

# Содержание

Предисловие к изданию на русском языке . . . . .	6
Предисловие к изданию на английском языке . . . . .	7
Авторы . . . . .	9
Международный редакционный совет . . . . .	13
Редакторы и переводчики издания на русском языке . . . . .	15
Благодарности . . . . .	16
Как пользоваться книгой . . . . .	18
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	21
<b>1. Клиническая иммунология . . . . .</b>	<b>23</b>
С.Е. Маршалл, С.Л. Джонстон ( <i>S.E. Marshall, S.L. Johnston</i> )	
<b>2. Здоровье населения и эпидемиология . . . . .</b>	<b>71</b>
Х. Кэмпбелл, Д.А. Мак-Аллистер ( <i>H. Campbell, D.A. McAllister</i> )	
<b>3. Экологическая медицина . . . . .</b>	<b>83</b>
М. Байерс ( <i>M. Byers</i> )	
<b>4. Общие вопросы инфекционных заболеваний . . . . .</b>	<b>99</b>
Дж.А.Т. Сандо, Д.Х. Докрелл ( <i>J.A.T. Sandoe, D.H. Dockrell</i> )	
<b>5. Инфекционные болезни . . . . .</b>	<b>147</b>
Д.Х. Докрелл, С. Сундар, Б.Дж. Ангус ( <i>D.H. Dockrell, S. Sundar, B.J. Angus</i> )	
<b>6. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, и синдром приобретенного иммунодефицита . . . . .</b>	<b>289</b>
Дж. Маартенс ( <i>G. Maartens</i> )	
<b>7. Инфекции, передающиеся половым путем . . . . .</b>	<b>323</b>
Дж.Р. Скотт ( <i>G.R. Scott</i> )	
<b>8. Отравления и передозировки . . . . .</b>	<b>347</b>
С.Х.Л. Томас ( <i>S.H.L. Thomas</i> )	
<b>9. Укусы ядовитых животных . . . . .</b>	<b>379</b>
Дж. Уайт ( <i>J. White</i> )	
<b>10. Острые и неотложные состояния . . . . .</b>	<b>397</b>
В.Р. Таллентир, М.Дж. Мак-Мэхон ( <i>V.R. Tallentire, M.J. MacMahon</i> )	

С.Е. Маршалл, С.Л. Джонстон

Редакторы — Н.В. Чичкова, Е.А. Сон

Переводчик — Е.А. Окишева

# 1

## Клиническая иммунология

### Функциональная анатомия и физиология 24

Врожденная иммунная система 25

Адаптивная иммунная система 32

### Воспалительный ответ 37

Острое воспаление 37

Хроническое воспаление 38

Лабораторные признаки воспаления 38

### Клиническая картина иммунных заболеваний 40

Рецидивирующие инфекции 40

Интермиттирующая лихорадка 42

Анафилактическая реакция 43

### Иммунодефицит 46

Первичная недостаточность фагоцитов 46

Первичные иммунодефициты с дефектом в системе комплемента 47

Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител 48

Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью Т-лимфоцитов 50

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром 52

Вторичные иммунодефициты 52

### Периодические синдромы 53

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) 53

Метилмалоновая ацидурия (дефицит метилмалонил-КоА-мутазы) 53

Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 53

### Амилоидоз 54

Патофизиология 54

Клиническая картина 55

Лабораторные и инструментальные исследования 55

Лечение 55

### Аутоиммунные заболевания 55

Патофизиология 55

Клиническая картина 56

Лабораторные и инструментальные исследования 57

Лечение 58

### Аллергические заболевания 59

Патофизиология 59

Клиническая картина 60

Диагностика 61

Лабораторные и инструментальные исследования 61

Лечение 62

### Ангионевротический отек 63

Патофизиология 63

Клиническая картина 63

Лабораторные и инструментальные исследования 63

Лечение 63

Наследственный ангионевротический отек 65

Приобретенный дефицит ингибитора C1 65

### Трансплантация и отторжение трансплантата 66

Отторжение трансплантата 66

Лабораторные и инструментальные исследования 67

Осложнения иммуносупрессии после трансплантации 67

Донорство органов 68

### Иммунология опухоли 68

### Дополнительная информация 69

Иммунная система развилась в ходе эволюции для выявления и уничтожения патогенных микроорганизмов при минимальном повреждении тканей собственного организма. Хотя издревле было известно, что выздоровление от инфекционного заболевания часто приводит к обретению защиты от него, существование иммунной системы как функционального объекта не признавалось до конца XIX в. Совсем недавно стало ясно, что иммунная система не только защищает организм от инфекции, но и регулирует восстановление тканей после травмы, а при нарушении ее функции развиваются реакции, которые могут привести к аутоиммунным и аутовоспалительным заболеваниям. Дисфункция или дефицит иммунного ответа способны вызвать широкий спектр заболеваний, которые могут поражать любую систему органов.

Цель этой главы — дать общее представление об иммунной системе и ее участии в развитии различных заболеваний у человека, а также о воз-

можностях воздействия на нее в целях достижения терапевтического эффекта. После обзора основных компонентов иммунного ответа следуют разделы, иллюстрирующие клиническую картину наиболее распространенных форм иммунной дисфункции: иммунодефицита, воспаления, аутоиммунных реакций и аллергии. Более подробное обсуждение отдельных заболеваний приводится в соответствующих главах этой книги, посвященных отдельным органам.

## Функциональная анатомия и физиология

Иммунная система состоит из сложно взаимосвязанной сети лимфоидных органов, клеток и белков, имеющих четкое стратегическое расположение в целях защиты организма от инфекций (рис. 1.1). Иммунную защиту обычно подразделяют на врож-

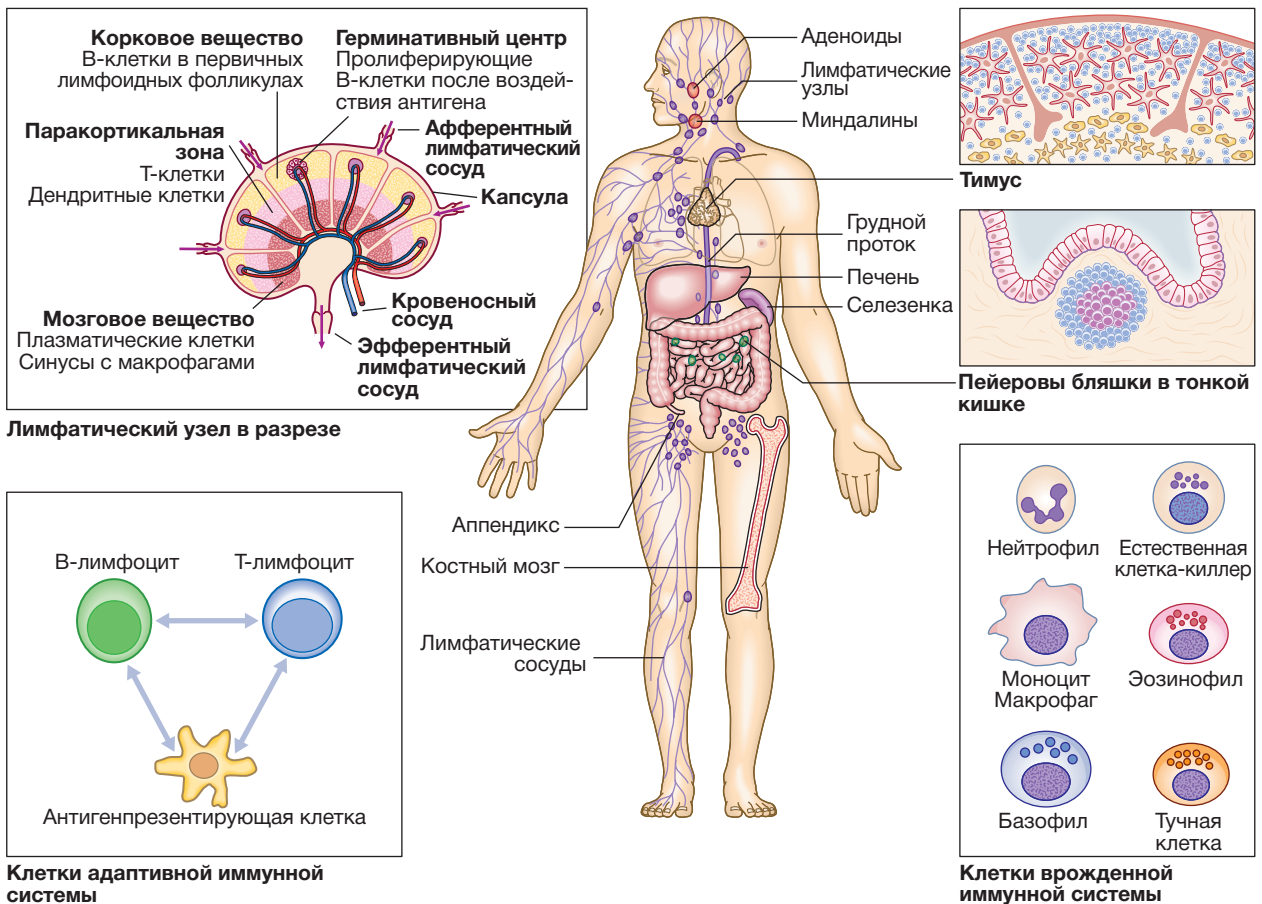


Рис. 1.1. Анатомия иммунной системы

денный иммунный ответ, который обеспечивает немедленную защиту от возбудителя, и адаптивный, или приобретенный, иммунный ответ, для формирования которого необходимо определенное время. Вместе с тем адаптивный, или приобретенный, иммунный ответ обеспечивает высокую специфичность и длительную защиту организма.

## Врожденная иммунная система

Врожденная защита от инфекции включает анатомические барьеры, фагоциты, растворимые молекулы, такие как белки комплемента и острой фазы, и естественные клетки-киллеры. Врожденная иммунная система распознает общие микробные структуры, присутствующие в тканях организмов, не относящихся к млекопитающим, и может быть мобилизована в течение нескольких минут. Специфический стимул будет вызывать практически идентичные ответы у разных индивидуумов, в отличие от адаптивных ответов антител и Т-клеток, которые у них существенно различаются.

### Физические барьеры

Плотно соединенные кератиноциты кожи физически ограничивают колонизацию микроорганизмами. Гидрофобные жиры, выделяющиеся сальными железами, дополнительно отталкивают воду и микроорганизмы, а рост последних подавляется низким рН кожи и низким давлением кислорода. Пот также содержит лизоцим (фермент, который разрушает структурную целостность бактериальных клеточных стенок), аммиак, обладающий антибактериальными свойствами, и несколько противомикробных пептидов, таких как дефензины. Точно так же слизистые оболочки дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей являются защитным физическим барьером для инфекции. Секретируемая слизь захватывает попадающие на нее патогенные микроорганизмы, а иммуноглобулин (Ig) А, синтезируемый адаптивной иммунной системой, предотвращает прикрепление бактерий и вирусов к эпителиальным клеткам и их проникновение внутрь. Как и в коже, лизоцим и противомикробные пептиды в слизистых оболочках непосредственно уничтожают попадающих в организм возбудителей, а лактоферрин вызывает у бактерий голодание, связанное с отсутствием железа. В дыхательных путях реснички эпителия непосредственно задерживают патогенные микроорганизмы и способствуют их удалению со слизью,

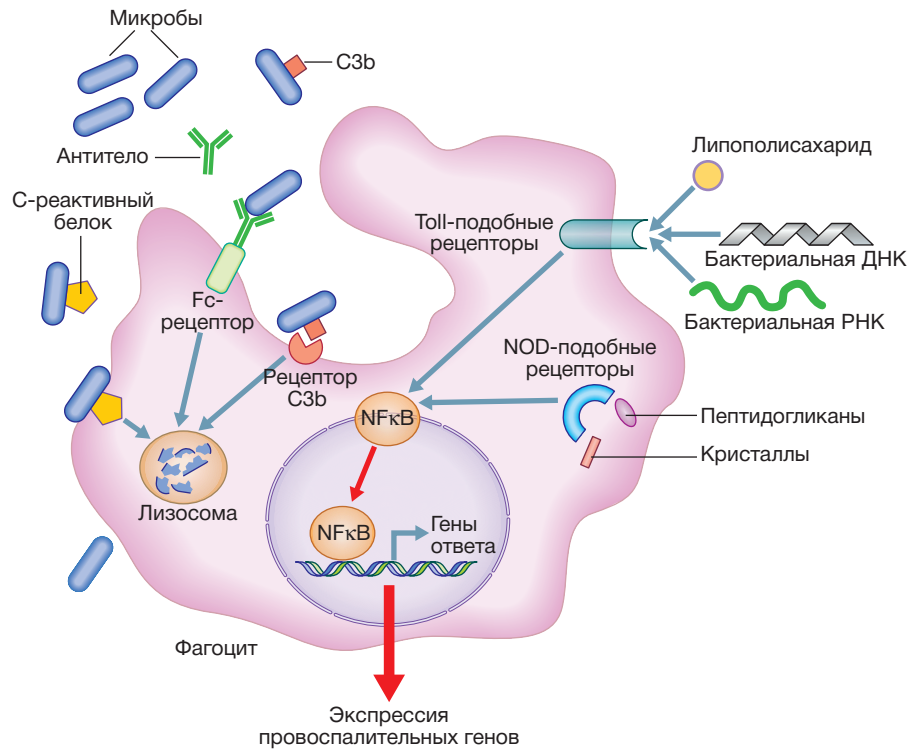
выделяющейся при чиханье и кашле. В желудочно-кишечном тракте соляная кислота и амилаза слюны химически уничтожают бактерии, в то время как нормальная перистальтика и вызванная рвота или диарея помогают очищать организм от попавших в него микроорганизмов.

Микробиом, состоящий из эндогенных комменсальных бактерий, обеспечивает дополнительную постоянную защиту от инфекций. Приблизительно  $10^{14}$  бактерий обычно находятся на эпителиальных поверхностях в симбиозе с человеческим организмом. Они конкурируют с патогенными микроорганизмами за ограниченные ресурсы, включая пространство и питательные вещества, включая жирные кислоты и бактериолизины, которые ингибируют рост многих патогенных микроорганизмов. Кроме того, недавние исследования показали, что комменсальные бактерии помогают формировать иммунный ответ, индуцируя специфические регуляторные Т-клетки в кишечнике. Эрадикация нормальной микрофлоры антибиотиками широкого спектра действия обычно приводит к развитию оппортунистической инфекции, вызванной такими микроорганизмами, как *Clostridium difficile*, которые быстро колонизируют незащищенную экологическую нишу.

Эти конститутивные барьеры очень эффективны, но, если внешняя защита нарушена появлением раневой поверхности или патогенным микроорганизмом, происходит активация специфических растворимых белков и клеток врожденной иммунной системы.

### Фагоциты

Фагоциты («поедающие клетки») — это специализированные клетки, которые поглощают и убивают микроорганизмы, удаляют остатки клеток и инфекционных возбудителей и образуют воспалительные молекулы, которые регулируют другие компоненты иммунной системы. К ним относятся нейтрофилы, моноциты и макрофаги, и они особенно важны для защиты от бактериальных и грибковых инфекций. Фагоциты экспрессируют широкий спектр поверхностных рецепторов, включая рецепторы опознавания паттерна (*pattern recognition receptors* — PRR), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*pathogen-associated molecular patterns* — PAMP) на патогенных микроорганизмах, позволяя их идентифицировать. PRR включают Toll-подобные



**Рис. 1.2.** Фагоцитоз и опсонизация. Фагоцитоз микроорганизмов может усиливаться несколькими опсонинами, такими как С-реактивный белок, антитела и фрагменты комплемента, например С3b, которые увеличивают способность фагоцитарных клеток поглощать микроорганизмы и уничтожать их. Фагоциты также распознают такие компоненты микроорганизмов, как липополисахарид, пептидогликаны, ДНК и РНК, в совокупности называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами. Они активируют рецепторы опознавания паттерна, такие как Toll-подобные рецепторы и рецепторы, подобные доменам нуклеотидной олигомеризации, которые способствуют экспрессии воспалительных генов через путь ядерного фактора каппа-бета (*Nuclear Factor kappa B* — NFκB). Мочевая кислота и другие кристаллы также могут провоцировать воспаление через путь NOD

рецепторы, рецепторы, подобные доменам нуклеотидной олигомеризации (*nucleotide oligomerization domain* — NOD), и рецепторы маннозы. PAMP, которые они распознают, представляют собой макромолекулы, отсутствующие в клетках млекопитающих, но свойственные одновременно целым группам микроорганизмов, включая компоненты бактериальной клеточной стенки, бактериальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и вирусную двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК). В то время как фагоциты могут распознавать микроорганизмы только через PRR, поглощение микроорганизмов значительно усиливается за счет опсонизации. Опсонины включают острофазовые белки, синтезируемые в печени, такие как С-реактивный белок (СРБ) и комплемент. Антитела, продуцирующиеся адаптивной иммунной системой, также действуют как опсонины. Они связываются как с патогеном, так и с рецепторами

фагоцитов, выступая в качестве связующего звена между ними для облегчения фагоцитоза (рис. 1.2). За этим следует внутриклеточное разрушение микроорганизма и последующая активация провоспалительных генов, что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (см. ниже).

### Нейтрофилы

Нейтрофилы, также называемые полиморфноядерными лейкоцитами, образуются в костном мозге и свободно циркулируют в крови. Они живут недолго (период полужизни — 6 ч) и образуются со скоростью  $10^{11}$  клеток в сутки. Их функции заключаются в том, чтобы уничтожать микроорганизмы, способствовать быстрому прохождению клеток через ткани и неспецифически усиливать иммунный ответ. Эти функции опосредованы ферментами, содержащимися в гранулах, которые также обеспе-

чивают внутриклеточную среду для уничтожения и разрушения микроорганизмов.

Различают два основных типа гранул: первичные, или азурофильные, и более многочисленные вторичные, или специфические. Первичные гранулы содержат миелопероксидазу и другие ферменты, играющие важную роль во внутриклеточном уничтожении и переваривании поглощенных микроорганизмов. Вторичные гранулы меньше по размеру и содержат лизоцим, коллагеназу и лактоферрин, которые могут высвободиться во внеклеточное пространство. Синтез фермента увеличивается в ответ на инфекцию, что отражается в более интенсивном окрашивании гранул при микроскопии — это называется токсической зернистостью.

Изменения в поврежденных или инфицированных клетках запускают локальный синтез воспалительных молекул и цитокинов. Эти цитокины стимулируют образование и созревание нейтрофилов в костном мозге и их выход в кровоток. Нейтрофилы рекрутируются в определенные очаги инфекции под действием хемотаксических веществ, таких как интерлейкин-8 (интерлейкин — ИЛ), и за счет активации местного эндотелия. Увеличение экспрессии молекул клеточной адгезии на нейтрофилах и эндотелии также способствует миграции нейтрофилов. Выход нейтрофилов в кровоток приводит к увеличению их числа в периферической крови, что отмечается при ранней стадии инфекции. Оказавшись в инфицированной ткани, активированные нейтрофилы обнаруживают и поглощают попавшие в нее микроорганизмы. Первоначально микроорганизмы заключаются в мембраносвязанные везикулы, которые сливаются с цитоплазматическими гранулами с образованием фаголизосомы. Внутри этого защищенного пространства происходит уничтожение микроорганизма за счет комбинации окислительного и неокислительного цитолиза. Окислительное уничтожение, также известное как кислородный взрыв, опосредовано ферментным комплексом никотинамидадениндинуклеотид-фосфатоксидазы (НАДФН-оксидазы), который превращает кислород в активные и смертельные для микроорганизмов формы, такие как перекись водорода и супероксид. Фермент миелопероксидаза в нейтрофилах образует хлорноватистую кислоту, являющуюся мощным окислителем и противомикробным веществом. Неокислительное (не зависящее от кислорода) уничтожение происходит посредством высвобождения бактерицидных ферментов в

фаголизосому. Каждый фермент имеет собственный противомикробный спектр, обеспечивая широкую активность против бактерий и грибов.

Дополнительной, недавно идентифицированной формой уничтожения микроорганизмов нейтрофилами является образование нейтрофильной внеклеточной ловушки. Активированные нейтрофилы могут высвободить хроматин с гранулированными белками, такими как эластаза, с образованием внеклеточного матрикса, который связывается с микробными белками. Это может обездвижить или убить микроорганизмы без необходимости фагоцитоза. Процесс фагоцитоза и формирования нейтрофильной внеклеточной ловушки истощает запасы гликогена в нейтрофилах, что сопровождается их гибелью. Когда клетки погибают, их содержимое высвобождается, и лизосомальные ферменты разрушают коллаген и другие компоненты интерстиция, вызывая разжижение близлежащих тканей. Накопление погибших и отмирающих нейтрофилов приводит к образованию гноя, что при обширном процессе может закончиться образованием абсцесса.

### **Моноциты и макрофаги**

Моноциты являются предшественниками тканевых макрофагов. Они образуются в костном мозге и попадают в кровоток, где составляют около 5% лейкоцитов. Из кровотока они мигрируют в периферические ткани, где дифференцируются в тканевые макрофаги и остаются в течение длительного периода времени. Специализированные популяции тканевых макрофагов включают клетки Купфера (Kupffer) в печени, альвеолярные макрофаги в легких, мезангиальные клетки в почках и клетки микроглии в головном мозге. Макрофаги, подобно нейтрофилам, способны к фагоцитозу и уничтожению микроорганизмов, но также играют важную роль в усилении и регуляции воспалительного ответа (табл. 1.1). Они особенно важны при тканевом надзоре и постоянно обследуют свое непосредственное окружение для обнаружения признаков повреждения тканей или вторжения микроорганизмов.

### **Дендритные клетки**

Дендритные клетки представляют собой специализированные антигенпрезентирующие клетки, которые находятся в тканях, контактирующих с внешней средой, таких как кожа и слизистые оболочки. Они также могут обнаруживаться в незрелом



Таблица 1.1. Функции макрофагов

<b>Усиление воспалительного ответа</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимулирование острофазового ответа (за счет образования ИЛ-1 и ИЛ-6)</li> <li>• Активация эндотелия сосудов (ИЛ-1, ФНО<math>\alpha</math>)</li> <li>• Стимулирование созревания и хемотаксиса нейтрофилов (ИЛ-1, ИЛ-8)</li> <li>• Стимулирование хемотаксиса моноцитов</li> </ul>
<b>Уничтожение микроорганизмов</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фагоцитоз</li> <li>• Уничтожение микроорганизмов с помощью окислительных и неокислительных механизмов</li> </ul>
<b>Очищение, разрешение и восстановление</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Очищение от некротических и апоптотических клеток</li> <li>• Очищение от токсинов и других неорганических остатков</li> <li>• Ремоделирование тканей (эластаза, коллагеназа, матричные белки)</li> <li>• Подавление синтеза воспалительных цитокинов</li> <li>• Заживление ран и образование рубцов (ИЛ-1, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов)</li> </ul>
<b>Связь между врожденной и адаптивной иммунными системами</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активируют Т-клетки, представляя антиген в узнаваемой форме</li> <li>• Т-клеточные цитокины усиливают фагоцитоз и бактерицидную активность макрофагов с помощью положительной обратной связи</li> </ul>

Примечание. ФНО — фактор некроза опухоли.

состоянии в крови. Дендритные клетки исследуют свою окружающую среду для обнаружения посторонних частиц, а после активации переносят микробные антигены в регионарные лимфатические узлы, где они взаимодействуют с Т- и В-клетками для инициирования и формирования адаптивного иммунного ответа.

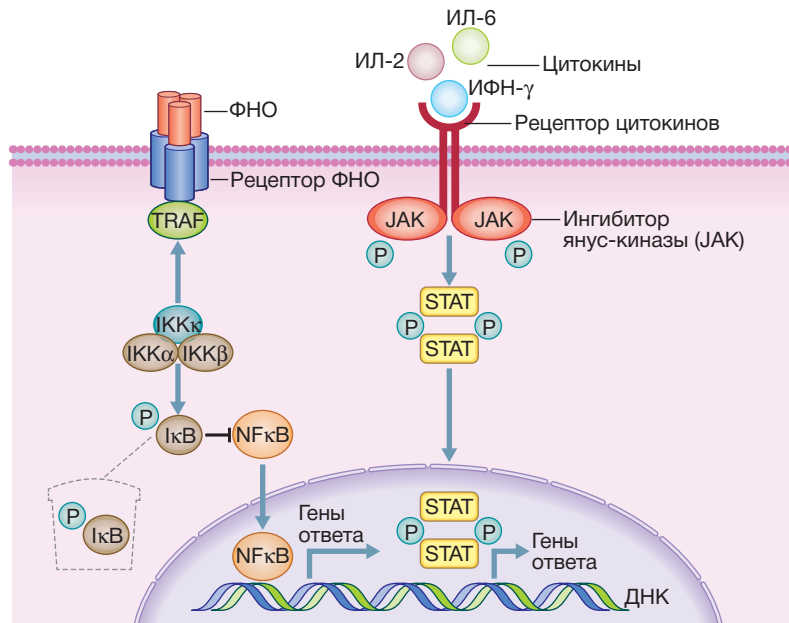
## Цитокины

Цитокины являются сигнальными белками, которые синтезируются клетками иммунной системы и множеством других типов клеток. Идентифицировано более 100 цитокинов. Цитокины играют сложные и частично совпадающие роли в клеточном взаимодействии и регуляции иммунного ответа. Незначительные различия в выработке цитокинов, особенно при инициации иммунного ответа, могут оказать существенное влияние на исход. Цитокины связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях и активируют последующие внутриклеточные пути передачи сигналов, что в конечном итоге приводит к изме-

нениям в транскрипции генов и функции клеток. Два важных пути передачи сигналов показаны на рис. 1.3. Путь ядерного фактора каппа-бета (NF $\kappa$ B) активируется ФНО и другими членами суперсемейства ФНО, такими как активатор рецептора лиганда NF $\kappa$ B (RANKL), Toll- и NOD-подобные рецепторы (см. рис. 4.2). Что касается членов суперсемейства ФНО, связывание рецептора приводит к тому, что ингибитор комплекса каппа В киназы (*Inhibitor of Kappa B Kinase complex* — ИКК), состоящий из трех белков, рекрутируется в рецептор за счет связывания белков, ассоциированных с рецептором ФНО (*Tumor necrosis factor Receptor-Associated proteins Factor* — TRAF). Это активирует ИКК, что в свою очередь приводит к фосфорилированию ингибитора белка ядерного фактора каппа В (*Inhibitor of nuclear factor kappa B protein* — I $\kappa$ B), вызывая его деградацию и позволяя NF $\kappa$ B транслоцироваться в ядро и активировать транскрипцию генов. Путь янус-киназы/переносчиков сигнала и активатора транскрипции (*Janus kinase/Signal Transducers and Activators of Transcriptions* — JAK-STAT) участвует в передаче сигналов со многих рецепторов цитокинов, включая сигналы для ИЛ-2, ИЛ-6 и  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФН). При связывании рецептора белки янус-киназы (*Janus kinase* — JAK рекрутируются во внутриклеточную часть рецептора и фосфорилируются. В свою очередь, они фосфорилируют белки STAT), которые транслоцируются в ядро и активируют транскрипцию генов, изменяя функцию клеток. Функция и взаимосвязи некоторых важных цитокинов с заболеваниями перечислены в табл. 1.2. Ингибиторы цитокинов в настоящее время рутинно используются при лечении аутоиммунных заболеваний, большинство из них представляют собой моноклональные антитела к цитокинам или их рецепторам. Кроме того, были разработаны низкомолекулярные ингибиторы, которые блокируют внутриклеточные пути передачи сигналов, используемые цитокинами. К ним относятся ингибиторы янус-киназы тофацитиниб и барацитиниб<sup>®</sup>, используемые при лечении ревматоидного артрита, и ингибитор тирозинкиназы иматиниб, применяемый при хроническом миелолейкозе.

## Интегрины

Интегрины представляют собой трансмембранные белки, которые играют важную роль во взаимодействиях клеток друг с другом и с матриксом. Они опосредуют прикрепление клетки к внеклеточному



**Рис. 1.3.** Пути передачи сигналов цитокинов и иммунный ответ. Цитокины регулируют иммунный ответ посредством связывания со специфическими рецепторами, которые активируют множество внутриклеточных путей передачи сигналов, два из которых показаны на рисунке. Члены суперсемейства фактора некроза опухоли, Toll- и NOD-подобные рецепторы (см. рис. 1.2) передают сигналы через путь ядерного фактора каппа В. Некоторые другие цитокины, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6 и интерфероны, используют путь янус-киназы/переносчиков сигнала и активатора транскрипции [для регуляции функции клеток (см. текст для получения более подробной информации)]. IκB — ингибитор каппа В киназы; IKK — ингибитор каппа В киназы; P — фосфорилирование сигнального белка; TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли

<span style="font-size: 2em; font-weight: bold;">i</span> Таблица 1.2. Важные цитокины в регуляции иммунного ответа			
Цитокин	Источник	Эффекты	Биологические препараты
<b>α-ИФН</b>	Т-клетки и макрофаги	Противовирусная активность. Активирует NK-клетки, CD8 <sup>+</sup> -Т-клетки и макрофаги	Рекомбинантный α-ИФН используется при гепатите С и некоторых злокачественных новообразованиях
<b>γ-ИФН</b>	Т-клетки и NK-клетки	Повышает антимикробную активность макрофагов. Регулирует выработку цитокинов Т-клетками и макрофагами	Используется при хронической гранулематозной болезни
<b>ФНОα</b>	Макрофаги, NK-клетки и др., в том числе Т-клетки	Провоспалительный. Увеличивает экспрессию других цитокинов и молекул адгезии. Вызывает апоптоз некоторых клеток-мишеней. Прямой цитотоксический	Ингибиторы ФНОα применяются при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника, псориазе и многих других воспалительных заболеваниях
<b>ИЛ-1</b>	Макрофаги и нейтрофилы	Стимулирует рекрутинг нейтрофилов, повышение температуры тела и активацию Т-клеток и макрофагов в рамках воспалительного ответа	Ингибиторы ИЛ-1 применяются при ювенильном ревматоидном артрите, средиземноморской семейной лихорадке и острой подагре
<b>ИЛ-2</b>	CD4 <sup>+</sup> -Т-клетки	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку антиген-специфических Т-лимфоцитов	—
<b>ИЛ-4</b>	CD4 <sup>+</sup> -Т-клетки	Стимулирует созревание В- и Т-клеток, а также выработку IgE-антител	Антитела к рецептору ИЛ-4 применяются при тяжелой форме atopического дерматита



Цитокин	Источник	Эффекты	Биологические препараты
ИЛ-6	Моноциты и макрофаги	Стимулирует рекрутинг нейтрофилов, повышение температуры тела и активацию Т-клеток и макрофагов в рамках воспалительного ответа, стимулирует созревание В-клеток в плазматические клетки	Антитела к рецептору ИЛ-6 применяются при ревматоидном артрите
ИЛ-12	Моноциты и макрофаги	Стимулирует высвобождение $\gamma$ -ИФН и ФНО $\alpha$ Т-клетками. Активирует НК-клетки	Антитела к субъединице p40 ИЛ-12 применяются при псориазе и псориатическом артрите
ИЛ-17	Th17-клетки (Т-хелперы), НК-клетки, НК-Т-клетки	Провоспалительный цитокин. Участие в иммунной защите слизистых оболочек и контроле внеклеточных патогенов, синергизм в отношении ИЛ-1 и ФНО	Антитела к ИЛ-17 применяются при псориазе, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите
ИЛ-22	Th17-клетки	Индукция пролиферации эпителиальных клеток и противомикробных белков в кератиноцитах	—

Примечания. NK (Natural Killers) — естественная клетка-киллер, CD (Cluster of Differentiation) — кластер дифференцировки.

матриксу, передачу сигнала и миграцию клеток. Их роль в аутоиммунных заболеваниях была подробно изучена. Таргетная терапия с использованием рекомбинантного гуманизированного антитела к

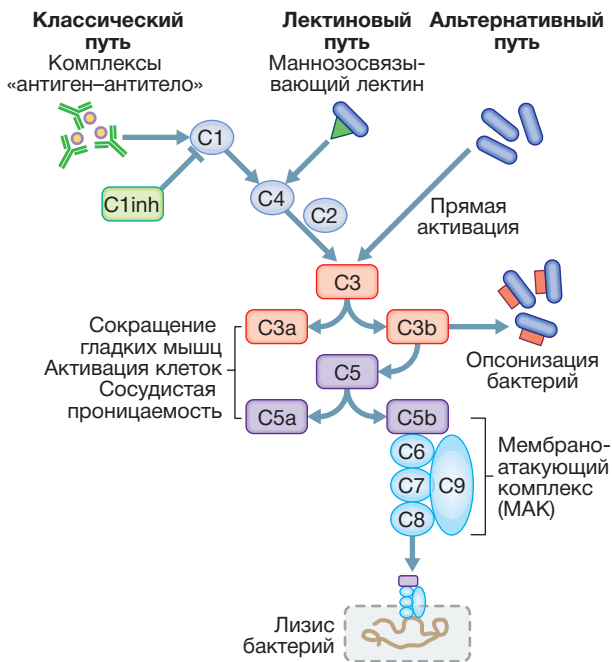
$\alpha_4$ -интегрину — натализумаба является эффективным средством для лечения рассеянного склероза, которое предотвращает проникновение иммунных клеток в эндотелий сосудов и центральную нервную систему (ЦНС).

## Комплемент

Система комплемента включает группу, состоящую более чем из 20 строго регулируемых, функционально связанных белков, которые стимулируют воспаление и элиминируют попавшие в организм патогены. Белки комплемента синтезируются в печени и присутствуют в кровотоке в неактивной форме. Активация системы комплемента приводит к быстрому развертыванию биологического каскада, аналогичного каскаду свертывания крови.

Выделяют три механизма, способные активировать каскад комплемента (рис. 1.4).

- **Альтернативный путь** запускается непосредственно связыванием C3 с компонентами бактериальной клеточной стенки, такими как липополисахарид грамотрицательных бактерий и тейхоевая кислота грамположительных бактерий.
- **Классический путь** запускается, когда две молекулы или более IgM- или IgG-антител связываются с антигеном. Вызванное этим процессом конформационное изменение обнажает участки связывания на антителах к первому белку в классическом пути — C1, который представляет собой разветвленную молекулу, способную связывать до шести молекул антител. Как только две



**Рис. 1.4.** Путь комплемента. Классический путь активируется связыванием комплексов «антиген-антитело» с C1, а блокируется ингибитором C1 (C1 inhibitor — C1inh), тогда как маннозосвязывающие лектины, представляющие собой макромолекулы, связывающиеся с различными микроорганизмами, активируют этот путь при связывании C4. Бактерии могут напрямую активировать путь через C3, который играет ключевую роль в активации комплемента всеми тремя путями