**Лекция 10**

Иммунопатология. Иммунная недостаточность. Реакции гиперчувствительности, и их виды. Аутоиммунные заболевания. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика и иммунотерапия.

* **Гипериммунный ответ -** имеется излишняя активация иммунных механизмов, в результате чего развиваются **аллергические и аутоиммунные болезни.**
* **Иммунная недостаточность -** имеется дефект одного или нескольких механизмов иммунного ответа, что приводит к **иммунодефицитам.**

**Основные формы иммунного реагирования**

* Антителообразование
* Иммунный фагоцитоз
* Опосредованный клетками киллинг (антителозависимая и антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность)
* **Реакции гиперчувствительности**
* Формирование иммунологической памяти
* Формирование иммунологической толерантности

**Иммунодефициты**

Иммунодефициты – это нарушения нор­мального иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких меха­низмов иммунного ответа.

Различают первичные, или врожденные (генетические), и вторичные, или приобре­тенные, иммунодефициты.

Клиническая картина различных иммунодефицитов сходна. Иммунодефицитные со­стояния сами по себе не имеют характер­ных клинических симптомов, но обычно со­провождаются следующими проявлениями: инфекционными осложнениями: гематоло­гическими нарушениями: желудочно-кишечными расстройствами; аутоиммунными процессами; опухолями; аллергическими ре­акциями; врожденными пороками развития.

Исходя из сказанного, диагностику иммунодефицитов проводят по анамнезу (частые инфекционные заболевания, опухоли, ау­тоиммунные процессы, аллергия и др.), по клиническим симптомам (оппортунистичес­кая инфекция, аллергия, опухоли, состояние лимфоузлов, пороки развития и др.), а также по тестам in vitro и in vivo, морфологическим исследованиям (гистологические исследова­ния центральных и периферических органов иммунной системы), о которых сказано выше.

**Первичные, или врожденные, иммунодефициты**

В качестве первичных иммунодефици­тов выделяют такие состояния, при которых нарушение иммунных гуморальных и кле­точных механизмов связано с генетическим блоком, т. е. генетически обусловлено неспо­собностью организма реализовывать то или иное звено иммунологической реактивности. Расстройства иммунной системы могут затра­гивать как основные специфические звенья в функционировании иммунной системы, так и факторы, определяющие неспецифическую резистентность. Возможны комбинирован­ные и селективные варианты иммунных расстройств. В зависимости от уровня и характера нарушений различают гуморальные, клеточ­ные и комбинированные иммунодефициты.

Врожденные иммунодефицитные синдро­мы и заболевания представляют собой до­вольно редкое явление. Причинами врожден­ных иммунодефицитов могут быть удвоение хромосом, точечные мутации, дефект фер­ментов обмена нуклеиновых кислот, генети­чески обусловленные нарушения мембран, повреждения генома в эмбриональном пе­риоде и др. Как правило, первичные иммунодефициты проявляются на ранних этапах постнатального периода и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Проявляться первичные иммунодефициты могут в виде недостаточности фагоцитоза, системы комплемента, гуморального иммунитета (В-системы). клеточного иммунитета (Т-системы) или же в виде комбинированной иммунологичес­кой недостаточности.

Недостаточность фагоцитоза обусловле­на или уменьшением числа фагоцитов, или их функциональной неполноценностью. Периодическая нейтропения лежит в основе циклических нарушений гемопоэза в целом. В первую очередь этот процесс проявляется в уменьшении количества гранулоцитов, а так­же в изменении числа моноцитов. Несмотря на то, что нейтропении не сопутствует не­достаточность гуморального или клеточного иммунитета, при ней возникает повышенная опасность инфекционных заболеваний, в осо­бенности тех, которые вызываются высоковирулентными бактериями. Функциональные дефекты фагоцитоза могут быть обусловлены нарушениями любой стадии процесса фаго­цитоза (хемотаксиса, эндоцитоза, внутрикле­точного переваривания и др.).

Недостаточность комплемента встречается редко. Наиболее часто наблюдается дефект синтеза компонентов комплемента, обуслов­ленный наследственной недостаточностью ингибитора эстеразы С1, которая клиничес­ки проявляется ангионевротическим отеком. Низкая концентрация ингибитора эстеразы С1 допускает непрерывную частичную акти­вацию С1 с последующим потреблением С4 и С2. При ряде заболеваний, особенно при тех, которые протекают с образованием им­мунных комплексов, активация комплемента приводит к его избыточному потреблению. При этом наиболее сильно уменьшается ко­личество С1, С4, С2 и СЗ.

Недостаточность гуморального иммунитет выражается в виде дисгаммаглобулинемни и агаммаглобулинемии. Агаммаглобулинемия обусловлена нарушением синтеза иммуног­лобулинов или их ускоренным распадом при неизмененном синтезе. При агаммаглобулинемии в крови больных отсутствуют имму­ноглобулины и у таких лиц нарушен, в первую очередь, антитоксический и антибактериаль­ный иммунитет, т. е. те виды иммунитета, в которых ведущая роль принадлежит анти­телам. Дисгаммаглобулинемия обусловлена селективным дефицитом одного из классов иммуноглобулинов или их комбинированным дефицитом, при этом общий уровень сыворо­точных иммуноглобулинов может оставаться в пределах нормы или даже повышаться за счет компенсаторного усиления синтеза им­муноглобулинов других классов. Наиболее часто встречается селективный дефицит IgG при одновременно высоком уровне IgM, де­фицит IgG и IgA с высоким уровнем IgM, се­лективный дефицит IgA. Наблюдаемся дефи­цит отдельных субклассов иммуноглобулинов и дефект легких цепей иммуноглобулинов.

Недостаточность клеточного иммунитета обусловлена нарушением функциональной активности Т-клеток. Так как Т-лимфоциты участвуют в проявлении функциональной ак­тивности В-клеток, то чаще встречается ком­бииированный иммунодефицит (повреждение Т- и В-клеточного звеньев), чем селективный Т-клеточный иммунодефицит. Тем не менее описаны изолированные T-клеточные имму­нодефицита, такие как алимфацитоз (синдром Нозеяофа). синдром ДиЛжорджи (врожденная аплазия тимуса и парашитовидных желез), иммунодефицит при синдроме Дауна, имму­нодефицит при карликовом росте. У лиц с таким Т-клеточным иммунодефицитом стра­дает противовирусный, противогрибковый, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет, т. е. те виды иммунитета, в кото­рых основная роль принадлежит реакциям со стороны Т-клеточного звена иммунной системы. Первыми признаками клеточного иммунодефицита является микоз, рециди­вирующие вирусные инфекции, осложнения после вакцинации живыми вакцинами (полиомиелитной. БЦЖ и др.). Как правило, лица с недостаточностью клеточного иммунитета умирают в детском, реже в подростковом воз­расте or тяжелой рецидивирующей оппорту­нистической инфекции или злокачественных опухолей.

Комбинированные иммунодефициты раз­виваются при сочетании нарушений Т- и В-звеньев иммунной системы. Это наибо­лее тяжело протекающие иммунодефициты. Комбинированные формы встречаются чаше, чем селективные; как правило, они связаны с нарушением центральных органов иммунной системы. В зависимости от тяжести дефекта, в разной мере выражена предрасположен­ность к инфекционным заболеваниям. При значительных расстройствах иммунитета на­блюдают частые бактериальные и вирусные инфекции, микотические поражения, что уже в раннем возрасте приводит к летальному исходу. Иммунный дефект на уровне ство­ловой клетки обусловлен рядом нарушений, дефектом непосредственно стволовых клеток, блоком Т- и В-клеточной дифференцировки, первичным Т-клеточным иммунодефицитом, при котором снижение иммунорегуляторной функции приводит к развитию В-клеточного иммунодефицита. Дефект может быть обус­ловлен как эндогенными, так и экзогенными факторами. Функциональные нарушения мо­гут проявляться даже в том случае, если мор­фологически клетки больных не отличаются от нормы. При комбинированных иммуноде­фицитах ведущая роль принадлежит дефекту Т-клеток.

**Вторичные, или приобретенные, иммунодефициты**

Вторичные иммунодефициты в отличие от первичных развиваются у лиц с нормально функционировавшей от рождения иммунной системой. Они формируются под воздействи­ем окружающей среды на уровне фенотипа и обусловлены нарушением функции иммунной системы в результате различных заболеваний или неблагоприятных воздействий на орга­низм. При вторичных иммунодефицитах могут поражаться Т- и В-системы иммунитета, фак­торы неспецифической резистентности, воз­можны также их сочетания. Вторичные имму­нодефициты встречаются значительно чаще, чем первичные. Вторичные иммунодефициты, как правило, преходящи и поддаются иммунокоррекции, т. е. восстановлению нормальной деятельности иммунной системы.

Вторичные иммунодефициты могут быть: после перенесенных инфекций (особенно ви­русных) и инвазий (протозойные и гельминтозы): при ожоговой болезни; при уремии: при опухолях; при нарушении обмена веществ и истощении; при дисбиозах; при тяжелых травмах, обширных хирургических операци­ях, особенно выполняемых под общим нар­козом; при облучении, действии химических веществ; при старении, а также медикамен­тозные, связанные с приемом лекарств.

По времени возникновения выделяют ан­тенатальные (например, ненаследственные формы синдрома ДиДжорджи), перинаталь­ные (например, нейтропения новорожденного, вызванная изосенсибилизацией матери к антигенам нейтрофилов плода) и постнатапьные вторичные иммунодефициты.

По клиническому течению выделяют компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы вторичных иммунодефицитов. Компенсированная форма сопро­вождается повышенной восприимчивостью организма к инфекционным агентам, вы­зывающим оппортунистические инфекции. Субкомпенсированная форма характеризует­ся склонностью к хронизации инфекционных процессов. Декомпенсированная форма про­является в виде генерализованных инфекций, вызванных условно-патогенными микробами (УПМ) и злокачественными новообразова­ниями.

Известно разделение вторичных иммунодефицитов на:

* физиологические:
* новорожденности.
* пубертатного периода,
* беременности и лактации,
* старения,
* биоритмичности;
* экологические:
* сезонные,
* эндогенные интоксикации,
* радиационные,
* СВЧ;
* патологические:
* постинфекционные.
* стрессовые,
* регуляторно-метаболические,
* медикаментозные,
* онкологические.

Иммунолефициты, как первичные, так и особенно вторичные, широко распростране­ны среди людей. Они являются причиной проявления многих болезней и патологичес­ких состояний, поэтому требуют профилак­тики и лечения с помощью иммуиотропных препаратов.

**Аутоиммунные болезни**

Аутоиммунные болезни (аутоагрессивные болезни) – болезни, в патогенезе которых аутосенсибилизация играет решающую роль.

Различают аутоиммунные реакции и ауто­иммунные заболевания, в основе которых ле­жит взаимодействие компонентов иммунной системы с собственными здоровыми клет­ками и тканями. К аутоиммунным заболева­ниям иногда относят и болезни иммунных комплексов.

Аутоиммунные реакции наблюдаются в норме у здоровых лиц, а также при патологии. В первом случае они протекают непрерывно, и их действие сводится к удалению отмираю­щих, стареющих, больных, модифицирован­ных какими-либо воздействиями клеток. Они являются начальным компонентом разверты­вания иммунного ответа па различные анти­гены. Эти реакции полезны для организма и не перерастают в болезнь.

Аутоиммунные болезни, или аутоаллергия, встречаются реже. В основе этих патологичес­ких состояний лежат аутоиммунные реакции с за барьерными перекрестно реагирующими антигенами, образование «запретных» кло­нов иммунокомпетентных клеток, реагирую­щих с собственными нормальными тканями, генетически запрограммированная слабость иммунного ответа на конкретный антиген, недостаточность Т-супрессоров, блокада ре­цепторов лимфоцитов и другие причины. Они могут быть также следствием приема лекарс­твенных препаратов. Аутоиммунные заболевания бывают органоспецифическими. неорганоспецифическими и смешанными. К органоспецифическим относят болезни, при которых аутоантитела специфичны к одному или группе обладающих антигенными свойствами структурных элементов клеток и тканей одного органа. Чаще всего это забарьерные антигены, врожденная толерантность к которым отсутствует, например, в случае тиреоидита Хашимото, первичной микседемы, тиреотоксикоза, пернициозной анемии и др.). К органонеспецифическим заболеваниям относятся патологи­ческие процессы, при которых аутоантитела реагируют, как указывалось, к структурным элементам клеток и тканей данного или даже другого организма, имеющего перекрестные антигенные структуры, примером которых могут служить антинуклеарные антитела при системной красной волчанке, ревматоидном артрите. Смешанные болезни включают оба вышеперечисленных механизма.

Довольно часто можно обнаружить нор­мальные аутоантитела, не вызывающие види­мых симптомов заболевания. Они встречают­ся у совершенно здоровых людей, например, ревматоидный и антинуклеарные факторы. Довольно трудно бывает доказать, что види­мая клиническая картина заболевания пред­ставляет собой следствие аутоиммунного про­цесса. Обнаружение антител к аутоантигенам еще не позволяет сделать вывод о причинно-следственной связи заболевания с ауто­иммунными реакциями. Для подтверждения этого необходимо: выявить иммунный ответ на аутоантиген, имеющий oтношение к за­болеванию; идентифицировать его; пассивно перенести заболевание и спровоцировать бо­лезнь соответствующим антигеном в экспе­рименте на животных.

Классическим примером аутоиммунного заболе­вания считается аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Это незаметно начинающееся, диффузное увеличение щитовидной железы, которое сопровождается сни­жением ее функции. Женщин заболевание поражает чаще, чем мужчин. Гистологически обнаруживают об­ширную лимфоидную инфильтрацию с небольшими остатками железистой ткани. Практически во всех слу­чаях аутоиммунного тиреоидита обнаруживаются вы­сокие титры антител к антигенам щитовидной железы, прежде всего к тиреоглобулину и микросомальному антигену. Антитела определяют в РПГА или реакции иммунофлюоресценции (РИФ). Часто обнаружива­ются также антинуклеарные антитела. Патогенез ти­реоидита Хашимото до конца не выяснен. Несмотря на то, что аутоантитела к антигенам щитовидной же­лезы относятся к классу lgG и могут проходить через плаценту, у детей, родившихся от больных матерей, не обнаруживаются заметные симптомы заболевания. При тиреоидите Хашимото появляются лимфоциты, сенсибилизированные к тиреоглобулину и микросомному антигену, поэтому можно считать, что в основе заболевания лежат главным образом иммунные реак­ции, опосредованные клетками.

При определенных условиях антитела к поверх­ностным антигенам клетки могут не разрушать ее, а, наоборот, стимулировать. Это наблюдается при тиреотоксикозе. Сыворотка крови больных с тирео­токсикозом способна стимулировать активность щи­товидной железы. Стимулирующий фактор обладает свойствами специфических антител к щитовидной железе. Он блокирует связывание тиреостимулирующего гормона с мембраной клеток щитовидной желе­зы. а сам действует как тиреостимулирующий гормон.

Стимулирующий фактор проходит через плаценту, поэтому у детей, родившихся от матерей с тирео­токсикозом. выявляют неонатальный гипертиреоз, который ироходит через несколько недель после рож­дения по мере распада материнского IgG.

Иммунные реакции могут иметь значение в разрушении клеток при остром и хроническом гепатите. Аутоиммунные реакции лежат в основе патогене:» таких заболеваний- как первичный билиарный цир­роз, хронический активный гепатит и криптогенный цирроз печени. Для хронически активного гепатита типично сочетание гипергаммаглобулинемии с ин­фильтрацией тканей печени лимфоцитами и плазматическими клетками. В высоком проценте случаев обнаруживаются антинуклеарные и антимитохонриальные антитела, а также часто сопутствующие хроническим воспалительным заболеваниям печени антитела к гладкой мускулатуре и ревматоидному фактору. Органоспецифические аутоантитела находят в сыворотке крови примерно 20 % больных, тогда как специфически сенсибилизированные клетки печени, выявляемые с помощью флуоресцирующих антител, обнаруживаются в 80% случаев. Очевидно, печень функционирует как иммуносорбент для органоспепифических аутоантител. Вероятно, в основе иммунопатологии лежит сенсибилизация лимфоцитов антигенами печени. Лимфоциты больных с хроническим активным гепатитом выделяют фактор торможения миграции лейкоцитов в присутствии специфического печеночного антигена. Хронический активный гепатит представляет собой прогрессирующее заболевание.

Системная красная волчанка – заболевание кожи и соединительной ткани внутренних органов, в основе которого лежит васкулит, обусловленный Иммунны­ми комплексами. Клинические симптомы зависят от того, какая система органов поражена, и отличаются исключительным разнообразием. На передний план выступают патологические изменения кожи, суставов и почек. Возможно увеличение селезенки и лимфа­тических узлов, а также симптомы со стороны желудочно-кншечного тракта и нервной системы. В крови отмечается лейкопения. Иммунологическим критерием заболевания служат аутоантитела IgG к нативной двухцепочечной ДНК, которые находят почти во всех случаях. Можно обнаружить также антитела к другим ядерным и органоспецифическим антигенам в зависи­мости от локализации поражений. Часто наблюдаются иммуногемолитические осложнения. Концентрация компонентов комплемента СЗ и С4 в сыворотке сни­жена. уровень IgG повышен. Видимо, вследствие ви­русной инфекции или дисрегуляции В-клеток при красной волчанке образуются аутоантитела к ДНК, которые, реагируя с соответствующим антигеном ядер, образуют растворимые иммунные комплексы, связывающие комплемент. Эти комплексы и служат причиной васкулита и нефропатии, характерных для красной волчанки. При этом заболевании выявляется частичная недостаточность клеточного иммунитета в сочетании с избыточной активностью гуморального.

Ревматоидный артрит – это общее хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов. Оно протекает с повторными обострениями и ремиссиями или постоянно прогрессирует. приводя к тугоподвижности суставов, прежде всего кистей и стоп. При ревматоидном артрите происходит отложение активирующих комплемент иммунных комплексов в сосудах и в синовиальной оболочке суставов. Помимо суставов, в процесс вов­лекаются сердце, почки, легкие, ткани глаза и другие органы. Типичным нммунодиагностическим призна­ком болезни считается обнаружение в сыворотке рев­матоидных факторов, которые представляют собой аутоантитела преимущественно IgM к собственным IgG. Ревматоидные факторы характерны не только для ревматоидного артрита, они встречаются и при других коллагенозах и даже при отсутствии явных патологических симптомов, особенно в старости. При ревматоидном артрите выявляются и другие аутоантитела, например антиколлагеновые или антинуклеарные.

Хронический гломерулонефрит – обусловлен у чело­века аутоиммунными реакциями. Предполагают, что вызванный бактериальной инфекцией гломеруло­нефрит приводит к распаду тканей и к модификации почечных белков, чем и обусловлено прекращение иммунологической толерантности. Предполагается общность антигенов стрептококка и базальной мем­браны почки. Циркулирующие аутоантитела при гломерулонефрите удалось обнаружить только у боль­ных, у которых были удалены обе почки, так как антитела сразу после их образования связываются с почечной тканью.

Помимо хронического гломерулонефрита сущес­твуют и другие формы вовлечения почек в имму­нопатологические процессы: гломерулонефрит, вы­званный иммунными комплексами; IgA-нефропатия, комплемент-дефицитный гломерулонефрит; аллер­гическая гематурия и многие другие.

Аутоиммунная гемолитическая анемия – приобре­тенное хроническое заболевание е чередующими­ся обострениями и ремиссиями, характеризующееся снижением количества эритроцитов при нормальном состоянии костного мозга. Патология встречается с частотой 1:80000, чате страдают женщины. В основе заболевания лежит образование аутоантител против зрелых эритроцитов и их Предшественников на раз­ных стадиях созревания.

Аутоиммунная нейтропения – характеризуется пол­ным или почти полным отсутствием у пациента полиморфно-ядерных лейкоцитов при нормальных по­казателях уровня лимфоцитов и других форменных элементов крови. У больных выявляются аутоантите­ла против лейкоцитов.

Болезнь Аддисона проявляется в гормональной не­достаточности коры надпочечников с хроническим течением. Характерны гипотонии, адинамия, сниже­ние уровня сахара в крови, 17-ОКС – в моче. В крови определяются аутоантитела против митохондрий и микросомаллогенных клеток железы, которые и обус­лавливают атрофию и деструкцию надпочечников

Болезнь Бехчета хронический патологический процесс с периодическими обострениями. Для за­болевания характерна триада симптомов: поражение слизистой оболочки рта (стоматит), конъюнктивы глаз, сосудистой оболочки глаз (увеит), а также по­ловых органов. У больных образуются афты, язвы с рубцеванием. В крови обнаружены аутоантитела к эпителию слизистой оболочки ротовой полости.

Болезнь Крона (гранулематозный колит) – рецидивирующее заболевание, поражающее в основном толстую кишку; одновременно патологический процесс может локализоваться и в других отделах ЖКТ. Характерный признак болезни – сегментарное повреждение всей толщи стенки толстой кишки лимфоцитарными гра­нулемами с последующим образованием глубоких про­никающих щелевидных язв. Заболевание встречается с частотой 1:4000, чаще страдают молодые женщины.

Болезнь Ширена – характеризуется лимфоидной инфильтрацией слюнных желез с последующей их атрофией. Основной симптом – сухость слизистой оболочки ротовой полости и конъюнктивы глаза. Слюнные железы поражаются вследствие аутосенсибилизании и появления иммунных комплексов.

Болезнь Уиппла (кишечная липодистрофия) – хро­ническое заболевание с поражением тонкой кишки с развитием диспепсии, полиартрита, реже – с пора­жением клапанов сердца, полисерозитом, лимфоаденопатией, диффузной пигментацией кожи.

Неспецифический язвенный катит – заболевание, раз­вивающееся по типу диффузною хронического воспа­ления слизистой оболочки кишечника с образованием обширных неглубоких язв. В крови определяются ауто­антитела против энтероцитов толстой кишки.

Пернициозная анемия заболевание, характеризую­щееся нарушением эритропоэза, развитием гемобластического типа кроветворения, эритрофагии, анемии. Пернициозной анемии часто предшествует атрофи­ческий гастрит. В основе патологического процесса лежит образование аутоантител против париетальных клеток желудка и внутреннею фактора Кастла.

Целиакия (глютеновая болезнь, глютеновая энте­ропатия) – хроническое заболевание тонкой кишки, в основе которого лежит дефицит вырабатываемых слизистой пептидаз, расщепляющих растительный белок – глютен клейковину, содержащуюся в злаках. Чаще болеют женщины. Клинически заболевание сопровождается энтеритом, особенно при употребле­нии и пищу продуктов богатых клейковиной.

Следовательно, уже известно множество болезней, в основе патогенеза которых ле­жат аутоиммунные процессы, обусловленные рядом причин, в том числе агрессивностью иммунной системы, направленной на обра­зование аугоантител к собственным антиген­ным структурам клеток и тканей. Эти болезни трудно поддаются лечению. Важное место среди лечебных средств занимают иммунотропные препараты, направленные на сниже­ние агрессивности иммунной системы.

**Реакции гнперчувствительности**

В ряде случаев введение антигена в организм может индуцировать аномальную гиперергическую реакцию, которая носит черты патологического процесса и является пря­мой противоположностью иммунологической толерантности. Эта необычная форма реагирования, основу которой составляют естественные физиологические механизмы, получила название аллергия (от греч. *alios* – иной и *ergon*– действие). Изучает аллер­гию самостоятельная наука – аллергология. Соответственно антигены, вызывающие ал­лергические реакции, получили название аллергены.

Впервые понятие «аллергия» было введено в практику французским ученым К. Пирке (1906). Он понимал аллергию как измененную реакцию макроорганизма на повторное введение антигена и относил к ней как гипер-, так и гипореактивность.

Современное определение понимает аллергию как повышенную извращенную специфическую реакцию макроорганизма на повторный контакт организма с антигеном (аллергеном).

Для формирования аллергии необходима предварительная сенсибилизация макроорганизма к аллергену, или аллергизация. Ее можно вызвать очень малой, субиммунизирующей дозой антигена (например, введением морской свинке 0,000001 мл лошадиной сыворотки), которая получила название сенсибилизирующей. Повторное введение того же антигена через определенный промежуток времени вызывает аллергическую реакцию. Дозу антигена, вызывающую собственно аллергическую реакцию, называют разрешающей.

В развитии аллергической реакции выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. В течение иммунологической стадии в ответ на аллерген образуются антигеночувствительные клетки, специфические антитела и иммунные комплексы. Патохимическая стадия характеризуется образованием медиаторов воспаления и биологически активных аминов, которые играют основную роль в механизме аллергических реакций. В течение патофизиологической стадии проявляется клиническая картина аллергической реакции. Как правило, клинические проявления аллергии полиморфны.

Первая классификация аллергий была предложена Р. Куком в 1947 г. В ее основу было положено время развития аллергической реакции. Были выделены гиперчувствительность немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типа Сравнение свойств ГНТ и ГЗТ представлено в табл. 11.2. К ГНТ были отнесены аллергические реакции, проявляющиеся уже через 20-30 мин после повторной встречи с аллергеном, тогда как реакции ГЗТ возникают через 6-8 ч и позже. Механизмы и клинические проявления ГН'Г и ГЗТ различны ГНТ связана с выработкой специфических антител (опосредована В-звеном иммунитета). При помощи специфических антител или клона антигенореактивных В-лимфоцитов аллергизацию можно перенести от больного здоровому. Возможна специфическая десенсибилизация пациента, которая в ряде случаев дает стойкий эффект. ГЗТ опосредована клеточным звеном иммунитета. Перенос аллергизации от больного здоровому возможен только с клеточным пулом. Специфическая терапия, как правило, оказывается неэффективной.

ГНТ была описана в 1902- 1905 гг. французскими учеными Ш. Рише и Ж. Портье и русским ученым Г. II. Сахаровым. Они показали, что ГНТ имеет стереотипное течение, которое может заканчиваться смертью. Она может проявляться в виде анафилаксии, атопических болезней, сывороточной болезни, феномена Артюса (см. разд. 12.4.3). Явление ГЗТ было установлено Р. Кохом (1890). Этот тип аллергии может протекать в виде контактной аллергии, реакции на кожно-аллергическую пробу, замедленной аллергии к белкам.

Изучение молекулярных механизмов аллергии привело к созданию Джеллом и Кумбсом в 1968 г новой классификации. В соответствии с ней различают четыре основных типа аллергии: анафилактический (I тип), цитотоксический (И тип), иммунокомплексный (III тип) и опосредованный клетками (IV тип). Первые три типа относятся к ГИТ, четвертый – к ГЗТ.

Аллергическая реакция I типа связана с биологическими эффектами IgE и G4, названных реагинами, которые обладают цитофильностью – сродством к тучным клеткам и базофилам. Эти клетки несут на поверхности высокоаффинный FcR, связывающий IgE и G4 и использующий их как ко-peцeпторный фактор специфического взаимодействия с эпитопом аллергена. Связывание аллергена с рецепторным комплексом вызывает дегрануляцию базофила и тучной клетки – залповый выброс биологически активных соединений (гистамин, гепарин и др.), содержащихся в гранулах, в межклеточное пространство. Их действие практически мгновенно, но крат­ковременно, включает ряд органо-тканевых патофизиологических реакций, связанных с сокращением гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, мочевого пузыря и активацией секреторных, эндотелиальных и некоторых других клеток. В результате развиваются бронхоспазм, вазодилатация. отек и прочие симптомы, характерные для анафилаксии. Вырабатываемые цитокины стимулируют клеточное звено иммунитета: образование Т2-хелпера и эозинофилогенез.

Наиболее ярко аллергическая реакция I типа проявляется в клинической картине ана­филактического шока. Инъекция сыворотки крови больного с аллергией I типа здоровому лицу переносит ему специфический реагин и делает на определенное время сенсибилизированным. На этом феномене основан эффект реакции Прауснитца–Кюстнера, ранее использовавшейся для диагностики аллергии: контакт тест-пациента с аллергеном вызывал у него анафилаксию.

Цитотоксические антитела (IgG, LgM), направленные против поверхностных структур (антигенов) соматических клеток макроорганизма, связываются с клеточными мембранами клеток-мишеней и запускают различные механизмы антителозависимой цитотоксичности (аллергическая реакция II типа). Массивный цитолиз сопровождается соответствующими клиническими проявлениями. Классическим примером является гемолитическая болезнь в результате резус-конфликта или переливания иногруппной крови.

Цитотоксическим действием обладают также комплексы атиген–антитело, образующи­еся в организме пациента в большом количестве после введения массивной дозы антигена (аллергическая реакция III типа). Чрезмерное количество циркулирующих иммунных ком­плексов не может быть быстро утилизировано стандартными механизмами фагоцитирующих клеток. Фиксируясь на эндотелии сосудов, в клубочках почек и других тканях, иммунные комплексы инициируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, сопровождающуюся воспалительной реакцией. В связи с кумулятивным эффектом клиническая симптоматика аллергической реакции III типа имеет отсроченную манифестацию, иногда на срок более 7 суток. Тем не менее этот тип реакции относят к ГНТ. Реакция может проявляться как одно из осложнений от применения иммунных гетерологичных сывороток с лечебно-профилактической целью («сывороточная болезнь»), а также при вдыхании белковой пыли («легкое фермера»).

ГЗТ представляет собой лимфоидно-макрофагальную реакцию, которая развиваегся в результате иммунной активации макрофагов под влиянием лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену. Основу ГЗТ составляют нормальные механизмы иммунного воспатения.

Для иммунной активации макрофаги необходимы два воздействия: контактное и шггокиновое. Контактная стимуляция – результат ренептор-лиганлнот взаимодействия макрофага, несущего рецепторную молекулу CD40, и Т1 -хелпера, экспрессирующего CD40-лиганд. В исключительных случаях эту функцию может вы­полнять Т2-хелпер. Цитокиновая активация макрофага осуществляется γ-ИФН, который продуцируют T1-хелперы, Т-киллеры или естественные киллеры. Кроме того, макрофаг может быть стимулирован ЛПС (через CD 14-рецепторную молекулу). Ингибиторами активации макрофага являются продукты Т2-хелпера: ИЛ-4, -10, -13 и другие иммуноцитокины.

Иммунная активация макрофага резко повышает его эффективность в осуществлении антителозависимой клеточно опосредованной цитотоксичности и иммунного фагоцитоза, х е. деструкции и элиминации антигена. В процессе санации очага макрофаг при помощи цитокинов стимулирует иммуногенез, а также фиброз и ангиогенез. Последние необходимы для восстановления тканевой альтерации. В случае неспособности макрофага элиминировать патоген (например, микобактерии), на месте внедрения формируется гранулема. Это патологическое образование с центрально расположенным возбудителем, окруженным фиброзной тканью. По периферии образуется макрофагальный инфильтрат вплоть до макрофагально-синцитиального вала. Неэффективный ангиогенез ведет к трофической недостаточности гранулемы, и тогда она некротизируется.

Лабораторная диагностика аллергии при аллергических реакциях I типа основана на выявлении суммарных и специфических реагинов (IgE, lgG4) в сыворотке крови пациента. При аллергических реакциях II типа в сыворотке крови определяют цитотоксические антитела (антиэритроцитарные, антилейкоцитарные, антитромбоцитарные и др.). При аллергических реакциях III типа в сыворотке крови выявляют иммунные комплексы. Для обнаружения аллергических реакций IV типа применяют кожно-аллергические пробы, которые широко используют в диагностике некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний и микозов (туберкулез, лепра, бруцеллез, туляремия и др.).

Лечение аллергий основано на десенсибилизации макроорганизма малыми субиммунизирующими дозами аллергена, который вводится в макроорганизм в течение продолжительного периода времени для индукции низкодозовой иммунологической толерантнос. В тяжелых случаях применяют глюкокортикоидную терапию.

Реакции гиперчувствительности имеют также большое значение и в норме. Их механизмы лежат в основе воспаления, которое способствует локализации инфекционного агента или иного антигена в пределах определенных тканей и формированию полноценной иммунной реакции защитного характера.

Реакции гиперчувствительности следует отличать от гиперергического типа иммунного реагирования организма, который может быть обусловлен как вариациями нейрогуморальной регуляции, так и некоторыми врожденными особенностями. Например, новозеландскую черную линию мышей от рожаения отличает гипериммуноглобулинемия, а среди рыжеволо­сых людей часто наблюдается эозинофилия.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тип реакции** | **Фактор патогенеза** | **Механизм**  **патогенеза** | **Клинический**  **пример** |
| **Анафилактический**  **(ГНТ)** | **IgE, IgG4** | Образование рецепторного комплекса тучных клеток и базофилов. Взаимодействие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом. Активация тучных клеток и базофилов, высвобождение медиаторов и др. БАВ | Анафилаксия. Анафилактический шок, поллинозы, крапивница |
| **Цитотоксический**  **(ГНТ)** | **IgM, IgG** | Выработка цитотоксических антител, активация цитолиза | Лекарственная волчанка, аутоиммунная гемолитическая болезнь, тромбоцитопения |
| **Иммунокомплексный**  **(ГНТ)** | **IgM, IgG** | Образование избытка иммунных комплексов. Отложение ИК на базальных мембранах, эндотелии и соединительнотканной строме. Активация АТКЦТ. Запуск иммунного воспаления. | Сывороточная болезнь. Системные заболевания соединительной ткани. Феномен Артюса, «легкое фермера» |
| **Клеточно-опосредованный (ГЗТ)** | **Т-лимфоциты** | Сенсибилизация Т-лимфоцитов. Активация макрофага. Запуск иммунного воспаления | Кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия |

**Иммунодиагностика.** Особенности взаимодействия антитела с антигеном являются основой диагностических реакций в лабораториях. При попадании в организм антигенов, в сыворотке крови образуются специфические антитела. Эти антитела обладают способностью специфически связываться с антигенами не только в организме *(in vivo*), но и вне организма *(in vitro).* Специфичность взаимодействия между антителами и антигенами обуславливает возможность идентифицировать неизвестное антитело на основе известного антигена или наоборот. 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.

**Применение серологических реакций.**

* Серологические реакции можно проводить в двух направлениях:
* 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, содержащих специфические антитела. Это так называемая *серологическая идентификация* микроорганизмов.

**Применение серологических реакций.** Для идентификации неизвестных антител в серологических реакциях используются известные антигены или микроорганизмы, т.е. *диагностикумы*. В качестве диагностикумов используются эталонные штаммы микроорганизмов или их антигены. Обнаружение в сыворотке крови больного антител против антигенов возбудителя позволяет поставить диагноз болезни (*серологическая диагностика*).

**Типы серологических реакций.**

Оценка результатов серологических реакций проводится на основании образования комплекса антиген-антитело. Реакции различаются по регистрируемому эффекту и технике постановки, однако, все они основаны на реакции взаимодействия антигена с антителом и применяются для выявления как антител, так и антигенов. Различают :

- простые серологические реакции (с участием двух компонентов)

- сложные серологические реакции (с участием трех и более компонентов).

* С целью иммунодиагностики широко применяются реакции *агглютинации*, *преципитации*, *нейтрализации*, *реакции* с *участием* *комплемента*, с *использованием* *меченых* *антител* и *антигенов* (радиоиммунологический, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный методы).
* Реакции иммунитета характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью.

**Фазы серологических реакций.**

* Реакция *in vitro* между антигеном и антителом состоит из специфической и неспецифической фазы.
* В *специфическую фазу* происходит быстрое специфическое связывание активного центра антитела с детерминантой антигена.
* *Неспецифическая фаза* – более медленная, которая проявляется видимыми физическими явлениями, например образованием хлопьев (феномен агглютинации) или преципитата в виде помутнения. Эта фаза требует наличия определенных условий (электролитов, опти­мального pH среды).

Связывание детерминанты антигена (эпитопа) с активным центром Fab-фрагмента антител обусловлено вандерваальсовыми силами, водородными связями и гидрофобным взаимо­действием. Прочность и количество связавшегося антигена антителами зависят от аффинности, авидности и валентности антител.

**Иммунопрофилактика и иммунотерапия**

Иммунопрофилактика и иммунотерапия являются разделами иммунологии, которые изучают и разрабатывают способы и методы специфической профилактики, лечения и диагностики инфекционных и неинфекционных болезней с помощью иммунобиологических препаратов, оказывающих влияние на функцию иммунной системы, иди действие которых основано на иммунологических принципах.

Иммунопрофилактика направлена на создание активного или пассивного иммунитета к возбудителю инфекционной болезни, иди его антигену, а также патогену с целью предупреждения возможного заболевания путем формирования невосприимчивости к ним организма. Иммунотерапия направлена на лечение уже развившейся болезни, в основе которой лежит нарушение функции иммунной системы, или же иммунной системе принадлежит ведущая роль в восстановлении гомеостаза, т. е. восстановлении здоровья.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия применяются в случаях, когда необходимо:

а) сформировать, создать специфический иммунитет или активизировать деятельность иммунной системы;

б) подавить активность отдельных звеньев иммунной системы;

в) нормализовать работу иммунной системы, если имеются отклонения ее функции в ту или иную сторону.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия находят широкое применение в различных областях медицины, в первую очередь в профилактике и лечении инфекционных болезней, аллергий, иммунопатологических состояний, в онкологии, трансплантологии, при первичных и вторичных иммунодефицитах и других болезнях.

При этом иммунопрофилактика, а иногда и иммунотерапия являются единственными или же ведущими способами среди других медицинских воздействий для предупреждения или лечения болезней. Например, профилактику полиомиелита, кори и других массовых инфекционных болезней невозможно себе представить без вакцинации.

В лечении таких токсинемических инфекций, как ботулизм, столбняк, ведущее значение имеет серотерапия, т. е. применение антитоксических сывороток, и иммуноглобулин.

В терапии онкологических болезней все более широкое применение находят иммуноцитокины. Диагностические иммунопрепараты стали неотъемлемой частью врачебного арсенала в клиниках инфекционных и неинфекционных болезней.

Как было сказано, принцип иммунопрофилактики и иммунотерапии сводится к тому или иному воздействию на иммунную систему, т. е. к активации, супрессии или нормализации ее работы. Это воздействие может быть активным или пассивным, специфическим или неспецифическим. Для такого дифференцированного действия на иммунную систему, которое используется в иммунопрофилактике и иммуно­терапии, разработано множество препаратов, объединенных в группу под названием имму­нобиологические препараты (И БП) -

Иммунобиологические препараты

Иммунобиологические препараты имеют сложный состав, отличаются по своей природе, способам получения и применения, целе­вому назначению. Однако, как указывалось выше, их объединяет то, что они действуют или на иммунную систему, или через иммун­ную систему, или же механизм их действия основан на иммунологических принципах.

Действующим началом в ИБП являются или антигены, полученные тем или иным способом, или антитела, или микробные клетки и их дериваты, или биологически активные вещества типа иммуноцитокинов, иммунокомпетентные клетки и другие иммунореагенты. Кроме действующего начала, ИБП могут, в зависимости от их природы и характера, включать стабилизаторы, адъюванты, консерванты и другие субстанции, улучшающие качество препарата (например, витамины, адаптогены).

ИБП могут применяться парентерально, перорально, аэрозольно или другими спосо­бами, поэтому им придают соответствующую лекарственную форму: стерильные растворы и суспензии или лиофилизированные растворимые порошки для инъекций, таблетки, све­чи, аэрозоли ит. д. Для каждого ИБП установлены строго регламентированные дозировки и схемы применения, показания и противо­показания, а также побочные эффекты.

В настоящее время выделяют 5 групп иммунобиологических препаратов (А. А. Воробьев): первая группа – ИБП, получаемые из живых или убитых микробов (бактерий, вирусов, грибов) или микробных продуктов и используемые для специфической профилактики или терапии. К ним относятся живые и инактивированные корпускулярные вакцины, субклеточные вакцины из микробных продуктов, анатоксины, бактериофаги, пробиотики;

вторая группа – ИБП на основе специфических антител. К ним относятся иммуноглобулины, иммунные сыворотки, иммунотоксины, антитела-ферменты (абзимы), рецепторные антитела, мини-антитела;

третья группа – иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, иммунодефицитов. Сюда относятся экзогенные иммуномодуляторы (адъюванты, некоторые антибиотики, антиметаболиты, гормоны) и эндогенные иммуномодуляторы (интерлейкины, интерфероны, пептиды тимуса, миелопептиды и др.);

четвертая группа – адаптогены – сложные химические вещества растительного, животного или иного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности, в том числе действием на иммунную сис­тему. К ним относятся, например, экстракты женьшеня, элеутерококка и других растений, тканевые лизаты, различные биологически активные пищевые добавки (липиды, полиса­хариды, витамины, микроэлементы и другие микронутриенты);

пятая группа – диагностические препараты и системы для специфической и неспецифической диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, с помощью которых можно обнаруживать антигены, антитела, ферменты, продукты метаболизма, биологически активные пептиды, чужеродные клетки и т. д.

Разработкой и изучением ИБП занимается раздел иммунологии – иммунобиотехнология.

**Вакцины**

Термин «вакцина» произошел от французского vacca – корова Его ввел J1. Пастер в честь Дженнера, применившего вирус коровьей оспы для иммунизации людей против натуральной оспы человека.

Вакцины используют, в основном, для активной специфической профилактики, а иногда и для лечения инфекционных болез­ней. Действующим началом в вакцинах яв­ляется специфический антиген, в качестве которого используют:

* живые ослабленные микробы, лишенные патогенности, но сохранившие антигенные свойства;
* инактивированные тем или иным способом цельные микробные клетки или вирус­ные частицы;
* субклеточные антигенные комплексы (протективные антигены), выделенные из микробов;
* микробные метаболиты (токсины-анатоксины), играющие основную роль в патогенезе инфекций и обладающие специфической антигенность.
* Неживые вакцины (инактивированные)
* Корпускулярные
* Молекулярные
* Цельноклеточные
* Цельновирионные
* Субклеточные
* Субвирионные
* Биосинтетические
* природные
* Генно-инженерные
* биосинтетические
* Химически синтезированные
* химически или биологически синтезиро­ванные молекулярные антигены, в том чис­ле полученные с помощью рекомбинантных штаммов микробов, аналогичные природным антигенам.

**Бактериофаги**

Бактериофаги относятся к иммунобиоло­гическим препаратам, созданным на осно­ве вирусов, поражающих бактерии. Находят применение в диагностике, профилактике и терапии многих бактериальных инфекций (брюшной тиф, дизентерия, холера и т. д.). Механизм действия бактериофагов основан на специфичности фагов к размножению в соответствующих бактериях, что ведет к ли­зису клеток. Следовательно, лечение и профилактика с помощью бактериофагов носят специфический характер, так как направлены на уничтожение (лизис) бактерий. На этом же принципе основаны фагодиагностика, специфическая индикация и идентификация бактерий с помощью фагов (фаготипирование). Бактериофаги применяют наряду с другими ИБП в случае эпидемических вспышек инфекционных болезней для предупреждения их распространения, а также для лечения больных с точно установленным диагнозом и фаготипированным возбудителем.

Бактериофаги получают культивированием пораженных фагом бактерий на питательных средах и выделением из культуральной жидкости фильтрата, содержащего фаги. Этот фильтрат подвергают лиофильному высушиванию и таблетированию. Возможно также получение бактериофага в виде суспензий. Активность бактериофага устанавливают путем титрования на соответствующих, чувствительных к фагу, культурах бактерий, выращенных на плотных или жидких питательных средах, и выражают числом частиц фага, содержащихся в 1 мл сус­пензии или в одной таблетке.

Назначают бактериофаги с профилактической и лечебной целью перорально или местно (например, орошение раневой поверхности в случае стафилококковой или другой раневой инфекции) длительными курсами. Эффект фагопрофилактики и фаголечения – умеренный.

**Пробиотики**

Пробиотики относятся к иммунобиологическим препаратам, содержащим культуру живых непатогенных бактерий – представителей нормальной микрофлоры кишечника человека и предназначенным для коррекции, т. е. нормализации, качественного и количественного состава микрофлоры человека в случае их нарушения, т. е. при дисбактериозах.

Пробиотики применяют как с профилактической, так и с лечебной целью при дисбактериозах различной этиологии: при соматических и инфекционных болезнях, при экологических и профессиональных влияниях на организм и его микрофлору, при вторичных иммунодефицитах. при нерациональном питании, которые зачастую сопровождаются нарушением микрофлоры, особенно желудочно-кишечного тракта. Поскольку дисбактериозы широко распространены среди населения, так как полиэтиологичны, пробиотики относятся к числу препаратов массового применения, производятся в нашей стране в больших количествах и ими постоянно снабжается аптечная сеть.

К наиболее распространенным пробиотикам относятся «Колибактерин», «Бифидумбактерин», «Лактобактерин», «Бификол», «Субтилин», в состав которых входят соответственно кишечная палочка, би­фидобактерии, лактобактерии, споры субтилис или их комбинации.

Препараты представляют собой лиофильно высушенные живые культуры соответствующих микроорганизмов с добавками стабилизаторов и вкусовых веществ и выпускаются в виде по­рошков или таблеток.

**Иммунобиологические препараты на основе специфических антител**

Антитела относятся к числу основных иммунореагентов, участвующих во многих им­мунологических реакциях, определяющих состояние иммунитета организма. Они разнообразны по своей структуре и функциям.

В зависимости от природы и свойств антигенов, к которым они образуются, антитела могут быть антибактериальными, противовирусными. антитоксическими, противоопухолевыми, антилимфоцитарными. трансплантационными, цитотоксическими. рецепторными и т. д. В связи с этим на основе антител создано множество иммунобиологических препаратов, применяемых для профилактики, терапии и диагностики как инфекцион­ных (бактериальных, вирусных, токсинемических), так и неинфекционных болезней, а также для исследовательских целей в иммунологии и других науках.

К иммунологическим препаратам на основе антител относятся

* иммунные сыворотки,
* иммуноглобулины (цельномолекулярные и доменные),
* моноклональные антитела,
* иммунотоксины, иммуноадгезины,
* абзимы (антитела-ферменты).

**Иммунные сыворотки. Иммуноглобулины**

Иммунные лечебные и профилактические сыворотки известны уже более ста лет. Первые иммунные антитоксические противодифтерийные сыворотки получил Беринг. К настоящему времени разработаны и применяются не только антитоксические сыворотки для лечения и профилактики дифтерии, столбняка, газовой гангрены, ботулизма, но и множество противобактериальных (противотифозная, дизентерийная, противочумная и др.). а также противовирусных сывороток (гриппозная, коревая, против бешенстве» и др.).

Иммунные сыворотки получают путем гипериммунизации (т. е. многократной интенсивной иммунизации) животных (чаще всего лошади, ослы, иногда кролики) специфическим антигеном (анатоксином, бактериальными или вирусными культурами и их антигенами) с последующим, в период максимального антитело-образования, кровопусканием и выделением из крови иммунной сыворотки. Иммунные сыворотки, полученные от животных, называют гетерогенными, так как они содержат чужеродные для человека сывороточные белки.

Для получения гомологичных нечужеродных иммунных сывороток используют сыворотки переболевших людей (коревая, паротидная, оспенная сыворотки) или специально иммунизированных людей-доноров (противостолбнячная, противоботулиническая и другие сыворотки) либо сыворотки из плацентарной, а также абортной крови, содержащие антитела к ряду возбудителей инфекционных болезней вследствие вакцинации или перенесенного заболевания

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины применяют с лечебной и профилактической целью. Особенно эффективно применение сывороточных препаратов для лечения токсинемических инфекций (столбняк, ботулизм, дифтерия, газовая гангрена), а также для лечения бактериальных и вирусных инфекций (корь, краснуха, чума, сибирская язва и др.) в комплексе с другими способами лечения. С лечебной целью сывороточные препараты вводят как можно раньше внутримышечно (иногда внутривенно) в больших дозах.

Профилактические дозы сывороточных препаратов значительно меньше лечебных, а препараты вводят внутримышечно обычно лицам, имевшим контакт с больным или иным источником инфекции, для создания пассивного иммунитета. При введении сывороточных препаратов иммунитет наступает через несколько часов и сохраняется 2-3 недели после введения гетерологичных в течение 4-5 недель – гомологичных сывороточных препаратов.

После введения сывороточных препаратов возможны осложнения в виде анафилактического шока и сывороточной болезни. Поэтому перед введением препаратов ставят аллергическую пробу на чувствительность к ним пациента, а вводят их по Безредке.

В некоторых случаях прибегают к пассивно-активной иммунизации, т. е. к одновременному введению сывороточных препаратов и вакцин, в результате чего быстро наступающий, но кратковременный пассивный иммунитет, обусловленный вводимыми антителами, подменяется через 2-3 недели активным иммунитетом, возникающим в ответ на введение вакцины. К пассивно-активной иммунизации прибегают для профилактики столбняка у раненых, при профилактике бешенства и других инфекций.

**Моноклональные антитела**

Как известно, ан тит ела по своей структуре и функциям гетерогенны. Каждый В-лимфоиит (плазмоцит) синтезирует свой класс, подкласс, аллотип иммуноглобулина. Поэтому в ответ на введение антигена в крови появляются поликлональные антитела, т. е. смесь иммуноглобулинов, синтезированных множеством клонов активированных В-лимфоцитов.

Для получения иммуноглобулинов, синтезируемых только одним В-лимфоцитом или полученным от него клоном, г. е. моноклонального иммуноглобулина, необходимо иммунный В-лимфоцит (взятый от иммунизированного животного или человека) размножить в искусственных условиях (в культуре клеток) и добиться синтеза иммуноглобулинов. Однако практическое использование такого пути нереально, поскольку В-лимфоциты не размножаются in vitro. Учитывая это, немецкие ученые Келлер и Мильштейн разработали метод получения моноклональных антител с помощью гибридом, т.е. гибридных клеток, образованных путем слияния иммунного В-лимфонита с миеломной клеткой. Полученные таким образом гибридомы способны быстро размножаться in vitro в культуре клеток (что унаследовано от миеломной клетки) и продуцировать при этом иммуноглобулин, характерный для синтеза только взятым для получения гибридомы В-лимфоцитом.

Гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела, размножают или в аппаратах, приспособленных для выращивания культур клеток или же вводя их внутрибрюшинно особой линии (асцитным) мышам. В последнем случае моноклональные антитела накапливаются в асцитной жидкости, в которой размножаются губридомы. Полученные как тем. так и другим способом моноклональные антитела подвергают очистке, стандартиза­ции и используют для создания на их основе диагностических препаратов.

С лечебной и профилактической целью моноклональные антитела, как правило, не применяют из-за риска введения генетического материала миеломных клеток. Однако они широко используются для создания диагностических препаратов и в исследовательских целях.