых, аэроаллергены — вдыхаемые компоненты
клещей, споры грибов и др.), по источнику (аллергены животных, пыльцы, пищевые и др.) и т.д. Аллер-
гены пыльцы растений разнообразны и для каждого региона существует свой «график пыления». Так,
в средней полосе известно три пика пыления растений: весенний (пыление деревьев), летний (пыление
злаков), летне-осенний (пыление сорных трав). Наибольшей аллергенностью среди продуктов питания
обладают молоко, яйца, рыба, мед, ананасы, земляника и многие другие. Для них свойственны перекрест-
ные реакции. Сильными аллергенами являются аллергены домашней пыли (основной компонент — кле-
щи семейства *Pyroglyphidae*). Химические компоненты (к примеру, лекарственные препараты или про-
мышленные аллергены) могут также вызывать аллергические реакции.



рующими клеточный иммунитет. Развивается главным образом через 1-3 сут после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани в ре-
зультате ее инфильтрации T-лимфоцитами и макрофагами.

*Таблица 1.*

Типы гиперчувствительности и соответствующие им клинические проявления

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип гиперчувствитель-ности по Джеллуи Кумбсу | Иммуно-реагенты | Клинические проявления(с наиболее часто встречающимся типомгиперчувствительности) |
| I. Анафилактический тип(IgE-опосредованный) | IgE, реже IgG4 | Анафилактический шок, атопическая бронхиаль-ная астма, аллергический ринит и конъюнктивит,поллиноз, крапивница, ангиоэдема, пищеваяи инсектная аллергия |
| II. Цитотоксичесий тип | IgG, IgM | Лекарственная аллергия, гемолитическая ане-мия, тромбоцитопения, лейкопения |
| III. ИммунокомплексныйТип | IgG, IgM | Сывороточная болезнь, экзогенный аллергиче-ский альвеолит, реакция Артюса |
| IV. Гиперчувствитель-ность замедленного типа | Макрофаги, TH1 | Контактный дерматит, контактный конъюнкти-вит, бруцеллез, туберкулез, лепра, листериоз,лейшманиоз, токсоплазмоз, кандидоз |

При I типе гиперчувствительности — анафилактическом — первичное по-
ступление аллергена вызывает продукцию плазмоцитами IgE, IgG4.
 Аллергены, поступившие в организм, встречаются с антигенпредставля-
ющими дендритными клетками, которые мигрируют в лимфатические узлы, и выставляют переработанные антиген-пептиды на свою поверхность вместе с MHC II для последующего взаимодействия с наивными T-хелперами (TH0), которые дифференцируются в TH2. После взаимодействия B-лимфоцитов с TH2 происходит процесс антителообразования плазматическими клетками. Выработку IgE-антител стимулируют интерлейкины, выделяемые TH2 (IL-4, IL-10 и IL-13), а угнетают — IFN-J и IL-2, выделяемые TH1. Синтезированные IgE прикрепляются Fc-фрагментом к высокоаффинным Fc-рецепторам (FcHR1) *базофилов крови и тучных клеток* слизистых оболочек или соединительной тка-
ни. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах об-
разуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестная сшивка FcHRI антигеном), вызывающие проникновение ионов кальция внутрь клеток и их дегрануляцию (рис. 9.30). Из гранул базофилов и тучных клеток в ткани выбрасываются биоло-
гически активные *медиаторы*: вазоактивные амины (гистамин), протеогликаны (гепарин), липидные медиаторы (лейкотриены, простагландины и тромбоцит-
активирующий фактор — PAF), ферменты (триптаза, химаза, карбоксипепти-
даза, катепсин G) и цитокины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, ГМ-КСФ, ФНО-D). Гистамин, лейкотриен D и простагландины способствуют активному сокраще-
нию гладких мышц.



*Базофилы* имеют также Fc-рецепторы к IgG, которые, связав IgG в составе иммунных комплексов, секретируют тромбоцитактивирующий фактор, повы-
шающий проницаемость сосудов в 10 000 раз сильнее, чем гистамин. *Тромбоци-*
*ты* выделяют медиаторы аллергии, в том числе серотонин. Это поддерживает состояние хронической аллергии.

*Хемотаксические факторы* привлекают в очаг нейтрофилы, эозинофилы
и макрофаги. Так, эозинофильные хемотаксические факторы (ECF), выделяе-
мые тучными клетками, привлекают эозинофилы, которые выделяют фермен-
ты, катионные белки, лейкотриены и основной белок, повреждающий эпителий.

Перечисленные выше метаболиты клеток вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение со-
судистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, отек, зуд и т.д. Гиперчувстви-
тельность I типа — пример типичной воспалительной реакции, вызванной опре-
деленным антигеном/аллергеном.

В качестве специфической терапии при аллергической патологии следует
выделить аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). При этом проис-
ходит введение постепенно увеличивающейся концентрации аллергенов паци-
енту, страдающему IgE-опосредованной аллергией, для устранения симптомов
заболеваний, возникающих при контакте с этим причинно-значимым аллерге-
ном.

Рис. 1. Механизм гиперчувствительности I типа:

*1* — первичное поступление аллергена способствует продукции IgE, которые прикрепляются Fc-фрагментом
к тучным клеткам и базофилам; *2* — повторно поступивший аллерген перекрестно связывается с IgE на
клетках, в результате чего ионы кальция проникают в клетки; они активируются, дегранулируют, выбрасывая

гистамин и другие медиаторы аллергии



*Клинические проявления гиперчувствительности I типа* обычно проте-
кают на фоне атопии.

*Атопия* — наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обуслов-
ленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным коли-
чеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями рас-
пределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров.
Системным и грозным проявлением этого типа служит *анафилактический шок*
(*системная анафилаксия*) — острое, практически мгновенное возникновение
аллергии, обусловленное IgE-антителами и высвобождающимися медиатора-
ми. Процесс протекает быстро с развитием коллапса, отеков, спазма гладкой
мускулатуры; нередко заканчивается смертью. Анафилактический шок чаще
возникает при парентеральном введении лекарственных препаратов, сывороток
крови, рентгеноконтрастных веществ и т.д., а также при укусах или ужалении
насекомыми и как реакция на пищевые или пыльцевые аллергены.

К другим проявлениям гиперчувствительности I типа относят следующие.
*Аллергическая крапивница* — увеличивается проницаемость сосудов, кожа крас-
неет, появляются пузыри, зуд. *Ангиоэдема* — отек подкожных и субмукозных
тканей; часто сочетается с крапивницей. *Аллергический ринит* или *риноконъюн-*
*ктивит* — развивается отек, раздражается слизистая. *Поллиноз* (сенная лихо-
радка) — аллергия к пыльце растений, для которой характерны вазомоторные
проявления слизистых оболочек (ринит, конъюнктивит) и бронхоспазм. *Брон-*
*хиальная астма* (атопическая форма — IgE-зависимая) — развиваются воспале-
ние, бронхоспазм, усиливается секреция слизи в бронхах. *Пищевая аллергия* —
повышенная чувствительность человека к определенным продуктам питания;
развиваются тошнота, диарея, сыпь, зуд, анафилаксия. *Лекарственная аллер-*
*гия* — иммунопатологическая реакция организма на лекарственные средства
и продукты их превращения в организме. *Инсектная аллергия* — повышенная
чувствительность человека на ужаления, укусы насекомых, а также на аэроген-
ное или контактное воздействие компонентов насекомых.

*Лабораторная диагностика.* Определение в сыворотке крови больного:
общего IgE, а также IgE- и IgG-антител к предполагаемым аллергенам; уровня
гистамина, триптазы, интерлейкинов (IL-5, IL-4). У больных поллинозом при
обострении в мазках из носа возрастает количество эозинофилов. Возможна эо-
зинофилия в крови. Ставят провокационные назальные, ингаляционные и кож-
ные тесты с атопическими аллергенами: пыльцевыми, бытовыми, пищевыми,
эпидермальными и др.

II тип гиперчувствительности — цитотоксический (цитолитический).

Эндогенные антигены или экзогенные химические вещества, лекарственные
препараты (гаптены), прикрепленные к мембранам клеток, могут вызвать обра-
зование антител против них и привести ко II типу гиперчувствительности. Ан-
тигены, расположенные на клетках, «узнаются» антителами классов IgG, IgM.
При взаимодействии типа клетка-антиген-антитело происходит активация



комплемента и разрушение клетки по трем направлениям: *комплементзависи-*
*мый цитолиз*, *фагоцитоз* и *антителозависимая клеточная цитотоксичность*.
Время реакции — минуты или часы. Ко II типу гиперчувствительности близки
антирецепторные реакции (так называемый V тип гиперчувствительности), ос-
новой которых являются антирецепторные антитела, например антитела про-
тив рецепторов к гормонам.

*Комплементзависимый цитолиз* (*цитолиз*, *опосредованный компле-*
*ментом*)*.* Антитела взаимодействуют с антигенами различных веществ, ле-
карств/гаптенов на поверхности клеток-мишеней. Затем к Fc-фрагменту анти-
тел присоединяется комплемент (С), который активируется по классическому
пути с образованием анафилатоксинов (C5a- и C3a-компонентов) и мембраноа-
такующего комплекса, состоящего из компонентов С5*-*9. Мембраноатакующие
комплексы комплемента вызывают комплементзависимый цитолиз клетки.

*Фагоцитоз.* Фагоциты могут поглощать и/или разрушать опсонизирован-
ные антителами и комплементом (C3b) клетки-мишени, содержащие антиген.
 *Антителозависимая клеточная цитотоксичность* — лизис NK-клет-
ками клеток-мишеней, опсонизированных антителами. NK-клетки присоеди-
няются к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, которые связались с антигенами клеток-мишеней. Уничтожение клетки-мишени происходит с помощью перфо-
ринов и гранзимов NK-клеток.

*Клинические проявления.* По II типу гиперчувствительности развиваются некоторые аутоиммунные болезни, обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей: злокачественная миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия, вульгарная пузырчатка, синдром Гудпасчера, аутоим-
мунный гипертиреоидизм.

*Аутоиммунную гемолитическую анемию* вызывают антитела против Rh-ан-
тигена эритроцитов; эритроциты разрушаются в результате активации ком-
племента и фагоцитоза. *Лекарственно-индуцируемые гемолитическая анемия*,
*гранулоцитопения и тромбоцитопения* сопровождаются появлением антител
против лекарства-гаптена и цитолизом клеток, содержащих этот антиген. *Вуль-*
*гарную пузырчатку* (в виде пузырей на коже и слизистой оболочке) вызыва-
ют аутоантитела против молекулы межклеточной адгезии. *Синдром Гудпасчера*
в виде нефрита в сочетании с кровоизлияниями в легких вызывают аутоан-
титела против базальной мембраны клубочковых капилляров и альвеол. При
злокачественной *миастении*, сопровождающейся выраженной слабостью, обра-
зуются антитела (аутоантитела) против рецепторов ацетилхолина на клетках
мышц. Антитела блокируют связывание ацетилхолина рецепторами, что ведет
к мышечной слабости.

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



*Лабораторная диагностика* включает определение циркулирующих про-
тивотканевых антител, а также определение с помощью РИФ наличия антител и комплемента в поврежденных участках (биопсия).

III тип гиперчувствительности — иммунокомплексный, основанный на образовании растворимых иммунных комплексов (антиген-антитело и ком-
племент) с участием IgG, реже — IgM (рис. 2).

Первичными компонентами III типа гиперчувствительности являются рас-
творимые иммунные комплексы антиген-антитело и комплемент (анафила-
токсины 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 тромбоци-
тами, нейтрофилами, иммунными комплексами, комплементом. Привлекаются
провоспалительные цитокины, включая ФНО-D и хемокины. В поздних стади-
ях в процесс вовлекаются макрофаги.

Рис. 2. Стадии развития гиперчувствительности III типа (отложение иммунных комплексов
 в стенках кровеносных сосудов)

*Клинические проявления.* Реакция может быть общей (например, сыво-
роточная болезнь) или вовлекать отдельные органы, ткани, включая кожу (си-
стемная красная волчанка, реакция Артюса), почки (волчаночный нефрит) или
другие органы. Эта реакция может быть обусловлена многими микробами. Она
развивается через 3-10 ч после экспозиции антигена, как в реакции Артюса. Ан-
тиген может быть экзогенный (хронические бактериальные, вирусные, грибко-
вые или протозойные инфекции) или эндогенный, как при системной красной
волчанке.

*Сывороточная болезнь* происходит при введении высоких доз антигена, на-
пример лечебной лошадиной противостолбнячной сыворотки. Через 6-7 дней
в крови появляются антитела против лошадиного белка, которые, взаимодей-



ствуя 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 ан-
тигена, который локально образует иммунные комплексы с ранее накопив-
шимися 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 — гиперчувствительность замедленного типа, обусловленная ма-
крофагами и TH1-лимфоцитами, которые отвечают за стимуляцию клеточного
иммунитета.

Гиперчувствительность замедленного типа развивается главным образом
через 1-3 сут после повторного воздействия аллергена: происходит уплотне-
ние и воспаление ткани в результате ее инфильтрации T-лимфоцитами и ма-
крофагами. В фазу сенсибилизации поступивший антиген или гаптен, связав-
шийся с белками организма, процессируется и презентируется дендритной
клеткой T-хелперу (TH0), который формирует клон воспалительных TH1. При
повторном поступлении антигена (эффекторная фаза) происходит повторная
его презентация TH1, который, активируясь, продуцирует хемокины и IFN-J,
соответственно привлекающие и активирующие макрофаги. Активирован-
ные макрофаги секретируют цитокины, в том числе ФНО-D — ключевой фак-
тор в формировании гранулем. Феномен вызывается CD4+ T-лимфоцитами
(субпопуляция TH1) и CD8+ T-лимфоцитами, которые секретируют цитокины
(IFN-J), активирующие макрофаги, и индуцируют воспаление (ФНО-D). При
некоторых нарушениях CD8+ ЦТЛ непосредственно убивают клетку-мишень,
несущую комплексы MHC I + антиген (аллерген).

*Клинические проявления.* При ГЗТ повреждение ткани происходит в ре-
зультате действия продуктов активированных макрофагов, таких как гидроли-
тические ферменты, реактивные промежуточные продукты кислорода, оксид
азота и провоспалительные цитокины. Эндотелиальные клетки сосудов в усло-
виях повреждения экспрессируют цитокинрегулируемые поверхностные белки
в виде молекул адгезии и MHC II. При хронической ГЗТ часто образуется фи-
броз как результат секреции цитокинов и факторов роста макрофагов.

Многие органоспецифические аутоиммунные болезни являются результа-
том ГЗТ, индуцированной аутореактивными T-лимфоцитами. Например, при
инсулинзависимом сахарном диабете инфильтраты лимфоцитов и макрофагов
найдены вокруг островков Лангерганса поджелудочной железы; происходит
разрушение инсулинпродуцирующих E-клеток, что обусловливает дефицит ин-
сулина.

Лекарства, косметические препараты, низкомолекулярные вещества (гап-
тены) могут соединяться с белками тканей, образуя комплексный антиген
с развитием *контактной ГЗТ*. Инфекционные болезни (бруцеллез, туляремия,
туберкулез, лепра, токсоплазмоз, многие микозы и др.) сопровождаются разви-
тием ГЗТ, поэтому при диагностике используют кожно-аллергические пробы
с аллергенами возбудителей: туберкулинами, лепромином, бруцеллином, ту-
лярином, токсоплазмином и др. Примером такого типа гиперчувствительности
может служить *туберкулиновая ГЗТ* (туберкулиновая проба Манту), положи-
тельный результат которой проявляется развитием в месте внутрикожного вве-
дения препаратов туберкулина инфильтрата (уплотнения), включающего лим-
фоциты, моноциты и макрофаги.

*Лабораторная диагностика* включает постановку кожных тестов. Приме-
няют внутрикожные тесты с аллергенами микробов (с туберкулином, бруцел-
лином, токсоплазмином и др.). Реакция оценивается через 24-48 ч. Возможно гистологическое изучение кожи.



