

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди преподаваемых дисциплин медицинских университетов клиническая иммунология и аллергология занимает особое место. Знания, представляемые ею, необходимы врачу любой специальности для понимания патогенеза, применения и интерпретации методов иммунодиагностики, адекватного назначения иммунотерапии, а также проведения иммунопрофилактики большинства болезней человека. Важнейшие проблемы медицины решены иммунологическими методами: переливание крови, иммунопрофилактика инфекций, аллотрансплантация органов, лечение рака (Нобелевская премия, 2018 г.).

Первая кафедра иммунологии была открыта во Втором Московском государственном медицинском институте имени Н.И. Пирогова в 1971 г., а первый учебник «Иммунология» академика Российской академии наук Р.В. Петрова издан в 1982 г. В Витебском медицинском институте преподавание иммунологии и аллергологии начато в 1975 г., а в 1987 г. Д.К. Новиков издал «Справочник по клинической иммунологии и аллергологии». Позже был создан ряд учебников по иммунологии: А.А. Ярилин «Основы иммунологии» (1999), «Клиническая иммунология» под редакцией А.В. Караулова (1999), «Иммунология» академика Российской академии наук Р.М. Хаитова с соавторами (2000). Только в 2011 г. вышел учебник «Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии» Л.В. Ковальчука с соавторами, полностью отражающий предмет. В Республике Беларусь было издано несколько учебных пособий по данной тематике. Однако быстро появляются новые данные в области иммунологии, важные для медицины, поэтому возникла необходимость создания учебника по клинической иммунологии и аллергологии.

Профессор *Д.К. Новиков*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	— аутоиммунный агранулоцитоз
ААО	— аллергический ангионевротический отек
АГ	— антиген
АЗКЦ	— антителозависимая клеточная цитотоксичность
АЗ	— аллергические заболевания
АИЗ	— аутоиммунные заболевания
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АНА	— антинуклеарные антитела
АПК	— антигенпредставляющая клетка
АР	— аллергический ринит
АТ	— антитело
АтД	— атопический дерматит
АШ	— анафилактический шок
БА	— бронхиальная астма
ВИБ	— вторичные иммунодефицитные болезни
ВИГ	— внутривенные иммуноглобулины
ВИД	— вторичный иммунодефицит
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВКР (<i>BCR</i>)	— <i>B</i> -клеточный рецептор
ВЛК (<i>ILC</i>)	— врожденные лимфоидные клетки
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГКГ (<i>MHC</i>)	— главный комплекс гистосовместимости (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
ГКС	— глюкокортикостероиды
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГМСК	— гемопоэтическая стволовая клетка
ГФИ	— гуморальные факторы иммунитета
ДК	— дендритные клетки
ЕК (<i>NK</i>)	— естественные киллеры
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИД	— иммунодефицит
ИДБ	— иммунодефицитная болезнь
ИЛ	— интерлейкин
ИП	— иммунопрофилактика
ИРИ	— иммунорегуляторный индекс
ИР	— иммунореабилитация
ИС	— иммунный статус
ИТ	— иммунотерапия
ИТП	— иммунная тромбоцитопеническая пурпура
ИТС	— иммунотерапевтические средства
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН (<i>IFN</i>)	— интерферон

КАД	–	контактный аллергический дерматит
КОЕ/мл	–	колониеобразующие единицы в 1 мл
КонА (ConA)	–	конканавалин А
Кр	–	крапивница
ЛА	–	лекарственная аллергия
ЛПЗ	–	лимфопролиферативные заболевания
ЛПС	–	липополисахарид
ЛСК	–	лимфоидная стволовая клетка
МАК	–	мембраноатакующий комплекс
мАТ	–	моноклональные антитела
ММ	–	молекулярная масса
МПД	–	минимальная пирогенная доза
МСБ (HBR)	–	маннозосвязывающий белок
МФ	–	макрофаг
МЭЭ	–	многоформная экссудативная эритема
НАО	–	наследственный ангионевротический отек
НГ	–	неспецифическая гиперчувствительность
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
НП	–	нозокомиальная пневмония
НСТ	–	нитросинего тетразолия тест
ОВИД	–	общий вариабельный иммунодефицит
ОВИДБ	–	общая вариабельная иммунодефицитная болезнь
ОВИН	–	общая вариабельная иммунная недостаточность
ОИС	–	оценка иммунного статуса
ОФВ1	–	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПА	–	пищевая аллергия
ПВР	–	поствакцинальные реакции
ПСВ	–	пиковая скорость выдоха
ПТК	–	протеинкиназа
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПЧЗТ (ГЗТ)	–	повышенная чувствительность (гиперчувствительность) замедленного типа
ПЧНТ (ГНТ)	–	повышенная чувствительность (гиперчувствительность) немедленного типа
РА	–	ревматоидный артрит
РБТЛ	–	реакция бласттрансформации лимфоцитов
РКВ	–	рентгеноконтрастные вещества
РНП	–	рибонуклеопротеин
РПА	–	реакция пассивной гемагглютинации
РТПХ	–	реакция «трансплантат против хозяина»
РФ	–	ревматоидный фактор
С'	–	комплемент
СБ	–	сывороточная болезнь
СД	–	сахарный диабет
СИ	–	система иммунитета
СИТ	–	супрессивная иммунотерапия
СКВ	–	системная красная волчанка

СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
СПС	– сывороточноподобный синдром
СРБ	– С-реактивный белок
СС	– системная склеродермия
ТК	– тучные клетки
ТКИД	– тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТКР (<i>TCR</i>)	– <i>T</i> -клеточный рецептор
<i>T_c</i>	– <i>T</i> -супрессор
ТТГ	– тиреотропный гормон
<i>T_h</i>	– <i>T</i> -хелперы
<i>T_ц</i>	– <i>T</i> -цитотоксический
ФГА	– фитогемагглютинин
ФИТЦ	– флюоресцеинизотиоцианат
ФНО- α (<i>TNF-α</i>)	– фактор некроза опухоли α
ФЭ	– фикоэритрин
ХАГ	– хронический активный гепатит
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭАА	– экзогенный аллергический альвеолит
<i>CD</i>	– кластер дифференцировки
<i>HLA</i>	– <i>Human Leucocyte Antigens</i> (человеческие лейкоцитарные антигены)
<i>Ig</i>	– иммуноглобулин
<i>ILC</i>	– <i>Innate Lymphoid Cells</i> (врожденные лимфоидные клетки)
<i>tgfβ</i>	– трансформирующий фактор роста β
<i>TNF-β</i>	– фактор некроза опухоли β
<i>Treg</i>	– <i>T</i> -регуляторные лимфоциты

ВВЕДЕНИЕ

Успехи, достигнутые иммунологией за последнее столетие, позволили решить ряд медицинских проблем, что не только стимулировало интерес врачей к этой науке, но и сделало необходимым ее преподавание как дисциплины.

Клиническая иммунология и аллергология – медицинская наука, изучающая онтогенез, макро- и микромолекулярную структуру и функции системы иммунитета человека в норме и патологии, экологические и антропогенные влияния на нее внешней среды, эпидемиологию, этиологию и патогенез заболеваний, обусловленных патологическими нарушениями в системе иммунитета, и разрабатывающая в эксперименте и клинике методы их диагностики, лечения и профилактики.

Аллергология – медицинская наука, изучающая эпидемиологию, этиологию, патогенез, клиническую картину и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний, обусловленных повышенной чувствительностью и реактивностью на экзогенные аллергены и неспецифические агенты.

Современная иммунология – это наука о межклеточных и межмакромолекулярных физиологических взаимодействиях клеток системы иммунитета между собой, с другими клетками и биоактивными агентами для поддержки гомеостаза организма и возникающей после этих взаимодействий патологии при его нарушениях.

В настоящее время ясно, что от клеток системы иммунитета (лейкоцитов) зависит, с одной стороны, резистентность организма, а с другой – повреждение, воспаление. Их реакции определяют эффективность, норму и патологию воспалительной реакции как на инфекционные, так и неинфекционные патогены. Повышенные реакции клеток системы иммунитета (лейкоцитов) приводят к развитию гиперчувствительности: аллергии и аутоаллергии, сниженные – к недостаточности резистентности и иммунитета к патогенам, развитию инфекций, т.е. иммунодефицитных болезней, так как нет инфекции без относительного или абсолютного иммунодефицита.

Иммунология интенсивно развивается, и новые данные накапливаются очень быстро. Поэтому необходимо регулярно (каждые 2–3 года) обновлять учебную литературу по данному предмету, ее курс должен содержать основные, фундаментальные

понятия на молекулярно-генетическом уровне, так как они необходимы будущему врачу для грамотного усвоения материала и применения современных методов иммунодиагностики, иммунотерапии, иммунопрофилактики и иммунореабилитации.

На основе знаний, добытых общей иммунологией, разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Получены гибридные моноклональные антитела против биологически активных молекул: антигенов, медиаторов иммунных реакций, рецепторов, гормонов, т.е. практически любых веществ, что позволяет выявлять их количественно в организме с диагностической целью. Генно-биотехнологическими методами синтезированы цитокины (интерлейкины и др.) – медиаторы иммунных реакций, позволяющие угнетать, стимулировать и регулировать иммунный ответ при различных заболеваниях.

Клиническая иммунология аккумулирует достижения молекулярной биологии, генетики, биохимии, что позволяет создавать новые иммунобиотехнологические препараты. Последними достижениями явилось открытие более 30 цитокинов, многие из которых используются для диагностики и лечения различных заболеваний.

С помощью новых цитокинов, индуцирующих и регулирующих дифференцировку стволовых клеток костного мозга, в будущем потенциально возможна регенерация и восстановление любых поврежденных органов.

Все виды иммунопатологии являются следствием нарушений взаимодействий клеток системы иммунитета с другими клетками или их биоактивными веществами, результатом чего служит воспаление, патологическая пролиферация или апоптоз клеток – слагаемые патологического процесса. Только иммунологическими методами можно осуществить эффективную диагностику и лечение большинства болезней.

Целью преподавания клинической иммунологии и аллергологии для студентов медицинских учреждений высшего образования является формирование квалифицированного специалиста по оказанию медицинской помощи больным с заболеваниями системы иммунитета в условиях амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев медицинской службы на основе изучения достижений мировой и отечественной науки и практики в области клинической иммунологии и аллергологии.

Основными *задачами* обучения студентов медицинских учреждений высшего образования являются следующие:

- формирование представления о структуре и функциях системы иммунитета как одной из важнейших систем в организме;

- изучение основополагающих разделов общей и частной иммунологии и аллергологии, без которых невозможен правильный подход к пониманию патологии системы иммунитета и соответствующих заболеваний;

- обучение применению основных методов иммунодиагностики, оценки иммунного статуса человека, выявлению иммунных нарушений и диагностики аллергии;

- современные представления о причинах развития и патогенезе иммунопатологии: иммунодефицитных, аутоиммунных, аллергических и других болезней системы иммунитета;

- освоение основ постановки иммунопатологического и аллергологического диагноза, методов лечения и предупреждения иммунопатологии;

- обучение основным методам иммунопрофилактики, иммунотерапии, иммунокоррекции и иммунореабилитации.

При изучении дисциплины проводится как теоретическая, так и практическая подготовка студентов, осуществляется контроль полученных знаний и навыков. Теоретическая подготовка включает изучение материала, представленного на лекциях, в учебниках и учебных пособиях, решение ситуационных задач, организация деловых игр (фантомная терапия неотложных состояний – анафилактического шока, купирование приступа удушья, лечение астматического статуса, синдрома Лайелла и др.). Активно используются мультимедийные пособия, электронные базы данных и др.

Практическая подготовка проводится под руководством преподавателя и включает обучение методике сбора иммунологического и аллергологического анамнезов, клинический разбор больных с различными формами иммуно- и аллергопатологии, участие в работе клинических конференций, курацию больных в аллергологическом стационаре, оформление и защиту истории болезни, освоение лабораторных методов диагностики иммунодефицитных и аллергических заболеваний, клиническую интерпретацию иммунограмм и результатов лабораторного аллергологического обследования, постановку и оценку тестов с аллергенами на больных.

Контроль полученных знаний проводится в форме тестов, собеседования, решения ситуационных задач, зачета за счет часов основной дисциплины.

Основными формами организации учебного процесса являются лекции, практические занятия, включающие клинические разборы и демонстрацию больных, прием в аллергологическом и иммунологическом кабинетах, а также самостоятельная работа студентов под руководством преподавателя.

Организация иммунологической и аллергологической помощи в Республике Беларусь. Специализированную помощь больным аллергическими и иммунодефицитными заболеваниями оказывают врачи аллергологи-иммунологи в амбулаторных кабинетах или стационарах, неотложную помощь — врачи общей практики, а также врачи поликлиник и стационаров, после рекомендуется направить больного к аллергологу-иммунологу.

На должность врача аллерголога-иммунолога назначается специалист с высшим медицинским образованием по специальности «Лечебное дело» или «Педиатрия», прошедший подготовку по специальности «Клиническая аллергология и иммунология» в клинической ординатуре медицинского образовательного учреждения высшего или дополнительного профессионального образования в соответствии с требованиями, предъявляемыми к образовательному стандарту, а также типовой программой и учебным планом профессиональной подготовки (переподготовки).

Врач аллерголог-иммунолог осуществляет специализированную помощь больным аллергическими заболеваниями.

Аллергологические кабинеты организуются органом управления здравоохранением в составе амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических учреждений.

Аллергологическое отделение организуется органом управления здравоохранением в составе стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических учреждений.

Часть I

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

ГЛАВА 1. ВИДЫ И СТРУКТУРЫ ИММУНИТЕТА

Система иммунитета (СИ) — это совокупность клеток, органов и тканей, осуществляющих иммунные реакции. Она включает клетки и гуморальные факторы врожденного и адаптивного (приобретенного) специфического иммунитета.

Врожденный иммунитет обеспечивают: врожденные лимфоидные клетки (*innate lymphoid cells* — *ILC*), *T*-, γ -, δ -лимфоциты, *CD5*⁺-*B*-лимфоциты; естественные киллеры (ЕК), гранулоциты (нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, эозинофилы); мононуклеарные фагоциты (моноциты, макрофаги); дендритные клетки; тромбоциты, гуморальные факторы врожденного естественного иммунитета (лизозим, *C*-реактивный белок (СРБ), интерфероны, β -лизины, коллектины и др.; система комплемента).

Адаптивный иммунитет осуществляет лимфоидная система (*T*- и *B*-лимфоциты), которая образует специфические факторы иммунитета: антитела и *T*- и *B*-клетки, специфичные к антигену.

Обозначение системы иммунитета понятием «иммунная система» неточно, так как она становится иммунной, невосприимчивой после стимуляции конкретным антигеном.

Все системы, кроме лимфоидной, принимают участие в реакциях иммунитета относительно неспецифично, однако выполняют конкретные и не только иммунитетные функции. Физиологическая роль СИ не ограничивается созданием иммунитета, она участвует в регуляции метаболизма, пролиферации клеток и регенерации тканей, поддержании гомеостаза организма. Функции СИ регулируются нервной и эндокринной системами организма. Клетки СИ, секретируя биологически активные вещества, влияют на функции этих систем. Кроме того, факторы естественного иммунитета могут выделяться разными клетками организма, например *C*-реактивный белок — гепатоцитами, цитокины — фибробластами и клетками эпителия и т.д.

Неиммунитетные функции СИ и иммунитетные реакции различных систем и органов тесно взаимосвязаны и опосредуются цитокинами.

Имунология для врача с теоретических позиций — «медицинская философия», с практических — инструмент решения важнейших клинических проблем:

- противоинфекционного иммунитета — разработка рациональной профилактики и иммунотерапии инфекций;
- противоопухолевого иммунитета — разработка противоопухолевых вакцин, иммунодиагностика и иммунотерапия опухолей;
- трансплантационного иммунитета — обоснование и разработка методов переливания крови, трансплантации органов и тканей, преодоления тканевой несовместимости;
- аутоиммунных болезней — иммунодиагностика, выяснение механизмов болезней, иммуносупрессивная терапия;
- аллергии — разработка методов диагностики и патогенетической терапии аллергических заболеваний;
- иммунодефицитных болезней — диагностика и лечение;
- иммунопатологии репродукции и взаимоотношений «мать — плод»;
- любых заболеваний — иммунодиагностика и иммунотерапия.

Иммунитет — функция СИ, которая часто ассоциируется с защитой организма от инфекции, бактерий, вирусов, простейших. Однако существуют неиммунитетные способы защиты от инфекций как на социальном уровне (например, методы асептики, антисептики, противоэпидемические мероприятия), так и организменном (барьеры эпителия и слизистых оболочек, механизмы видовой невосприимчивости).

Иммунитет — это эволюционно и генетически обусловленный ответ системы иммунитета организма на биологически активные вещества — антигены, направленный на сохранение фенотипического и генетического постоянства внутренней среды (гомеостаза) организма, в результате которого возникают различные феномены иммунитета. Одни из них являются полезными, защитными, другие — индуцируют патологию. К первым относятся:

- *противоинфекционный иммунитет* — приобретенная специфическая невосприимчивость организма к конкретным инфекционным агентам — возбудителям заболеваний (микробам, вирусам);

- *неинфекционный иммунитет* – невосприимчивость организма к неинфекционным чужеродным молекулам;

- *толерантность* – терпимость, отсутствие ответа системы иммунитета на собственные биологически активные молекулы.

Ко вторым, патологическим феноменам иммунитета, относятся:

- *гиперчувствительность и гиперреактивность* – повышенная иммунная (иммунитетная) реакция на антигены-аллергены, которая служит основой двух видов заболеваний: аллергических – на экзогенные аллергены (аллергия); аутоиммунных – на эндогенные, собственные биомолекулы (аутоаллергия). Система иммунитета в норме не отвечает на «свое» и отторгает «чужое»;

- *анергия* – отсутствие реакции на инфекционные агенты, что может быть причиной инфекций.

Основой реализации всех реакций иммунитета является *иммунологическая память*. Суть ее в том, что клетки системы иммунитета «помнят» о тех чужеродных веществах, с которыми они встречались и на которые реагировали. Иммунологическая память лежит в основе феноменов противоинфекционного иммунитета, толерантности и гиперчувствительности.

Реакции иммунитета всегда направлены на поддержание фенотипического и генетического гомеостаза организма и элиминацию чужеродных молекул и могут сопровождаться повреждением собственных тканей организма – воспалением. Однако оно – не единственное проявление функции СИ, для которой характерен постоянный фоновый уровень активности. На физиологическом уровне система иммунитета работает непрерывно, формируя новые клетки, иммуноглобулины и цитокины, и ее фоновое физиологическое функционирование поддерживается стимуляцией микроорганизмами (вирусами, бактериями, грибами), постоянно персистирующими на коже и слизистых оболочках. Активное взаимодействие с ними, их элиминация, предупреждение их экспансии, надзор за ними – залог здорового организма и показатель нормальной элиминирующей функции СИ.

Виды иммунитета. Существует неиммунитетная, *естественная неспецифическая резистентность организма*. Это непосредственная защита организма от внешних агентов наружными покровами (кожа, слизистые оболочки), механическими (слущивание эпителия, движение ресничек и секретов, слизистых оболочек, чихание, кашель), физическими механизмами (барьеры), химическими веществами (бактерицидное действие соляной, молочной, жирных кислот, ряда ферментов).

Видовая невосприимчивость (конституциональный, наследственный иммунитет) – это вариант неспецифической резистентности организма, генетически обусловленный особенностями обмена веществ данного вида и отсутствием условий, необходимых для размножения возбудителя. Например, животные не болеют некоторыми болезнями человека (сифилис, гонорея, дизентерия), и наоборот, люди невосприимчивы к возбудителю чумы собак. Данный вариант резистентности не является истинным иммунитетом, так как он не осуществляется системой иммунитета.

Врожденный иммунитет (innate natural immunity) осуществляется клетками и гуморальными факторами (см. гл. 2).

Противоинфекционный приобретенный (адаптивный) иммунитет (acquired immunity) – совокупность антигенспецифических реакций системы иммунитета, направленных на удаление инфекционного агента – возбудителя заболевания (см. гл. 8). Этот иммунитет зависит от специфических факторов иммунитета: антител, продуцируемых *B*-клетками и плазмócитами, и *T*-лимфоцитов, имеющих специфический рецептор к антигену – *T*-клеточный рецептор (ТКР – *TCR*).

Противоинфекционный приобретенный иммунитет на инфекции возникает в течение жизни в результате стимуляции клеток СИ антигенами микроорганизмов или получения готовых иммунных факторов. Поэтому он бывает естественным и искусственным, каждый из которых может быть активным и пассивным:

- естественный активный иммунитет появляется в результате контакта с возбудителем (после перенесенного заболевания или после скрытого контакта без проявления симптомов болезни);

- естественный пассивный (адаптивный) иммунитет возникает в результате передачи от матери к плоду через плаценту (трансплацентарный) или с молоком готовых защитных факторов – лимфоцитов, антител, цитокинов и т.п.;

- искусственный активный иммунитет индуцируется после введения в организм вакцин, содержащих микроорганизмы или их антигенов;

- искусственный пассивный иммунитет создается после введения в организм готовых антител или иммунных клеток.

Отличия приобретенного иммунитета:

- формируется через 4 суток и более;
- специфичен к определенному патогену (бактерии, вирусу);

- специфичность зависит от наличия иммунных *T*- и *B*-клеток памяти, несущих специфические рецепторы, и/или от присутствующих антител;
- усиливается при повторных контактах с патогеном;
- может сопровождаться гиперчувствительностью (аллергией) к патогену;
- возникает после контакта СИ с патогеном, сопровождаясь (или нет) клиническими симптомами заболевания; может индуцироваться соответствующими вакцинами.

По реагирующим системам различают местный (локализованный) и общий (организменный) иммунитет. В *местном иммунитете* участвуют неспецифические факторы защиты, а также секреторные иммуноглобулины, которые находятся на слизистых оболочках кишечника, бронхов, носа и т.д.

Иммунитет всегда конкретен, специфичен и направлен против определенного возбудителя заболевания, вируса, бактерии. Поэтому к одному возбудителю, например вирусу кори, иммунитет есть, а к другому (вирусу гриппа) его нет.

Понятие «специфичность иммунитета» является одним из центральных в иммунологии. Специфичность к антигену определяется антителами и рецепторами лимфоцитов. Высокая специфичность характеризуется высокой степенью сродства — *комплементарностью (аффинностью)* и сильным связыванием (*авидностью*) молекул и рецепторов.

Все взаимодействия между молекулами и рецепторами СИ основаны на *адгезии* (прилипанию), в основе которой лежат нековалентные связи молекул: ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные. Сила связи молекул определяется константой их диссоциации.

На лимфоцитах присутствует большое количество различных рецепторов, среди которых всегда найдется относительно специфичный для антигена. Клетки и молекулы врожденного иммунитета обладают меньшей специфичностью и разнообразием антигенсвязывающих мест (сайтов). Поэтому их обозначают как неспецифические факторы иммунитета, хотя в каждом таком связывании есть элемент специфичности.

Иммунный ответ — это частный случай реакции СИ на инфект, в которой участвуют все лейкоциты и гуморальные факторы иммунитета. Как правило, он начинается в месте проникновения инфекта или другого антигена, характеризуется воспалительной реакцией, сопровождается образованием антител и иммунных *T*-лимфоцитов, а заканчивается формирова-

нием *иммунологической памяти* к антигенам. Однако не всегда развивается такой полный иммунный ответ, так как реакция на антиген может прекратиться на уровне неспецифической резистентности или неспецифического иммунитета – фагоцитоза, если она достаточно эффективна.

Неинфекционный (врожденный и адаптивный) иммунитет – реакции СИ, направленные на неинфекционные биологически активные агенты – антигены:

- *аутоиммунитет* – реакция СИ на собственные антигены (белки, липопротеиды, гликопротеиды). Она обусловлена нарушением распознавания «своих» молекул, когда они воспринимаются системой иммунитета как «чужие» и разрушаются;

- *трансплантационный иммунитет* возникает при пересадке органов и тканей от донора к реципиенту. Эти реакции связаны с наличием индивидуальных наборов молекул на поверхности лейкоцитов (человеческих лейкоцитарных антигенов – *HLA*). Набор этих молекул идентичен только у однояйцевых близнецов;

- *противоопухолевый иммунитет* – направлен против антигенов опухолевых клеток;

- *репродуктивный иммунитет в системе «мать – плод»* – это совокупность реакций матери на антигены плода, так как он отличается по ним за счет продуктов генов, полученных от отца;

- *антитоксический* – направлен против ядов животных, змей, насекомых и др.

Классические теории иммунитета. И.И. Мечников в конце XIX в. считал, что иммунитет осуществляется пожирателями бактерий – фагоцитами. И был прав. Они действительно осуществляют такие иммунитетные реакции.

П. Эрлих, наоборот, утверждал, что иммунитет зависит от антител, так как наблюдал нейтрализацию ими бактерий. Антитела, по его мнению, являются «боковыми цепями» клеток. Его теория «боковых цепей»-рецепторов подтверждена современными данными о рецепторах на лимфоцитах. Хотя теории И.И. Мечникова и П. Эрлиха в свое время противопоставлялись друг другу, позже оказалось, что в каждой из них есть доля истины. В 1908 г. этим ученым была присуждена Нобелевская премия за разработку теорий иммунитета.

Инструктивная, матричная теория иммунитета Ф. Гауровитца и Л. Полинга больше объясняла механизм синтеза антител. Они считали, что антитела синтезируются на основе матрицы (карка-

са) антигена. Хотя это в полной мере не подтвердилось, но структура антигена в конечном счете определяет специфичность антител, т.е. элемент матричности в косвенной форме путем связывания с комплементарными рецепторами присутствует.

Ф.М. Бернет в 60-х гг. XX в. предложил клонально-селекционную теорию иммунитета, по которой антиген «выбирает», стимулирует лимфоцит с соответствующим, предсуществующим рецептором к антигену, в результате чего образуются клоны антигенспецифических лимфоцитов. Хотя показано, что антигены, особенно корпускулярные, предварительно взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками (макрофагами и др.). Эта теория подтверждена многими экспериментами.

Органы системы иммунитета

Все клетки СИ возникают из гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), которые находятся у эмбрионов в печени и костном мозге, а у взрослых только в костном мозге. Основные их маркеры: *CD34*, *CD117* (*c-kit* – рецептор фактора стволовых клеток с тирозинкиназной активностью; *CD* – кластер дифференцировки), *CD133* и др. Из ГСК под влиянием различных цитокинов возникают предшественники лимфоцитов врожденного и адаптивного (*T* и *B*) типа, а также других лейкоцитов и эритроцитов (рис. 1).

Дифференцировка ГСК в миелоидные клетки происходит под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), а в лимфоидные – интерлейкина-7 и стромы костного мозга. В последнем имеются особые мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки, из которых возникают остециты и хондроциты, миоциты и др.

Костный мозг – основная структура, где из ГСК образуются все форменные элементы СИ – лейкоциты, а также эритроциты. Направления дифференцировки ГСК определяются микроокружением и секретируемыми местно цитокинами. Вокруг артериол преобладают предшественники лимфоцитов и моноцитов, а гранулоцитарные – располагаются в центре гемопоэтических островков. Основу стромы костного мозга образуют ретикулярные клетки, формирующие сеть, в которой находятся созревающие предшественники различных лейкоцитов. В костном мозге имеется 55–70% миелоидных и 10–18% лимфоидных клеток.

Тимус – лимфоэпителиальный орган, находящийся за грудиной, активно функционирующий у эмбрионов и детей до

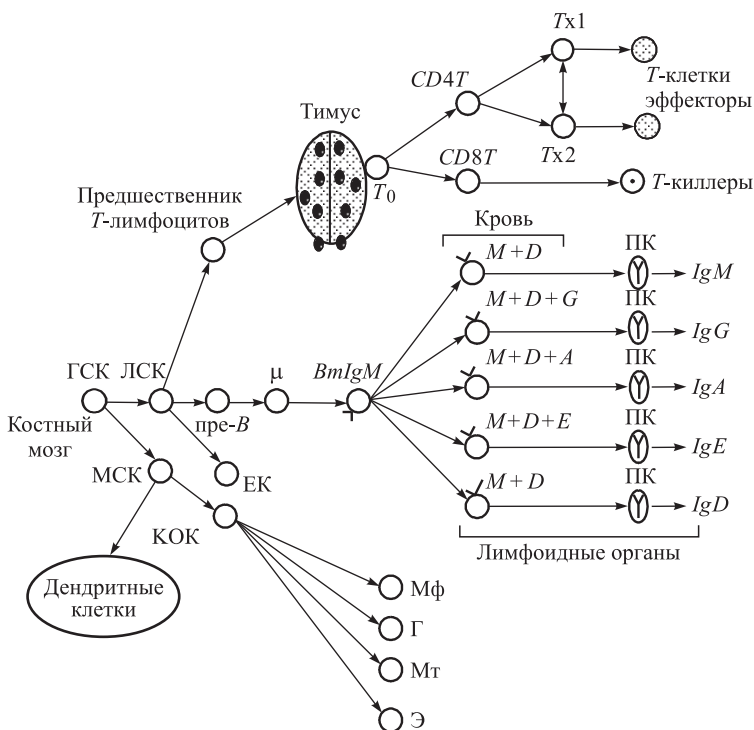


Рис. 1. Этапы развития клеток, участвующих в иммунном ответе:

Г – гранулоциты; ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка; КОК – колониобразующая клетка; ЛСК – лимфоидная стволовая клетка; Мт – мегакариоциты, тромбоциты; МСК – миелоидная стволовая клетка; Мф – моноциты, макрофаги; ПК – плазматические клетки; Э – эритроциты; *BmIg* – B-клетки с мембранным *Ig*

полового созревания, затем он подвергается инволюции. В каждой доле по периферии расположены тимоциты – предшественники T-лимфоцитов; в мозговой зоне находятся эпителиальные клетки, вырабатывающие гормоны тимуса.

В мозговой зоне имеются плотные образования из ороговевающих эпителиоидных клеток – тельца Гассала.

Лимфатические узлы являются важнейшими органами системы иммунитета, расположенными по всему телу у ворот различных органов и в соединительной ткани. Через афферентные лимфатические сосуды, дренирующие соответствующий регион, ткани или органы, они собирают лимфу в свой капсулярный синус и «профильтровывают» ее в своих структурах. В дальнейшем она через афферентный сосуд и грудной лимфа-

тический проток поступает в кровь нижней полой вены и общий кровоток. Именно в регионарную лимфу, в которой много *T*-хелперов (*T_H*) (85%), попадают различные антигены, проникающие через барьеры эпителия кожи и слизистых оболочек, а с лимфой в лимфатический узел.

В лимфатических узлах имеются корковая, паракортикальная и мозговая зоны (рис. 2).

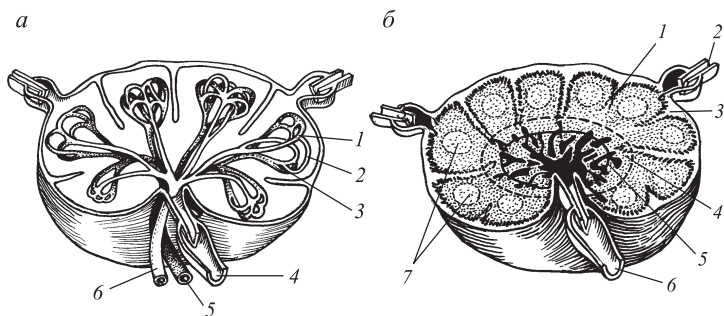


Рис. 2. Структура лимфатического узла:

а – система сосудов: 1 – артериола; 2 – посткапиллярная венула; 3 – венула; 4 – эфферентный лимфатический сосуд; 5 – вена; 6 – артерия; *б* – тимусзависимые и тимуснезависимые зоны: 1 – тимуснезависимая зона (кора); 2, 6 – афферентные лимфатические сосуды; 3 – трабекула; 4 – тимусзависимая зона; 5 – мозговой слой; 7 – зародышевые центры

В *корковой зоне*, разделенной трабекулами на сектора, находятся лимфоидные фолликулы, образованные скоплением делящихся *B*-лимфоцитов. В строме этих фолликулов имеются антигенпредставляющие фолликулярные дендритные клетки, длительно сохраняющие антиген.

В *паракортикальной, T-зависимой* зоне локализуются *T*-лимфоциты, преимущественно *T*-хелперы. Эта зона снабжена посткапиллярными венулами, эндотелий которых становится высоким (*HEV* – *high endothelial venules*) при иммунном ответе (стимуляции антигеном). Через такие венулы лимфоциты из крови мигрируют в эту зону. В ее строме имеются антигенпредставляющие для *T*-лимфоцитов интердигитальные дендритные клетки костномозгового происхождения.

Мозговая зона содержит мякотные тяжи, где присутствуют *B*- и *T*-лимфоциты, другие лейкоциты и макрофаги, а после стимуляции антигенами – плазматические клетки.

Лимфатический узел служит центральным местом развития иммунного ответа. Несмотря на относительную избиратель-

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
Часть I. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ...	11
Глава 1. Виды и структуры иммунитета	11
Органы системы иммунитета	17
Структуры местного иммунитета	20
Взаимодействующие молекулы иммунитета	22
Глава 2. Врожденный иммунитет	28
Гуморальные факторы врожденного иммунитета	28
Комплемент	31
Клетки врожденного иммунитета	34
Глава 3. Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета	44
<i>B</i> -лимфоциты: дифференцировка, функции	44
<i>T</i> -лимфоциты: дифференцировка, функции	52
Глава 4. Виды антигенов	58
Свойства антигенов	58
Инфекционные антигены	59
Неинфекционные и аллогенные антигены	61
Глава 5. Развитие иммунного ответа и толерантность.....	64
Распознавание антигенов и <i>HLA</i> -система	64
Динамика иммунного ответа	70
Значение иммунологической толерантности	75
Глава 6. Онтогенез системы иммунитета	76
Иммунитет плода и новорожденного	76
Иммунитет детей разного возраста	80
Молоко матери и иммунитет ребенка	82
Иммунитет взрослых и пожилых	83
Глава 7. Противоиnфекционный иммунитет	87
Противобактериальный иммунитет.....	89
Противовирусный иммунитет.....	93

Противопаразитарный иммунитет	100
Противогрибковый иммунитет	101
Часть II. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ	103
Глава 8. Причины и механизмы иммунопатологии	103
Виды иммунопатологии	103
Механизмы иммунопатологии	108
Глава 9. Диагностика иммунопатологии	114
Этапы иммунодиагностики	114
Основные показатели лимфоидной системы	120
Показатели врожденного иммунитета	125
Антигенспецифическая иммунодиагностика	128
Глава 10. Иммунотерапия и иммунопрофилактика	131
Виды иммунотерапии	131
Характеристика иммунотерапевтических средств	137
Препараты клеток и органов системы иммунитета	143
Витамины, антибиотики и фитоиммуномодуляторы	147
Иммунофизиотерапия и экстракорпоральные методы	151
Неспецифическая пассивная подавляющая иммунотерапия	154
Иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекций	161
Осложнения, обусловленные иммунотерапией и иммунопрофилактикой	167
Глава 11. Иммунодефицитные болезни	173
Определение и виды	173
Общие признаки иммунодефицитной болезни	173
Первичные иммунодефициты	177
Иммунодефицитные болезни лимфоидной системы	179
Дефициты врожденной системы иммунитета	189
Аутовоспалительные болезни — дефекты врожденной системы иммунитета	196
Вторичные иммунодефицитные болезни	199
Классификация и виды вторичных иммунодефицитных болезней	205
Иммунодефицитные болезни, исходно ассоциированные с вирусной инфекцией	211
Иммунодефицитные болезни, ассоциированные с бактериальными инфекциями	215
Иммунодефицитные болезни слизистых оболочек	217
Иммунодефицитные болезни, индуцированные внешними причинами	225

Диагностика иммунодефицитных болезней	233
Лечение иммунодефицитных болезней	240
Глава 12. Трансплантационный иммунитет	245
Глава 13. Аутоиммунные заболевания	254
Патогенез, классификация	254
Иммунодиагностика и принципы лечения аутоиммунных заболеваний	262
Иммуногематология	268
Иммунопатология диффузных заболеваний соединительной ткани	270
Иммунопатология ревматоидного артрита	278
Аутоиммунные заболевания печени	282
Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта . .	285
Иммунопатология почек	287
Аутоиммунные заболевания глаз и уха	289
Иммунопатология нервной и нейромышечной систем	290
Аутоиммунные болезни кожи	291
Иммунопатология бронхов и легких	294
Иммунопатология сердечно-сосудистой системы	295
Аутоиммунный сахарный диабет	297
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и полиэндокринопатология.	304
Часть III. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ	308
Глава 14. Гиперчувствительность, аллергия, аллергены	308
Гиперчувствительность и гиперреактивность	308
Определение и виды аллергии	313
Неспецифическая гиперчувствительность и гиперреактивность.	320
Аллергены.	322
Глава 15. Диагностика аллергии	326
Лабораторные методы диагностики аллергии	329
Провокационные тесты	332
Глава 16. Лечение аллергических заболеваний	336
Применение антимаediatorных средств в острый период	339
Противорецидивная специфическая и неспецифическая иммунотерапия	347
Глава 17. Гиперчувствительность и аллергия на лекарства и медикаменты	350

Побочные реакции на лекарства и медикаменты	350
Клинические проявления	358
Диагностика	372
Лечение	378
Глава 18. Аллергия на пищу и добавки	382
Пищевые аллергены	384
Патогенез, клинические формы и диагностика пищевой аллергии	390
Лечение, профилактика	400
Глава 19. Бронхиальная астма	403
Клинические формы, диагностика	403
Лечение	411
Глава 20. Аллергические альвеолиты и бронхолегочный аспергиллез	424
Экзогенный аллергический альвеолит	424
Эозинофильные инфильтраты легких	428
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	430
Глава 21. Анафилаксия, анафилактический шок	430
Глава 22. Аллергический ринит	441
Глава 23. Пыльцевая аллергия (поллиноз)	446
Глава 24. Аллергические дерматиты	450
Атопический дерматит	450
Контактный и фотоаллергический дерматиты	458
Глава 25. Крапивница и аллергический ангиоотек	463
Глава 26. Аллергический конъюнктивит	472
Глава 27. Инсектная аллергия	474
Глава 28. Сывороточная болезнь	477
СЛОВАРЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ	482
ЛИТЕРАТУРА	491