

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| Список сокращений . . . . .  | 5   |
| Введение . . . . .   | 7   |
| <b>Глава 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КЛЕТОЧНЫХ<br/>И ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРАХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА . . . 9</b>       |     |
| 1.1. Характеристика центральных и периферических органов<br>иммунной системы . . . . .                     | 9   |
| 1.2. Эволюция иммунной системы . . . . .   | 14  |
| 1.3. Маркеры воспаления. Пентраксины . . . . .   | 29  |
| 1.4. Цитокины . . . . .  | 45  |
| 1.5. Хемокины . . . . .  | 66  |
| 1.6. Факторы роста . . . . .   | 77  |
| 1.7. Система интерферонов . . . . .  | 84  |
| 1.8. Система комплемента . . . . .   | 88  |
| 1.9. Клеточные антигеннеспецифические факторы . . . . .  | 97  |
| 1.10. Рецепторы, входящие в систему врожденного иммунитета . . . . .                                       | 109 |
| Контрольные вопросы . . . . .  | 112 |
| <b>Глава 2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КЛЕТОЧНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ<br/>ФАКТОРАХ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА . . . . . 114</b> |     |
| 2.1. Биология В-лимфоцитов . . . . .   | 116 |
| 2.2. Биология Т-лимфоцитов . . . . .   | 122 |
| 2.3. Активация и функционирование Т- и В-лимфоцитов . . . . .  | 125 |
| 2.4. Структура антител и их функции . . . . .  | 131 |
| Контрольные вопросы . . . . .  | 149 |
| <b>Глава 3. АНТИГЕНЫ . . . . . 150</b>   |     |
| 3.1. Антигены и иммуногенность . . . . .   | 152 |
| 3.2. Взаимодействие антигенов с антителами . . . . .   | 161 |
| 3.3. Главный комплекс гистосовместимости.<br>Роль в формировании иммунного ответа . . . . .                | 164 |
| Контрольные вопросы . . . . .  | 180 |
| <b>Глава 4. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ<br/>ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА . . . . . 181</b>                     |     |
| 4.1. Иммунитет к бактериям . . . . .   | 189 |
| 4.2. Иммунитет к вирусам . . . . .   | 198 |
| 4.3. Иммунитет к паразитам . . . . .   | 204 |
| 4.4. Иммунитет к грибам . . . . .  | 207 |
| 4.5. Хронизация воспалительного процесса . . . . .   | 215 |
| 4.6. Фагоцитоз . . . . .   | 217 |
| Контрольные вопросы . . . . .  | 225 |

|  |     |
|--|-----|
| Глава 5. ПОНЯТИЕ НОРМЫ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ<br>ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....       | 226 |
| 5.1. Иммунологические показатели и их динамика у здоровых<br>людей разного возраста..... | 226 |
| 5.2. Вторичные иммунодефицитные состояния.....   | 234 |
| 5.3. Основные правила интерпретации иммунограмм.....                                     | 239 |
| Контрольные вопросы.....   | 254 |
| Глава 6. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ.....                                   | 255 |
| 6.1. Вакцинные препараты.....  | 255 |
| 6.2. Современные иммуномодуляторы, основные принципы их<br>применения.....               | 271 |
| Контрольные вопросы.....   | 277 |
| Глава 7. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ.....  | 278 |
| Контрольные вопросы.....   | 298 |
| Глава 8. АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ. ТОЛЕРАНТНОСТЬ.<br>АНЕРГИЯ ИСТОЩЕНИЯ.....                  | 299 |
| 8.1. Центральная толерантность.....  | 299 |
| 8.2. Анергия, редактирование рецепторов, делеция и клональное<br>игнорирование.....      | 300 |
| 8.3. Периферическая толерантность.....   | 303 |
| 8.4. Взаимодействие Fas — FasL.....  | 304 |
| 8.5. Регуляторные/супрессорные Т-клетки.....   | 305 |
| 8.6. Иммунопривилегированные области.....  | 307 |
| 8.7. Аутоиммунитет и заболевания.....  | 308 |
| 8.8. Пусковые механизмы аутоиммунитета.....  | 313 |
| 8.9. Примеры аутоиммунных заболеваний.....   | 314 |
| 8.10. Диагностика аутоиммунных заболеваний.....  | 324 |
| Контрольные вопросы.....   | 333 |
| Глава 9. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОПАТОЛОГИИ.....   | 334 |
| 9.1. Метод флюоресцирующих антител.....  | 335 |
| 9.2. Иммуноферментный анализ.....  | 336 |
| 9.3. Метод проточной цитометрии.....   | 340 |
| 9.4. Полимеразная цепная реакция.....  | 342 |
| Контрольные вопросы.....   | 345 |
| Список литературы.....   | 346 |
| Предметный указатель.....  | 348 |



### 3.1. АНТИГЕНЫ И ИММУНОГЕННОСТЬ

Таким образом, под термином «антигены» следует понимать чужеродные вещества или структуры, которые способны вызывать иммунный ответ и характеризуются следующими свойствами:

- антигенностью, т. е. способностью к специфическому взаимодействию с эффекторами иммунного ответа;
- иммуногенностью, т. е. свойством антигенов вызывать иммунный ответ;
- специфичностью антигена, т. е. его способностью избирательно реагировать со специфическими антителами или сенсibilизированными лимфоцитами, появляющимися после иммунизации.

**Эпитопы и антигенные детерминанты.** Антитела, образующиеся в ответ на введение глобулярного белка, слабо взаимодействуют с денатурированными препаратами этого же белка. Данный факт хорошо согласуется с тем представлением, что большинство антител распознает топографические структуры на поверхности белка (т. е. эпитопы), определяемые конформацией нативной молекулы, поэтому неудивительно, что антитела к нативным белкам обычно гораздо слабее взаимодействуют с пептидами, имеющими ту же первичную структуру. При картировании индивидуальных эпитопов с помощью гомогенных моноклональных антител обнаружено, что эти эпитопы часто включают аминокислотные остатки, которые находятся далеко друг от друга в первичной последовательности, но собраны в один эпитоп в результате упаковки полипептидной цепи в нативном белке. В этих случаях принято говорить о прерывистых или комбинированных эпитопах, в отличие от непрерывных или секвенциальных.

Если схематически изобразить поверхность белкового антигена и отметить на ней центры эпитопов, выявляемых с помощью индивидуальных антител, входящих в данную антисыворотку, то на этой карте почти наверняка можно будет выявить кластеры доминантных эпитопов, т. е. участки антигена, в которых особенно часто происходит взаимодействие с антителами. Именно эти кластеры ближе всего к тому, что принято называть антигенными детерминантами. Важно иметь в виду, что на поверхности антигена может находиться несколько антигенных детерминант различной структуры. Моноклональные антитела, реагирующие с одной детерминантой данного антигена, не будут реагировать с другими, если, конечно, молекула антигена не имеет осей симметрии.

**Факторы, определяющие антигенность.** Крупные белки, имея большее число потенциальных детерминант, представляют собой лучшие анти-

гены по сравнению с небольшими. Чем больше отличается антиген от собственных молекул организма, индуцирующих толерантность, тем он более эффективен при индукции иммунного ответа. Те участки пептидной цепи, которые далеко выступают за пределы компактной структуры молекулы, обычно представляют собой области большого скопления эпитопов. Наименьший вклад в антигенность вносят те участки поверхности молекулы, которые расположены вблизи ее впадин, где находятся прочно закрепленные молекулы воды. Для формирования обширной области контакта между антигеном и антителом способность антигена к изменению формы играет, по-видимому, большую роль, поскольку позволяет ему принять такую конформацию, которая обеспечивает наибольшую степень взаимодействия с антителом. Полагают, что энергия, затрачиваемая на такие конформационные изменения, с избытком окупается изменением внутренней свободной энергии, которое происходит при возникновении новых участков связывания. Этот приток энергии, обеспечивающий конформационные изменения, приводящие к прочному связыванию, видимо, позволяет гидрофобным боковым цепям аминокислот, обычно спрятанным внутри глобулы, оказываться в области контакта с антителом (рис. 3.2).

В-клетки реагируют в основном с белками, нативная структура которых не изменена, а Т-лимфоциты распознают развернутые пептидные цепи, поэтому гораздо легче синтезировать линейные пептиды, имитирующие способность исходного антигена стимулировать Т-клетки, чем пептиды, способные реагировать с антителами.

**Антигены и вирулентность.** По степени специфичности выделяют групповые антигены микроорганизмов, общие для рода или вида, а также типовые или подтиповые, обуславливающие индивидуальные особенности отдельных разновидностей микроорганизмов внутри одного вида или типа.

Среди микробных антигенов основными являются белки, полисахариды и липоиды. Выраженными антигенными свойствами обладают экзотоксины бактерий: дифтерийный, столбнячный, ботулинический, стрептококковый, возбудителей газовой гангрены. Это обеспечивается их способностью проникать за пределы микробной клетки при ее жизни, белковой природой, тропностью к определенным тканям, высокой токсичностью и антигенной специфичностью. Сильными антигенами являются и бактериальные ферменты: стрептогиалуронидаза, протеиназа.

Состав основных антигенов определяет его вирулентность и чувствительность к фагоцитозу. Рассмотрим это положение на примере основных антигенов чумного микроорганизма.



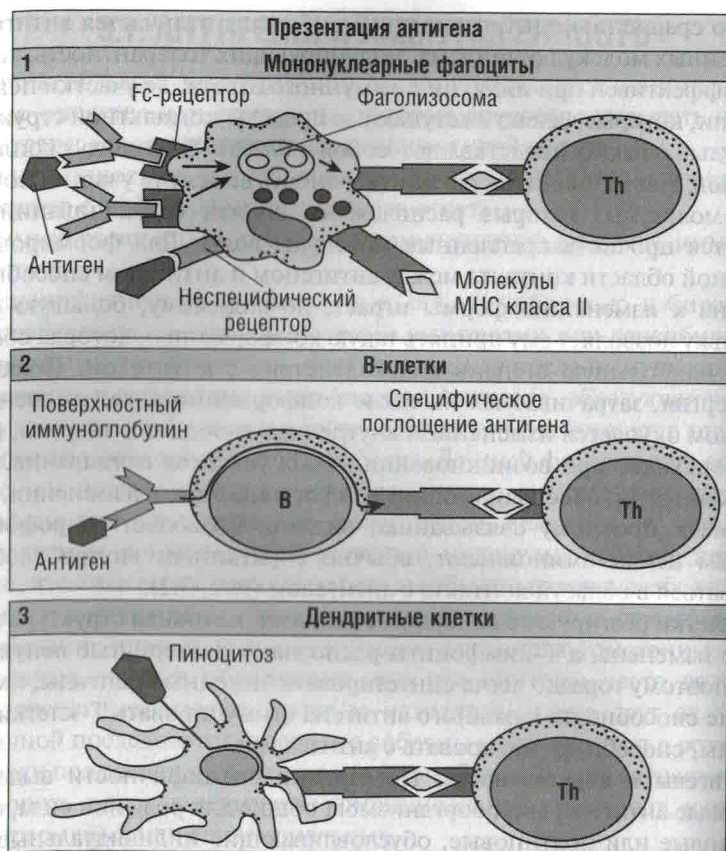


Рис. 3.2. Презентация антигена макрофагом, В-лимфоцитом, дендритными клетками Т-лимфоцитам (по Д. Мейл, Дж. Бростофф, 2007)

Чумные микроорганизмы, дефицитные по основным антигенам вирулентности ( $F1^{-}VW^{-}$ ), чувствительны к фагоцитозу, а имеющие их ( $F1^{+}VW^{+}$ ) — устойчивы к фагоцитозу. Микроорганизмы, у которых отсутствует фракция 1, но присутствует  $VW$ -антиген ( $F1^{-}VW^{+}$ ) — устойчивы к моноцитам, но чувствительны к нейтрофилам. Как правило, микроорганизмы, имеющие в своем составе фракцию 1 ( $F1^{+}$ ), — вирулентные, а  $F1^{-}$  — авирулентные. Это же относится и к другому основному антигену  $VW^{+}$  — вирулентные,  $VW^{-}$  — авирулентные. Наличие одних и отсутствие других антигенов чумного микроорганизма характеризует его вирулен-

тность следующим образом:  $Ca^{-}VW^{+}$  — кальцийзависимые микроорганизмы, вирулентны;  $Ca^{+}VW^{-}$  — авирулентные;  $P^{+}$  (гемин) — вирулентные — образуют на синтетической среде с геминном цветные колонии;  $P^{-}$  — авирулентные, образуют бесцветные колонии;  $Pu^{+}$ -микроорганизмы (независимые от экзогенных источников пурина) вирулентны.

Таким образом, вирулентные штаммы чумного микроорганизма имеют формулу:  $F1^{+}VW^{+}Ca^{-}P^{-}Pu^{+}$ , а антигенный состав основных противочумных вакцин выражен следующим образом:

- вакцина EV:  $F1^{+}VW^{+}Ca^{-}P^{-}Pu^{+}$ ;
- вакцина К-1:  $Pg^{-}F1^{+}VW^{+}Ca^{+}P^{-}Pu^{+}$ ;
- вакцина Дживайдж:  $Pg^{+}VW^{-}F1^{+}Ca^{-}P^{-}Pu^{-}$ ;
- вакцина 100R-6:  $Pg^{+}F1^{+}VW^{+}Ca^{-}P^{-}Pu^{+}$ .

К факторам патогенности относят и поверхностные свойства бактерий, которые являются ключевым фактором, определяющим их взаимодействие с поверхностями, в том числе и с поверхностями других клеток. Наиболее важными составляющими поверхностных свойств клетки являются ее относительная гидрофобность, наличие на поверхности клеток внеклеточных полимеров и заряд клетки. Уровень гидрофобности поверхности клеток различается в зависимости от штамма микроорганизма. К настоящему времени известно изменение свойств поверхностных структур бактериальной клетки в ответ на действие сублетальных концентраций антимикробных веществ, объясняемое изменением экспрессии внеклеточных полимеров. Полученные данные свидетельствуют, что в результате воздействия на микроорганизмы субингибиторных концентраций пероксида водорода и гидроксильного радикала происходит изменение поверхностных свойств бактериальных клеток. Эти изменения проявляются как в уменьшении гидрофобности клеток, так и в уменьшении способности бактерий сорбировать на своей поверхности такие белки, как лизоцим и гемоглобин. Изменения поверхностных свойств бактерий сопровождались увеличением числа R-форм колоний после высева на твердые питательные среды взвеси бактерий, обработанных сублетальными концентрациями активных форм кислорода. Можно предположить, что уменьшение уровня гидрофобности клеток под влиянием активных форм кислорода приведет к понижению адгезивных свойств бактерий и их способности колонизировать какой-либо биотоп. Уменьшение сорбции белков на поверхности бактериальных клеток после их контакта с активными формами кислорода может препятствовать формированию на поверхности микроорганизмов своеобразного защитного экрана, образующегося за счет неспецифического связывания бел-



ков хозяина, и тем самым облегчить доступ эффекторов специфической и неспецифической резистентности к патогену. Отмеченная культурально-морфологическая диссоциация микроорганизмов в сторону увеличения удельного веса R-форм колоний свидетельствует о переходе вирулентных вариантов в авирулентные. Таким образом, наличие в микробных биотопах человека активных форм кислорода, продуцируемых клетками иммунной системы хозяина или представителями нормальной микрофлоры, не ограничивается прямым повреждающим действием на бактериальные клетки. Активные формы кислорода в сублетальных концентрациях, обладающие способностью модифицировать различные структуры клетки, в том числе и поверхностные, являются фактором, регулирующим взаимодействие бактерий друг с другом и хозяином, определяя колонизационную резистентность организма.

Формирование метициллинрезистентности (MR) у штаммов *S. aureus*, которое, вероятнее всего, связано с образованием дополнительного пенициллинсвязывающего белка ПСБ-2а, участвующего в синтезе клеточной стенки бактерий и кодируемого хромосомным геном *mecA*, также является одним из установленных факторов патогенности микроорганизмов. Эти изменения приводят к формированию резистентности. Другими механизмами формирования резистентности к метициллину могут быть: гиперпродукция пенициллиназ, модификация нормальных ПСБ, а у отдельных вариантов — появление ферментов, гидролизующих метициллин. Однако лишь *mecA*-обусловленная резистентность сопровождается перекрестной устойчивостью ко всем  $\beta$ -лактамам и множественной устойчивостью к антибиотикам других классов, за исключением гликопептидов.

Иммунопатогенез, связанный с золотистыми стафилококками, во многом определяется широким набором факторов вирулентности, присущих этому виду стафилококков, среди них такие значимые, как протеиназы, разрушающие антимикробные пептиды; токсины (TSST-1), суперантигены (SEA-D), которые могут вызывать и поддерживать воспалительную реакцию. *S. aureus* отличаются от других стафилококков тем, что они продуцируют пигмент желто-золотистого цвета, способны давать положительную плазмокоагулазную реакцию, ферментируют спирт маннит и обладают дезоксирибонуклеазной активностью.

Клеточная стенка стафилококков состоит на 50% по массе из пептидогликана. Пептидогликан стафилококков обуславливает эндотоксиноподобную активность, стимулируя образование цитокинов макрофагами, активируя комплемент и агрегацию тромбоцитов. Различия в

структуре пептидогликанов разных штаммов стафилококков играют важную роль в их способности вызывать развитие ДВС-синдрома.

Одним из факторов патогенности различных прокариотических и эукариотических микроорганизмов является их способность к адгезии. Компоненты клеточной стенки стафилококков активируют свертывающую и калликреин-кининовую системы; кроме того, облегчают адгезию к эпителиальным поверхностям. Белок А (агглютинин А) неспецифически связывается с Fc-фрагментом молекул IgG, что активирует компоненты комплемента по классическому и альтернативному пути и усиливает активность естественных киллеров.

Однако не все так однозначно, в частности, кандиды используют механизмы ко-адгезии с бактериями нормальной микрофлоры для колонизации слизистых оболочек. В литературе встречаются данные о непосредственном влиянии продуктов бактериального метаболизма на процесс прикрепления микробных клеток к эпителиоцитам через модификацию адгезивных молекул. Обычно адгезивный потенциал стафилококков связывают со специфическими адгезинами, которые сгруппированы в так называемое семейство адгезивных матриксных молекул (MSCRAMMs) — это фибронектинсвязывающие протеины (Fnbp A и B), рецепторы для фибриногена на поверхности клетки Clf A и Clf B и фибриногенсвязывающие протеин (Fib), а также ламинин, коллаген и эластинсвязывающие белки. Наличие железа в среде также является важным фактором, определяющим способность *S. aureus* к адгезии. Это лишь раз доказывает, что выработка факторов патогенности является не конститутивным свойством патогенного организма, а лишь одной из его экологических стратегий в изменчивых условиях окружающей среды, которой для условно-патогенных организмов является внутренняя среда организма-хозяина. Многие штаммы способны к образованию одного или нескольких экзопротеинов, среди которых, в первую очередь, следует отметить эксфолиатины А и В (ETA и ETB), обуславливающие развитие синдрома «ошпаренной кожи»; токсин синдрома токсического шока (TSST-1), ответственный за развитие специфического симптомокомплекса; d-токсин (лейкоцидин), ингибирующий всасывание воды и активирующий образование цАМФ, а также оказывающий цитотоксическое действие на полиморфноядерные лейкоциты; энтеротоксины A-I (SEA, SEB, SEC, SED, SEE, SEG, SHE и SEI), участвующие в развитии пищевых интоксикаций. Стафилококковые энтеротоксины и TSST-1 также известны как пирогенные суперантигены (PTSAgs), поскольку стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов без антигенной



## Глава 7 РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

**Аллергия** — особое иммунологическое состояние организма, которое характеризуется повышенной чувствительностью к антигенам (аллергенам) и патологическими изменениями в клетках. При аллергии в результате повторных антигенных раздражений развиваются не защитные, а повреждающие иммунные реакции. По существу аллергия — это особый вариант иммунопатологии.

Аллергенами могут быть практически все высоко- и низкомолекулярные соединения органической и неорганической природы (антигены и гаптены): бытовые, грибковые, животного происхождения, лекарственные, пищевые, микробные, растительные, простые химические вещества и т. д.

Интенсивность аллергической реакции зависит от природы аллергена, экспозиционной дозы, пути поступления аллергена в организм, генотипа индивидуума и состояния иммунной системы.

По данным многих авторов наследственная предрасположенность к поллинозам и атопической экземе ассоциирована с генотипом HLA-A1, B8; к атопическому дерматиту — с HLA-Bw35, к бронхиальной астме — с HLA-B12, однако абсолютной предрасположенности к той или иной форме аллергических реакций, связанных с генотипом индивидуума, не выявлено.

Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах свидетельствуют, что в настоящее время эти болезни поражают до 20–40% населения.

R. Coombs и P. Gell (1969) выделили четыре типа аллергических реакций, которые на практике далеко не всегда могут проявляться отдельно.

I тип — реактивный, или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ).

II тип — антителозависимая цитотоксичность, клинические проявления обусловлены в основном цитотоксичностью антител классов IgG и IgM.

III тип — иммунокомплексный, клинические проявления обусловлены иммунокомплексной цитотоксичностью, иммунные комплексы также в основном образуются IgG и IgM.

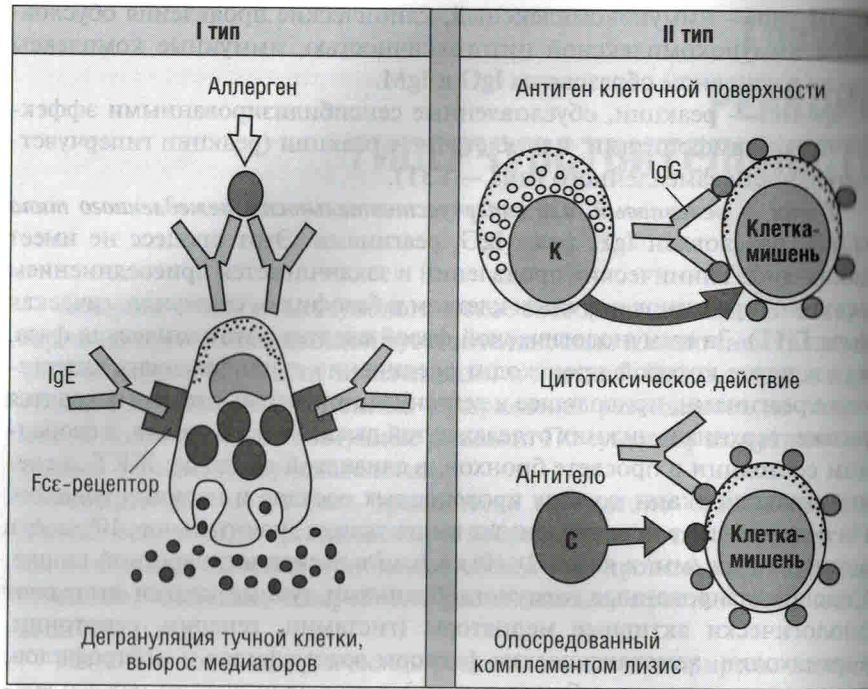
IV тип — реакции, обусловленные сенсибилизированными эффекторными лимфоцитами, или клеточные реакции (реакции гиперчувствительности замедленного типа — ГЗТ).

*I тип — реактивный, или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)*, обусловлен IgE, реже IgG<sub>4</sub>-реагинами. Этот процесс не имеет каких-либо клинических проявлений и заканчивается присоединением указанных реагинов к тучным клеткам и базофилам (иммунологическая фаза ГНТ). За иммунологической фазой следует патохимическая фаза, в результате которой происходит соединение специфических реагинов с реагинами, приводящее к дегрануляции тучных клеток (находящихся в коже, верхних и нижних отделах путей дыхательного тракта, в свободном состоянии в просвете бронхов, в слизистой оболочке ЖКТ, в соединительной ткани по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Их содержание в перечисленных выше тканях значительное: 10<sup>6</sup> кл./г в легких, 10<sup>4</sup> кл./мм<sup>3</sup> в коже, 2×10<sup>4</sup> кл./мм<sup>3</sup> в двенадцатиперстной кишке. Сенсибилизированные иммуноглобулинами тучные клетки выделяют биологически активные медиаторы (гистамин, гепарин, серотонин, ацетилхолин, хемотаксические факторы эозинофилов и нейтрофилов, фактор активации тромбоцитов и др.), которые вызывают острую воспалительную реакцию с симптомами астмы или ринита, поллиноза, крапивницы, отека Квинке. Механизм развития патофизиологической стадии показан на рис. 7.1.

IgE-активация тучных клеток сопровождается и выделением многофункциональных цитокинов. Так, IL-3 и IL-4 способны оказывать сильное аутокринное действие на тучные клетки, а IL-5, IL-8, IL-9 принимают участие в хемотаксисе и активации клеток зоны воспаления. Схему развития фаз иммунного ответа при аллергии можно представить следующим образом (схема 7.1).

Важное свойство IgE — высокая аффинность к Fc-участкам рецепторов тучных клеток и базофилов. Хотя период полужизни свободных IgE в сыворотке крови составляет всего несколько суток, тучные клетки могут оставаться сенсибилизированными IgE в течение многих месяцев благодаря высокой аффинности связывания этих иммуноглобулинов с рецепторами FcεRI, которые защищают IgE от разрушения сывороточными протеазами. FcεRII обладает гораздо меньшим сродством к IgE. Фиксация свободной молекулы IgE на рецепторе не сопровождается проведени-

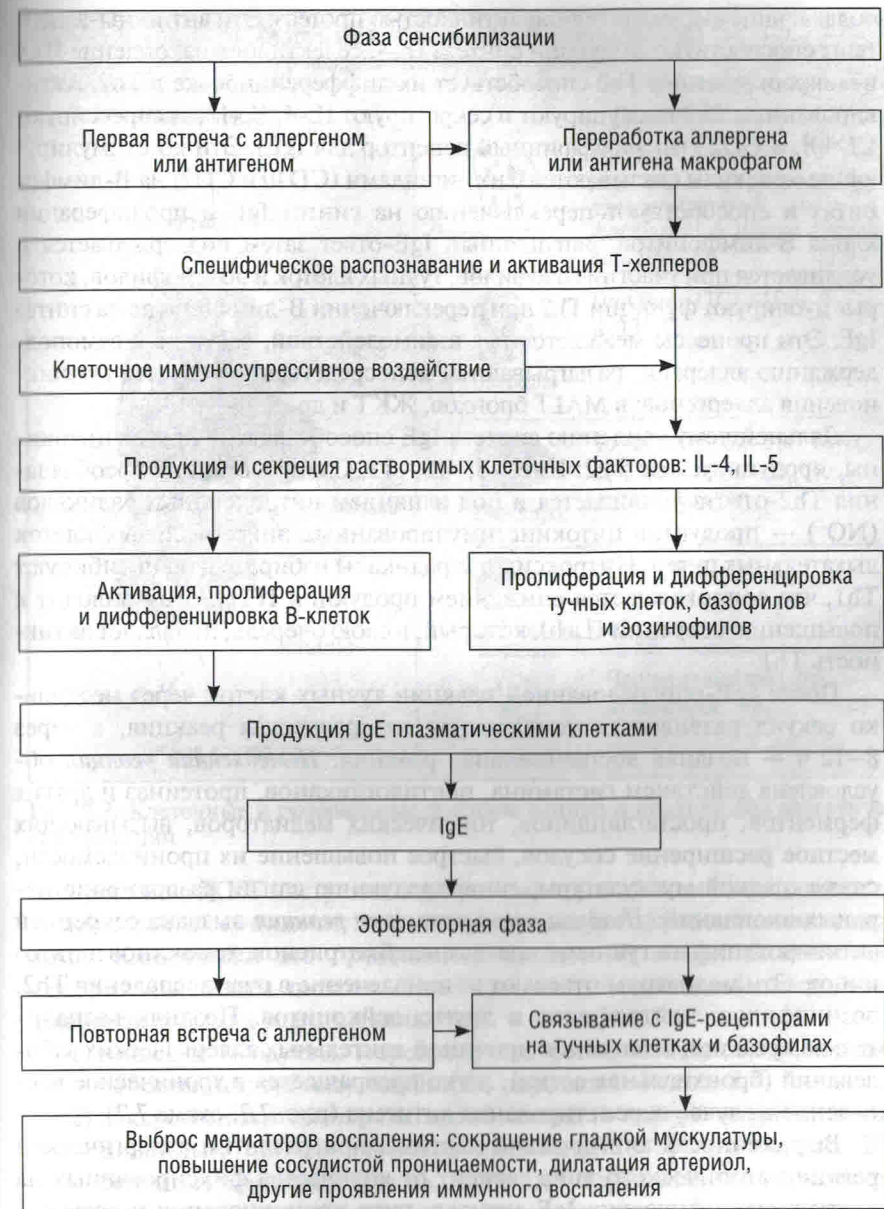




**Рис. 7.1.** Реакции ГНТ I типа связаны с IgE и последующей дегрануляцией тучных клеток. Реакции II типа связаны с IgG, IgM и системой комплемента с последующим развитием клеточного лизиса (по Д. Мейл, Дж. Бростофф, 2007)

ем в клетку активационного сигнала. Массовая фиксация IgE-антител к конкретному антигену на поверхностных рецепторах тучных клеток и базофилов называется сенсibilизацией к данному антигену-аллергену. В результате возрастает чувствительность этих клеток к действию минимальных количеств вновь поступающего аллергена, усиливается и выброс активированными клетками медиаторов и цитокинов.

Преимущественный синтез IgE у индивидуумов, склонных к реакциям ГНТ I типа (атопии, анафилактический шок, отек Квинке), связан с дифференцировкой Th в сторону Th2. При нормальном соотношении Th1/Th2 иммунный ответ обычный. Преобладание продукции антител изотипа IgE может быть связано и с природой самого антигена-аллергена, путей его попадания в организм, способов его презентации иммунокомпетентным клеткам. Атопические реакции вызывают мелкие белковые молекулы (молекулярная масса 5–15 кДа) с хорошей растворимостью,



**Схема 7.1.** Фазы иммунного ответа при аллергии

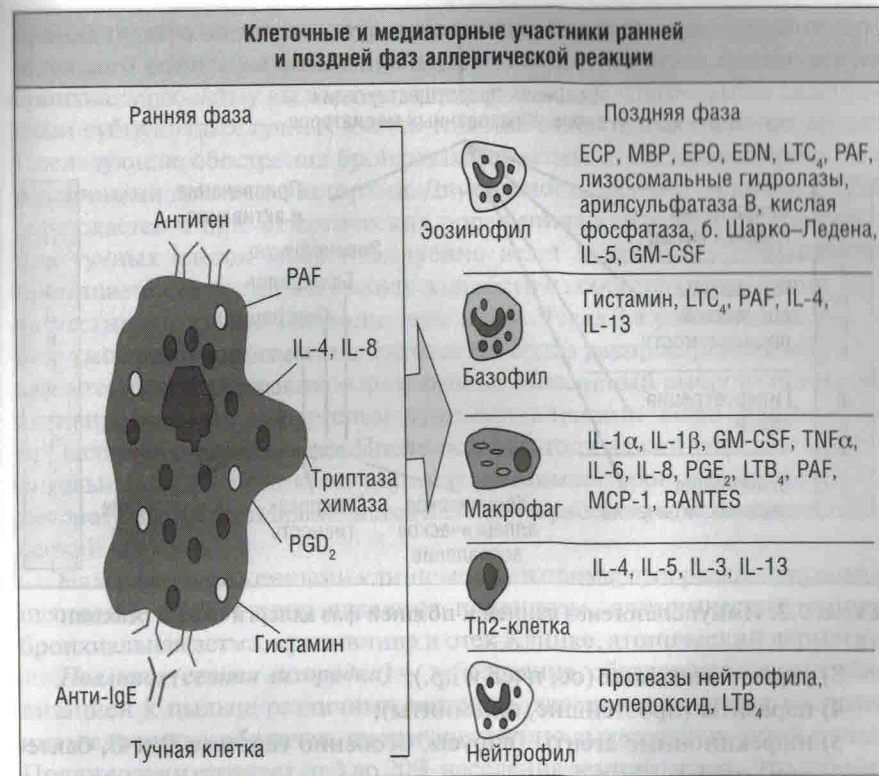


обладающие ферментативной активностью протеаз. Эти антигены-аллергены способствуют индукции синтеза IL-4, селективное накопление IL-4 в микроокружении Th0 способствует их дифференцировке в Th2. Активированные Th2 продуцируют и секретируют IL-4, IL-13, экспрессируют CD40L и CD23 (низкоаффинный рецептор для IgE). Эти ко-стимулирующие молекулы связываются с их лигандами (CD40 и CD2) на В-лимфоцитах и способствуют переключению на синтез IgE и пролиферации клона В-лимфоцитов. Запущенный IgE-ответ затем поддерживается и усиливается при участии базофилов, тучных клеток и эозинофилов, которые дублируют функции Th2 при переключении В-лимфоцитов на синтез IgE. Эти процессы межклеточных взаимодействий, ведущие к самоподдержанию аллергии, разыгрываются непосредственно в местах проникновения аллергенов: в MALT бронхов, ЖКТ и др.

Дальнейшему усилению синтеза IgE способствуют и другие цитокины, продуцируемые Th2: IL-5, -6, -10, -13. Сдвиг в сторону преобладания Th2-ответа усиливается и под влиянием нитроксидных радикалов (NO<sup>-</sup>) — продуктов цитокинстимулированных эпителиальных клеток дыхательных путей. Нитроксидные радикалы избирательно ингибируют Th1, что сопровождается снижением продукции IFN $\gamma$ , что приводит к повышению секреции IL-10, который, в свою очередь, подавляет активность Th1.

После IgE-опосредованной реакции тучных клеток через несколько секунд развивается немедленная аллергическая реакция, а через 8–12 ч — поздняя воспалительная реакция. **Немедленная реакция** обусловлена действием гистамина, пептидогликанов, протеиназ и других ферментов, простагландинов, токсических медиаторов, вызывающих местное расширение сосудов, быстрое повышение их проницаемости, спазм гладкой мускулатуры, гиперпродукцию слизи, раздражение нервных окончаний. **Поздняя воспалительная реакция** вызвана секрецией активированными тучными клетками лейкотриенов, хемокинов и цитокинов. Эти медиаторы отвечают за привлечение в очаг воспаления Th2, эозинофилов, нейтрофилов и других лейкоцитов. Поздняя воспалительная реакция становится причиной длительных аллергических заболеваний (бронхиальная астма), легко превращается в хроническое воспаление в случае персистенции антигена (рис. 7.2, схема 7.2).

Выраженность клинической картины при развитии аллергической реакции атопического типа зависит от количества фиксированных на клетках специфических IgE-антител, пути проникновения и дозы аллергена. В случае парентерального введения аллергена или быстрой



**Рис. 7.2.** Клеточные и гуморальные факторы ранней и поздней фаз аллергической реакции

абсорбции из ЖКТ наступает одномоментная активация всех соединительнотканых тучных клеток, ассоциированных с кровеносными сосудами. Клинически это проявляется «системной анафилаксией» или «анафилактическим шоком». Наиболее частой причиной системных анафилактических реакций являются:

- 1) пищевые продукты: морепродукты, рыба, молоко, яйца, орехи, бобовые, citrusовые, клубника, сыр, шоколад и др.;
- 2) лекарственные препараты: антибиотики (в первую очередь, пенициллины), сульфаниламиды, витамины (особенно группы В), белковые препараты (кровь, плазма), миорелаксанты, наркотические анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, плазмозаменители;





Схема 7.2. Иммунопатогенез ранней и поздней фаз аллергической реакции

- 3) укусы насекомых (ос, пчел и др.);
- 4) паразиты (простейшие, гельминты);
- 5) инфекционные агенты (вирусы, особенно гепатита В и С, бактерии, грибы);
- 6) физические факторы: холод, тепло, физические нагрузки, инсоляция;
- 7) химические вещества: хром, никель, бытовая химия;
- 8) аэроаллергены: бытовые (домашняя пыль), эпидермальные, пыльцевые;
- 9) психогенные (нервно-психический стресс);
- 10) генетические дефекты: дефицит ингибитора С1-компонента компонента.

Следует также отметить, что крапивница и отек Квинке часто возникают на фоне других заболеваний (болезни пищеварительной системы, опухоли, коллагенозы и др.).

У многих людей аллергия к вдыхаемым аллергенам проявляется атопическим ринитом (результат активации мукозных тучных клеток, ассоциированных с эпителием слизистой носа под влиянием аллергена,

проникающего через слизистую оболочку). Клиническую картину атопического ринита вызывает преимущественно гистамин. Атопическую бронхиальную астму вызывает активация теми же вдыхаемыми аллергенами субмукозных тучных клеток нижних отделов дыхательных путей. Последующие обострения бронхиальной астмы могут провоцироваться различными другими факторами. Двухфазность аллергических реакций наблюдается и при аллергических поражениях кожи. Местная активация тучных клеток кожи немедленно ведет к местному повышению проницаемости сосудов и выходу жидкости из сосудов, проявляющемуся местным отеком и покраснением кожи. Через 8 ч у некоторых индивидуумов развивается и поддерживается более распространенный отек, характеризующий позднюю фазу ответа. Массивный выброс гистамина активированными аллергеном тучными клетками кожи клинически проявляется крапивницей. После острой атопической реакции воспалительный процесс в коже нередко принимает хроническое течение, которое клинически проявляется экземой и рассматривается как атопический дерматит.

Наиболее выраженными клиническими примерами реакций преимущественно ГНТ I типа являются поллинозы, аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница и отек Квинке, атопический дерматит.

**Поллиноз (сенная лихорадка)** — заболевание, обусловленное сенсibilизацией к пыльце различных растений, характеризующееся воспалением слизистых оболочек, преимущественно дыхательных путей и глаз. Поллинозами страдает от 3 до 20% населения земного шара. Это заболевание нередко предшествует бронхиальной астме. Поллиноз вызывается пыльцой различных растений, которая представляет собой мужские половые клетки. Установлено, что пыльца деревьев имеет до 3 антигенов, трав — до 5, сорняков — до 10, которые представлены преимущественно белками. Известны три группы растений, пыльца которых вызывает развитие поллиноза: деревья, злаковые травы, сорняки. В центральной полосе России причиной поллиноза наиболее часто бывают сорные злаки (тимофеевка, овсяница, ежа, лисохвост, мятлик, пырей и др.), деревья (орешник, ольха, береза, дуб, вяз и др.), сорняки (полынь, лебеда). На юге России основным аллергеном является пыльца амброзии, полыни, подсолнечника, кукурузы. Концентрация пыльцы, вызывающая появление симптомов поллиноза, должна составлять не менее 10–50 зерен в 1 м<sup>3</sup> воздуха. Антигены присутствуют не только в пыльцевых зернах, но и в других частях растений (семена, листья), что является причиной перекрестной пищевой аллергии.