

## Лекция 8

### Имунопатология. Иммунодефициты. Реакции гиперчувствительности, и их виды. Аутоиммунные заболевания. Иммунодиагностика. Иммунопрофилактика и иммунотерапия.

#### **План лекции:**

1. Патологии иммунной системы: гиперчувствительность и иммунодефициты.
2. Понятие о гиперчувствительности (аллергия).
3. Аллергены, особенности, виды.
4. Классификация реакций гиперчувствительности:
  - реакции I типа - анафилактические;
  - реакции II типа - цитотоксические;
  - реакции III типа - иммунокомплексные;
  - реакции IV типа – замедленного типа
5. Иммунодефициты (первичные и вторичные).
6. Врожденные или первичные иммунодефициты, причины, механизмы развития
  - a) недостаточность системы комплемента.
  - b) недостаточность фагоцитов.
  - c) недостаточность Т-лимфоцитов.
  - d) недостаточность В- лимфоцитов.
  - e) недостаточность Т- и В- лимфоцитов.
7. Приобретенные или вторичные иммунодефициты, причины, механизмы развития.
  - a) недостаточность В- лимфоцитов.
  - b) недостаточность Т-лимфоцитов
  - c) недостаточность врожденного иммунитета
8. Аутоиммунные реакции, аутоиммунные заболевания (органоспецифические и системные).
9. Иммунодиагностика. Серологические реакции и их применение.
10. Иммунопрофилактика. Характеристика вакцинных препаратов, виды (живые, инактивированные, молекулярные, синтетические, рекомбинантные и др.), методы их получения и применения. Показания и противопоказания к вакцинации. Календарь прививок.

11. Иммуноterapia. Иммунные сыворотки, их виды, профилактические и лечебные иммунные сыворотки, получение и применение. Иммуномодуляторы.

## Аллергия. Типы гиперчувствительности

Аллергия (от греч. *allos* — другой) — специфическая повышенная неадекватная реакция иммунной системы на повторное проникновение антигена/аллергена в организм. В аллергических реакциях на антиген/аллерген выделяют иммунную фазу (взаимодействие иммунных клеток с антигеном), патохимическую фазу (продукция медиаторов аллергии, эффекторных клеток и цитокинов) и патофизиологическую фазу клинических проявлений (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/аллергенам рассматривается как результат гипертрофированной реакции иммунной системы с поражением органов и тканей. В 1963 г. Филипп Джелл и Робин Кумбс предложили выделять четыре типа гиперчувствительности (по некоторым источникам зарубежной литературы, типов гиперчувствительности более десяти). Несмотря на наличие широкого спектра известных иммунных повреждений тканей, их основу составляет классификация Ф. Джелла и Р. Кумбса с дополнением современных положений иммунологии (табл. 9.7). Еще ранее Р. Куком (1947 г.) было предложено выделять гиперчувствительность немедленного и замедленного типа.

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) обусловлена антителами (IgE, IgG, IgM) против аллергенов\*. Она развивается через несколько минут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов. К ГНТ относятся I, II и III типы гиперчувствительности (по Ф. Джеллу и Р. Кумбсу): I тип — анафилактический, обусловленный главным образом действием IgE, реже IgG<sub>4</sub>; II тип — цитотоксический, вызванный участием IgG, IgM в цитолитических реакциях; III тип — иммунокомплексный, развивающийся при образовании иммунного комплекса IgG, IgM с антигенами. В отдельный тип выделяют антирецепторные реакции (наподобие II типа).

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) относится к IV типу гиперчувствительности (по Ф. Джеллу и Р. Кумбсу). Она обусловлена взаимодействием антигена (аллергена) с макрофагами и T<sub>H</sub>1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет. Развивается главным образом через 1-3 сут после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации T-лимфоцитами и макрофагами.

При I типе гиперчувствительности — анафилактическом — первичное поступление аллергена вызывает продукцию плазмацитами IgE, IgG<sub>4</sub>.

Аллергены, поступившие в организм, встречаются с антигенпредставля-

ющими дендритными клетками, которые мигрируют в лимфатические узлы, и выставляя переработанные антиген-пептиды на свою поверхность вместе с МНС II для последующего взаимодействия с наивными Т-хелперами ( $T_H0$ ), которые дифференцируются в  $T_H2$ . После взаимодействия В-лимфоцитов с  $T_H2$  происходит процесс антителообразования плазматическими клетками. Выработку IgE-антител стимулируют интерлейкины, выделяемые  $T_H2$  (IL-4, IL-10 и IL-13), а угнетают — IFN- $\gamma$  и IL-2, выделяемые  $T_H1$ . Синтезированные IgE прикрепляются Fc-фрагментом к высокоаффинным Fc-рецепторам (FcHR1) *базофилов крови и тучных клеток* слизистых оболочек или соединительной ткани. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестная сшивка FcHR1 антигеном), вызывающие проникновение ионов кальция внутрь клеток и их дегрануляцию (рис. 9.30). Из гранул базофилов и тучных клеток в ткани выбрасываются биологически активные *медиаторы*: вазоактивные амины (гистамин), протеоглики (гепарин), липидные медиаторы (лейкотриены, простагландины и тромбоцит-активирующий фактор — PAF), ферменты (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G) и цитокины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF, ФНО-D). Гистамин, лейкотриен D и простагландины способствуют активному сокращению гладких мышц.

*Базофилы* имеют также Fc-рецепторы к IgG, которые, связав IgG в составе иммунных комплексов, секретируют тромбоцит-активирующий фактор, повышающий проницаемость сосудов в 10 000 раз сильнее, чем гистамин. *Тромбоциты* 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), выделяемые тучными клетками, привлекают эозинофилы, которые выделяют ферменты, катионные белки, лейкотриены и основной белок, повреждающий эпителий.

Перечисленные выше метаболиты клеток вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, отек, зуд и т.д. Гиперчувствительность I типа — пример типичной воспалительной реакции, вызванной определенным антигеном/аллергеном.

В качестве специфической терапии при аллергической патологии следует выделить аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). При этом происходит введение постепенно увеличивающейся концентрации аллергенов пациенту, страдающему IgE-опосредованной аллергией, для устранения симптомов заболеваний, возникающих при контакте с этим причинно-значимым аллергеном. *Клинические проявления гиперчувствительности I типа* обычно протекают на фоне атопии.

*Атопия* — наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обусловленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным количеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями распределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров. Системным и грозным проявлением этого типа служит *анафилактический шок (системная анафилаксия)* — острое, практически мгновенное возникновение аллергии, обусловленное IgE-антителами и высвобождающимися медиаторами. 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 краснеет, появляются пузыри, зуд. *Ангиоэдема* — отек подкожных и субмукозных тканей; часто сочетается с крапивницей. *Аллергический ринит* или *риноконъюнктивит* — развивается отек, раздражается слизистая. *Поллиноз* (сенная лихорадка) — аллергия к пыльце растений, для которой характерны вазомоторные проявления слизистых оболочек (ринит, конъюнктивит) и бронхоспазм. *Бронхиальная астма* (атопическая форма — IgE-зависимая) — развиваются воспаление, бронхоспазм, усиливается секреция слизи в бронхах. *Пищевая аллергия* — повышенная чувствительность человека к определенным продуктам питания; развиваются тошнота, диарея, сыпь, зуд, анафилаксия. *Лекарственная аллергия* — иммунопатологическая реакция организма на лекарственные средства и продукты их превращения в организме. *Инсектная аллергия* — повышенная чувствительность человека на укусы насекомых, а также на аэрогенное 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 эозинофилия в крови. Ставят провокационные назальные, ингаляционные и кожные 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 образование антител против них и привести ко II типу гиперчувствительности. Антигены, расположенные на клетках, «узнаются» антителами классов IgG, IgM. При взаимодействии типа клетка-антиген-антитело происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям: *комплементзависимый цитоллиз, фагоцитоз и антителозависимая клеточная цитотоксичность*. Время реакции — минуты или часы. Ко II типу гиперчувствительности близки антирецепторные реакции (так называемый V тип гиперчувствительности), основой которых являются антирецепторные антитела, например антитела против рецепторов к гормонам.

## Первичные и вторичные иммунодефициты

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

Первичные иммунодефициты. Следствием первичных иммунодефицитов является развитие тяжелых рецидивирующих форм инфекций, которые не поддаются консервативному лечению (пневмонии, менингиты, отиты, сепсис и др.). Также на фоне первичных иммунодефицитов могут развиваться опухоли, аллергия и аутопатология. При данных нарушениях чаще всего проводят длительную терапию антибиотиками последнего поколения, а также собирают информацию 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 X-сцепленная агаммаглобулинемия (отсутствие гамма-глобулинов вследствие мутации на X-хромосоме). В настоящее 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 X-хромосомой. В большинстве случаев они представлены точечными мутациями в гене J-цепи рецептора для IL-2, 4, 9 и других интерлейкинов на длинном плече X-хромосомы. Конечным результатом подобных мутаций является иммуносупрессия (снижение количества CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-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 заместительную иммунотерапию иммуноглобулинами, применяют антибактериальную терапию, в крайних случаях проводят трансплантацию костного мозга. Однако это не всегда приводит к желаемому результату, пациенты страдают от септических состояний, которые могут привести к летальному исходу.

*Вторая группа* — преимущественный дефицит антител. Данный вариант иммунодефицитов чаще всего связан с В-клеточным звеном и встречается довольно часто (относительно других первичных иммунодефицитов). Нарушение антителообразования может быть связано с дефектами дифференцировки или снижением/отсутствием ответа В-лимфоцитов на взаимодействие с Т-лимфоцитами. Среди примеров можно привести *X-сцепленную агаммаглобулинемию*, в основе которой лежит нарушение процессов дифференцировки и созревания В-лимфоцитов (мутация находится в гене Bruton tyrosine kinase (Btk), кодирующем 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, отсутствуют клетки, экспрессирующие иммуноглобулиновые рецепторы.

Диагностические критерии данной патологии: снижение содержания иммуноглобулинов в биологических жидкостях (IgG сильно снижен в сыворотке крови, при этом IgA и IgM могут совсем отсутствовать), также может снижаться количество В-лимфоцитов, остальные показатели иммунного статуса могут оставаться в пределах нормальных значений. Терапия в данном случае в основном заместительная препаратами иммуноглобулинов.

К *третьей группе* относят другие строго очерченные синдромы иммунодефицитов со специфическими клиническими проявлениями. К примеру, можно привести синдром *гипериммуноглобулинемии E* (мутации в 4-й хромосоме),

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

К *четвертой группе* относят болезни иммунной дисрегуляции, например *X-сцепленный лимфопролиферативный синдром*, который связан с мутацией в гене, кодирующем синтез белка SAP (белка сывороточного амилоида P), на длинном плече X-хромосомы (Xq25), что приводит к нарушению передачи активационного сигнала от В-лимфоцитов, инфицированных вирусом Эпштейн-Барр, на Т-лимфоциты и NK-клетки, результатом чего является поликлональная активация В-лимфоцитов и развитие лимфопролиферации. При этом наблюдается снижение CD4<sup>+</sup> и увеличение количества CD8<sup>+</sup> 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 *аутоиммунный лимфопролиферативный синдром*, который является следствием мутации в гене *FHORSF6* (хромосома 10 район q23-q24.1).

Мутации в представленных выше генах могут приводить к хронической лимфопролиферации, аутоиммунным проявлениям (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения и др.), а также к развитию злокачественных новообразований. Лечение данной группы первичных иммунодефицитов проводится глюкокортикостероидами, химиотерапевтическими препаратами и др.

*Пятая группа* первичных иммунодефицитов включает врожденные дефекты 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 19p.13.3) и *врожденную X-сцепленную нейтропению* (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 X-сцепленной нейтропенией, кроме резкого снижения числа нейтрофилов, снижается созревание промиелоцитов. У больных наблюдаются инфекционные патологии, в большинстве бактериальной природы. Возможен летальный исход при острой лейкемии. Лечение в основном связано с антибактериальной терапией (пожизненной), в некоторых случаях используется генная терапия. *Шестая группа* первичных иммунодефицитов связана с другими дефектами врожденного иммунитета. Примером такого рода заболеваний может быть *X-сцепленная ангидротическая эктодермальная дисплазия*, причиной которой является мутация в гене ингибитора NF- $\kappa$ B (ген *iKKBG*, Xq28). Известно, что мутантный аллель гена дефенсина HBD1 (точечная замена в промотерной 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, белковые продукты которых участвуют в реакциях врожденного иммунитета, обычно наблюдается патология инфекционной природы (фурункулы, паратонзиллиты и др.).

Иммунодефициты, связанные с аутовоспалительными нарушениями, относятся к *седьмой группе*. В качестве примера можно представить *синдром*, который связан с мутацией в гене *MVK* (12q24) и проявляется гипериммуноглобулинемией D, лейкозом и лихорадкой.

*Восьмая группа* первичных иммунодефицитов достаточно хорошо изучена: это иммунодефициты, связанные с дефектами в генах белков системы комплемента. Так, мутация в гене, кодирующем C1q (1p36.3-p34.1), приводит к дефициту данного компонента, который клинически проявляется в виде СКВ-подобного синдрома. Схожую картину можно наблюдать при мутациях в гене, кодирующем C4. Если нарушения касаются C3- или C9-компонентов системы комплемента, то страдать будет противобактериальная защита организма, а также гуморальное звено иммунитета, а клинические проявления будут выражаться в инфекциях различного характера. При данной патологии проводят лечение инфекционных осложнений, заместительную терапию, а в крайнем случае — трансплантацию костного мозга.

Приобретенные, или вторичные, иммунодефициты — это состояние организма, при котором происходит функциональное нарушение механизмов иммунитета (без генетических дефектов). В отличие от первичных иммунодефицитов (которые, по сути, пожизненные) вторичные иммунодефициты могут быть излечены (в случае избавления от повреждающего фактора) или скорректированы иммунотропными препаратами.

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

Несмотря на схожие признаки, имеются такие характеристики, по которым можно отличить вторичные иммунодефициты от первичных: в случае вторичных иммунодефицитов нарушения различных звеньев иммунитета наступают значительно позже и на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы. Изменения при вторичных иммунодефицитах не носят генотипического характера, поддаются иммунотерапии, нарушения иммунного статуса **Аутоиммунные болезни** В организме иммунные механизмы активируются в ответ на генетически чужеродные антигены, в крайнем случае — на изменившиеся собственные (опухолевые). При сбое нормального течения иммунологических реакций вследствие инфекционных или другого рода факторов происходит образование аутореактивных клонов и развиваются аутоиммунные реакции, обусловленные появлением антител (аутоантител) или цитотоксических Т-лимфоцитов к собственным антигенам. Разнообразие клинических проявлений аутоиммунных заболеваний объясняется различиями в локализации, выраженности и механизмах повреждения собственных тканей и органов.

Аутоиммунные болезни можно разделить на органоспецифические и системные. При *органоспецифических аутоиммунных болезнях* аутоантитела и аутореактивные лимфоциты направлены против аутологических антигенов одного органа и только в нем индуцируют иммунопатологические реакции (*аутоим-*

мунный тиреозит, атрофический гастрит, инсулинзависимый сахарный диабет, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.).

При системных аутоиммунных болезнях иммунная агрессия направлена на аутологичные антигены, которые характерны для различных органов и тканей (*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 инсоляции, УФ-излучение или переохлаждение, инфекции, вакцинные и лекарственные 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 гомологией 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 изменению, и тогда аутоантигены воспринимаются собственной иммунной системой как чужеродные.

Известно влияние гормонов на развитие аутоиммунной патологии, например эстроген может вызывать обострение *системной красной волчанки*, поэтому это заболевание чаще развивается у молодых женщин с высоким гормональным фоном (заболевание в 10 раз чаще возникает у женщин, чем у мужчин). Влияние эстрогенов на течение данной патологии подтверждается значительным ухудшением состояния больных во время беременности и непосредственно после родов.

Еще один вариант пусковых механизмов аутоиммунных заболеваний — нарушение естественных барьеров, вследствие чего компоненты иммунной системы 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 иммунитета. К ним относятся головной мозг, хрусталик, сетчатка, щитовидная железа, семенные канальцы яичек и др. Пример аутоиммунных заболеваний, связанных с нарушением целостности барьера, — *аутоиммунный тиреозит*. 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 приводит к развитию аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные механизмы участвуют 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 состояние вследствие активации иммунных механизмов (увеличивается процент аутореактивных клонов) на фоне нарушений в иммунорегуляторных механизмах.

Врожденные дефекты компонентов комплемента также ассоциированы с риском развития аутоиммунных патологий. Было высказано предположение, что возникновение этого риска связано с нарушением выведения иммунных комплексов из организма. Во время активной формы болезни компоненты комплемента, в частности C3b, осаждаются в зоне воспаления в различных органах,

в том числе селезенке, сердце и почках. Это, в свою очередь, приводит к снижению сывороточного уровня комплемента, так как он быстро связывается с циркулирующими иммунными комплексами у таких больных, что вызывает дефицит C1q-компонента в сыворотке и ведет к изложенным выше изменениям.

Нарушение регуляции продукции цитокинов, приводящее к активации экспрессии, 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-Е, 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 главного звена в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а именно, к нарушению толерантности к собственным антигенам, а также к увеличению продукции аутоантител и аутореактивных Т-лимфоцитов, ведущих к развитию иммунопатологии. Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание с системным поражением соединительной ткани, связанное с образованием аутоантител и иммунных комплексов, протекающее с прогрессирующим иммуновоспалительным 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 антигенам 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 цитокинов  $T_H2$ -типа (IL-4, IL-10, IL-6), активирующих В-лимфоциты. Возможна активация В-лимфоцитов суперантигенами микробов. Аутоантитела направлены против лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и других клеток. Аутоантитела против фосфолипидов (антифосфолипидные) обуславливают развитие тромботических нарушений.

Системное иммунное воспаление связано с рядом факторов: отложение в тканях иммунных комплексов; цитокинозависимое (IL-1, ФНО-D) повреждение эндотелия; активация комплемента и лейкоцитов. Увеличивается количество  $T_H17$ , секретирующих IL-17, что приводит к воспалению в тканях и повреждению органов. Антимикробные пептиды (кателицидин и др.), компоненты погибающих клеток (ДНК и хроматинсвязанный белок HMGB1) и ДНК-специфические IgG-аутоантитела образуют иммунные комплексы, которые поглощаются после связывания с рецептором (FcγRIIa) на поверхности дендритных клеток и активируют TLR9, индуцирующие секрецию IFN-D. Это способствует дальнейшему образованию аутоантител, иммунных комплексов, усилению секреции цитокинов и активации комплемента.

*Лабораторная диагностика.* Выявляют антинуклеарные антитела методом РИФ и антитела к ДНК. В коже находят отложения IgG, IgM, а также С3- и С4-компонентов комплемента. В плевральном, перитонеальном и перикардальном выпоте, а также в ликворе появляются LE-клетки (нейтрофилы с фагоцитированным ядерным материалом — нуклеофагоцитоз).

Ревматоидный артрит — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, сопровождающееся развитием симметричного воспаления синовиальных оболочек с поражением периферических суставов (синовит, эрозивный артрит) и системным воспалением внутренних органов. Происходит поликлональная активация В-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 формировании иммунных комплексов. IL-33, выделяемый синовиальными эндотелиальными клетками и фибробластами, способствует усилению раннего ответа T<sub>H</sub>2-типа и активности T<sub>H</sub>17. Повреждение суставов поддерживается за счет иммунных комплексов, активации комплемента, привлечения нейтрофилов, активации ферментов лизосом, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и т.д. Однако основным механизмом ревматоидного артрита является T-клеточный с преобладанием CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1. В результате образуются провоспалительные цитокины (IL-1, ФНО-D, IFN-D, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, IL-17 и др.), участвующие 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 отеку синовиальной оболочки и инфильтрации тканей нейтрофилами, T-лимфоцитами, плазматическими и дендритными клетками. В результате пролиферации синовиоцитов гипертрофируется синовиальная оболочка и на поверхности суставного хряща образуется агрессивная грануляционная ткань (*паннус*), содержащая макрофаги, T-хелперы, плазматические и пролиферирующие синовиальные клетки.

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

Синдром Шегрена — хроническое заболевание, обусловленное взаимодействием антигенов экзокринных желез (слезных, слюнных и др.) с аутоантителами.

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

Васкулиты обусловлены развитием воспалительной инфильтрации и некроза стенок кровеносных сосудов. Клинические признаки связаны со степенью поражения сосудов и их расположением в органах и системах организма. Этиология васкулитов остается невыясненной. Поэтому их классифицируют по морфологическим 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, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна-Геноха, лейкоцитокластический васкулит*), васкулиты с поражением средних сосудов (*узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки*), васкулиты с поражением крупных сосудов (*гигантоклеточный височный артериит, артериит Такаясу*).

Болезнь Кавасаки (впервые описана Т. Kawasaki в 1967 г.) — системный артериит больших, средних и мелких артерий, сочетающийся с кожно-слизистым синдромом. *Лабораторная диагностика* имеет вспомогательное значение. Отмечаются тромбоцитоз, лейкоцитоз, увеличенные показатели СОЭ, С-реактивного белка (до 4-6 нед.) и иммуноглобулинов.

Геморрагический васкулит (*пурпура Шенлейна-Геноха*) — геморрагический некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, чаще развивающийся в возрасте 2-8 лет.

*Лабораторная диагностика.* В сыворотке повышен уровень IgA. В коже и почечных клубочках выявляют отложение IgA.  
*Иммунодиагностические реакции и их применение*  
Реакции антиген-антитело

Особенности взаимодействия антитела с антигеном являются основой диагностических реакций в лабораториях. Реакция *in vitro* между антигеном и антителом состоит из специфической и неспецифической фазы. В *специфическую фазу* происходит быстрое специфическое связывание активного центра Fab-фрагмента антитела с детерминантой (эпитопом) антигена, что обусловлено ван-дер-ваальсовыми силами, водородными связями и гидрофобным взаимодействием. Прочность и количество связавшегося антителами антигена зависят от аффинности, авидности антител и их валентности. Специфическую фазу реакции сменяет *неспецифическая фаза* — более медленная, для которой характерны видимые физические явления, например образование хлопьев при агглютинации и др. Эта фаза требует наличия определенных условий (электролитов, оптимального pH среды). На основе реакций антиген-антитело определяют или антитела с помощью известных антигенов (диагностикумов) или антигены с помощью известных антител (иммунных сывороток). В практике для постановки диагноза инфекций применяют *серологический метод диагностики* (от лат. *serum* — сыворотка) — выявление антител или антигенов в сыворотке крови и других жидкостях с помощью реакций антиген-антитело. При выделении микроба от больного проводят его идентификацию с помощью иммунных диагностических сывороток, т.е. сывороток крови гипериммунизированных животных,

содержащих специфические антитела. Это так называемая *серологическая идентификация* микроорганизмов.

В микробиологии и иммунологии применяют различные варианты реакций агглютинации, преципитации, нейтрализации, а также реакций с участием комплекса, с использованием меченых антител и антигенов (радиоиммунологический, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный методы). Эти реакции различаются по регистрируемому эффекту и технике постановки, однако все они основаны на эффекте взаимодействия антигена с антителом и применяются для выявления как антител, так и антигенов. Реакции иммунитета характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью.

## Сущность и место иммунопрофилактики и иммунотерапии в медицинской практике

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, влияющих на функцию иммунной системы или действие которых основано на иммунологических принципах.

Иммунопрофилактика направлена на создание активного или пассивного иммунитета к возбудителю инфекционной болезни или его антигенам в целях 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 здоровья.

Первая группа — препараты, 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 и пробиотики.

Вторая группа — иммунобиологические препараты 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 (адьюванты, некоторые антибиотики, антиметаболиты, гормоны, индукторы интерферонов) 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 — препараты для специфической диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, с помощью которых можно обнаруживать антигены, антитела, ферменты, продукты метаболизма, биологически активные пептиды, чужеродные клетки и т.д.

## Вакцины

Термин «вакцина» произошел от французского *vacca* — корова (ввел Л. Пастер в честь Э. 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. Кроме этого, появились вакцины для профилактики и лечения неинфекционных и онкологических болезней, наркозависимости, табакокурения и др. Действующим началом в вакцинах является специфический антиген.

Вакцина представляет собой сложный иммунобиологический препарат, в состав которого наряду со специфическим антигеном, исходя из природы и лекарственной формы препарата, включают стабилизаторы, консерванты, адъюванты. В качестве стабилизаторов, предохраняющих антиген от разрушения, например при производстве или при длительном хранении вакцины, используют гомологичные белки (альбумин человека), сахарозо-агар-желатину и др. В качестве консервантов, не допускающих размножения случайно попавшей в препарат микрофлоры, применяют мертиолят (1:10 000), формалин и другие антимикробные препараты. Для повышения иммуногенности антигена в некоторые вакцины добавляют различные адъюванты (см. разд. 13.3).

Живые вакцины представляют собой препараты, в которых действующим началом являются ослабленные тем или иным способом, потерявшие вирулентность, но сохранившие специфическую антигенность штаммы патогенных микробов, получившие название аттенуированных штаммов. Аттенуация (ослабление) возможна путем длительного воздействия на штамм химических (мутагены) или физических (температура, радиация) факторов или же длительных пассажей через организм невосприимчивых животных или другие биообъекты (эмбрионы птиц, культуры клеток).

В качестве примера живых вакцин можно назвать вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита.

Инактивированные (убитые) вакцины в качестве действующего начала включают убитые химическим или физическим методом культуры патогенных бактерий или вирусов (цельноклеточные, цельновирсионные вакцины) или же извлеченные из патогенных микробов (иногда вакцинных штаммов) комплексы, содержащие в своем составе протективные антигены (субклеточные, субвирсионные вакцины). Для инактивации бактерий и вирусов применяют формальдегид, спирт, фенол, температурное воздействие, УФ-облучение, ионизирующую радиацию.

Дозируют вакцину в антигенных единицах; применяют, как правило, подкожно, внутримышечно в виде нескольких инъекций на курс вакцинации.

Молекулярные вакцины. В молекулярных вакцинах антиген находится в молекулярной форме или же в виде фрагментов его молекул, определяющих специфичность антигенности, т.е. в виде эпитопов.

Анатоксины (токсоиды) являются примером молекулярных вакцин: дифтерийный, столбнячный, ботулинический, гангренозный (перфрингенс, нови и др.), стафилококковый, холерный анатоксины.

Дозируют анатоксины в антигенных единицах: единицах связывания (ЕС) анатоксина специфическим антитоксином или в единицах флокуляции (Lf). Анатоксины относятся к числу наиболее эффективных профилактических препаратов. Благодаря иммунизации дифтерийным и столбнячными анатоксинами резко снижена заболеваемость и ликвидированы эпидемии дифтерии и столбняка. Очищенные сорбированные анатоксины применяют подкожно или внутримышечно по схеме, предусмотренной календарем прививок.

Синтетические вакцины. Молекулы антигенов или их эпитопы сами по себе обладают низкой иммуногенностью, по-видимому, в связи с деструкцией их в организме ферментами, а также недостаточно активным процессом их адгезии иммунокомпетентными клетками из-за относительно низкой молекулярной массы антигенов.

Ассоциированные вакцины. С целью сокращения числа вакцин и инъекций при проведении массовой вакцинопрофилактики разработаны и совершенствуются ассоциированные вакцины, т.е. препараты, включающие несколько разнородных антигенов и позволяющие проводить иммунизацию против нескольких инфекций одновременно. Создание таких вакцин научно обоснованно, так как иммунная система может одновременно отвечать на десятки различных антигенов. Основная задача при создании ассоциированных вакцин состоит в сбалансированности входящих в ее состав антигенов, чтобы не было их взаимной конкуренции и чтобы препарат не вызывал повышенных поствакцинальных реакций. В состав ассоциированных препаратов могут входить как инактивированные, так и живые вакцины. **Адьюванты** для усиления иммуногенности вакцин применяют адьюванты (от лат. *adjuvant* — помощник). В качестве адьювантов используют: минеральные сорбенты (гели гидрата окиси и фосфата алюминия), полимерные вещества, сложные химические соединения (ЛПС, белково-липополисахаридные комплексы, мурамилдипептид и его производные и др.); бактерии и компоненты бактерий, например вытяжки БЦЖ, из которых готовят адьювант Фрейнда; инактивированные коклюшные бактерии, липиды и эмульгаторы (ланолин, арлацел); вещества, вызывающие воспалительную реакцию (сапонин, скипидар). Механизм действия адьювантов сложный. Они действуют как на антиген, так и на организм. Действие на антиген сводится к укрупнению его молекулы (сорбция, химическая связь с полимерным носителем), т.е. превращению растворимых антигенов в корпускулярные. В результате антиген лучше захватывается и активнее представляется фагоцитирующими и другими иммунокомпетентными клетками, т.е. превращается из тимусзависимого в тимуснезависимый антиген. Кроме того, адьюванты вызывают на месте инъекции воспалительную реакцию с образованием фиброзной капсулы, в результате чего антиген длительно сохраняется, депонируется на месте

инъекции и, поступая из депо, длительное время действует по принципу суммации антигенных раздражений (ревакцинирующий эффект). В связи с этим адъювантные вакцины называют депонированными. Адъюванты также непосредственно активируют пролиферацию иммунокомпетентных клеток и усиливают синтез защитных белков организма. Адъюванты усиливают иммуногенность антигенов в несколько раз.

Показания и противопоказания к вакцинации. Показаниями к вакцинации являются наличие или угроза распространения инфекционных заболеваний, а также возникновение эпидемий среди населения. При массовом проведении профилактических прививок должны учитываться противопоказания к вакцинации, так как при введении практически любой вакцины иногда могут быть нежелательные поствакцинальные осложнения у лиц с теми или иными отклонениями в состоянии здоровья. Общие противопоказания к вакцинации: острые инфекционные и неинфекционные заболевания; аллергические состояния; заболевания ЦНС; хронические заболевания паренхиматозных органов (печени, почек); тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы; выраженные иммунодефициты; наличие злокачественных новообразований.

Поствакцинальные реакции в виде кратковременного повышения температуры тела, местных проявлений (гиперемия, отек на месте инъекции), если они не превышают границу нарушений, указанных в наставлении по применению вакцины, не считаются противопоказанием к прививкам.

## 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, 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). Активность иммунных сывороток и иммуноглобулинов выражают в анти-токсических единицах, в титрах (вируснейтрализующей, гемагглютинирующей, преципитирующей, агглютинирующей активности и т.д.), т.е. тем наименьшим количеством антител, которое вызывает видимую или регистрируемую соответствующим способом реакцию с определенным количеством специфического антигена

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, сохраняясь 2-3 нед. после введения гетерологичных и течение 4-5 нед. — гомологичных сывороточных препаратов.

Моноклональные антитела. Антитела по своей структуре и функциям гетерогенны. В ответ на введение антигена в крови появляются поликлональные антитела, т.е. смесь иммуноглобулинов, синтезированных множеством клонов активированных В-лимфоцитов.

**Иммуномодулятор** Иммуномодуляторы — вещества, оказывающие влияние функцию иммунной системы. Их подразделяют на экзогенные и эндогенные

К экзогенным иммуномодуляторам относится большая группа веществ различной химической природы и происхождения, оказывающих неспецифическое активирующее или супрессивное действие на иммунную систему, но являющихся чужеродными для организма.

Эндогенные иммуномодуляторы представляют собой достаточно большую группу олигопептидов, синтезируемых самим организмом, его иммунокомпетентными и другими клетками и способных активировать иммунную систему путем усиления пролиферации и функции иммунокомпетентных клеток.

Техника и технические средства для постановки упомянутых реакций весьма разнообразны, начиная от использования элементарных проб в пробирках или на предметном стекле и кончая сложными автоматизированными и компьютеризированными методами.

Успешно развиваются биосенсорные тест-системы. Принцип работы биосенсоров основан на регистрации с помощью детекторов физических (опалесценция, агглютинация, тепловое и другие виды излучения) и химических (образование новых продуктов и соединений) эффектов, возникающих при осуществлении специфических реакций иммунитета. Например, если реакция антиген-антитело протекает с выделением тепла, то ее можно регистрировать по тепловому эффекту; если при действии фермента на детектируемый субстрат выделяется  $\text{CO}_2$ , то по количеству углекислоты можно определить количество субстрата, и т.д.