

Д.К. Новиков П.Д. Новиков Н.Д. Титова

Клиническая иммунология и аллергология

Для студентов
учреждений
высшего
образования

УДК [616-097+616-021.3](075.8)

ББК 52.54я73

Н73

Рецензенты: кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой кандидат медицинских наук, доцент *А.И. Жмакин*); заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» академик Национальной академии наук Беларуси, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь *А.В. Сукало*

Новиков, Д. К.

Н73 Клиническая иммунология и аллергология : учебник / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. — Минск : Вышэйшая школа, 2019. — 495 с., [2] цв. вкл. : ил.
ISBN 978-985-06-3057-5.

В первой части изложены структура и функции системы иммунитета человека в норме и при инфекции. Во второй части описаны основные виды иммунопатологии, которые обусловлены генетическими и фенотипическими структурными и функциональными нарушениями этой системы. Даны основы иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики, изложены основные сведения по аутоиммунным болезням. Третья часть включает механизм развития, виды аллергии, диагностику, лечение и профилактику аллергических заболеваний.

Для студентов учреждений высшего образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия».

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.

УДК [616-097+616-021.3](075.8)

ББК 52.54я73

ISBN 978-985-06-3057-5

© Новиков Д.К., Новиков П.Д.,
Титова Н.Д., 2019

© Оформление. УП «Издательство
«Вышэйшая школа»», 2019

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 (лизосим, *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, секретирруя 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.

Иммунология 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 В-клетками и плазмочитами, и Т-лимфоцитов, имеющих специфический рецептор к антигену – Т-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 однойцевых 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 антигенов, 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 грудной, активно функционирующий у эмбрионов и детей до

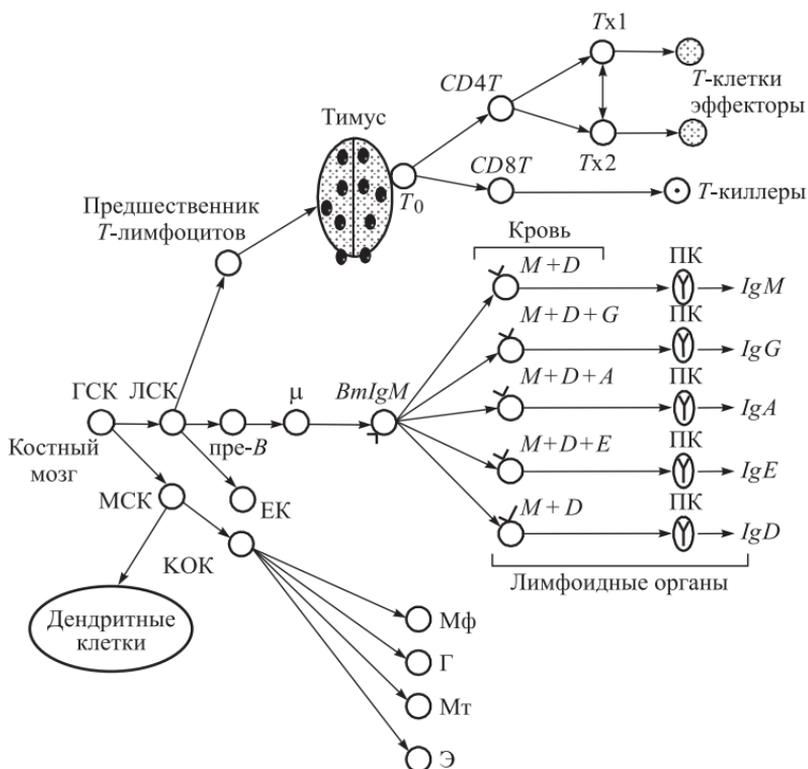


Рис. 1. Этапы развития клеток, участвующих в иммунном ответе:

Г – гранулоциты; ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка; КОК – колониеобразующая 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 дольке 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 «профильгровывают» ее в своих структурах. В дальнейшем она через афферентный сосуд и грудной лимфа-

тический проток поступает в кровь нижней полый 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).

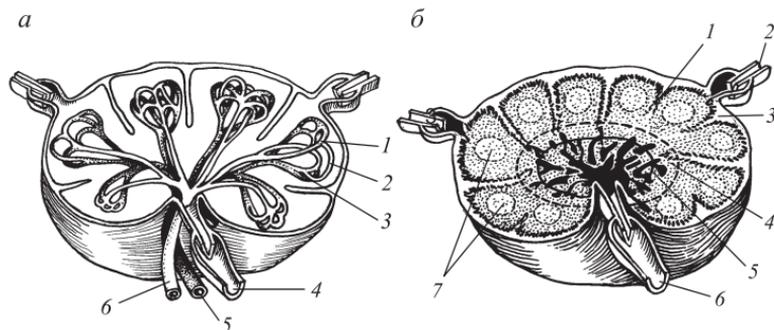


Рис. 2. Структура лимфатического узла:

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 мягкотные 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-

ность локализации *T*-, *B*-лимфоцитов и макрофагов, они взаимодействуют при попадании антигена и формируют *B*-клеточный (антитела) или *T*-клеточный (*T*_{H1}) ответ. Формирование этого ответа при инфекциях сопровождается увеличением лимфатического узла — воспалением (лимфаденит).

При *T*-клеточном типе иммунного ответа на антиген наблюдается гиперплазия паракортикальных *T*-зон лимфоузла, а при гуморальном ответе с преимущественным образованием антител гиперплазируются *B*-зоны — лимфоидные фолликулы, появляется много плазмочитов.

Фильтром крови, плазмы, эритроцитов, лейкоцитов, где могут содержаться различные антигены, связанные с белками и клетками, служит *селезенка*. В ней происходит эритро- и миелопоэз. Лимфоциты заселяют ее в позднем эмбриональном периоде и у новорожденных. Они окружают центральные артерии, выходящие из трабекул. Эти артерии на границе белой и красной пульпы (маргинальная зона) разветвляются на более мелкие, в дальнейшем переходящие в капилляры, из которых кровь собирается в венозные синусы красной пульпы и далее в вену. Через эндотелий капилляров лимфоциты мигрируют в лимфоидные муфты и обратно.

В красной пульпе осуществляется миелопоэз, а в ее мягкотных шнурах имеется много лейкоцитов (лимфоциты, плазмочиты, макрофаги, гранулоциты). В маргинальной зоне преобладают лимфоциты (*T*-цитотоксические — *T*_ц) и много дендритных клеток, которые связывают, сохраняют антигены.

Белая пульпа представлена центральными артериолами и лимфоидными муфтами. Периартериальные муфты образованы *T*-лимфоцитами (*T*-хелперы), а ближе к венозным синусам находятся лимфоидные фолликулы с *B*-лимфоцитами. В селезенке 35% лимфоцитов — *T*-клетки, а 65% — *B*-клетки.

Структуры местного иммунитета

Особенностью лимфоидной ткани слизистых оболочек является наличие *мукоза — ассоциированной лимфоидной ткани*, ее тесный контакт с эпителием, через который проникают антигены и который может участвовать в представлении антигенов. Другой ее особенностью является отличие в субпопуляционном спектре лимфоцитов. Местами «общения» лимфоцитов и бактерий в кишечнике служат слизистая оболочка и эпителий, покрывающий пейеровы бляшки, а в бронхах — эпителий, по-

крывающий места расположения бронхоассоциированной лимфоидной ткани, в миндалинах — эпителий крипт. Эти места эпителия всегда инфильтрированы лимфоцитами, которые взаимодействуют с антигенами находящихся на нем микроорганизмов.

Миндалины (две нёбные, язычная, глоточная, две трубные) образуют лимфоидное глоточное кольцо Пирогова — Вальдейера. Кроме миндалин в стенках носоглотки имеются многочисленные лимфоидные узелки (1–2 мм). Лимфоидное кольцо сформировано у детей уже к 8 месяцам. На поверхности эпителия нёбных миндалин видны отверстия крипт. Крипты миндалин покрыты многослойным плоским эпителием, глубоко проникают в лимфоидную ткань. В глоточной миндалине имеются лакуны, покрытые многоядным мерцательным эпителием. В эпителии постоянно присутствуют межэпителиальные *T*-лимфоциты (*CD3+*, *CD8+*). Они взаимодействуют с отростками эпителиальных клеток и антигенами микроорганизмов, имеющимися в криптах и лакунах. Такое взаимодействие стимулирует лимфоидную ткань. Среди клеток эпителия имеются особые *M*-эпителиоциты, которые связывают и представляют антигены. В ткани миндалин есть *B*-зоны (первичные и вторичные лимфоидные фолликулы) и межфолликулярные скопления *T*-лимфоцитов. Структурно-функциональными образованиями миндалин служат *криптолимфоны* (эпителий крипты — межэпителиальные и субэпителиальные лимфоциты — *T*- и *B*-клеточные зоны), 40–50% *B*-лимфоцитов, из них 30–50% пролиферирующих под влиянием антигенов микробов, находящихся в криптах. Лимфоциты мигрируют в крипты через поры базальной мембраны их эпителия, а «обученные» лимфоциты поступают в слизистые оболочки верхних дыхательных путей.

В центрах размножения миндалин преобладают *B*-лимфоциты, которые чаще всего превращаются в плазмощиты, синтезирующие *IgA*, в том числе секреторный. Миндалины регулируют взаимодействие эпителия, клеток СИ и антигенов внешней среды в слизистых оболочках верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта и, возможно, наряду с пейеровыми бляшками служат главными органами мукозального иммунитета.

В **кишечнике** имеются различные лимфоидные образования: пейеровы бляшки, солитарные фолликулы толстой кишки, лимфоидные структуры аппендикса, диффузно рассеянные лимфоидные клетки подслизистой оболочки. Все эти образования

тесно взаимодействуют с регионарными лимфатическими узлами. В слизистой оболочке и непосредственно в эпителии имеется много лимфоцитов (10–40 на 100 эпителиоцитов). В эпителии, покрывающем *пейеровы бляшки*, есть *M*-эпителиоциты, связывающие и представляющие антигены глубжележащим *T*- и *B*-лимфоцитам субэпителиальной зоны купола бляшки. Под этим куполом находится зона *T*-лимфоцитов (преимущественно *T_H* чаще с $\alpha\beta$ ТКР, но около 5% из них имеют $\gamma\delta$ -рецептор). В центре этой зоны имеется артериола. Еще глубже находится *B*-зона с фолликулом. *B*-лимфоциты преобладают в пейеровой бляшке (до 70%). Созревая в плазмочиты, они синтезируют секреторные *IgA*.

Ежедневно *B*-лимфоциты слизистой оболочки кишечника синтезируют до 3 г *IgA* и более 90% всего *IgE*.

Кроме того, диффузно в *lamina propria* слизистой оболочки и в подслизистой преимущественно находятся *B1*-лимфоциты (субпопуляция *B*-лимфоцитов, заселившая брюшную и плевральную полости в эмбриональном периоде).

В 1 мм³ слизистой оболочки имеется до 100 млн лимфоцитов. Среди ее эпителиальных клеток присутствуют интраэпителиальные *T*-лимфоциты, обычно несущие молекулы *CD8+* (до 90%), $\alpha\beta$ ТКР или $\gamma\delta$ ТКР и имеющие молекулу адгезии к энтероцитам – *HML-1* (*human mucosal lymphocyte antigen-1*).

В *синусоидах печени* присутствуют особые макрофаги – купферовские клетки, много естественных киллеров и особые субпопуляции *T*-клеток.

Кровь и лимфа содержат гуморальные факторы и клетки врожденного и адаптивного иммунитета.

Кожа не только служит барьером, но и является иммунокомпетентным органом. Кератиноциты вырабатывают цитокины (ИЛ-1, -3, -6, -7, ГМ-КСФ и др.), особенно после стимуляции и повреждения; в кожу мигрируют *T*-лимфоциты (*CD4*), несущие кожный хоминг-антиген *CLA-1* (*cutaneous lymphocyte antigen-1*). В эпидермисе постоянно присутствуют *T*-лимфоциты и дендритные клетки (ДК) – белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), связывающие и обрабатывающие антиген (см. ДК). Они участвуют в развитии заболеваний кожи.

Взаимодействующие молекулы иммунитета

Цитокины. Дифференцировка и взаимодействие клеток системы иммунитета между собой, а также с клетками других систем организма осуществляется с помощью регуляторных

молекул – цитокинов. Они секретируются активированными клетками СИ, эпителием, фибробластами и другими клетками. Низкомолекулярные гликопротеины и пептиды осуществляют взаимодействия и активацию всех звеньев самой СИ и влияют на различные органы и ткани. Цитокины стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Регуляторные функции цитокинов обусловлены тем, что после взаимодействия их с рецепторами клеток возникает сигнал, который через внутриклеточную систему ферментов и медиаторов передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Продукты этих генов осуществляют регуляцию СИ.

Основные свойства цитокинов:

- появляются при активации клеток врожденного или адаптивного иммунитета чужеродными молекулами – антигенами (АГ);
- активны при очень низких концентрациях (10–100 пкг/л);
- служат медиаторами и гормонами СИ, обладают аутокринной (на саму клетку-продуцента), паракринной (на соседние клетки) и эндокринной (дистантное действие) активностью;
- являются факторами роста и дифференцировки клеток;
- образуют регуляторную цитокиновую сеть, представители которой участвуют синергично или антагонистично в иммунном ответе;
- обладают полифункциональной активностью;
- вызывают цепную реакцию при активации продукции отдельных цитокинов и нарастание вызываемых эффектов;
- характеризуются короткодистантностью действия и способностью вызывать местные и системные иммунопатологические процессы при избыточной продукции.

Цитокины, выделяемые преимущественно клетками системы иммунитета, получили название *интерлейкинов* (ИЛ) – факторов межклеточного взаимодействия. Они нумеруются: ИЛ-1–ИЛ-37, а некоторые обозначаются буквами от английских названий. Все они являются гликопротеидами с молекулярной массой (ММ) от 15 до 60 кДа. Выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами микробов и другими антигенами. На лейкоцитах имеются рецепторы, связывающие эти интерлейкины, стимулирующие их активацию и созревание.

По преобладающим свойствам различают цитокины:

- регуляторы воспаления – ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-8 (*CXCL8* хемокин), *MIP-1 α*

(макрофагальный белок воспаления), *MCP-1* (макрофагальный хемотаксический протеин), *PD-GF* (тромбоцитарный ростовой фактор), *CSF (G, M, GM)*, *TGF-β* (трансформирующий ростовой фактор β), хемокины, стимулирующие миграцию лейкоцитов;

- регуляторы *T*-клеточного иммунного ответа: ИЛ-2, ИФН-γ, ИЛ-12, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18;

- регуляторы *B*-клеточного антигенспецифического иммунного ответа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИЛ-16, *TGF-β*;

- регуляторы гемопоэза: ИЛ-3, ГМ-КСФ, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-11;

- ИЛ-1 – семейство цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra (антагонист рецептора), ИЛ-18 (индуцирует интерферон γ), ИЛ-36, ИЛ-37 и др.) выделяется макрофагами, эпителием, является пирогеном (вызывает лихорадку), стимулирует и активирует стволовые клетки, *T*- и *B*-лимфоциты, индуцирует воспаление;

- ИЛ-2 секретируется *T*-хелперами и стимулирует пролиферацию и дифференцировку *T*- и *B*-лимфоцитов, ЕК, моноцитов. Связывается с высокоаффинным ИЛ-2-рецептором, состоящим из трех цепей: низкоаффинной α-55 кДа (*CD25*), которая появляется при активации клетки и, сбрасываясь с нее, переходит в сывороточную форму – ИЛ-2R (при лимфопротиперации); β-цепи (*CD122*) с молекулярной массой 70 кДа (присутствует постоянно); γ-цепи (*CD132*), общей для ИЛ-2, -4, -7, -9, -15. Цепь α связывает ИЛ-2, цепи β и γ, связанные с киназами, проводят сигнал в клетку. Полный рецептор для ИЛ-2 появляется после активации *T*- и *B*-лимфоцитов;

- ИЛ-4 – фактор роста *B*-лимфоцитов, стимулирует их пролиферацию на раннем этапе дифференцировки, синтез антител *IgE*, *IgG4*; выделяется *T*-хелперами 2-го типа и базофилами, индуцирует превращение «наивных» *CD4*-лимфоцитов (*T*-клеток) в *T*-хелперы 2-го типа. Его рецепторы – *CD124* (α-цепь) и *CD132* (γ);

- ИЛ-5 стимулирует созревание эозинофилов, базофилов и синтез иммуноглобулинов *B*-лимфоцитами, вырабатывается *T*-хелперами под влиянием антигенов и тучными клетками. Рецептор – *CD125*;

- ГМ-КСФ образуется лимфоцитами *T*- и *B*-типа, макрофагами, другими лейкоцитами, усиливает пролиферацию предшественников гранулоцитов, макрофагов и их функции;

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. Противовирусный 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 антимадиаторных средств в острый период	339
Противоресививная 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