

**КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ С АЛЛЕРГОЛОГИЕЙ**

**ИММУНОЛОГИЯ**  
**КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

*Учебно-методическое пособие*

КАЗАНЬ – 2017

**УДК 616-092.19(075.8)**

**ББК 52.54я 73**

**И53**

*Печатается решением Центрального координационно-методического совета  
Казанского государственного медицинского университета Минздрава России*

**Рецензенты:**

докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой  
терапевтической стоматологии КГМУ **С.Л. Блашкова;**

канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии  
РМАНПО МЗ РФ,  
руководитель Городского центра аллергологии,  
главный специалист-эксперт Управления здравоохранения по г. Казани МЗ РФ  
**Н.М. Рахматуллина**

**И53 Иммунология:** учеб.-метод. пособие / сост.: О.В. Скороходкина, А.А. Васильева, Р.Ф. Хакимова и др. – Казань: КГМУ, 2017. – 117 с.

В учебно-методическом пособии освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, охарактеризованы механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, представлены современные методы исследования в иммунологии. Отдельные разделы посвящены вопросам клинической иммунологии и аллергологии: приведены методы оценки функционирования иммунной системы, дано описание основных иммунопатологических состояний, приведены новые данные по иммунопрофилактике и иммунотерапии заболеваний. Заключительные разделы пособия посвящены описанию основных аллергических заболеваний и включают вопросы, как диагностики, так и принципов терапии этих состояний.

Издание содержит программу курса, рефераты лекций, материал практических занятий, задания и методические рекомендации по самостоятельной подготовке, вопросы для самоконтроля и предназначено в качестве вспомогательного учебно-методического пособия для студентов медицинских вузов, обучающихся по дисциплине «Иммунология».

Пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 31.05.03 – Стоматология.

**УДК 616-092.19(075.8)**

**ББК 52.54я 73**

© КГМУ, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
Используемые сокращения .....	4
Обращение к обучающимся .....	5
Планируемые результаты обучения по дисциплине .....	6
Требования к посещаемости .....	7
Текущий контроль .....	7
Промежуточная аттестация .....	9
Структура и содержание дисциплины .....	10
Тезисы лекций, планы занятий и организация самостоятельной работы .....	12
Лекция 1. Введение в иммунологию. Система врожденного иммунитета .....	12
Лекция 2. Характеристика клеток адаптивного иммунитета .....	15
Лекция 3. Гуморальный иммунный ответ .....	19
Лекция 4. Клеточный иммунный ответ .....	22
Лекция 5. Противои инфекционный иммунитет .....	25
Лекция 6. Иммунодефициты .....	30
Лекция 7. Реакции гиперчувствительности .....	34
Лекция 8. Аллергические заболевания. Неотложная помощь при острых аллергических состояниях .....	37
Практическое занятие 1. Врожденный иммунитет. Фагоцитоз .....	45
Практическое занятие 2. Гуморальные факторы врожденного иммунитета. Система комплемента .....	48
Практическое занятие 3. Органы иммунной системы .....	52
Практическое занятие 4. Клетки иммунной системы. Часть 1 .....	56
Практическое занятие 5. Клетки иммунной системы. Часть 2 .....	62
Практическое занятие 6. Антигены .....	66
Практическое занятие 7. Антитела .....	71
Практическое занятие 8. Феномены взаимодействия антигенов и антител .....	74
Практическое занятие 9. Вакцины. Препараты антител. Часть 1 .....	79
Практическое занятие 10. Вакцины. Препараты антител. Часть 2 .....	83
Практическое занятие 11. Иммунный ответ .....	86
Практическое занятие 12. Возрастные особенности иммунной системы. Оценка иммунного статуса. Часть 1 .....	90
Практическое занятие 13. Возрастные особенности иммунной системы. Оценка иммунного статуса. Часть 2 .....	92
Практическое занятие 14. Диагностические программы в аллергологии .....	96
Практическое занятие 15. Аллергические заболевания респираторной системы и кожи. Часть 1 .....	99
Практическое занятие 16. Аллергические заболевания респираторной системы и кожи. Часть 2 .....	103
Практическое занятие 17. Анафилактический шок .....	109
Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины .....	112
Список использованной литературы .....	113
Приложение .....	115

## Введение

Учебно-методическое пособие содержит сведения по ключевым вопросам, касающимся фундаментальной иммунологии, и затрагивает отдельные вопросы клинической иммунологии. Кроме того, в нем освещены современные достижения в области клинической иммунологии и аллергологии.

Полученные в ходе прохождения курса знания позволят сформировать у студента представления о структуре, функциональном предназначении иммунной системы, а также получить навыки выполнения отдельных иммунологических исследований с последующей интерпретацией результатов с целью выявления тех или иных иммунных нарушений. Таким образом, освоение данного курса позволит приобрести знания о патогенезе, принципах диагностики заболеваний иммунной системы, о показаниях к проведению иммуноотропной терапии.

Отдельный раздел посвящен описанию аллергических заболеваний, который содержит новейшие данные по диагностике и принципам терапии этих состояний. Особое внимание уделяется оказанию неотложной помощи при таких urgentных состояниях, как острая крапивница, ангиоотек и анафилактический шок.

Структура пособия позволяет выделить принципиальные аспекты изучаемых разделов и конкретизировать изучение дисциплины.

В пособие входит программа курса, краткий конспект лекций, содержание практических занятий, задания для самостоятельной работы в форме реферативных докладов, методические рекомендации по самостоятельной подготовке и вопросы для самоконтроля.

## Используемые сокращения

BCR – В-клеточный рецептор

CD – (*cluster differentiation*) кластер дифференцировки

IL – интерлейкин

PAMP – патогенассоциированные мембранные паттерны

PPR – паттерн распознающие рецепторы

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

АШ – анафилактический шок

БА – бронхиальная астма

ВИН – вторичная иммунная недостаточность

ГИО – гуморальный иммунный ответ

ИД – иммунодефицит

ИО – иммунный ответ

КИО – клеточный иммунный ответ

КК – код компетенции

Л – лекция

МНС (*major histocompatibility complex*) – главный комплекс гистосовместимости

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

ОПК – общепрофессиональные компетенции

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду  
П – практическое занятие  
ПИД – первичная иммунная недостаточность  
ПК – профессиональные компетенции  
ПОС – пиковая объемная скорость  
СРС – самостоятельная работа студента  
ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность  
TCR – Т-клеточный рецептор  
ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь  
ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс  
ЦТЛ – цитотоксический лимфоцит

### **Обращение к обучающимся**

Уважаемые студенты!

Вы приступаете к изучению дисциплины «Иммунология – Клиническая иммунология» на кафедре клинической иммунологии с аллергологией.

В ходе освоения данного курса Вы сможете сформировать представление о строении, функции иммунной системы, методах диагностики основных иммунопатологических состояний. Кроме того, Вы приобретете собственные навыки в выполнении отдельных этапов основных методов иммунодиагностики, сбора аллергологического анамнеза, постановки тестов *in vivo* и *in vitro*, использующихся в современной диагностике аллергических заболеваний, а также оказании неотложной помощи при жизнеугрожающих состояниях, включая анафилактический шок. Мы надеемся, что успешное освоение курса не только расширит Ваш кругозор в рамках фундаментальных дисциплин, таких как гистология, физиология, микробиология, патофизиология и др., но и явится надежной платформой для освоения специальных клинических дисциплин, и, в дальнейшем поможет Вам в Вашей профессиональной деятельности.

Дисциплина «Иммунология – Клиническая иммунология» является основополагающей для изучения таких дисциплин, как «Внутренние болезни», «Клиническая фармакология», «Инфекционные болезни», «Стоматология», др.

Вы прослушаете курс лекций и будете посещать практические занятия, на которые следует приходить подготовленными. Для организации самостоятельной работы мы подготовили для Вас вопросы и задания, темы докладов-презентаций со ссылками на соответствующие литературные источники, что, безусловно, облегчит Вам процесс освоения материала.

Дисциплина разделена на 3 модуля: «Врожденный иммунитет», «Адаптивный иммунитет», «Основы клинической иммунологии». По окончании курса, в случае отсутствия пропусков лекций и практических занятий, успешной сдачи всех модулей и наличия положительных оценок по текущему контролю, Вы получите зачет с указанием Вашего индивидуального рейтинга оценки знаний.

## Планируемые результаты обучения по дисциплине

*Цель* освоения дисциплины: сформировать способность и готовность анализировать закономерности функционирования иммунной системы, обосновать основные методики клинико-иммунологического обследования, оценить функциональное состояние органов иммунной системы, оказать врачебную помощь при неотложных и угрожающих жизни состояниях с нарушениями иммунной системы.

*Задачи* освоения дисциплины:

- 1) формирование знаний о структуре, возрастных особенностях и функциональном значении иммунной системы;
- 2) формирование знаний об основных методах клинико-иммунологического обследования;
- 3) формирование навыков выполнения иммунологических исследований с целью выявления иммунных нарушений;
- 4) формирование знаний о патогенезе, принципах диагностики и терапии заболеваний иммунной системы;
- 5) формирование знаний о показаниях к проведению иммуотропной терапии;
- 6) формирование знаний по оказанию первой врачебной помощи при неотложных и угрожающих жизни состояниях с нарушениями иммунной системы;
- 7) формирование навыков изучения современных достижений в области клинической иммунологии и аллергологии.

Изучение дисциплины направлено на *формирование следующих компетенций*:

Код компетенции	ОК-7	ОПК-8	ОПК-9
1	2	3	4
Содержание компетенции	Готовность использовать приемы первой помощи, методы защиты в условиях чрезвычайных ситуаций	Готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач	Способность к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач
<i>В результате изучения дисциплины обучающиеся должны</i>			
Знать	Основные принципы организации медицинской помощи; клиническую картину состояний, требующих неотложной помощи; стандарты медицинской помощи, методы защиты в условиях чрезвычайных ситуаций	Механизм действия основных групп лекарственных препаратов; медицинские показания и противопоказания; осложнения, вызванные их применением	Клеточно-молекулярные механизмы развития, особенности функционирования отдельных систем, в том числе иммунной системы, патогенез иммунопатологических заболеваний

1	2	3	4
Уметь	Оказывать необходимую медицинскую помощь при неотложных состояниях, в том числе в условиях чрезвычайных ситуаций	Анализировать действие лекарственных средств по совокупности их фармакологических свойств и возможность их использования для терапевтического лечения детей с учетом клинической картины заболевания; оценивать эффективность и безопасность медикаментозной терапии	Охарактеризовать и оценить состояние отдельных систем, в том числе иммунной системы человека, обосновать необходимость клинико-иммунологического обследования
Владеть	Методами оказания медицинской помощи при неотложных состояниях, в том числе в условиях чрезвычайных ситуаций	Методами разработки плана лечения с учетом клинической картины заболевания	Алгоритмом постановки предварительного диагноза, в том числе иммунологического

### **Требования к посещаемости**

Ожидается, что вы будете посещать все учебные мероприятия. Присутствие будет фиксироваться в журналах лекций и семинаров. В случае заболевания или других причин, по которым вы не сможете присутствовать на занятиях, вы должны поставить в известность деканат и кафедру, предоставить медицинскую справку или разрешение деканата на пропуск занятий по уважительной причине. Отработка пропущенных лекций может быть проведена на образовательном портале. Преподаватели сообщат вам конкретные сроки открытия ресурсов. Отработка пропущенных семинарских занятий потребует выполнение всех видов практических заданий, выполненных согласно программе дисциплины на этих занятиях.

Студенты, которые пропустили более 50% занятий, должны будут пройти дисциплину повторно.

### **Текущий контроль**

*Виды текущего контроля:*

1. Опрос
2. Тестирование
3. Контрольная работа
4. Устное сообщение
5. Индивидуальное собеседование
6. Решение ситуационных задач

*Критерии оценки текущего контроля:*

Критерии оценки тестирования

90–100 баллов – выставляется, если студент правильно ответил на 90% вопросов теста.

80–89 баллов – выставляется, если студент правильно ответил от 80% до 90% вопросов теста.

70–79 баллов – выставляется, если студент правильно ответил от 70% до 80% вопросов теста.

Менее 70 баллов – выставляется, если студент правильно ответил менее 69% вопросов теста

Критерии оценки контрольной работы

– «отлично» (9–10 баллов) выставляется студенту, если содержание работы соответствует вопросу, студент владеет материалом, ответ полный и развернутый;

– «хорошо» (8–9 баллов) выставляется студенту, если в работе содержание соответствует вопросу, студент владеет материалом, ответ неполный;

– «удовлетворительно» (7–8 баллов) выставляется студенту, если содержание работы соответствует вопросу, студент владеет материалом, но не мог выделить в работе главную мысль, ответ не полный;

– «неудовлетворительно» (менее 7 баллов) выставляется студенту, если работа не подготовлена, содержание не соответствует вопросу темы;

– «зачтено» выставляется студенту, если он владеет материалом, адекватно отвечает на вопросы;

– «не зачтено» выставляется студенту, если работа не подготовлена, содержание не соответствует вопросу темы.

Критерии оценки устного сообщения

– «отлично» (9–10 баллов) выставляется студенту, если сформулирован вопрос для изучения темы, сформулирована цель для изучения темы сообщения, содержание доклада соответствует вопросу и цели, докладчик владеет материалом, критически оценивает источники информации, использует источники информации за последние 10 лет, адекватно отвечает на вопросы;

– «хорошо» (8–9 баллов) выставляется студенту, если сформулирован вопрос для изучения темы, сформулирована цель для изучения темы сообщения, содержание сообщения соответствует вопросу и цели, докладчик владеет материалом, адекватно отвечает на вопросы;

– «удовлетворительно» (7–8 баллов) выставляется студенту, если сформулирована цель для изучения темы сообщения, докладчик владеет материалом, адекватно отвечает на вопросы;

– «неудовлетворительно» (менее 7 баллов) выставляется студенту, если сообщение не подготовлено, содержание сообщения не соответствует вопросу и цели темы;

– «зачтено» выставляется студенту, если сформулирована цель для изучения темы сообщения, докладчик владеет материалом, адекватно отвечает на вопросы;



– «не зачтено» выставляется студенту, если сообщение не подготовлено, содержание сообщения не соответствует вопросу и цели темы.

Критерии оценки индивидуального собеседования

– «отлично» (9–10 баллов) выставляется студенту, если содержание ответа соответствует вопросу, докладчик владеет материалом, критически оценивает источники информации, адекватно отвечает на вопросы;

– «хорошо» (8–9 баллов) выставляется студенту, если содержание ответа соответствует вопросу, докладчик владеет материалом;

– «удовлетворительно» (7–8 баллов) выставляется студенту, если содержание ответа соответствует вопросу, ответ раскрыт не полностью;

– «неудовлетворительно» (менее 7 баллов) выставляется студенту, если он не подготовлен, содержание ответа не соответствует вопросу;

– «зачтено» выставляется студенту, если докладчик владеет материалом, адекватно отвечает на вопросы;

– «не зачтено» выставляется студенту, если он не подготовлен, содержание ответа не соответствует вопросу.

Критерии оценки решения ситуационной задачи

– «отлично» (9–10 баллов) выставляется студенту, если в задаче выделены основные синдромы заболевания, поставлен правильный диагноз, определена верная тактика лечения патологии;

– «хорошо» (8–9 баллов) выставляется студенту, если в задаче выделены основные синдромы заболевания, поставлен правильный диагноз;

– «удовлетворительно» (7–8 баллов) выставляется студенту, если в задаче поставлен правильный диагноз;

– «неудовлетворительно» (менее 7 баллов) выставляется студенту, если работа не выполнена;

– «зачтено» выставляется студенту, если в задаче определен правильный диагноз заболевания;

– «не зачтено» выставляется студенту, если задача не решена или решена неверно.

### **Промежуточная аттестация**

Цикл дисциплины «Иммунология» завершается промежуточной аттестацией в форме зачета. Зачет включает в себя:

1) наличие сданных тестов по всем темам на образовательном портале по иммунологии;

2) 100% посещаемость лекций и практических занятий или отработку их к завершению курса дисциплины;

3) наличие сданных модулей;

4) не менее 5 оценок в журнале практических занятий;

5) выставление итоговой оценки за прохождения курса.

## Структура и содержание дисциплины

### *Место дисциплины в структуре ООП ВО*

Дисциплина «Иммунология – Клиническая иммунология» включена в базовую часть рабочего учебного плана в цикл математических и естественно-научных дисциплин.

Предшествующими курсами, на которых непосредственно базируется дисциплина «Иммунология – Клиническая иммунология», являются: «Анатомия человека – анатомия головы и шеи», «Нормальная физиология – физиология челюстно-лицевой области», «Биологическая химия – биохимия полости рта», «Биология», «Гистология, эмбриология, цитология – гистология полости рта», «Микробиология, вирусология – микробиология полости рта» (изучается параллельно с иммунологией).

Дисциплина «Иммунология – Клиническая иммунология» является основополагающей для изучения следующих дисциплин: «Внутренние болезни», «Клиническая фармакология», «Инфекционные болезни», «Фтизиатрия», «Дерматовенерология», «Оториноларингология», «Педиатрия», «Стоматология».

*Область профессиональной деятельности выпускников*, освоивших программу специалитета, включает охрану здоровья граждан путем обеспечения оказания стоматологической помощи в соответствии с установленными требованиями и стандартами в сфере здравоохранения.

*Объектами профессиональной деятельности выпускников*, освоивших программу специалитета, являются:

физические лица (пациенты);

население;

совокупность средств и технологий, направленных на создание условий для охраны здоровья граждан.

*Виды профессиональной деятельности*, к которым готовятся выпускники, освоившие программу специалитета:

– медицинская,

– организационно-управленческая,

– научно-исследовательская.

Освоение компетенций в процессе изучения дисциплины способствует формированию знаний, умений и навыков, позволяющих осуществлять эффективную работу по областям, объектам и видам профессиональной деятельности.

*Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам)  
с указанием отведенного на них количества академических часов  
и видов учебных занятий*

Разделы / темы	Всего (в акад. час.)	Виды учебных занятий			КК
		Аудиторные учебные занятия		СРС	
		Л	П		
Раздел 1.1	16	2	6	8	
Тема 1.1.1. Введение в иммунологию. Система врожденного иммунитета	2	2		2	ОПК-9
Тема 1.1.2. Врожденный иммунитет. Фагоцитоз	7		4	3	ОПК-9
Тема 1.1.3. Гуморальные факторы врожденного иммунитета. Система комплемента	7		4	3	ОПК-9
Раздел 1.2	14		9	5	
Тема 1.2.1. Органы иммунной системы.	5		3	2	ОПК-9
Тема 1.2.2. Клетки иммунной системы	9		6	3	ОПК-9
Раздел 2.1	30		15	15	
Тема 2.1.1. Антигены	5		3	2	ОПК-9
Тема 2.1.2. Антитела	7		3	4	ОПК-9
Тема 2.1.3. Феномены взаимодействия антигенов и антител	8		3	5	ОПК-9
Тема 2.1.4. Вакцины. Препараты антител	10		6	4	ОПК-9
Раздел 2.2	6	6			
Тема 2.2.1. Характеристика клеток адаптивного иммунитета	2	2			ОПК-9
Тема 2.2.2. Гуморальный иммунный ответ	2	2			ОПК-9
Тема 2.2.3. Клеточно-опосредованный иммунный ответ	2	2			ОПК-8 ОПК-9
Раздел 3.1	24	4	6	14	
Тема 3.1.1. Противоиnфекционный иммунитет	2	2		1	ОПК-8 ОПК-9
Тема 3.1.2. Иммунодефициты.	2	2		1	ОПК-9
Тема 3.1.3.Иммунный ответ	10		3	7	ОПК-9
Тема 3.1.4. Возрастные особенности иммунной системы. Оценка иммунного статуса	10		3	7	ОПК-9
Раздел 3.2	18	4	9	5	
Тема 3.2.1. Реакции гиперчувствительности	2	2			ОК-7 ОПК-8 ОПК-9
Тема 3.2.2. Аллергические заболевания Неотложная помощь при острых аллергических состояниях	2	2			ОК-7 ОПК-8 ОПК-9
Тема 3.2.3. Диагностические программы в аллергологии	5		3	2	ОПК-9
Тема 3.2.4. Аллергические заболевания респираторной системы и кожи	5		3	2	ОК-7 ОПК-9
Тема 3.2.5. Анафилактический шок	4		3	1	ОК-7 ОПК-8 ОПК-9
Всего	108	20	52	36	

**Лекция 1. Введение в иммунологию. Система врожденного иммунитета**

*Иммунология* – наука об иммунитете.

*Иммунитет* – это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем распознавания, а затем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям. При этом под «чужеродными макромолекулами», понимают, прежде всего, продукты чужеродной генетической информации, отличные от продуктов собственных генов.

Таким образом, *иммунология* изучает защиту организма от генетически чужеродных агентов, реализуемую при помощи иммунной системы.

В свою очередь, *иммунная система* – специализированная система органов и тканей, обеспечивающая иммунитет.

Рождение иммунологии как науки связано с именем Л. Пастера, который сформулировал общие принципы иммунологической профилактики инфекционных болезней, что рассматривают в настоящее время как отправную точку иммунологии как самостоятельной науки. Термин «иммунитет» также впервые ввел Л. Пастер, подразумевая под этим термином снижение вероятности развития инфекционного заболевания после повторного заражения, т.е. после ранее перенесенной инфекции.

Таким образом, на заре становления иммунологии – в начале XX века – феномен иммунитета рассматривали в основном в связи с инфекционными процессами и подразумевали под этим понятием невосприимчивость организма к инфекционным заболеваниям. Однако дальнейшие исследования – с середины XX века – позволили по-новому взглянуть на иммунную систему. Известный австралийский ученый, нобелевский лауреат Ф. Бернет в 1950-е годы выдвинул концепцию об *иммунологическом надзоре*, согласно которой главная функция иммунной системы стала рассматриваться с позиции «своего» и «чужого». Эта точка зрения существенно расширила границы иммунологии и доминирует в настоящее время.

С позиции современной науки, иммунная система участвует в реализации противоопухолевого, трансплантационного иммунитета, иммунных взаимоотношений мать-плод, ликвидации пострадиационных последствий и т.д.

Таким образом, уникальность иммунной системы заключается в контроле генетического постоянства организма на протяжении всей жизни.

Итак, основная функция иммунной системы – поддержание генетического гомеостаза – реализуется посредством взаимодействия двух систем иммунитета: системы врожденного иммунитета и системы адаптивного (приобретенного) иммунитета.

Врожденный иммунитет – эволюционно более древняя система: примеры врожденной защиты встречаются еще у беспозвоночных. Так, фагоцитоз – один из ключевых механизмов врожденного иммунитета – открыт И. И. Мечниковым при наблюдении за личинкой морской звезды.

*Врожденный иммунитет* – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных/непатогенных микробов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.

Все факторы врожденного иммунитета (клеточные и гуморальные) – передаются по наследству, кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни. Клетки врожденного иммунитета не образуют клонов, клеток-памяти и не подвергаются селекции. Факторы врожденного иммунитета реализуют защиту в течение первых минут/ часов после внедрения чужеродного объекта, в то время когда механизмы адаптивного иммунитета еще не эффективны.

Все факторы врожденного иммунитета условно можно разделить на 3 группы:

- механические барьеры,
- гуморальные факторы врожденного иммунитета,
- клеточные механизмы врожденного иммунитета.

*Механические барьеры:* любые структуры, которые механическим путем препятствуют попаданию во внутреннюю среду организма чужеродных объектов. К ним можно отнести кожные покровы, слизистые, ток слезы, ток мочи и т.д.

*Гуморальные факторы:* система комплемента, катионные противомикробные пептиды, провоспалительные цитокины, интерфероны типа I, белки острой фазы, лектины и др.

*Система комплемента:* система сывороточных и мембраносвязывающих белков с каскадным ферментативным действием.

Биологическая роль белков системы комплемента:

- лизис атакуемой клетки при помощи мембраноатакующего комплекса (МАК);
- опсонизация, обусловленная фиксацией C3b компонента комплемента;
- вовлечение в воспалительную реакцию.

Существует три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. К системе врожденного иммунитета можно отнести только последние два.

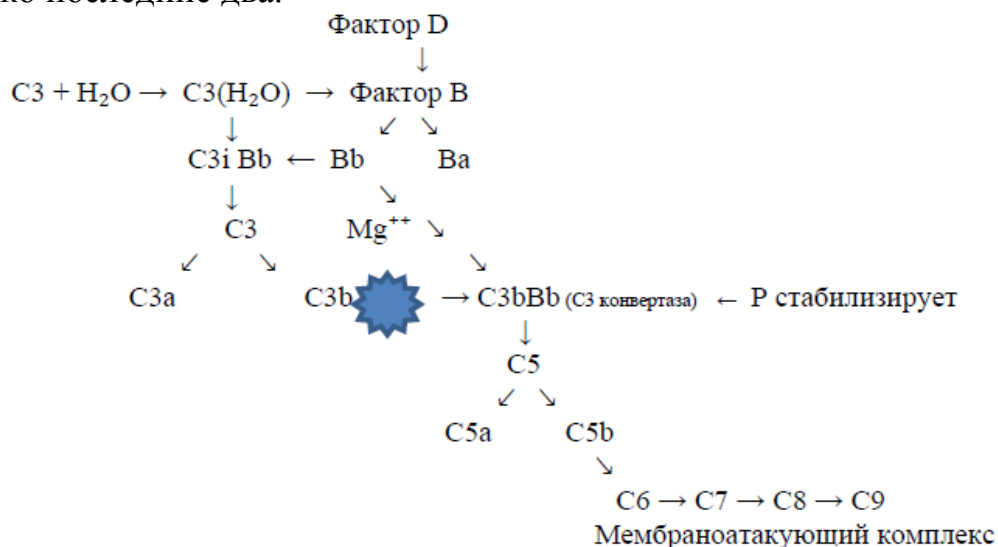


Рис. 1. Альтернативный путь активации системы комплемента

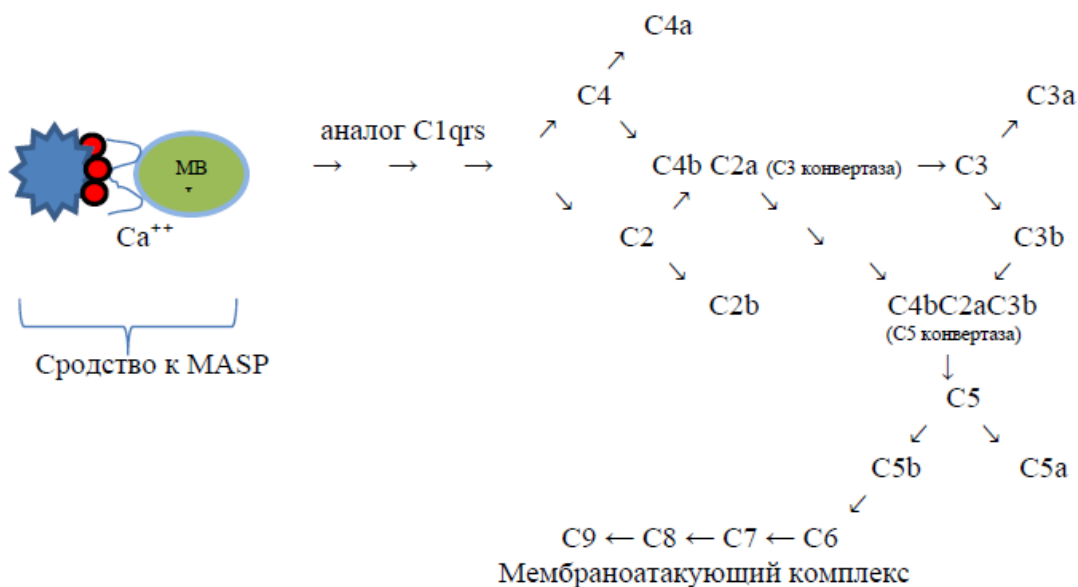


Рис. 2. Лектиновый путь активации системы комплемента

*Клеточные механизмы:* фагоцитоз, контактный цитолиз, реализуемый НК клетками.

*Фагоцитоз* – это комплекс клеточных событий, в основе которых лежит распознавание, поглощение и элиминация из организма корпускулярных частиц диаметром более 0,5 мкм.

Традиционно выделяют 8 стадий фагоцитоза:

- миграция лейкоцитов в очаг воспаления (хемотаксис);
- прикрепление микроорганизмов к лейкоцитам (адгезия);
- поглощение микроорганизма и образование фагосомы;
- дегрануляция и образование фаголизосомы;
- образование активных форм кислорода (АФК) и азота (кислородный взрыв);
- гибель микроорганизмов в фаголизосоме;
- деградация микроорганизмов гидролазами фаголизосомы. Выброс продуктов деградации;
- восстановление цитоплазматической мембраны фагоцита (экзоцитоз).

*Естественные киллеры (НК-клетки)* – особая субпопуляция лимфоцитов, дифференцируются из общей лимфоидной клетки предшественницы, способны осуществлять цитолиз некоторых опухолевых, а также инфицированных вирусами клеток.

По эффекторным функциям НК-клетки близки к Т-лимфоцитам: они проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток-мишеней (по тому же перфорин-гранзимовому механизму, что и Т-цитотоксические лимфоциты) и продуцируют цитокины (ИФН $\gamma$ , ФНО, GM-CSF, IL5, IL8). Однако у НК-клеток отсутствует Т-клеточный рецептор. НК-клетки не формируют клеток иммунологической памяти.

Таким образом, проникновение патогенов во внутреннюю среду организма приводит к мобилизации иммунной системы. Наиболее важную роль в за-

пуске иммунных процессов играют макрофаги благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах рецепторов, распознающих РАР (патогенассоциированные образы), вследствие чего они активируются и выделяют провоспалительные цитокины, способствующие дальнейшей активации клеток врожденного иммунитета. Первоначально в очаг воспаления поступают нейтрофилы, реализующие *фагоцитоз*, затем мигрируют моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги, которые помимо фагоцитоза осуществляют регуляторные функции. Одновременно вовлекаются вспомогательные гуморальные факторы: происходит активация системы комплемента, синтезируются белки острой фазы, выделяются бактерицидные вещества. При вирусной инфекции патоген распознают в основном плазматитоидные дендритные клетки и естественные киллеры, которые, активируясь, элиминируют антиген.

Таким образом, факторы врожденного иммунитета осуществляют *первую линию защиты* на пути внедрения чужеродного агента.

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Дайте определение иммунитета.
2. Что такое иммунная система?
3. Что является предметом изучения иммунологии как науки?
4. Каково современное определение системы врожденного иммунитета?
5. Какие механизмы врожденного иммунитета вам известны?
6. Какие клетки относятся к системе врожденного иммунитета?
7. Какие структуры распознают фагоциты на мембране патогена при реализации фагоцитоза?
8. Какие структуры на мембране клетки-мишени распознают НК клетки? Каков механизм цитолиза?
9. Какие пути активации системы комплемента относятся к факторам врожденного иммунитета? Почему?
10. В чем заключается взаимосвязь системы врожденного и адаптивного иммунитета?

## **Лекция 2. Характеристика клеток адаптивного иммунитета**

Первая линия защиты должна обеспечивать элиминацию патогена. Однако это происходит не всегда. В таком случае запускается вторая линия защиты, связанная с развитием адаптивного иммунного ответа гуморального или клеточного типа. Адаптивный иммунитет – это эволюционно более позднее приобретение (возникает у примитивных хордовых).

Основными особенностями *адаптивного иммунитета*, отличающего его от врожденного иммунитета, являются:

- адаптивный иммунитет узкоспецифичен, поскольку он направлен против индивидуальных чужеродных молекул – антигенов;
- при реализации механизмов адаптивного иммунитета эффекторные клетки не преобразованы, а формируются в процессе иммунного ответа на антиген;

– в результате адаптивного иммунного ответа формируется иммунологическая память, ускоряющая и усиливающая ответ на повторное поступление антигена.

Клетками, реализующими адаптивный иммунитет, являются Т- и В-лимфоциты, главной отличительной чертой которых является наличие на их мембране антигенраспознающего рецептора (TCR и BCR), позволяющего им специфически распознавать конкретный антиген. Эти уникальные структуры образуются в результате рекомбинации генов зародышевой линии. Теоретически TCR и BCR готовы к распознаванию любого антигена благодаря генетической рекомбинации, проходящей в формирующихся Т- и В-лимфоцитах. Популяции Т- и В-клеток имеют клональную структуру: в процессе дифференцировки каждая клетка приобретает рецептор уникальной специфичности. При встрече с антигеном и активации пролиферируют только те лимфоциты, которые несут антигенраспознающий рецептор к данному конкретному антигену, в результате образуется *клон*, каждая клетка которого несет рецептор точно такой же специфичности, что и «материнская» клетка.

Таким образом, клетки одного клона распознают один единственный антиген, а совокупность всех клонов – любой антиген.

Т- и В-лимфоциты дифференцируются в центральных органах иммунной системы, к коим относится тимус и красный костный мозг. Соответственно в тимусе до зрелых дифференцируются Т-лимфоциты, а В-лимфоциты проходят дифференцировку в красном костном мозгу. Ранние предшественники Т- и В-лимфоцитов находятся в красном костном мозгу.

Таким образом, в центральных органах иммунной системы происходит антигеннезависимая дифференцировка Т- и В-лимфоцитов. Соответственно в периферических органах иммунной системы происходит антигензависимая дифференцировка и пролиферация иммунокомпетентных клеток.

К периферическим органам иммунной системы относятся инкапсулированные лимфоидные органы: селезенка, лимфатические узлы, а также не инкапсулированные лимфоидные структуры, связанные со слизистыми оболочками и пейеровы бляшки. Лимфоидные органы взаимосвязаны путями рециркуляции лимфоцитов (лимфатическая и кровеносная системы). Таким образом, лимфоциты, особенно Т-клетки постоянно *рециркулируют* – выходят из лимфоидных органов в лимфу, мигрируют с ней в кровоток и возвращаются через посткапиллярные вены обратно в орган. При этом благодаря экспрессии молекул адгезии и рецепторов для хемокинов (хемотаксических факторов, определяющих направление миграции клеток) рециркулирующие клетки при каждом «витке» рециркуляции с высокой избирательностью попадают в участки лимфоидных органов, специализированные для этого типа клеток.

Популяции Т- и В- лимфоцитов являются гетерогенными. В рамках каждой популяции выделяют субпопуляции естественные и адаптивные. К *естественным субпопуляциям* относят клетки, формирующиеся в процессе нормальной дифференцировки, не связанной с действием чужеродного антигена. *Адаптивные субпопуляции* формируются в ходе реализации иммунного ответа на антиген.



*В-лимфоциты.* В-лимфоциты отвечают за развитие гуморального иммунного ответа, направленного преимущественно на элиминацию внеклеточных инфекционных агентов. Основное свойство В-лимфоцитов – экспрессия иммуноглобулинового рецептора (BCR). На поверхности зрелой В-клетки содержится около 150 000 комплексов BCR. На мембране наивной В-клетки (ранее не контактировавшей с антигеном), содержатся иммуноглобулины классов IgM и IgD. С мембранными иммуноглобулинами нековалентно связаны 2 пары молекул – гетеродимеры, содержащие полипептидные цепи Igα (CD79a) и Igβ (CD79b). С BCR ассоциировано еще несколько мембранных молекул – CD19, CD21, CD81. Молекулы, связанные с BCR, рассматривают как маркеры В-лимфоцитов и их экспрессию определяют для подсчета численности В-клеток (с помощью моноклональных антител). Однако строго специфичной для В-лимфоцитов является только молекула CD19. Маркером фолликулярных В2-клеток является мембранная молекула CD23.

Выделяют 3 естественных субпопуляций В-клеток: В1, В2 и В-клетки маргинальной зоны селезенки (МЗВ-клетки).

*В2-клетки* (обычные В-лимфоциты), локализующиеся преимущественно в селезенке, костном мозгу, лимфоузлах, пейеровых бляшках и отдельных фолликулах лимфоидной ткани кишечника. Гистологическая единица, являющаяся местом сосредоточения В-клеток – лимфоидный фолликул. Для зрелых В2-клеток характерна низкая экспрессия мембранного IgM и высокая IgD.

Играют основную роль реализации гуморального иммунного ответа (ГИО).

*В1-клетки* локализуются преимущественно в серозных полостях – брюшной и плевральной. Небольшое количество выявляют в селезенке (1–5% от числа В-клеток). Выделяют 2 разновидности В1 лимфоцитов: основной дифференциальный признак – экспрессия молекулы CD5

*В1а* одновременно несут на мембране молекулы CD5 и IgM.

*В1b* не имеют CD5.

В1-клетки относятся к клеткам врожденного иммунитета.

*В-клетки маргинальной зоны селезенки (МЗВ-клетки)* локализуются на границе белой и красной пульпы. Фенотипически более сходны с В2. Основной мембранный иммуноглобулин IgM, экспрессируется сильнее, чем на В2. IgD присутствует на мембране в очень малом количестве. Эти клетки по фенотипу сходны с активированными В-лимфоцитами: на них присутствуют молекулы CD69, CD25, CD38 в малом количестве CD23.

МЗВ-клетки участвуют в ГИО на возбудители, поступающие в кровоток. Они осуществляют тимуснезависимый иммунный ответ на инкапсулированные патогены. При ответе на антиген они дифференцируются в короткоживущие антителообразующие клетки. В этих клетках не происходит переключения классов иммуноглобулинов и даже клетки памяти несут на своей поверхности IgM, а не IgG. Клетки памяти преобладают в маргинальной зоне селезенки человека.

*Т-лимфоциты.* Т-лимфоциты занимают особое место в иммунной системе и служат главной популяцией в развитии клеточного иммунного ответа. Число естественных субпопуляций Т-лимфоцитов значительно больше, чем у В-

лимфоцитов. Прежде всего, это –  $\gamma\delta$ T и  $\alpha\beta$ T-клетки, отличающиеся структурой TCR, а следовательно, специфичностью распознавания и спектром функций. Общим маркером для всех разновидностей T-лимфоцитов (отсутствует у других клеток) является молекулярный комплекс TCR-CD3. Выявление CD3 маркера применяют для идентификации T-лимфоцитов (моноклональные анти-CD3-антитела распознают  $\epsilon$ -цепь этого комплекса).

Среди  $\alpha\beta$ T-лимфоцитов (подавляющее большинство) выделяют 4 естественные субпопуляции: CD4+, CD8+ T-лимфоциты, естественные регуляторные T-клетки и NKT.

Субпопуляция *CD4+ T-лимфоцитов хелперов* распознают антигенный пептид в составе МНС II, а *CD8+ T-клетки цитотоксические* – в составе МНС I.

*Естественные регуляторные T-клетки* имеют фенотип CD4+/CD25hi/CTLA-4 (CD152) / внутриклеточный фактор FOXP3, т.е. регуляторные T-клетки сильно экспрессируют  $\alpha$ -цепь рецептора для IL2 (CD25), что отличает их от активированных T-хелперов, несущих меньшее количество молекул CD25. Их функция состоит в контроле активности аутоспецифических клонов T-лимфоцитов, не удаленных в процессе отрицательной селекции, мигрировавших в периферический отдел иммунной системы и создающих опасность аутоагрессии. Супрессорная активность CD4+ регуляторных T-клеток связана с транскрипционным фактором FOXP3 (скурфин). Важную роль в индукции регуляторных T-клеток играют дендритные клетки тимуса, активированные цитокином (стромальный лимфопоэтин тимуса), секретлируемым эпителиальными клетками телец Гассала. Treg эмигрируют из тимуса в составе популяции зрелых T-клеток. CD4+ CD25hi T-лимфоциты составляют 5% от числа тимоцитов, 3–5% от числа периферических лимфоцитов (5–7% от числа CD4+ T-клеток).

*NKT-клетки* – особая субпопуляция T-лимфоцитов (а не NK-клеток!). Формируются в процессе T-лимфопоэза, но на поздних этапах развития приобретающие признаки NK-клеток: на их поверхности представлены комплекс TCR-CD3 и типичные молекулы NK-клеток CD56 и CD16. NKT-клетки относят к клеткам врожденного иммунитета. Помимо цитотоксической функции, они выполняют роль, практически, единственного источника цитокинов (в первую очередь IFN $\gamma$ ) на первом этапе реакции на внедрение патогенов. Кроме того, NKT-клетки способны осуществлять регуляторную функцию, ограничивая интенсивность иммунного ответа, а также аутоагрессию.

Если CD8+ в процессе иммунного ответа функционируют как единая субпопуляция, то среди CD4+ клеток выделяют несколько адаптивных субпопуляций. Выделяют 4 адаптивных субпопуляции Th: Th1, Th2, Th17, Treg адаптивные.

*Th1/Th2* дихотомию впервые описали в 1986 г. Т. Мосманн и соавт. Они обнаружили, что в процессе активации эти клетки секретируют разный спектр цитокинов. Различие спектра гуморальных продуктов, прежде всего ключевых цитокинов Th1- и Th2-клеток (соответственно IFN $\gamma$  и IL4) определяют основную направленность иммунного ответа в сторону клеточной или гуморальной защиты.

*Th17* – (ключевой цитокин IL17, кроме того секретируют IL21 и IL22) дифференцируются из активированных CD4+ клеток независимо от Th1- и Th2-

лимфоцитов. Эти клетки могут участвовать в иммунной защите от патогенов: мобилизуя нейтрофилы.

*Адаптивные Treg клетки* (охарактеризованы недостаточно). Если основная функция естественных Т-регуляторных клеток состоит в предотвращении аутоиммунных процессов, то адаптивные регуляторные Т-клетки главным образом ограничивают иммунный ответ на заключительных этапах его развития.

Таким образом, Т- и В-лимфоциты являются истинными иммунокомпетентными клетками. Только Т- и В-лимфоциты способны:

- высокоизбирательно (специфически) распознавать антиген с помощью клонально экспрессированных TCR и BCR;
- развивать антигенспецифические иммунные реакции, направленные на элиминацию антигена;
- создавать клоны себе подобных клеток после стимуляции антигеном;
- формировать иммунную память;
- развивать иммунную толерантность.

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Какие особенности системы адаптивного иммунитета вам известны? Какие клетки относятся к системе адаптивного иммунитета?
2. Каков фенотип В-лимфоцита?
3. Какова структура антигенраспознающего рецептора В-лимфоцита?
4. Каков фенотип Т-лимфоцита?
5. Какова структура антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцита?
6. Что подразумевается под термином «естественные» и «адаптивные» субпопуляции лимфоцитов?
7. Какие субпопуляции В-лимфоцитов вам известны? Каков их фенотип и функциональное предназначение?
8. Какие субпопуляции Т-лимфоцитов вам известны? Каков их фенотип и функциональное предназначение?

## **Лекция 3. Гуморальный иммунный ответ**

*Адаптивный иммунный ответ* – это специфическая реакция лимфоцитов на антиген, направленная на его элиминацию.

*Фазы иммунного ответа:*

1. Индуктивная: реализуется в течение 5–7 суток после внедрения антигена, заключается в формировании эффекторных лимфоцитарных клеток и клеток памяти. В индуктивную фазу входят следующие процессы:
  - переработка и презентация антигена АПК;
  - распознавание антигена при взаимодействии АПК и Т-лимфоцитами;
  - активация и пролиферация специфического клона лимфоцитов;
  - дифференцировка лимфоцитов, направленная на формирование эффекторных клеток и клеток памяти.

2. Эффекторная: длится в среднем около 2-х недель, заключается в реализации механизмов, направленных на непосредственное удаление чужеродного агента и формирование иммунологической памяти.

Известны два типа иммунного ответа (ИО): клеточный и гуморальный. В свою очередь клеточный тип иммунного ответа (КИО) подразделяется на вариант с участием эффекторных клеток Т-цитотоксических и Th1-опосредованный воспалительный вариант.

Реализация того или иного типа ИО зависит от следующих факторов:

- природы антигена;
- локализации антигена по отношению к клетке;
- способа поступления антигена в организм, его концентрации;
- направления дифференцировки Th1-лимфоцитов.

На вирусные, опухолевые, трансплантационные антигены, внутриклеточные патогены преимущественно формируется КИО, на антигены бактерий и гельминтов – гуморальный иммунный ответ (ГИО).

Таким образом, гуморальный иммунный ответ направлен на защиту от внеклеточных патогенов и их токсинов. Ключевым событием данного типа иммунного ответа является образование антител, специфически взаимодействующих с антигеном. В результате эти антитела обеспечивают защиту от внеклеточных патогенов либо путем их прямой блокады, либо привлечением дополнительных факторов цитотоксичности.

В ГИО можно выделить следующие этапы:

- распознавание антигена В-лимфоцитами и презентация его предварительно сформировавшимися Th2-клеткам;
- активация и пролиферация В-клеток (экспансия клона);
- переключение изотипа рецептора В-лимфоцита и «созревание» его аффинитета;
- дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти;
- осуществление антителами эффекторных реакций, направленных на удаление антигена.

Первые два этапа укладываются в индуктивную фазу ГИО, третий частично относится к продуктивной фазе, а четвертый составляет его основное содержание.

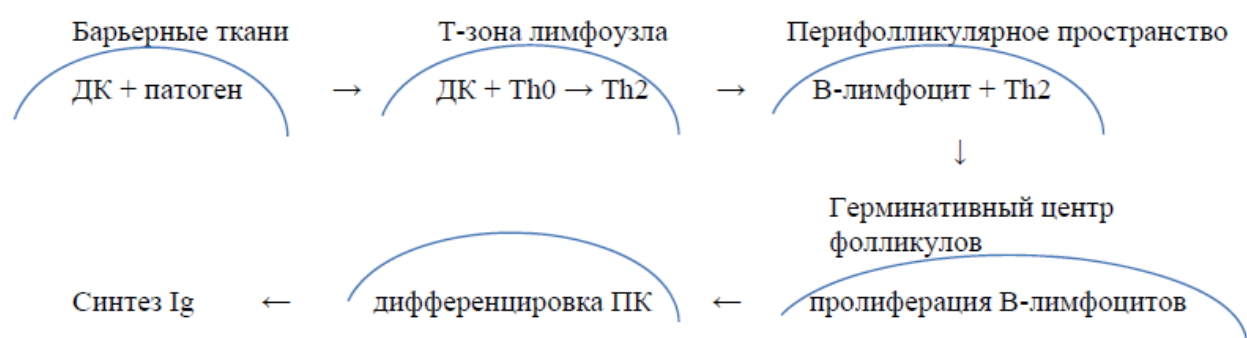
Контакт В-лимфоцитов с патогеном и их продуктами возможен в очагах поступления патогенов в организм (в частности, в барьерных тканях). Однако вовлечение этих клеток в первичный иммунный ответ возможно только во вторичных лимфоидных органах, где создаются оптимальные условия для взаимодействия трех компонентов пусковой реакции – антигена, наивной В-клетки и Th2-клеток. Это взаимодействие происходит в межфолликулярном пространстве, где Т- и В-лимфоциты соседствуют друг с другом. Антиген доставляется в эти зоны с афферентной лимфой не только в составе молекул МНС на поверхности дендритных клеток, но и в свободной форме и может распознаваться BCR В-лимфоцита. Однако следует помнить, что В-лимфоцит одновременно является антигенпрезентирующей клеткой (АПК). Антиген интернализуется и

процессуется, после чего он может быть презентируем мигрировавшим в перифолликулярное пространство Th2-клеткам.

В Т-зависимых зонах региональных лимфоузлов и других вторичных лимфоидных органах происходит взаимодействие дендритных клеток (ДК) с Th0. ДК презентируют антиген наивному Т-лимфоциту в комплексе с молекулами МНСII, формируя иммунный синапс. Посредством рецепторных и костимулирующих взаимодействий (экспрессия CD80/86 на ДК и CD28 – на Th0) происходит активация Т-лимфоцита, его пролиферация и дифференцировка в Th2-клетку. На Th2-лимфоците экспрессируются специфические хемокиновые рецепторы, опосредующие миграцию клеток по направлению в фолликул.

В перифолликулярном пространстве В-клетка взаимодействует с Th2-лимфоцитами: TCR-CD3 и корецептор CD4 взаимодействуют с антигеном и МНСII, вследствие чего в Th2 передается активационный сигнал. Второй активационный сигнал передается через костимулирующее взаимодействие CD28-CD80/86. Эти сигналы приводят к экспрессии на мембране Т-клетки молекулы CD40L и выработке цитокинов. В результате взаимодействия CD40-CD40L передается активационный сигнал В-лимфоциту, который приводит к экспрессии рецепторов для цитокинов. Данное взаимодействие также важно для переключения синтеза Ig в В-лимфоцитах с IgM на другие изотипы.

В-клетки при активации антигеном мигрируют в первичные фолликулы, где проходят Т-зависимый путь дифференцировки с участием фолликулярных дендритных клеток и CD4+ фолликулярных Т-хелперов –Tfh. В этих В-клетках происходит переключение изотипов (под влиянием цитокинов: IL4-γ4ε; IFNγ-γ1; TNFβ-α1, α2; IL5 стимулирует выработку IgA; IL13-IgE; IL6-IgM и IgG1 и т.д.) и «созревание» аффинитета. Они дифференцируются в долгоживущие антителообразующие клетки.



Плазматические клетки (ПК) не экспрессируют маркеров В-лимфоцитов. Основной маркер этих клеток – синдиан (CD138), осуществляющий взаимодействие ПК и клеток стромы. Одна ПК синтезирует и секретирует антитела одного изотипа и одной специфичности. При первичном иммунном ответе секретируются IgM-антитела, максимальная концентрация которых достигает к 4-5 суткам, затем секретируются IgG-антитела – достигают максимума к 10-12 сут. Высокий уровень сывороточных IgG сохраняется в течение 20 дней, затем их содержание в сыворотке снижается в течение 2–3 месяцев. ПК определяются в лимфатических узлах и селезенке в течение 2-х месяцев, в костном мозгу они сохраняются до 10 лет и более.

### *Эффекторные функции антител:*

- нейтрализация микроорганизмов и их токсинов приводит к утрате способности антигенов связываться с клетками мишенями (IgM и IgG). Блокирующий эффект составляет основу действия IgA;
- опсонизация, стимулирующая фагоцитоз;
- опсонизация, стимулирующая антителозависимую клеточную цитотоксичность NK клетками (АЗКЦ);
- активация комплемента по классическому пути, с последующим комплементзависимым цитолизом.

Именно эффекторные молекулы адаптивного иммунитета – антитела – обеспечивают реализацию механизмов врожденного иммунитета, направленного на элиминацию патогена. И это есть яркий пример тесного взаимодействия системы врожденного и адаптивного иммунитета в достижении главной цели: распознавания и уничтожения генетически чужеродного объекта.

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Что подразумевается под термином «адаптивный иммунитет? Какие фазы иммунного ответа вам известны?
2. В отношении каких патогенов эффективен гуморальный иммунный ответ?
3. Какие клетки являются ключевыми в реализации ГИО?
4. Каковы этапы ГИО? Какие из них укладываются в индуктивную фазу ГИО? В чем они заключаются?
5. Какие из этапов ГИО укладываются в эффекторную фазу ГИО? В чем они заключаются?
6. Какие клетки синтезируют антитела? Какой промежуток времени они в последующем циркулируют в крови?
7. Каковы эффекторные функции антител?

## **Лекция 4. Клеточный иммунный ответ**

Клеточный иммунный ответ (КИО) осуществляется Т-лимфоцитами и направлен на защиту от внутриклеточных патогенов. В зависимости от локализации патогенов в цитозоле или в гранулах различают два вида КИО:

1. Цитотоксический КИО;
2. Воспалительный КИО.

### *Цитотоксический КИО:*

Цитотоксический иммунный ответ осуществляют Т-лимфоциты, экспрессирующие корецептор CD8, и распознающие антигенный пептид в составе молекул МНСI.

Цитотоксический иммунный ответ проходит в 4 этапа:

1. Презентация дендритными клетками антигена CD8+ Т-клеткам, приводящая к их активации;
2. IL2-зависимая пролиферация CD8+ Т-лимфоцитов, аутокринная или индуцируемая CD4+ лимфоцитами;

3. Дифференцировка CD8<sup>+</sup> Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), сопутствующая пролиферация;

4. Реализация цитолиза клеток-мишеней.

Первые 3 этапа соответствуют *индуктивной фазе* иммунного ответа, последняя – *эффекторной*.

*Индуктивная фаза цитотоксического иммунного ответа*

Дендритные клетки (ДК) после взаимодействия с антигеном под влиянием хемокинов мигрируют в лимфу, одновременно происходит процессинг антигена и экспрессия комплекса антигенный пептид-МНСI на мембране ДК. Затем ДК попадают в Т-зависимые зоны региональных лимфатических узлов. В свою очередь антигенспецифические Т-лимфоциты, непрерывно рециркулируя, с током крови также приходят в Т-зависимые зоны лимфоузлов.

В лимфатических узлах происходит взаимодействие ДК как с наивными Т-киллерами, так и с наивными Th0-лимфоцитами.

Между ДК и Т-лимфоцитами формируется иммунологический синапс, представляющий зону высокоупорядоченных рецепторных и корецепторных взаимодействий, приводящей к проведению сигналов и активации клеток.

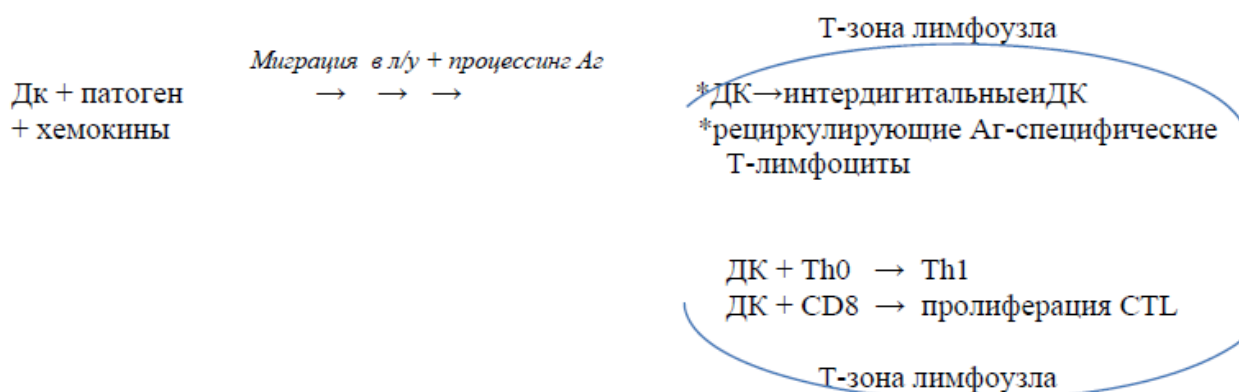
*Взаимодействие ДК с наивным Т-киллером*

С комплексом антиген МНСI (представленном на мембране ДК) взаимодействуют TCR и корецепторная молекула CD8 на Т-лимфоците. В результате происходит передача сигнала внутрь лимфоцита и его активация. Параллельно с этим экспрессируется рецептор к IL2 и начинается секреция этого цитокина самим Т-лимфоцитом, что по механизму обратной связи продолжает активировать Т-клетку, которая затем вступает в стадию пролиферации.

*Взаимодействие ДК с Th0*

TCR взаимодействует с антигеном, встроенным в молекулу МНСII на поверхности ДК. ДК начинает синтезировать IL12, который вместе с IFN $\gamma$  способствует дифференцировке Th0 в Th1-лимфоцит. Th1-клетки включают продукцию IL2, который действует на Т-киллеры и способствует их дифференцировке в зрелые цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ).

Заключительной стадией индуктивной фазы КИО является дифференцировка Т-киллеров с формированием клона специфических ЦТЛ, которые способны непосредственно взаимодействовать с инфицированными клетками организма и подвергать их цитолизу.



### *Эффекторная фаза цитотоксического иммунного ответа*

Цитолиз инфицированных клеток может происходить посредством следующих механизмов:

1. Перфорин-гранзимовый механизм цитотоксичности;
2. Fas-опосредованный апоптоз;
3. Цитокиновый механизм цитотоксичности.

#### *Перфорин-гранзимовый механизм цитотоксичности:*

Цитотоксическое действие ЦТЛ включает следующие этапы:

- распознавание клетки-мишени;
- формирование контакта ЦТЛ и клетки-мишени с их поляризацией;
- экзоцитоз гранул (программирование лизиса);
- индукция гибели клетки-мишени.

#### *Fas-опосредованный апоптоз:*

При действии ЦТЛ апоптоз может происходить с участием Fas-лиганда, экспрессируемого Т-клеткой, и Fas-рецептора клетки-мишени. Экспрессии Fas-рецептора на клетки-мишени способствует инфицирование её вирусом. При взаимодействии лиганд-рецептор активируются внутриклеточные каспазы, приводящие клетку к апоптозу.

#### *Цитокиновый механизм цитотоксичности:*

В этом случае цитолиз обеспечивается посредством взаимодействия ФНО- $\alpha$ , синтезируемого ЦТЛ, с соответствующими рецепторами на клетках-мишенях. Сигнал передается через домены смерти и приводит к развитию апоптоза по механизму, схожему с таковым при Fas-цитоллизе.

Спустя 7–10 дней после распознавания антигена ЦТЛ подвергается апоптозу. Через 2 недели после этого формируется популяция Т-клеток памяти.

#### *Воспалительный КИО*

Th1-опосредованный воспалительный клеточный иммунный ответ осуществляет защиту от внутриклеточных патогенов, локализованных в гранулах фагоцитов (микобактерии, простейшие, грибы). Ключевыми клетками являются Th1-лимфоциты и макрофаги, которые выступают в роли эффекторных клеток.

Этапы воспалительного КИО:

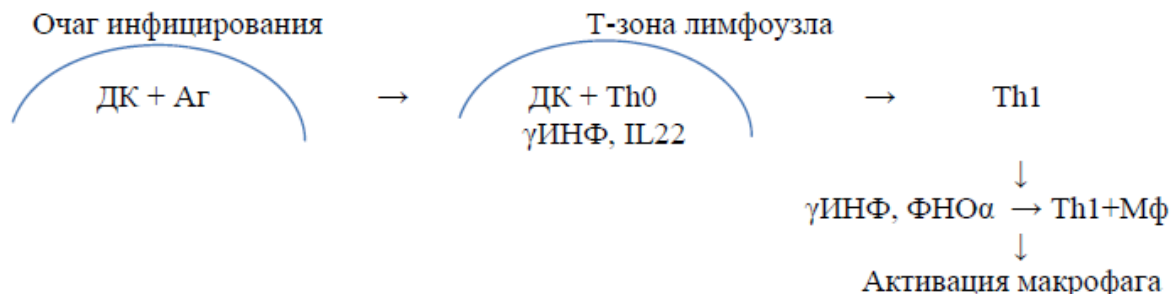
1. Презентация ДК антигена CD4+ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации;
2. Развитие Th1 в региональных лимфатических узлах;
3. Взаимодействие Th1 с макрофагами, которые презентуют антиген Th1-лимфоцитам с их взаимной активацией и синтезом цитокинов;
4. Активация цитолиза в фагосомах макрофага.

В очаге инфицирования ДК поглощают антиген и транспортируют его в региональный лимфоузел в Т-зависимые зоны, где ДК взаимодействует с Th0-лимфоцитами. В результате Th0 под действием активационных сигналов от TCR и IL12, IFN $\gamma$  дифференцируются в Th1.

Далее Th1 взаимодействуют с макрофагами, которые несут на своей поверхности молекулы МНСII в комплексе с антигенными пептидами. Th1-клетки активируются и синтезируют цитокины: IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , которые активируют макрофаг. В результате активации макрофага экспрессируются многочислен-



ные гены, отвечающие за активацию ферментов окислительного метаболизма. Активированные макрофаги выделяют факторы бактерицидности – оксид азота (NO), активные формы кислорода, цитокины:  $TNF\alpha$ , IL6, IL1,  $IFN\alpha$ . Эти вещества способствуют уничтожению внутриклеточных патогенов, но они же вызывают и деструкцию окружающих тканей.



### Вопросы для самоконтроля:

1. Какие виды КИО вам известны?
2. Какие этапы цитотоксического КИО относятся индуктивной фазе иммунного ответа? В чем они заключаются?
3. Какие этапы цитотоксического КИО относятся эффекторной фазе иммунного ответа? В чем они заключаются?
4. Какие клетки при реализации цитотоксического КИО выступают в роли эффекторных клеток? Какие механизмы цитолиза Т-цитотоксическими лимфоцитами Вам известны?
5. Какие этапы воспалительного КИО Вам известны?
6. Какие клетки при реализации воспалительного КИО выступают в роли эффекторных клеток?

## Лекция 5. Противои инфекционный иммунитет

Защита от инфекций – основное предназначение иммунитета. Первоначально иммунитет определяли как устойчивость к инфекционным заболеваниям. С разработки методов вакцинации началось развитие иммунологии и до настоящего времени усилия исследователей в области прикладной иммунологии направлены в первую очередь на разработку и совершенствование методов иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных заболеваний.

Иммунный ответ на инфекционные агенты складывается из двух основных этапов:

1. Начальный период, когда после внедрения инфекционного агента реализуется первая линия иммунной защиты (механизмы врожденного иммунитета) и создаются условия для инициации механизмов системы адаптивного иммунитета (индуктивная фаза иммунного ответа);
2. Эффекторная фаза адаптивного иммунного ответа.

В результате достигается состояние, которое обозначается термином «иммунитет», в узком значении которого подразумевается устойчивость орга-

низма к данному инфекционному агенту. Это состояние также складывается из двух периодов в зависимости от механизмов обеспечения резистентности:

1. Период устойчивости, обусловленный присутствием эффекторных факторов защиты, сформировавшихся в ходе иммунного ответа и сохранившие свою активность (антитела, ЦТЛ, др.);

2. Период иммунологической памяти, гарантирующей более эффективную защиту при повторном проникновении инфекционного агента по сравнению с первичной инфекцией.

Таким образом, включение механизмов врожденного и приобретенного иммунитета начинается после внедрения инфекционного агента. В подавляющем большинстве случаев инфекционные агенты попадают в организм через слизистые оболочки в трех основных трактах: дыхательном, пищеварительном и урогенитальном. Далее лимфогенным путем он проникает в региональные лимфатические узлы, где к факторам врожденного иммунитета подключаются клетки и гуморальные факторы системы адаптивного иммунитета. Преодоление данного барьера приводит к генерализации инфекции, а вслед за этим – к распространению иммунных процессов на системный уровень, что не всегда приводит к адекватному результату и граничит с состоянием патологии, обусловленной повреждающим действием не только инфекционных агентов, но и самих факторов иммунитета.

#### *Реализация первой линии иммунной защиты и индукция иммунного ответа*

Сразу после проникновения патогена в организм включаются механизмы врожденного иммунитета, а также промежуточное звено иммунной системы – «неклассические субпопуляции лимфоцитов. Распознавание PAMP TLR – первое событие в запуске иммунного ответа, что приводит к активации клеток врожденного иммунитета. Результатом активации является экспрессия генов цитокинов и секреция провоспалительных цитокинов, которые обеспечивают привлечение в очаг инфицирования лейкоцитов – *нейтрофилов, а затем моноцитов* и др. клеток крови. Эти клетки обеспечивают в очаге воспаления *фагоцитоз*. Поглощение патогенов фагоцитами облегчается опсонизацией. В первые дни роль опсонинов выполняют белки острой фазы (их образование гепатоцитами стимулируют цитокины), а также компоненты комплемента, который в этот период времени активируется преимущественно по альтернативному пути. Другой стимул к активации комплемента – естественные IgM-антитела, спонтанно синтезируемые B1-клетками.

Уже в этот период вырабатываются некоторые цитокины, стимулирующие фагоцитарную активность: NKT секретируют IFN $\gamma$  в самый ранний период реакции на патоген. Кроме того, активируются неспецифические бактерицидные факторы (дефензины), вырабатываемые не только миелоидными, но и эпителиальными клетками, что позволяет как эпителиальные, так и эндотелиальные клетки отнести к дополнительным клеткам врожденного иммунитета.

Все вышесказанное в большей степени отражает реакцию на внедрение бактерий, грибов, простейших. Инфицирование вирусами приводит к запуску выработки интерферонов I типа плазматоцитозидными ДК и частично макрофагами и др. клетками врожденного иммунитета (IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ ), обладающих проти-

вовирусной активностью. Главными эффекторами противовирусного иммунитета на этом этапе служат НК-клетки, активируемые при распознавании стрессорных молекул на инфицированных клетках и дополнительно стимулируемые цитокинами, которые секретируют НКТ-клетки.

Защитная роль этих процессов крайне велика, ибо в этот период невозможна реализация механизмов адаптивного иммунитета. В этот период идет подготовка следующего этапа иммунной защиты – реализации индуктивной фазы адаптивного иммунного ответа.

#### *Индуктивная фаза адаптивного иммунного ответа*

Инициация иммунного ответа связана с миелоидными ДК, которые, захватив антиген, транспортируют его в региональные лимфоузлы, где презентируют Т-лимфоцитов – CD4+ и CD8+. В отличие от клеток врожденного иммунитета, вовлекаемых в иммунный ответ тотально, клетки адаптивного иммунитета вступают в него в составе единичных клонов, активация которых осуществляется на основе специфичности их антигенраспознающих рецепторов. Клетки этих клонов активируются, выделяют аутокринный ростовой фактор IL2. Их численность многократно возрастает, и они дифференцируются в различные разновидности Т-хелперов, которые в зависимости от характера антигена индуцируют гуморальный или один из вариантов КИО.

#### *Эффекторная фаза адаптивного иммунного ответа*

К концу первой – началу второй недели после инфицирования наступает эффекторная фаза иммунного ответа. Собственные эффекторные механизмы адаптивного иммунитета немногочисленны и их вклад в защиту невелик. Он сводится к нейтрализации антителами бактериальных экзотоксинов и прямой блокаде патогенов – ограничение их подвижности и способности преодолевать тканевые барьеры.

Фагоцитоз с участием опсонинов или участием Th1-лимфоцитов при реализации воспалительного КИО остается основным механизмом разрушения патогенов бактериальной, грибковой и паразитарной природы. В качестве главных эффекторов при элиминации внутриклеточных патогенов выступают цитотоксические Т-лимфоциты, обладающие, в отличие от естественных киллеров, специфичностью в отношении антигенов вирусов и других внутриклеточных патогенов.

Таким образом, в результате реализации факторов адаптивного иммунитета, основанных на усилении механизмов врожденного иммунитета, как правило, происходит разрушение и элиминация патогенов.

#### *Защита против внеклеточных бактерий*

Независимо от пути поступления в организм, бактерии распознаются TLR макрофагов, тучных, эпителиальных и других клеток. Это приводит к включению механизмов первой линии защиты, связанной с реализацией факторов врожденного иммунитета с участием различных вариантов лейкоцитов, в первую очередь нейтрофилов, НКТ клеток и  $\gamma\delta$ Т-клеток (участвующих в бактериолизе с помощью не вполне выясненных механизмов).

Важнейшим фактором ранней защиты против внеклеточных патогенов – естественные антитела (IgM), пресинтезированные В1-клетками. Значительная

часть этих антител специфична к распространенным антигенам бактерий – фосфорилхолину, липополисахариду, пептидогликанам и др. Связывание этих антител с бактериями обуславливает активацию системы комплемента по классическому пути, что способствует фагоцитозу (эффект опсонизации) и непосредственно индукция лизиса бактерий. Внеклеточные микроорганизмы становятся объектом действия и других гуморальных факторов врожденного иммунитета: пентраксины (являются опсонинами и активируют комплемент), активация комплемента по альтернативному и лектиновому путям и др.

Можно предполагать, что резервов врожденного иммунитета достаточно для отражения большинства атак внеклеточных патогенов. Однако независимо от эффективности защитной функции врожденного иммунитета при инфицировании бактериями происходит запуск механизмов адаптивного иммунитета. ДК захватывают бактерии и их продукты (экзотоксины) и доставляют их в региональный лимфоузел, где происходит презентация антигенного пептида CD4+ Т-лимфоцитам. Известно, что при ответе на внеклеточные патогенны активируются преимущественно Th2 клетки, хотя Th1- и Th17-клетки тоже образуются. Th17-клетки обеспечивают мобилизацию нейтрофилов. Th1-лимфоциты обеспечивают IFN $\gamma$ -зависимую составляющую ГИО.

В очагах поражения и лимфатических узлах В-лимфоциты с помощью BCR распознают антиген и презентуют его предобразованным специфическим Th2-лимфоцитам, затем получают сигнал через костимулирующую молекулу CD40, а IL4, секретируемый Th2, обеспечивает пролиферацию В-лимфоцитов. В последующем в лимфоидных фолликулах происходит формирование зародышевых центров, в которых происходит пролиферация, переключение изотипов BCR и повышение его сродства к антигену. Затем В-клетки мигрируют в апикальную зону зародышевых центров, где происходит дифференцировка плазматических клеток, которые мигрируя в красную пульпу селезенки, мозговые шнуры лимфоузлов и (преимущественно) костный мозг секретируют антитела. Антитела преимущественно класса IgA секретируются также в мукозальном отделе иммунной системы. В последующем антитела реализуют свои первичные и вторичные эффекторные функции (о которых изложено выше), направленные на элиминацию антигена.

#### *Защита против внутриклеточных патогенов*

Этот вариант антибактериальной защиты можно рассмотреть на примере иммунной защиты против *Micobacterium tuberculosis*.

Микобактерии туберкулеза проникают через слизистые оболочки, обычно воздушно-капельным путем. Данные об участии факторов первой линии защиты ограничены, имеются сведения об участии в ранних эффекторных реакциях на микобактерии  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Макрофаги (альвеолярные) TLR-2 распознают в составе клеточной стенки микобактерии гликопротеиды и липотейхоевую кислоту, а TLR-4 распознает ЛПС. Макрофаги фагоцитируют микобактерии, но фагоцитоз оказывается незавершенным. Благодаря индукции антиапоптотического фактора Bcl-2 удлиняется срок жизни инфицированных макрофагов, которые превращаются из бактерицидных клеток в резервуары инфекционного агента. При невозможности развития эффективного Th1-ответа фор-

мируется гранулема, назначение которой состоит в ограничении распространения инфекции.

В то же время эндоцитоз бактерий и их фрагментов дендритными клетками с их последующим транспортом в лимфатические узлы позволяет индуцировать адаптивный иммунный ответ. Способность микобактерий активировать дендритные клетки, в том числе через TLR-2 и TLR-4, обуславливает формирование DC1-типа и секрецию ими IL12, что предопределяет дифференцировку специфических Th1-лимфоцитов. Th1-клетки, реактивированные через TCR и костимулирующую молекулу CD28, начинают секретировать комплекс цитокинов, в том числе IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , которые усиливают образование оксида азота, в результате микобактерии, персистирующие в фагосомах макрофага погибают. Это является ключевым событием в осуществлении иммунной защиты организма от микобактерий.

#### *Иммунная защита против вирусов*

Иммунная защита против вирусов складывается из нескольких этапов.

1. Инфицированные клетки гибнут, их фрагменты поглощают макрофаги и ДК. Вирусные компоненты распознаются TLR внутри фаголизосом и сигнализируют о появлении PAMP. В результате происходит активация генов провоспалительных цитокинов и индукция синтеза интерферонов типа ( $\alpha$  и  $\beta$ ).

*Таким образом, интерфероны типа I служат факторами противовирусной защиты, вызывая деградацию вирусной РНК и препятствуя репликации вирусов.*

2. На поверхности инфицированной клетки экспрессируются стрессорные молекулы, сигнализирующие о нарушении физиологического состояния клетки. Их распознают NKT и секретируют  $\gamma$ -интерферон, а также NK –клетки, которые при условии утраты инфицированными клетками MHCI – активируются. Дополнительным стимулом для NK служит  $\gamma$ -интерферон, выделяемый NKT-лимфоцитами.

*Таким образом, активированные NK-клетки осуществляют цитоллиз клеток-мишеней, выступая в качестве фактора противовирусной защиты, функционирующего в рамках врожденного иммунитета.*

3. ДК презентируют вирусные молекулы клеткам специфических клонов CD4+Т-лимфоцитов, распознающих через TCR вирусный пептид в составе MHCI, а также клонам CD8+ Т-клеток, распознающим вирусный антиген в составе MHCI. В результате реализуется цитотоксический КИО с формированием Т-цитотоксических лимфоцитов, которые осуществляют лизис инфицированных клеток.

*Таким образом, защитный эффект киллеров воспроизводится в антиген-специфическом варианте и при сохранении экспрессии клетками молекул MHCI.*

4. Свободные вирусные антигены распознаются BCR В-лимфоцитов, реализуется ГИО с секрецией антивирусных антител, которые распознают вирусные частицы, находящиеся вне клеток, что предотвращает инфицирование клеток и, возможно, способствует их элиминации макрофагами.

*В ходе иммунного ответа формируются Т- и В-клетки памяти, специфичные к вирусным антигенам.*

Таким образом, иммунная защита против вирусов формируется при участии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета и реализуется с помощью 4 основных факторов – интерферона типа I, естественных и иммунных киллеров, нейтрализующих антител.

#### *Иммунная защита против гельминтов*

Эта форма иммунной защиты изучена менее всего.

Клетки врожденного иммунитета распознают РАРР гельминтов (лизосомфосфатидилсерин распознается TLR-2, липопротеиды, обогащенные фосфорилхолином, распознаются TLR4 и др). Активация дендритных клеток приводит к развитию незрелых DC2-типа, способствующих дифференцировке Th2, которые секретируют цитокины, в частности IL4 (обеспечивает переключение изотипов антител на IgE), IL13 (привлекает эозинофилы и базофилы) и IL5 (привлекает эозинофилы). Следует отметить, что важная роль при гельминтозах принадлежит IgE, которые взаимодействуя с тучной клеткой стимулирует выброс медиаторов, включая цитокины. Цитокины, в свою очередь, привлекают эозинофилы и базофилы. Эти клетки формируют вал вокруг гельминтов, выделяют ЕСР (эозинофильный катионный белок), МВР (главный щелочной белок), которые вызывают гибель гельминтов. Гибель гельминтов в кишечнике сопровождается их эвакуацией из пищеварительного тракта. Гельминты, погибшие в органах, элиминируются клетками фагоцитирующей системы.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Из каких этапов складывается иммунный ответ на инфекционные агенты?
2. Каков вклад механизмов врожденного иммунитета в реализации противoinфекционной защиты в ответ на внедрение инфекционного агента?
3. Каков вклад механизмов системы адаптивного иммунитета в реализации противoinфекционной защиты в ответ на внедрение инфекционного агента?
4. Какие этапы защиты от внеклеточных бактерий вам известны?
5. Какие этапы защиты от внутриклеточных патогенов вам известны?
6. Какие этапы защиты от вирусов вам известны?
7. Какие этапы защиты против гельминтов вам известны?
8. Какие этапы защиты от внеклеточных бактерий вам известны?

### **Лекция 6. Иммунодефициты**

*Иммунодефициты (ИД)* – это снижение количественных показателей и (или) функциональной активности основных компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся повышенной инфекционной заболеваемостью.

Традиционно ИД подразделяют на первичные иммунодефициты и вторичные.

*Первичные иммунодефициты (ПИД)* – врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы.

*Синдром вторичной иммунной недостаточности (ВИН)* – это нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых и характеризующиеся хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, торпидными к традиционной стандартной терапии.

#### *Первичные иммунодефициты*

Изучение ПИД началось в 50-х годах XX в., когда применение антибиотиков и иммуноглобулинов обеспечило выживание детей с пороками развития иммунной системы. Первый ИД был описан в 1952 г. американским педиатром О. Брутоном. В настоящее время известно около 250 клинических форм генетически обусловленной иммунной недостаточности, примерно в 170 из них открыты генные дефекты.

Классификация ПИД (2007 г.) – 8 групп генетически опосредованных ИД:

Группа 1 – комбинированные Т- и В-клеточные ИД (ТКИД);

Группа 2 – преимущественный дефицит антител (ОВИН, агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой, гипер IgM-синдром, селективный дефицит IgA);

Группа 3 – ИД с синдромальной патологией (например, атаксия – телеангиэктазия);

Группа 4 – генетические нарушения иммунной регуляции (например, X-сцепленная IPЕХ синдром – иммунорегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия; X-сцепленный лимфопролиферативный синдром и др.);

Группа 5 – врожденные дефекты фагоцитов (числа и/или функций, например, гипер IgE-синдром, синдром Чегиака-Хигаси, ХГБ);

Группа 6 – дефекты врожденного иммунитета и сигнальных компонентов;

Группа 7 – аутовоспалительные синдромы (характеризуются рецидивирующим генерализованным воспалением в отсутствии явных инфекционных или аутоиммунных причин, например, семейная средиземноморская лихорадка);

Группа 8 – дефициты комплемента;

Группа 9 – фенотипы ПИД (классификация 2013г.), это наследуемые ИД, не связанные с мутациями в генах «зародышевой линии». Ассоциированы с соматическими мутациями в генах, которые могут приводить к появлению, например, аутоантител к цитокинам, истощению цитокинов и в дальнейшем к развитию ИД.

В клинической картине первичного иммунодефицита выделяют:

1. Инфекционный синдром;
2. Лимфопролиферативный синдром;
3. Аутоиммунный синдром;
4. Атопический синдром;
5. Опухолевый синдром.

Ведущее место в клинике ПИД занимает инфекционный синдром, который в той или иной степени наблюдается у всех больных с ПИД и характеризуется проявлениями, отражающими имеющийся дефект в иммунной системе.

*Общая клиническая характеристика ПИД с преимущественным поражением Т-лимфоцитов:*

- появление симптомов в грудном возрасте (4–5 месяцев);

- повторные инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, грибами, микобактериями;
- инфекционные заболевания, вызываемые оппортунистическими микроорганизмами;
- фатальные инфекционные заболевания, развившиеся в результате вакцинации живыми вирусными вакцинами или BCG;
- увеличение риска малигнизации.

*Общая клиническая характеристика ПИД с преимущественным поражением В-лимфоцитов:*

- появление симптомов в возрасте 7–9 месяцев после исчезновения материнских антител;
- повторные инфекционные заболевания, вызванные инкапсулированными бактериями;
- хронические очаги инфекции (синуситы, отиты, пневмонии, бронхоэктазы), гнойные лимфадениты, абсцессы;
- менингиты, септицемия, остеомиелиты, возникшие в результате гематогенного распространения патогена;
- редкая заболеваемость грибковыми и вирусными инфекциями;
- выживаемость до зрелого возраста при проведении заместительной терапии;
- повышенная частота аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, признаками, которые должны настораживать врача первичного звена в отношении ПИД согласно международным рекомендациям являются:

- частые отиты (6–8 раз в год и чаще);
- синуситы (4–6 раз в год);
- пневмонии (2 раза в год и чаще);
- абсцессы кожи и внутренних органов, особенно повторные «холодные» абсцессы без классических признаков воспалительной реакции;
- не менее 2-х перенесенных тяжелых инфекций, таких как менингит, остеомиелит, сепсис;
- необходимость в длительной антибиотикотерапии, для купирования инфекции в течение 2 месяцев и более;
- отставание ребенка в росте и массе в сравнении с возрастной нормой;
- персистирующая молочница или грибковые поражения кожи в возрасте старше 1 года;
- указание на наличие в семье больных ПИД, ранние смерти детей от тяжелых инфекций.

*Общие принципы лечения больных с ПИД:*

- лечение и профилактика бактериальных, вирусных, грибковых, микобактериальных инфекций;
- заместительная терапия (препараты иммуноглобулинов, цитокинов);
- трансплантация костного мозга и стволовых клеток;



– генотерапия.

### *Синдром вторичной иммунной недостаточности (ВИН)*

Синдром ВИН – это не нозологическая форма, а клинко-патогенетическая характеристика транзиторных нарушений иммунной системы как у детей, так и у взрослых, не связанных с генетическими дефектами иммунной системы. ВИН развиваются в разном возрасте на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы, вследствие разнообразных (травмы, тяжелые онкологические заболевания, ионизирующая радиация, лекарственные препараты, нарушения питания, стресс и др.) причин.

В настоящее время нет единой классификации ВИН. В России наиболее признанной является классификация Р. М. Хаитова, Б. В. Пинегина (1999 г.), выделяющая следующие формы ВИН:

1. Индуцированная форма (вследствие конкретной причины или вторично по отношению к основному заболеванию – сахарный диабет, заболевание печени, почек и т.д.);

2. Спонтанная форма (характеризуется отсутствием явной причины, клинически проявляется в виде хронических часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний органов и систем, вызванных условно-патогенными микроорганизмами);

3. СПИД (ВИЧ-инфекция).

Подобно тому, как выше были обозначены клинические признаки ПИД, позволяющие врачу своевременно заподозрить первичный иммунодефицит у больного, в настоящее время сформулированы и клинические признаки ВИН, главными из которых являются различные проявления *инфекционного синдрома* у пациента с ВИН:

– часто рецидивирующие хронические бронхиты в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов (гнойные синуситы, отиты и др.);

– часто рецидивирующие бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки;

– рецидивирующие герпесвирусные инфекции различной локализации;

– грибковые поражения кожи и слизистых оболочек;

– более 2-х случаев пневмоний в год;

– лимфаденопатия, повторные лимфадениты;

– длительный субфебрилитет – лихорадка неясной этиологии;

– частые ОРВИ (более 5 эпизодов в год);

– генерализованные инфекции (сепсис, менингит);

– отсутствие адекватного клинического эффекта после назначения стандартной терапии.

Таким образом, основными признаками ВИН являются:

– отсутствие генетического дефекта развития иммунной системы;

– возникновение ВИН на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы;

– наличие нескольких клинических проявлений в виде очагов хронической инфекции;

- в иммунном статусе изменения показателей системы врожденного и адаптивного иммунитета носят непостоянный характер;
- возможность достижения клинко-иммунологического эффекта при проведении адекватной терапии или спонтанное выздоровление.

Следовательно, для успешной и своевременной диагностики иммунодефицитов необходим тщательный анализ данных иммунологического анамнеза, направленного на выявление признаков и характера инфекционного синдрома, возможных причин развития ИД, анализа данных семейного анамнеза и т.д., а также проведения лабораторной диагностики (исследование иммунного статуса) для идентификации нарушенного звена иммунной системы.

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Дайте определение иммунодефицитов.
2. Дайте определение первичных иммунодефицитов.
3. Дайте определение синдрома вторичной иммунной недостаточности.
4. Каковы клинические признаки ПИД?
5. Каковы клинические признаки синдрома вторичной иммунной недостаточности?
6. Какова общая клиническая характеристика ПИД с преимущественным поражением Т-лимфоцитов?
7. Какова общая клиническая характеристика ПИД с преимущественным поражением В-клеточного звена иммунной системы?
8. Каковы общие принципы лечения больных с ПИД?

## **Лекция 7. Реакции гиперчувствительности**

Под термином «*гиперчувствительность*» понимают неадекватно выраженное проявление иммунных процессов, способное вызвать повреждение тканей организма.

До настоящего времени востребованной является классификация гиперчувствительности, предложенная П. Джеллом и Р. Кумбсом в 1969 г. согласно их теории, возможны 4 варианта реализации реакций гиперчувствительности. Однако недавно международным сообществом иммунологов была внесена поправка: из гиперчувствительности II типа выведены те случаи, когда имеет место так называемая рецепторная гиперчувствительность (V тип).

Таким образом, по механизму развития выделяют следующие *типы гиперчувствительности*:

- анафилактический;
- цитотоксический;
- иммунокомплексный;
- клеточно-опосредованный;
- антирецепторный.

*I тип* – *IgE-опосредованный, анафилактический* (гиперчувствительность немедленного типа)

Аллергены, попадая в организм, индуцируют Th2-зависимый ГИО, итогом которого является образование антител IgE-класса (реагинов). При развитии первичного ответа на аллергены факторами, благоприятствующими формированию Th2-ответа, служат условия микроокружения дендритных клеток, поглощающих аллерген в слизистых оболочках. Наиболее существенно при этом отсутствие классических воспалительных стимулов, приводящих к формированию дендритных клеток типа DC1, а также действие на дендритные клетки IL10, продуцируемого тучными клетками. В результате формируются DC2 – продуценты IL4 (а не IL12, как при воспалительном иммунном ответе). DC2 мигрируют в региональный лимфатический узел и, презентировав антиген CD4+ Т-лимфоцитам в присутствии IL4, направляет их развитие в сторону Th2, которые секретируют классические цитокины Th2, в том числе IL4.

При последующем поступлении аллергена его презентация DC2 или В-лимфоцитами Т-клеткам памяти может происходить на месте, обычно в слизистых оболочках. В этом случае в еще большей степени проявляется эффект микроокружения, способствующего дифференцировке Th2-клеток (наличие источников IL4). В качестве источника IL4, необходимого для запуска дифференцировки Th2-клеток выступают тучные клетки, NK, NKT, а также эозинофилы, если они присутствуют в микроокружении.

Распознавание комплекса TCR ведет к активации Т-клеток, в результате которой происходит секреция IL4 и других цитокинов. Взаимодействие IL4 со своим рецептором на В-лимфоцитах является необходимым сигналом для переключения синтеза В-клетками иммуноглобулинов других изотипов на синтез IgE при обязательном параллельном взаимодействии В- и Т-клеток. В дальнейшем IgE фиксируются на высокоаффинных рецепторах тучных клеток и базофилов и низкоаффинных рецепторах других клеток, таких как моноциты, эозинофилы, В-лимфоциты. В результате перекрестного связывания аллергеном высокоаффинных рецепторов к Fc-фрагменту IgE происходит активация тучных клеток и базофилов, в результате запускается каскад биохимических процессов, приводящих к высвобождению медиаторов аллергии. Первоначально высвобождаются преобразованные факторы (гистамин, гепарин, химаза, триптаза, хемотаксический фактор эозинофилов и др.), которые немедленно проявляют свое действие. Вторая волна выделения активных молекул активированными тучными клетками связана с секрецией эйкозаноидов (липидные метаболиты, производные арахидоновой кислоты: лейкотриены E4, D4, C4; простагландин D2; тромбоксан A2). В целом, указанные медиаторы вызывают: расширение и повышение проницаемости сосудов, сокращение гладких мышц бронхов, кишечника, матки, усиление секреции слизи, хемотаксис эозинофилов, нейтрофилов. Следствием действия медиаторов является появление клинической симптоматики у больного: зуд глаз, кожи, носа, гиперемия, отек, бронхоспазм, чихание, водянистые выделения из носа и т.д.

Таким образом, описанные события составляют *раннюю фазу аллергической реакции*.

*Поздняя фаза аллергической реакции* развивается через 4–6 часов после воздействия аллергена. Она обусловлена привлечением из циркуляции крови

эозинофилов, базофилов и нейтрофилов цитокинами, синтезируемыми тучными клетками и Th2-лимфоцитами (IL4, IL5, IL9, IL13), а также хемокинами. Эти цитокины, а также белки из гранул эозинофилов определяют развитие местной воспалительной реакции по типу «эозинофильного воспаления», патогенетически отличающегося от классического «макрофагального» воспаления.

К нозологическим формам, протекающим по I-му типу аллергических реакций, относятся такие заболевания, как аллергический ринит, атопическая форма бронхиальной астмы, крапивница, анафилактический шок.

#### *II тип – цитотоксический*

Первичный контакт с аллергеном индуцирует ГИО с выработкой антител, относящихся к классу IgM и IgG. Таким образом, цитотоксический тип гиперчувствительности развивается при участии иммуноглобулинов класса M и G, чаще IgG. Они соединяются с антигеном на поверхности клетки, сформированный комплекс антиген-антитело активирует комплемент по классическому пути, что приводит к сборке МАК и лизису атакуемой клетки. Другой механизм клеточной цитотоксичности может осуществляться клетками, экспрессирующими рецепторы FcγIII (фагоциты, NK-клетки), что также приводит к повреждению и лизису клетки. Следует отметить, что в этой ситуации антиген может быть как чужеродным агентом, прикрепившимся к мембране одной из клеток организма, так и продуктом собственного тела (например, рецептором эритроцита или тромбоцита, тогда индуцируется гемолитическая анемия или тромбоцитопеническая пурпура).

Клинические проявления: лекарственная аллергия, трансфузионные реакции, тромбоцитопении, гемолитическая анемия, гемолитическая болезнь новорожденных, аутоиммунные заболевания.

#### *III тип – цитотоксичность, опосредуемая иммунными комплексами*

Этот тип гиперчувствительности реализуется, когда циркулирующие антитела преимущественно класса IgG образуя комплексы антиген-антитело, присоединяют комплемент, активация которого вызывает повреждение эндотелия сосудов. В дальнейшем циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) могут откладываться в различных тканях, где вырабатываемые в результате активации системы комплемента токсические субстанции вызывают повреждение тканей вплоть до некроза. ЦИК откладываются на сосудистой стенке, базальных мембранах, и на тех структурах, где есть Fc-рецептор.

Клинические проявления: реакция м.б. генерализованной – сывороточная болезнь, либо вовлекать отдельные органы и ткани, включая кожу (СКВ, феномен Артюса), почки (хронический гломерулонефрит), суставы (ревматоидный артрит).

*IV тип – замедленная гиперчувствительность* (синоним гиперчувствительность замедленного типа – ГЗТ)

Иммунный ответ опосредован CD4+ – Th1 клетками, ранее сенсибилизированными антигеном. При повторном воздействии того же антигена в комплексе с молекулами МНСII Th1 клетки отвечают секрецией цитокинов, ответственных за развитие в течение последующих 24–48 часов симптомов хронического воспаления (замедленная гиперчувствительность). Активированные макрофаги поглощают антигены, но в связи с отсутствием антигенной специфичности могут также повреждать нормальные клетки.

Клинические проявления: аллергические контактные дерматиты, острые токсико-аллергические реакции (ОТАР), инфекционные гранулемы (туберкулез, лепра и др.) и т.д.

*V тип.* Недавно международным сообществом иммунологов была внесена поправка: из гиперчувствительности II типа выведены те случаи, когда имеет место так называемая рецепторная гиперчувствительность. Антирецепторные реакции связаны с наличием антител (IgG) к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны – рецепторам (ацетилхолиновые рецепторы, бета-адренорецепторы, инсулиновые рецепторы, рецепторы для тиреоидного гормона, ТТГ). Реакция антител с рецепторами клеток может способствовать стимуляции, либо блокаде эффекта этих клеток.

Злокачественная миастения: аутоантитела против ацетилхолина на клетках мышц блокируют их связывание и активацию мышечных сокращений, что ведет к мышечной слабости.

Стимуляция рецептора для ТТГ имитирует действие ТТГ и, таким образом, стимулирует функцию щитовидной железы (болезнь Грейвса).

Таким образом, большинство реакций гиперчувствительности, лежащих в основе развития тех или иных аллергических заболеваний, протекает по первому типу гиперчувствительности, к ним относятся бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница и ангиоотек, пищевая аллергия. Подробнее об этих заболеваниях речь пойдет в следующей лекции.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Как вы понимаете термин «гиперчувствительность»?
2. Какие типы гиперчувствительности предусматривает классификация Джелла и Кумбса?
3. В чем суть реакций гиперчувствительности I-го типа. Какие клинические проявления этого типа реакции вам известны?
4. В чем суть реакций гиперчувствительности II-го типа. Какие клинические проявления этого типа реакции вам известны?
5. В чем суть реакций гиперчувствительности III-го типа. Какие клинические проявления этого типа реакции вам известны?
6. В чем суть реакций гиперчувствительности IV-го типа. Какие клинические проявления этого типа реакции вам известны?
7. Какой механизм подразумевается современной классификацией под V-типом гиперчувствительности?

### **Лекция 8. Аллергические заболевания. Неотложная помощь при острых аллергических состояниях**

*Аллергия* – от греческого *allos* (другой) и *ergos* (действие, реакция) – иная, измененная реакция организма. Таким образом, аллергия – это особенность реакции организма, связанная с реализацией специфического иммунного ответа на экзогенные вещества, которые проникли в организм, преодолев защитные барьеры.

Термин «аллергия» был введен в 1906 г. австрийским педиатром Клеменсом Фон Пирке. Он заметил, что наблюдаемые симптомы у некоторых его пациентов могли быть вызваны определенными веществами из окружающей среды (аллергенами): пылью растений, бытовой пылью, пищевыми продуктами и др.

В 1963 г. британские иммунологи Филипп Джелл и Робин Кумбс выделили 4 основных типа реакций гиперчувствительности. Термин аллергия был сохранен за первым типом.

Кроме того, в аллергологии часто используется термин «атопия».

*Атопия* (от греч. *atopia* – необычное, странное): термин ввел А. Ф. Кока в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма, которые характеризуются наличием гуморальных антител и встречаются, главным образом, у людей. Он же ввел понятие «атопические антитела» (IgE-антитела, реагины).

*Аллергические (атопические) болезни* – это заболевания, возникающие в результате IgE-опосредованной гиперчувствительности к аллергену.

Доказано, что в патогенезе atopических заболеваний важную роль играет наследственная предрасположенность, в частности наследование некоторых генов. При этом у пациента при первичном контакте с аллергеном формируется «сенсibilизация».

*Сенсibilизация* (от лат. *sensibilis* – чувствительный) обозначает повышение чувствительности организма к воздействию какого-либо фактора окружающей среды (аллергенам).

Аллергические реакции развиваются только в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном.

*Аллергены* – вещества, в основном белки или низкомолекулярные соединения – антигены, которые при первом поступлении в организм, предрасположенный к развитию аллергии, вызывает сенсibilизацию (индуцирует ГИО с выработкой специфических IgE-антител), а при последующих проникновениях провоцирует клинические проявления аллергических реакций.

*Патогенез аллергических реакций*

В развитии любой аллергической реакции условно выделяют 3 стадии:

1. *Иммунологическая стадия* – индукция аллергеном иммунного ответа с выработкой аллергенспецифических антител или Т-эффекторных лимфоцитов. При повторном попадании причинно-значимого аллергена в уже сенсibilизированный организм происходит взаимодействие аллергена с антителами или соответствующими лимфоцитами, что и приводит к развитию следующей стадии аллергической реакции.

2. *Патохимическая стадия* заключается в образовании и выделении биологически активных веществ – медиаторов аллергии.

3. *Патофизиологическая стадия* – стадия клинических проявлений.

*Эпидемиология аллергических заболеваний (АЗ):*

АЗ – глобальная медико-социальная проблема. Более 20% населения планеты страдает аллергическими заболеваниями. Ежегодно во всем мире регистрируется рост аллергопатологии. За последние 30 лет распространенность АЗ

повсеместно удвоилась. По данным ВОЗ, в настоящее время около 5% взрослого и 15% детского населения планеты имеют признаки АЗ.

Каковы причины роста АЗ?

- широкое распространение искусственного вскармливания детей;
- прочное внедрение в быт средств для дезинфекции, дезинсекции и т.д.;
- уменьшение инфекционного бремени;
- резкое ухудшение экологии;
- бесконтрольное, широкое применение медикаментов;
- изменение характера питания;
- острый и хронический стресс и др.

Особенно тревожным является рост АЗ у детей, ежегодный прирост которого составляет 4,8%. Наиболее заметно увеличение различных форм АЗ у детей первого года жизни – 32,7% от их общего числа.

*Принципы диагностики АЗ:*

- сбор и анализ данных аллергологического анамнеза;
- физикальное обследование;
- тесты *in vivo* (кожные пробы и провокационные пробы с аллергенами);
- тесты *in vitro* (лабораторные методы исследования).

*Основные аллергические заболевания*

*Бронхиальная астма.* Гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей (GINA 2017).

В настоящее время выделяют ряд фенотипов БА, различающихся по патогенезу: аллергическая БА, неаллергическая БА, бронхиальная астма с поздним началом, БА с фиксированным ограничением скорости воздушного потока, бронхиальная астма на фоне ожирения

Фенотип – это набор признаков, которые формируются на основе генотипа пациента под воздействием окружающей среды.

*Аллергическая БА* – это наиболее легко распознаваемый фенотип БА, который часто впервые проявляется в детстве и ассоциируется с наличием аллергического заболевания, такого как атопический дерматит, аллергический ринит или пищевая либо лекарственная аллергия в личном и/или семейном анамнезе. При исследовании мокроты, полученной до лечения, у таких пациентов часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА, как правило, хорошо отвечают на лечение ИГКС.

*Классификация БА:*

- по этиологии;
- по степени тяжести;
- по уровню контроля.

В диагностике аллергической формы БА наряду с проведением специфической диагностики в аллергологическом кабинете ключевые позиции занимает исследование функции внешнего дыхания с исследованием ОФВ1 и ПОС, а

также проведением теста с  $\beta$ 2-адреномиметика, позволяющему доказать обратимость бронхиальной обструкции.

*Принципы терапии БА включают:*

- элиминацию аллергена, направленную на исключение или ограничение контакта с причинно-значимым аллергеном;
- фармакотерапию (базисная противовоспалительная и симптоматическая). Базисная терапия подразумевает назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), антилейкотриеновых препаратов, комбинированных препаратов (ИГКС и длительно действующих  $\beta$ 2-агонистов), омализумаба, др. Симптоматическая терапия, направленная на снятие острого приступа затрудненного дыхания – неотложная помощь включает ингаляционное использование  $\beta$ 2-адреномиметиков короткого действия и в ряде ситуаций ГКС.
- Аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ);
- просветительскую работу (для пациентов и членов их семей).

*Аллергический ринит.* Это заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, и наличием симптомов:

- заложенность носа
- выделения из носа
- чихание
- зуд в полости носа.

*Классификация АР:*

- интермиттирующий АР;
- персистирующий АР.

Каждая из указанных форм может иметь легкое течение, течение средней степени тяжести и тяжелое течение.

Следует иметь в виду, что наличие АР является важнейшим фактором риска развития БА. Соответственно каждый больной с АР должен быть обследован на предмет наличия БА.

*Принципы терапии АР:*

- элиминация аллергена, направленная на исключение или ограничение контакта с причинно-значимым аллергеном;
- фармакотерапия: с целью патогенетической терапии назначаются топические антигистаминные препараты или антигистаминные препараты II поколения системного действия; топические интраназальные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты. Симптоматическая терапия связана с назначением деконгестантов;
- аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).

*Атопический дерматит.* Является хроническим аллергическим лихенифицирующим воспалением кожи, возникающим в результате готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, способной быть запущенной как атопическими, так и неатопическими механизмами. Сопровождается кожным зудом и частым инфицированием. В структуре аллергических заболе-



ваний АД является самым ранним и самым частым проявлением атопии и обнаруживается у 80–85% детей раннего возраста с аллергией.

#### *Диагностические критерии АД:*

Включают обязательное наличие зуда кожи и трех или более из следующих признаков:

- наличие дерматита (или дерматит в анамнезе) в области сгибательных поверхностей конечностей (локтевые и подколенные сгибы, передняя поверхность лодыжек);
- наличие у ближайших родственников бронхиальной астмы или поллиноза;
- распространенная сухость кожи;
- начало дерматита до 2-х летнего возраста.

Чувствительность такого набора критериев составляет 85%, а специфичность – 96%.

#### *Классификация АД:*

- фаза болезни (острая, подострая, хроническая);
- степень тяжести (легкое течение, средней степени тяжести и тяжелое течение).

Другая классификация предполагает выделение нескольких форм:

- младенческая;
- детская;
- подростковая.

#### *Принципы терапии АД:*

- элиминация аллергена: назначение диеты, соблюдение гипоаллергенного быта и т.д.;
- местная противовоспалительная терапия: назначение топических глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств;
- антигистаминные препараты системного действия;
- лечебно-косметический уход за кожей.

*Крапивница.* Гетерогенное заболевание, характеризующееся появлением кожной сыпи, первичным элементом которой является волдырь.

*Ангиоотек* (отек Квинке) – это заболевание, характеризующееся отеком кожи и подкожной клетчатки, а также слизистых оболочек различных органов и систем (дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и др.).

#### *Классификация крапивницы:*

- имеется патогенетическая классификация крапивницы, включающая аллергическую форму, варианты физической формы крапивницы, холинергическую, аутоиммунную и др. При невозможности выяснения конкретной причины развития крапивницы её обозначают как «спонтанная форма».
- крапивница классифицируется по течению: выделяют острую крапивницу (если симптомы заболевания рецидивируют в течение не более чем 6 недель) и хроническую крапивницу (если уртикарные высыпания фиксируются более 6 недель).

– кроме того, исходя из количества уртикарных элементов и степени выраженности кожного зуда (основных симптомов крапивницы) крапивницу классифицируют по степени тяжести: легкая, средней степени тяжести, тяжелого течения.

*Принципы терапии крапивницы:*

– элиминационные мероприятия по исключению контакта с причинно-значимым аллергеном: назначение диеты, исключение лекарственных препаратов, исключение или ограничение физических стимулов и т.д.;

– назначение антигистаминных препаратов II поколения *per os*, в случае острой крапивницы с целью неотложной помощи используются антигистаминные препараты I поколения *в/м*, а в случае генерализованной тяжелой крапивницы, а также при сочетании крапивницы с острым ангиоотекom возможно добавление в комплексную терапию системных ГКС.

– при неэффективности антигистаминных препаратов II поколения в качестве монотерапии хронической крапивницы, в лечение возможно включать ГКС *per os* коротким курсом, циклоспорин или омализумаб.

*Анафилаксия. Анафилактический шок*

*Анафилаксия* – аллергическая реакция немедленного типа (острые IgE-опосредованные реакции); состояние резко повышенной чувствительности организма, развивающейся при повторном введении аллергена сенсибилизированным пациентам. Данный термин был введен французским физиологом Шарлем Рише, который в 1913 г. за исследование анафилаксии получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Таким образом, *анафилаксия* – это серьезная жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности.

*Анафилактический шок (АШ)* – острая системная аллергическая реакция на повторный контакт с аллергеном, угрожающая жизни и сопровождающаяся выраженными гемодинамическими нарушениями, а также нарушениями функций других органов и систем. Анафилактический шок относится к наиболее тяжелым проявлениям анафилаксии.

*Классификация АШ:*

*1. По клиническим формам:*

- генерализованная (типичная форма);
- гемодинамическая;
- асфиктическая;
- абдоминальная;
- церебральная форма.

*2. По степени тяжести:*

- легкое течение;
- средней степени тяжести;
- тяжелое течение.

*3. По характеру течения:*

- острое злокачественное;
- острое доброкачественное;

- рецидивирующее;
- затяжное;
- абортное.

#### *Клиническая картина:*

##### 1. Период предвестников:

- внутренний дискомфорт, чувство тревоги;
- озноб;
- слабость;
- головокружение, шум в ушах, ухудшение зрения;
- онемение пальцев рук, языка, губ;
- боли в пояснице, животе;
- кроме того, часто появляется кожный зуд, затруднение дыхания, крапивница и ангиоотек.

##### 2. Период разгара характеризуется:

- потерей сознания
- падением артериального давления (менее 90/60 мм рт.ст.), тахикардией
- бледностью кожных покровов, цианозом губ
- холодным потом
- одышкой
- непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией
- уменьшением выделения мочи

##### 3. Период выхода из шока:

Период выхода из шока продолжается, как правило, 3–4 недели, у больных сохраняются слабость, головная боль, ухудшение памяти. В этот период могут развиваться:

- инфаркт миокарда;
- нарушение мозгового кровообращения;
- аллергический миокардит;
- гломерулонефрит;
- гепатит;
- поражение нервной системы (менингоэнцефалит, арахноидит, полиневриты);
- сывороточная болезнь;
- крапивница и ангиоотек.

#### *Принципы терапии АШ*

##### *Неотложная помощь:*

- прекратить введение причинно-значимого лекарственного средства;
- уложить больного на кушетку и опустить головной конец, повернуть голову на бок, удалить протезы, фиксировать язык;
- наложить жгут (на 25–30 мин) на конечность проксимальнее места поступления аллергена (ЛС, яда насекомых);
- обколоть место поступления аллергена раствором 0,1% адреналина, разведенного в 10 раз физиологическим раствором;

- положить лед на место введения аллергена.

*Медикаментозная терапия:*

– *адреналин* 0,1% в объеме 0,3–0,5 мл (у детей – 0,01 мг/кг массы тела, максимум 0,3 мг) внутримышечно предпочтительно в переднелатеральную поверхность бедра (приводит к более быстрому увеличению максимальной концентрации эпинефрина по сравнению с в/м или п/к путем введения в дельтовидную мышцу). Инъекции повторяют до стабилизации артериального давления.

- системные ГКС в/м или в/в;

*При сохраняющемся бронхоспазме назначают:*

– ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия (сальбутамол и др. 2,5–5 мг через небулайзер);

– эуфиллин 2,4% 10 мл, разведенный физиологическим раствором внутривенно капельно медленно.

*После стабилизации АД* – антигистаминные препараты I поколения в/м в терапевтической дозе.

*При наличии в/в доступа начало инфузионной терапии.*

Таким образом, современное лечение пациентов с аллергическими заболеваниями в целом включает 4 необходимых компонента:

1. Элиминацию или редукцию аллергена;
2. Фармакотерапию;
3. Образовательные программы для пациентов и членов их семей;
4. По показаниям проведение АСИТ.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Каково современное понятие термина «аллергия» и «атопия»?
2. Как вы понимаете термин «аллерген»? какова классификация аллергенов?
3. Какие стадии выделяют в патогенезе аллергических реакций?
4. Дайте современное определение бронхиальной астмы. Какова классификация и клинические признаки БА?
5. Каковы принципы оказания неотложной помощи при остром приступе удушья?
6. Дайте современное определение аллергического ринита. Какова стратегия терапии АР?
7. Дайте современное определение атопического дерматита. Какие известны Вам диагностические критерии заболевания?
8. Какой морфологический элемент характеризует крапивницу? Каковы правила оказания неотложной помощи при острой крапивнице?
9. Как вы понимаете термин «анафилаксия»? Дайте определения анафилактического шока.
10. Каковы правила оказания неотложной помощи при анафилактическом шоке?
11. Какие компоненты в целом включает современное лечение аллергических заболеваний?

## **Практическое занятие 1. Врожденный иммунитет. Фагоцитоз**

*Цель занятия:* дать понятие врожденного иммунитета. Рассмотреть клеточные факторы врожденного иммунитета.

*Основные вопросы:*

1. Биологические функции доиммунных механизмов защиты (врожденного иммунитета).
2. Характеристика фагоцитирующих клеток. Этапы фагоцитоза.
3. Оценка функциональной активности нейтрофильных фагоцитов.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

Врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет представляют собой две взаимодействующие части системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции. Врожденный иммунитет может быть определен как наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции. Врожденный иммунитет не имеет механизмов индукции иммунологической памяти.

Факторы врожденного иммунитета можно разделить на три группы: механические (барьерные), клеточные, гуморальные.

Факторы врожденного иммунитета не изменяются в процессе жизни организма, контролируются генами зародышевой линии и наследуются.

В реализации эффекторных механизмов врожденного иммунитета участвуют различные клетки: фагоциты, NK-клетки, NKT-лимфоциты, эозинофилы, базофилы, тучные клетки.

Клетки врожденного иммунитета активируются при распознавании специальными рецепторами (PRR) не индивидуальных молекул, а их групп – PAMP. Клетки врожденного иммунитета всегда готовы к осуществлению эффекторных функций. Для этого им не требуется пролиферации, дифференцировки и межклеточных взаимодействий, характерных для клеток адаптивного иммунитета.

Основная группа клеток системы врожденного иммунитета – фагоциты. Они имеют миелоидное происхождение и обладают способностью к фагоцитозу. По морфологии и функции их разделяют на мононуклеарные клетки (моноциты/макрофаги) и нейтрофилы.

Первыми в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы (в первые часы, сутки), затем макрофаги (в течение нескольких дней).

Несмотря на общность основных этапов нейтрофильного и макрофагального фагоцитоза, существуют особенности, характерные для процесса фагоцитоза, осуществляемого нейтрофилами и макрофагами. Нейтрофил может совершать свою эффекторную функцию (фагоцитоз) один раз, после чего он обычно гибнет. Макрофаг фагоцитирует многократно.

Кроме того, макрофаги осуществляют процессинг и презентацию антигена.

Процесс фагоцитоза состоит из хемотаксиса, адгезии, активации мембраны, погружения объекта с образованием фагосомы, слияния фагосомы и лизосомы, киллинга и расщепления объектов фагоцитоза; выброса продуктов деградации.

Таким образом, вызванное формированием воспалительной реакции про-

никновение нейтрофилов из сосудов в ткани, обеспечивается рядом адгезивных взаимодействий между лейкоцитами и клетками эндотелия, а также действием хемокинов. В зоне воспаления фагоциты начинают распознавать опсонизированные патогены. В качестве опсонинов выступают чаще всего компоненты комплемента  $iC3b$  и молекулы IgG. Опсонизированный патоген поглощается. Затем, в образовавшейся фаголизосоме, объект подвергается киллингу и расщеплению. Для уничтожения патогенов нейтрофилы и макрофаги обладают мощным потенциалом. Выделяют кислородзависимые и кислороднезависимые механизмы бактерицидности фагоцитов.

Для оценки функциональной активности нейтрофилов периферической крови могут быть использованы *тест фагоцитоза*, *НСТ-тест*, *Burst-тест*.

*Тест фагоцитоза* используется для оценки поглотительной способности нейтрофилов периферической крови. Оцениваются два показателя: фагоцитарный индекс и фагоцитарное число. *Фагоцитарный индекс (фагоцитарный показатель)* – процент активных фагоцитов, т.е. содержащих фагоцитированный материал. В норме ФИ (ФП) = 40–80%. *Фагоцитарное число* – среднее количество поглощенных частиц на один фагоцит. В норме ФЧ = 4–9 частиц.

*НСТ-тест* отражает степень активации кислородзависимого метаболизма и связанную с ним наработку свободных радикалов. НСТ-тест основан на пиноцитозе нейтрофилами раствора нитросинего тетразолия (НСТ) и накоплении его в фагоцитарных вакуолях с последующим восстановлением и превращением растворимого бесцветного НСТ в нерастворимый темно-синего цвета диформаза. Спонтанный НСТ-тест характеризует функциональное состояние нейтрофилов *in vitro*. В норме не превышает 10%. Индуцированный НСТ-тест характеризует функциональный резерв нейтрофилов. Индуцированный НСТ-тест в норме 40–80%.

*Burst-тест* позволяет определить в периферической крови пациента процент фагоцитирующих клеток, которые продуцируют активные формы кислорода, а также оценить их ферментативную активность. Тест проводится с использованием активаторов кислородного взрыва. Для визуализации процесса используется флюорогенный субстрат – дигидрорадамин, который, в случае образования активных форм кислорода в фагоцитирующих клетках, окисляется и превращается в родамин, что обеспечивает свечение. Процент клеток, продуцирующие кислородные радикалы, определяется методом проточной цитометрии по определению интенсивности флюоресценции.

Нормальные результаты:

Тип клеток	Активатор	% клеток, участвовавших в кислородном взрыве
Гранулоциты	E.coli	97–100
	fMLP	1–10
	ФМА	98–100
Моноциты	E.coli	70–100

Роль эозинофилов в иммунной защите в первую очередь состоит в осуществлении внеклеточного цитолиза, которому принадлежит основная роль в

защите от многоклеточных паразитов. Большинство белков эозинофилов повреждают клетки макропаразитов.

НК-клетки реализуют первую линию противоопухолевой и противовирусной защиты.

Для закрепления материала проводится лабораторная часть занятия, на которой осуществляется микроскопия мазков периферической крови с определением различных типов лейкоцитов, в том числе нейтрофилов. Также анализируются мазки в тесте фагоцитоза и НСТ-тесте.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Биологические функции доиммунных механизмов защиты от повреждений.

2. Основные рецепторы системы врожденного иммунитета.

3. Основные клеточные элементы системы врожденного иммунитета.

4. Дифференцировка и характеристика мононуклеарных фагоцитов.

5. Дифференцировка и характеристика нейтрофилов.

6. Вклад И. И. Мечникова в иммунологию.

*Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Микробиология, вирусология и иммунология: руководство к лабораторным занятиям / под ред. В.Б. Сбойчакова, М.М. Карапаца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. Занятие № 8 <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970435755.html>

### *Дополнительная литература:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Разд. 4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2 т.: учеб. / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. Разд. 9 <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>

### **Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль базисных знаний (тестирование)	20 мин
3.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
4.	Подготовка к выполнению лабораторной работы (конспект теории)	15 мин
5.	Выполнение лабораторной работы	30 мин
6.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	25 мин
7.	Подведение итогов	20 мин
8.	Задание на дом	5 мин

## **Врожденный иммунитет. Фагоцитоз: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Микробиология, вирусология и иммунология: руководство к лабораторным занятиям / под ред. В.Б. Сбойчакова, М.М. Карапаца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. Занятие № 8 <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970435755.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Что означает формулировка: «врожденный иммунитет не зависит от индивидуального опыта отдельных членов популяции»?

2. Какие группы факторов врожденного иммунитета вы знаете?

3. Какие клетки врожденного иммунитета могут быть отнесены к «профессиональным фагоцитам»?

4. Морфологическая характеристика и дифференцировка нейтрофилов.

5. Морфологическая характеристика и классификация макрофагов.

6. Объясните процесс фагоцитоза.

7. В чем заключается феномен опсонизации?

8. Каково происхождение и морфология натуральных киллеров?

9. Назовите дифференцировочные антигены НК-клеток.

10. Основные функции натуральных киллеров.

11. НКТ-клетки как полноправные участники реакций врожденного иммунитета.

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## **Практическое занятие 2. Гуморальные факторы врожденного иммунитета. Система комплемента**

*Цель занятия:* ознакомиться с гуморальными эффекторными механизмами врожденного иммунитета.

*Основные вопросы:*

1. Понятие гуморальных факторов врожденного иммунитета.

2. Характеристика лизоцима и его биологическое значение.

3. Система комплемента как одна из важных составляющих врожденного иммунитета.

4. Основные биологические свойства системы комплемента.

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

К гуморальным компонентам системы врожденного иммунитета относят белки системы комплемента, белки острой фазы, лизоцим, провоспалительные цитокины, интерфероны 1-го типа, противомикробные пептиды. Гуморальные факторы присутствуют в сыворотке крови, секрете слизистых оболочек и некоторых других жидкостях организма. Они вырабатываются различными клетка-



ми иммунной системы, эпителиальными клетками, гепатоцитами, тромбоцитами и т.д. Могут оказывать опсонизирующее, прямое цитолитическое действие на микроорганизмы, выступать в роли хемотактантов и т.д.

Например, лизоцим оказывает цитолитическое действие на Грамм+ бактерии. Этот фермент разрушает слой пептидогликанов клеточной стенки бактерий.

*Комплемент* – это система термолabileльных сывороточных белков с каскадным ферментативным действием.

Компоненты комплемента не транспортируются от матери к плоду через плаценту. Активный синтез компонентов системы комплемента начинается с 8 недели внутриутробного развития. К концу беременности содержание комплемента в сыворотке плода составляет 50–70% от материнского уровня. В возрасте 3 месяцев у большинства детей содержание комплемента соответствует уровню взрослого организма.

Наиболее важными из функций комплемента являются лизис мембран патогенов и опсонизация микроорганизмов.

Существуют три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый.

Активация системы комплемента осуществляется в два основных этапа (фазы):

- запуск активации (происходит при участии факторов различной природы, не относящихся к системе комплемента), завершающийся формированием C3/C5-конвертаз;

- лизис клеток-мишеней.

Пути активации кардинально различаются особенностями первой фазы, тогда как фаза клеточного лизиса одинакова для всех трех путей.

*Классический путь активации комплемента* начинается с присоединения белка плазмы-компонента C1 (состоит из трех белков-фрагментов компонента – C1q, C1r и C1s, образующих комплекс в присутствии ионов кальция) к иммунным комплексам, в состав которых входят IgG1, IgG2, IgG3 или IgM. После связывания фрагмента компонента комплемента (C1q) с иммунным комплексом происходит активация C1r и C1s, которые расщепляют белки плазмы-компоненты C4 и C2 с образованием комплекса C4b2a, который является C3-конвертазой классического пути. Этот фермент расщепляет белок плазмы – компонент C3 с образованием фрагмента компонента C3b, который, в свою очередь, активирует остальные компоненты комплемента.

*Альтернативный путь активации комплемента* запускается при спонтанном расщеплении C3 или под влиянием C3-конвертаз, а также ряда сывороточных либо микробных протеаз. Кроме некоторых бактерий по альтернативному пути каскад комплемента запускают ЛПС, эндотоксин грамотрицательных бактерий, зимозан (компонент клеточных стенок некоторых грибов), агрегированные иммуноглобулины, а также фактор яда кобры. Образующаяся C3-конвертаза альтернативного пути, представлена C3bBb.

Образование мембраноатакующего комплекса происходит при активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному и лектиновому путям. Белок плазмы – компонент C3 расщепляется с образованием фрагмента компонента C3b. Компонент C3b выполняет множество функций.

На следующих этапах активации комплемента по классическому и альтернативному пути формируется комплекс C5b67 (состоит из трех белков – C5b, C6 и C7), фиксированный на мембране чужеродной клетки. Присоединение к нему белка плазмы-компонента C8 вызывает частичное повреждение мембраны и медленное разрушение клетки. Когда к этому комплексу присоединяется компонент C9, образуется мембраноатакующий комплекс C5b6789 – структура, которая встраивается в клеточную мембрану и нарушает ее целостность. Через образовавшийся канал в клетку устремляются вода и электролиты, что приводит к ее гибели.

*Лектиновый путь активации комплемента* почти идентичен классическому пути, но запускается независимо от антител.

Лектиновый путь активации комплемента инициируется маннан-связывающим белком (МСБ) – лектином крови, структурным аналогом C1q. МСБ связывается с маннозой поверхности микробной клетки с последующим расщеплением C4, C2 компонентов комплемента и образованием C3-конвертазы классического пути (C4b2a). Активацию лектинового пути комплемента инициируют многие Грамм-положительные и Грамм-отрицательные бактерии, а также биополимеры с многочисленными остатками маннозы.

Комплементзависимый лизис бактериальных клеток — один из факторов противоинфекционной защиты, участвующий в повреждении микроорганизмов при инфекционном процессе. В то же время он обуславливает гемолиз при переливании несовместимой крови и анемии аутоиммунного генеза, участвует в повреждении ядросодержащих клеток при аутоиммунной патологии.

Однако в первую очередь роль системы комплемента в защите от патогенов заключается, по-видимому, в опсонизации клеток-мишеней, что делает их доступными для действия эффекторных клеток, имеющих рецепторы для компонентов комплемента, – прежде всего фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов).

Система комплемента взаимодействует с другими гуморальными системами, активируемыми при воспалительных процессах, и способствует вовлечению этих систем в реакцию иммунного воспаления. Наконец, отложение компонентов комплемента в составе иммунных комплексов на биологических мембранах инициирует развитие иммунопатологии в результате привлечения в очаг поражения макрофагов и других эффекторов иммунного воспаления.

*Белки (реактанты) острой фазы* представляют группу протеинов, секретируемых гепатоцитами. К белкам острой фазы относится СРБ (С-реактивный белок).

В ходе лабораторной работы будет проводиться определение СРБ методом латексной агглютинации.

Метод предназначен для качественного и полуколичественного определения содержания С-реактивного белка в сыворотке крови методом латекс-агглютинации. Латекс-реагент представляет собой суспензию латексных частиц, на поверхности которых иммобилизованы антитела против С-реактивного белка человека. При смешивании данного реагента с сывороткой крови человека, содержащей СРБ в концентрации превышающей 6,0 мг/л, происходит реакция взаимодействия между антителами к С-реактивному белку и антигеном С-

реактивного белка. В результате этого взаимодействия наблюдается реакция агглютинация латексных частиц.

**Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Регуляция активации комплемента.
2. Основные биологические свойства комплемента.
3. Механизмы запуска альтернативного пути активации системы комплемента.
4. Факторы контроля системы комплемента.
5. Заболевания с нарушениями в системе комплемента.
6. Роль комплементзависимых процессов в иммунной защите и повреждении.

*Форма текущего контроля:* устный опрос, тестирование.

*Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Разд. 4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2 т.: учеб. / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. Разд. 9. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>

**Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	20 мин
3.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
4.	Подготовка к выполнению лабораторной работы (конспект теории)	15 мин
5.	Выполнение лабораторной работы	30 мин
6.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	25 мин
7.	Подведение итогов	20 мин
8.	Задание на дом	5 мин

**Гуморальные факторы врожденного иммунитета. Система комплемента: самостоятельная работа по теме**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Что относится к гуморальным факторам врожденного иммунитета?
2. Классический путь активации системы комплемента
3. Альтернативный путь активации системы комплемента
4. Лектиновый путь активации системы комплемента
5. Основные биологические свойства комплемента.
6. Характеристика белков острой фазы.
7. С-реактивный белок и его роль в воспалении.
8. Какие интерфероны относятся к I типу?
9. В чем заключается противовирусный эффект интерферонов I типа?
10. Характеристика лизоцима.

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

### **Практическое занятие 3. Органы иммунной системы**

*Цель занятия:* рассмотреть структуру, строение и функции центральных и периферических органов иммунной системы.

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Центральные (первичные) органы иммунной системы: строение и функции. Значение в дифференцировке лимфоцитов.
2. Периферические органы иммунной системы: строение и функции. Значение в дифференцировке лимфоцитов.

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

Анатомический синоним иммунной системы – лимфоидная система. Различают центральные и периферические лимфоидные органы.

К центральным органам иммунной системы относятся *костный мозг и тимус*.

В центральных органах иммунной системы происходит *антигеннезависимая дифференцировка* лимфоцитов из стволовых клеток, селекция их в отношении аутореактивности. У млекопитающих Т-лимфоциты созревают в тимусе, В-лимфоциты – в печени плода и после рождения в костном мозге. В тимусе и костном мозге происходит важный процесс формирования репертуара специфических антигенраспознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов соответственно.

В периферических органах иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками) происходит *антигензависимая дифференцировка* лимфоцитов (иммуногенез).

*Тимус*

Ткань тимуса обнаруживается уже на 5 неделе эмбрионального развития. Тимус состоит из 2 долей и расположен в переднем верхнем средостении.

Каждая доля тимуса состоит из долек, разделенных между собой перегородками (трабекулами). Т-лимфоциты появляются в ткани тимуса на 12 неделе эмбрионального развития. Внутри каждой дольки тимоциты образуют наружную корковую зону и внутреннюю мозговую зону.

В плотно заполненной корковой зоне преобладают относительно незрелые пролиферирующие тимоциты; в мозговой зоне находятся более зрелые формы.

Основу структуры долек тимуса составляют эпителиальные клетки, которые принимают участие в созревании тимоцитов. Выделяют несколько типов эпителиальных клеток: клетки-няни расположенные в кортикальной зоне, эпителиальные клетки корковой зоны, эпителиальные клетки мозговой зоны.

Эпителиальные клетки, «няньки» наружного коркового слоя, содержат лимфоциты в цитоплазматических карманах и стимулируют пролиферацию клеток-предшественников, продуцируя ИЛ-7. Эпителиальные клетки коры экспрессируют адгезивные молекулы и молекулы HLA класса I и отвечают за позитивную селекцию Т-лимфоцитов. Медуллярные эпителиальные клетки экспрессируют разнообразные органоспецифичные аутоантигены, участвуя, таким образом, в негативной селекции, а именно в выбраковке аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов.

Дендритные клетки и макрофаги, локализующиеся в области перехода из кортикальной зоны в мозговую, экспрессируют на своей поверхности молекулы МНС, что важно для отбора Т-клеток. В мозговой зоне содержатся тельца Гассалья.

По мере созревания и старения организма тимус претерпевает обратное развитие. Возрастная инволюция захватывает прежде всего корковую зону вплоть до полной атрофии при сохранности мозговой зоны.

Основные функции тимуса:

- дифференцировка Т-лимфоцитов из мигрировавших в орган тимических предшественников;
- образование генов TCR из небольшого набора зародышевых генов путем их перегруппировки;
- «обучение» Т-клеток через этапы положительной и отрицательной селекции;
- контроль «аутоиммунитета»;
- синтез тимических гормонов;
- созревание CD4<sup>+</sup> и CD 8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и миграция их на периферию в форме наивных клеток, способных к распознаванию антигенов.

#### *Селезенка*

В селезенке различают: красную пульпу и белую пульпу.

Белой пульпой называют лимфоидную ткань селезенки. Лимфоидная ткань связана с артериолами селезенки. Она образует вокруг центральных артериол периартериальные лимфоидные муфты (ПАЛМ) и содержит Т- и В-клеточные зоны. Т-клетки окружают центральную артериолу и формируют тимусзависимую зону селезенки. В-клеточные фолликулы расположены ближе к краю муфты и образуют скопления первичных или вторичных фолликулов с зародышевыми центрами и клетками памяти.

Красная пульпа представлена венозными синусоидами и клеточными тяжами, пространство между которыми заполняют оседлые макрофаги, лимфоциты и многочисленные плазматические клетки.

Клетки селезенки отвечают на антигены, поступающие через кровоток, и осуществляют преимущественно адаптивный гуморальный иммунный ответ. Помимо выполнения иммунных функций селезенка депонирует тромбоциты, эритроциты, и гранулоциты. В красной пульпе разрушаются старые тромбоциты и эритроциты, которые затем фагоцитируются макрофагами.

### *Лимфатический узел*

Лимфатические узлы находятся в местах слияния лимфатических сосудов и образуют сеть, которая собирает и фильтрует тканевую жидкость и лимфу и тем самым «вылавливает» антигены. Лимфатические узлы разделяют на подкожные и висцеральные.

Со стороны выпуклой части лимфоузла через трабекулы в орган входят лимфатические сосуды, приносящие лимфу из дренируемых участков тела. В своей вогнутой части узел имеет ворота, через которые входят афферентные артерии и выходят эфферентные лимфатические сосуды и вены. Лимфатический узел окружен соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходят тонкие перегородки – трабекулы. Ткань лимфатического узла состоит из коры и мозгового вещества. В наружной части коры есть округлые образования – лимфоидные фолликулы, служащие местом сосредоточения В-лимфоцитов. В покоящихся лимфоузлах они имеют равномерную структуру, и их обозначают как первичные фолликулы. При иммунном ответе в фолликул, помимо В-лимфоцитов, мигрируют Т-клетки, в нем формируются центры размножения – зародышевые центры. Такой фолликул называют вторичным. Ключевую роль в формировании и функционировании фолликулов и развивающихся в них зародышевых центров играют фолликулярные дендритные клетки, по происхождению не имеющие отношения к обычным дендритным клеткам и сходные с ними только по морфологии. Эти клетки имеют местное мезенхимальное происхождение.

Т-клетки в лимфатических узлах располагаются в паракортикальных зонах, находящихся в глубоких слоях коры. Они окружают посткапиллярные вены, через которые в ткань лимфатического узла из кровотока мигрируют лимфоциты. В отсутствие тимуса (при генетических дефектах или после тимэктомии сразу после рождения) эти зоны не формируются.

Пространство между фолликулами и пространство вне паракортикальных зон состоит из смешанной популяции лимфоцитов, которая включает и В-лимфоциты, и Т-лимфоциты. Контакт Т- и В-лимфоцитов очень важен для развития иммунного ответа. В лимфоузлах лимфоциты находятся временно, поскольку имеет место рециркуляция лимфоцитов. Соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов в лимфатических узлах примерно соответствует соотношению их в крови.

Мозговая зона лимфатических узлов содержит мозговые шнуры, между которыми расположены медуллярные синусы. В шнурах содержатся лимфоциты обоих классов. В ходе иммунного ответа здесь сосредоточивается значительная часть плазматических клеток. В синусах расположена лимфа, содержащая лимфоциты. Эта лимфа оттекает по эфферентным сосудам и впадает в кровеносную систему.

### *Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками*

Первую линию защиты слизистых оболочек (дыхательные пути, пищеварительный, урогенитальный тракт и т.д.) от патогенов обеспечивает не инкапсулированная лимфоидная ткань, включающая групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки, миндалины, аппендикс и др.) и диффузно расположенные клетки иммунной системы в эпителии слизистой оболочки (внутриэпителиальные Т-лимфоциты), в собственной пластинке (lamina propria), а также в подслизистом слое.

### **Перечень тем сообщений-презентаций к занятию:**

1. «Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой респираторного тракта. Кольцо Вальдейра-Пирогова».

2. MALT- система. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой кишечника.

*Форма текущего контроля:* устный опрос, устное сообщение-презентация.

### *Основная литература по теме:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 3.4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

### **Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Тестовый контроль по предыдущей теме	20 мин
3.	Устный опрос	20 мин
4.	Заслушивание рефератов	20 мин
5.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
6.	Выполнение лабораторной работы	30 мин
7.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	10 мин
8.	Подведение итогов	10 мин
9.	Задание на дом	5 мин

### **Органы иммунной системы: самостоятельная работа**

Изучите источник:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Образовательный портал КГМУ, дисциплина «Иммунология», презентация «Органы иммунной системы».

После изучения источников на образовательном портале в дисциплине «Иммунология» ответьте на тестовые вопросы темы «Органы иммунной системы».

Подготовьте ответы на устный опрос по следующим вопросам:

1. Тимус. Строение.
2. Тимус. Функции.
3. Красный костный мозг. Строение.
4. Красный костный мозг. Функции.
5. Селезенка. Строение.
6. Селезенка. Функции.
7. Лимфатический узел. Строение.
8. Лимфатический узел. Функции.
9. В каких органах иммунной системы происходит антиген независимая дифференцировка и созревание лимфоцитов?
10. В каких органах иммунной системы происходит антиген зависимая дифференцировка и созревание лимфоцитов?

#### **Практическое занятие 4. Клетки иммунной системы. Часть 1**

*Цель занятия:* рассмотреть фенотипические и функциональные характеристики популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов.

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Лимфоцит – основной клеточный элемент системы адаптивного иммунитета.
2. Понятие положительной и отрицательной селекции тимоцитов.
3. Этапы дифференцировки Т-лимфоцитов;
4. Фенотипические и функциональные характеристики популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов;

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

Лимфоциты – неоднородная популяция клеток, участвующая в реакциях врожденного (NK-клетки, NKT-клетки, B1 –лимфоциты и др.) и адаптивного иммунитета (Т-, В-лимфоциты и их субпопуляции).

Т- и В-лимфоциты являются основным клеточным элементом системы адаптивного иммунитета. Только Т- и В-лимфоциты способны:

- распознать антиген с помощью клонально экспрессированных антиген-специфических TCR и BCR;
- развивать антигенспецифические иммунные реакции, направленные на элиминацию антигена;
- создавать клоны себе подобных клеток после стимуляции антигеном;
- формировать иммунную память;



– развивать иммунную толерантность.

*Т-клетки* – разновидность лимфоцитов, основные этапы развития которых проходят в тимусе, что и определило их название (тимусзависимые, или Т-лимфоциты).

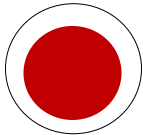
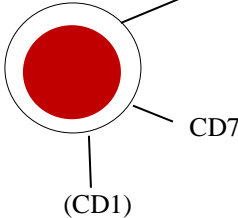
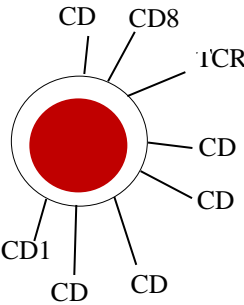
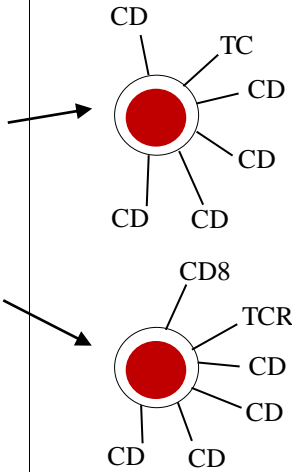
*Селекция тимоцитов и формирование субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток*

Многие особенности селекции Т-клеток (по сравнению с селекцией В-лимфоцитов) характеризуются большей сложностью процесса распознавания антигена Т-клетками и их особой ролью в обеспечении толерантности к собственным антигенам организма. *Положительной селекции* подвергаются дважды положительные тимоциты фенотипа CD4+ CD8+ CD3lo CD27-. Тимоциты, перемещаясь от периферии коры к кортикомедуллярной зоне, тесно контактируют с эпителиальным ретикулумом. При этих механических контактах TCR тимоцитов взаимодействуют с экспрессированными на поверхности эпителиальных клеток молекулами МНС как I, так и II классов, содержащими фрагменты различных эндогенных молекул (чужеродные молекулы в тимусе отсутствуют). Если TCR обладает сродством к молекуле МНС, тимоцит получает поддерживающий сигнал. Т-лимфоциты, рецепторы которых лишены сродства к МНС, подвергаются апоптозу «по умолчанию». Поскольку сродством к молекулам МНС обладают TCR лишь незначительной части клонов образующихся тимоцитов, на этапе положительной селекции погибает 90% CD4+ CD8+ тимоцитов.

Тимоциты, прошедшие положительную селекцию, мигрируют в кортикомедуллярное сочленение и в мозговой слой тимуса, где они проходят следующий этап отбора – *отрицательную селекцию*. На этом этапе происходит дискриминация тимоцитов по степени сродства к комплексу МНС–пептид. Клетки, обладающие высоким сродством, подвергаются апоптозу как потенциально опасные (поскольку они хорошо распознают пептидные фрагменты аутологических белков в составе аутологических молекул МНС, они могут индуцировать аутоиммунные реакции). В результате жизнеспособность сохраняют только тимоциты, рецепторы которых обладают умеренным (промежуточным) сродством к аутологичным комплексам МНС–пептид. Именно такие клетки мигрируют в периферический отдел иммунной системы и участвуют в развитии иммунного ответа и реализации антигенспецифической иммунной защиты.

*Дифференцировка CD4+ и CD8+ тимоцитов.*

Одновременно с селекцией тимоцитов происходит разделение их на субпопуляции, основанное на избирательной экспрессии корецепторов CD4 или CD8.

Созревание Т-клеток				
Локализация	Фетальная печень Костный мозг	Тимус		
Клетка	Пре-тимоциты	Ранний тимоцит	Незрелый тимоцит	Зрелый тимоцит
				
TCR	Рearанжировка (перестройка) TCR $\gamma$	Транскрипция TCR $\gamma$ Рearанжировка TCR $\beta$	Поверхностная экспрессия TCR $\gamma, \alpha, \beta$	Преимущественно экспрессия TCR $\alpha, \beta$
Маркер	TdT – фермент (терминальная дезокси-нуклеотидилтрансфераза)	TdT, CD2, CD7 (CD1)  Дважды негативный (Двойной отрицательный)	TdT, CD1, CD2, CD3, CD5, CD4 и CD8  Дважды позитивный (Двойной положительный)	Th: CD2, CD5, CD7, CD3, CD4 ЦТЛ: CD2, CD5, CD7, CD3, CD8 Моно позитивный (Одиночно положительный)

*TCR*, как и *CD3*, являются абсолютными маркерами Т-лимфоцитов: они экспрессируются только на зрелых Т-клетках. Рис. 4

Каждая Т-клетка может нести на поверхности только один тип TCR –  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$ . На этой основе выделяют две главные разновидности Т-клеток, кардинально различающиеся по своим свойствам. Большинство (>95%) Т-клеток, локализующихся во вторичных лимфоидных органах, циркулирующих в крови и лимфе, имеют рецептор  $\alpha\beta$ -типа. Рис. 5.

$\gamma\delta$  Т-клетки составляют минорную субпопуляцию (1–3%), представленную преимущественно в барьерных тканях, особенно в слизистой оболочке кишечника, где их содержание достигает 20–30% от общего числа Т-лимфоцитов. Среди  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов выделяют субпопуляцию клеток, экспрессирующих гомодимерный вариант молекулы CD8 – CD8 $\alpha\alpha$  (CD8 $\alpha\alpha$ +  $\gamma\delta$ Т-клетки).

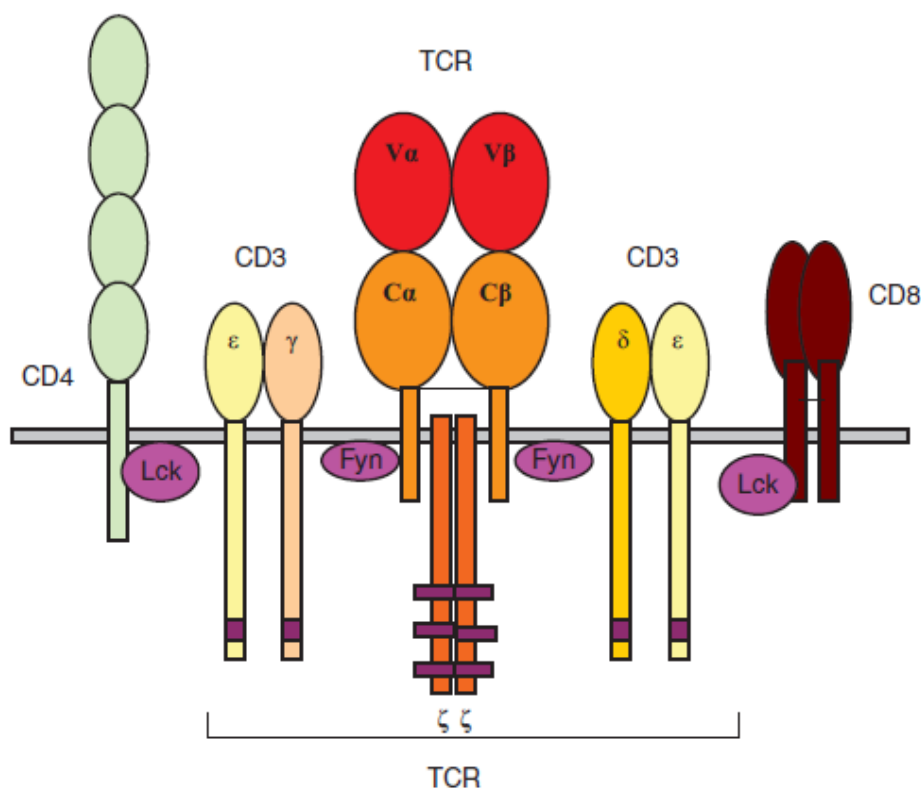


Рис. 3. Схема Т-клеточного рецептора

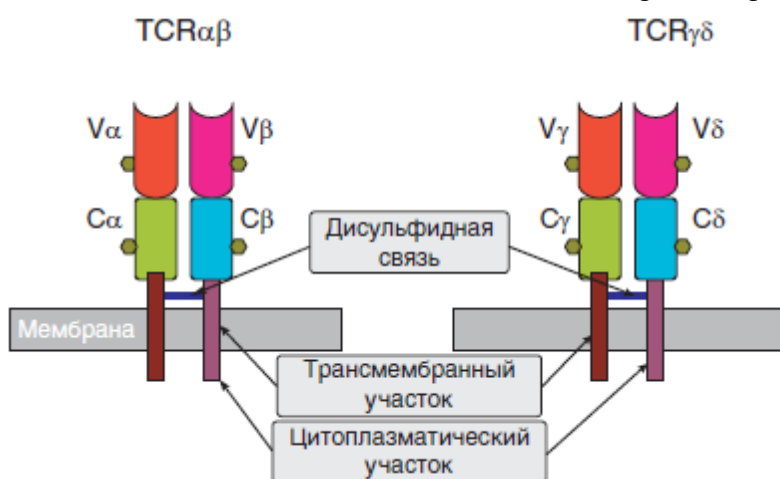


Рис. 4. Строение антигенраспознающих молекул Т-клеточных рецепторов

CD4 и CD8 – маркеры двух главных субпопуляций  $\alpha\beta$ Т-клеток – соответственно, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. CD4<sup>+</sup> клетки распознают антигены в комплексе с молекулами МНС II класса. CD8<sup>+</sup> клетки распознают антигены в комплексе с молекулами МНС I класса.

CD4<sup>+</sup> Т-хелперы – функциональная субпопуляция Т-клеток, которые продуцируют различные цитокины и участвуют в распознавании антигенного пептида в комплексе с молекулами МНС II класса (на антигенпрезентирующей клетке), в генерации цитотоксических Т-лимфоцитов, в межклеточной кооперации с В-клетками, направляя их дифференцировку по пути плазматических клеток, синтезирующих антитела, а также в некоторых вариантах цитотоксичности.

По типу секретируемых цитокинов, Т-хелперы разделяются на Т-хелперы 1 типа (Th1) и Т-хелперы 2 типа (Th2).

Th1 секретируют IL-2, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-3, GM-CSF (ключевой – IFN $\gamma$ ), принимают участие в активации цитотоксических Т-клеток, играют важную роль в борьбе с внутриклеточными возбудителями инфекций.

Th2 секретируют IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL-21, IL-25, IL-10, IL-3, GM-CSF (ключевой – IL-4), участвуют в гуморальном иммунном ответе на Т-зависимые антигены.

Субпопуляция Th17-лимфоцитов, названных так по синтезу ими ключевого цитокина IL-17, дифференцируется из активированных CD4<sup>+</sup> клеток независимо от Th1- и Th2-лимфоцитов. Подобно другим типам хелперных Т-лимфоцитов Th17-клетки могут участвовать как в иммунной защите от патогенов, так и в формировании иммунопатологии.

CD4<sup>+</sup> Т-клетки, экспрессирующие внутриклеточный фактор FOXP3 и мембранные молекулы CD25 и CTLA-4 (CD152), образуют самостоятельную субпопуляцию *естественных регуляторных Т-клеток (Treg)*. Их основная функция — предотвращение реакции других Т-клеток на аутоантигены, а также ограничение (супрессия) любых форм иммунного ответа.

*Цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты (ЦТЛ)* – клетки-киллеры, способные поражать инфицированные вирусом клетки-мишени, клетки трансплантата, опухолевые клетки. ЦТЛ распознают антигенные пептиды в комплексе с молекулами МНС класса I.

Небольшая часть  $\alpha\beta$  –Т-клеток не экспрессирует ни CD4, ни CD8 маркеры (NKT– клетки, TCR-CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>). Они формируются в процессе Т-лимфопоэза, но на поздних этапах развития приобретают признаки НК-клеток. NKT-лимфоциты относят к клеткам врожденного иммунитета. Они выполняют роль источника цитокинов (в первую очередь IFN $\gamma$ ) на первом этапе реакции на внедрение патогенов. NKT-клетки могут выполнять регуляторную функцию, ограничивая интенсивность иммунного ответа, а также аутоагрессию.

Закреплению материала способствует лабораторная часть занятия, на которой осуществляется микроскопия мазков периферической крови.

#### **Тема доклада-презентации к занятию:**

1. Адаптивные субпопуляции Т-лимфоцитов (Th17, Treg)

*Форма текущего контроля:* устный опрос, доклад-презентация.

*Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 3.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

2. Иммунология Атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

3. Иммунология: практикум / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатьевой, Л.В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435069.html>

#### Хронологическая карта занятия

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Опрос по предыдущей теме	20 мин
3.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
4.	Представление студентами докладов-презентаций	30 мин
5.	Практическая часть: анализ результатов цитометрии, полученных на проточном цитометре.	30 мин
6.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	20 мин
7.	Подведение итогов	10 мин
8.	Задание на дом	5 мин

#### Клетки иммунной системы. Часть 1: самостоятельная работа

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Образовательный портал. Дисциплина «Иммунология». Презентация по теме «Клетки иммунной системы»

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Какие клетки иммунной системы относятся к адаптивному иммунитету?
2. Какую функцию выполняют Т-регуляторные клетки (CD4+/CD25+)?
3. Где формируются и какую функцию выполняют НКТ-клетки?
4. Назовите главный маркер всех Т-лимфоцитов.
5. Опишите строение Т-клеточного антиген распознающего рецептора.
6. Опишите строение и функцию корецепторного комплекса CD 3.
7. Какую функцию выполняют Th1 и Th2 лимфоциты?

Используя рекомендованную литературу:

1) законспектируйте основные маркеры зрелых Т-лимфоцитов а также их субпопуляций (естественных и адаптивных);

2) законспектируйте маркеры Т-лимфоцита (CD), появляющиеся на разных стадиях развития тимоцитов в тимусе.

3) ответьте на вопросы тестового контроля на образовательном портале по теме «Клетки иммунной системы».

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## Практическое занятие 5. Клетки иммунной системы. Часть 2

**Цель:** рассмотреть фенотипические и функциональные характеристики популяций и субпопуляций В-лимфоцитов. Изучить метод фенотипирования лимфоцитов.

*Основные вопросы:*

1. Фенотипические и функциональные характеристики популяций и субпопуляций В-лимфоцитов;
2. Этапы дифференцировки В-лимфоцитов;
3. Метод определения содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов (проточная лазерная цитофлюориметрия).

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

*В-лимфоциты* отвечают за гуморальный адаптивный иммунный ответ, преимущественно направленный на элиминацию внеклеточных инфекционных агентов.

*Дифференцировка В-лимфоцитов*

Основное событие дифференцировки В-клеток – формирование BCR. Выделяют несколько стадий развития В-лимфоцитов: про-В (от англ. *progenitor* – предок), пре-В (от англ. *precursor* – предшественник), незрелые В-лимфоциты и зрелые наивные В-клетки.

Стадии про-В- и пре-В-клеток в свою очередь подразделяют на подстадии I и II (соответственно, ранние и поздние). На стадии про-В-II перестраиваются гены H-цепей. На стадии пре-В «проверяется» правильность прошедшей реаранжировки и перестраиваются гены L-цепей. На стадии незрелой В-клетки белковый продукт перестроенных генов иммуноглобулинов экспрессируется на мембране клетки в виде мембранного IgM, на стадии зрелой В-клетки к нему присоединяется IgD. Таким образом, завершающим событием в созревании В-лимфоцита является экспрессия на его поверхности IgD (вместе с IgM). Кроме того, при созревании В2-лимфоциты экспрессируют мембранные молекулы CD21 и CD23.

Последующая пролиферация В-клеток приводит к образованию клонов, в пределах каждого из которых В-клетки несут идентичные по специфичности BCR, отличающиеся от таковой В-клеток других клонов.

*Селекция В-клеток.* Установлено, что 55–75% В-клеток, образующихся в костном мозге, специфичны к собственным антигенам организма – аутоантигенам. Уже в костном мозге значительная часть новообразованных В-клеток распознает аутоантигены. Однако незрелые В-клетки не активируются при связывании их BCR с антигеном. Распознавание аутоантигенов служит сигналом к «редактированию» генов BCR. При успешном редактировании В-клетка теряет аутореактивность. Если же этого не происходит, клетки выбраковываются путем апоптоза или подвергается очередным этапам селекции в периферическом отделе иммунной системы.

Выделяют несколько субпопуляций В-клеток: В1, В2 и В клетки маргинальной зоны (МЗВ). Среди названных клеток основной субпопуляцией являются В2-лимфоциты, или «обычные» В-клетки. Практически все данные о В-лимфоцитах получены на В2-клетках.

В1-клетки локализованы в серозных полостях и барьерных тканях, несут рецептор с низкой специфичностью к антигену, спонтанно вырабатывают низкоаффинные антитела преимущественно IgM-изотипа, в том числе к аутоантигенам. Имеют дополнительный маркер на мембране – CD5.

В- клетки маргинальной зоны – клетки, сходные с В1, но локализующиеся в маргинальной зоне селезенки.

В2-клетки локализованы в селезенке и лимфатических узлах (в том числе в фолликулах), костном мозге, лимфоидных тканях кишечника; эти клетки отвечают за образование высокоспецифичных и высокоаффинных антител разных изотипов.

Во 2-й половине 60-х годов XX века рецепторы В-клеток были идентифицированы как мембранные иммуноглобулины (mIg). Позже было показано, что BCR содержит, помимо иммуноглобулина, дополнительные белковые молекулы, обеспечивающие передачу сигнала внутрь клетки. Сокращенное обозначение этого молекулярного комплекса – BCR (B-cell receptor). Рис. 6.

Мембранный иммуноглобулин – специфический маркер В-клеток. Преобладающим классом мембранных иммуноглобулинов на наивных В-клетках является IgM. На зрелых наивных В-клетках наряду с IgM присутствует IgD. В процессе иммунного ответа происходит переключение классов иммуноглобулинов на IgG, IgA и IgE. В-клетки крови и вторичных лимфоидных органов несут на своей поверхности преимущественно IgG, а В-клетки слизистых оболочек – IgA.

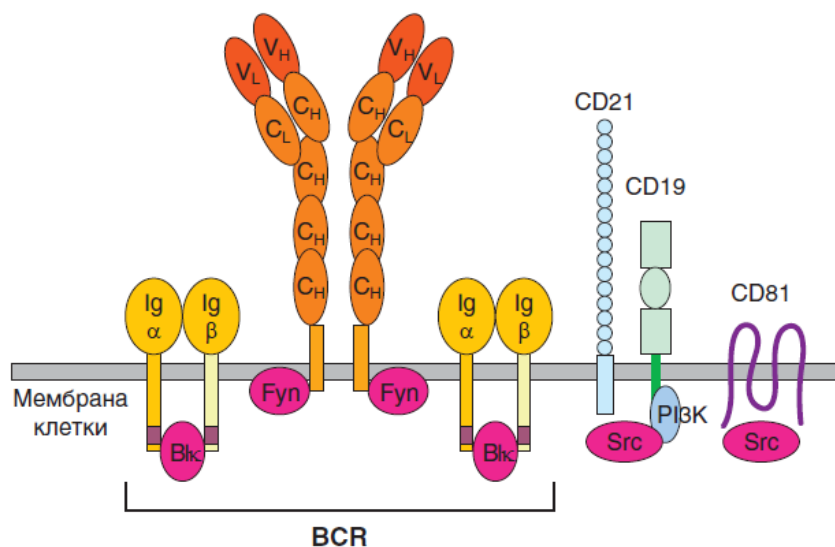


Рис. 5. Схема В-клеточного рецептора

В состав BCR помимо иммуноглобулина входят еще несколько молекул: *CD79a* и *CD79b* составляют интегральную часть BCR (называют еще  $Ig\alpha$  и  $Ig\beta$ ). При помощи не ковалентных связей они формируют гетеродимеры, связанные с мембранным иммуноглобулином. Эти молекулы имеют сходные размеры и молекулярную массу (около 40 кДа). Участие  $Ig\alpha$  и  $Ig\beta$  в передаче сигнала основано на связи их цитоплазматической части с внутриклеточными тирозинкиназами.

*CD19*, *CD21* и *CD81* функционально ассоциированы с BCR и формируют

физическую связь только при активации клетки. Молекулу *CD19* относят к суперсемейству иммуноглобулинов. *CD19* играет важную сигнальную функцию, поскольку эта молекула связана с киназой *PI3K*. *CD21* – рецептор для компонентов комплемента (*CR2*), участвующий в усилении антигенного сигнала, а также в регуляции активности В-лимфоцитов. Связывает фрагмент *C3b* после взаимодействия с антигеном. *CD81* относят к тетраспанинам (4 раза пронизывают мембрану); функция этой молекулы точно не определена.

С цитоплазматическими участками мембранного иммуноглобулина связана тирозинкиназа *Fyn*, а с молекулами *CD79*, *CD19* и *CD81* – тирозинкиназы *Blk*, *Lyn*, *Lck*, а также *Syk*, участвующие в передаче активационного сигнала. Кроме того, около цитоплазматической части молекулы *CD19* располагается липидная киназа *PI3K*. Такое обилие сигнальных ферментов, связанных с компонентами *BCR*, обеспечивает запуск и передачу активационных сигналов при связывании антигена.

Для закрепления материала предоставляются для анализа гистограммы, полученные методом проточной лазерной цитометрии.

*Метод проточной цитофлуориметрии* широко используется в медико-биологических и клинических исследованиях. Востребованность цитометрии объясняется быстротой, точностью и надежностью метода.

*Принцип метода.* При проведении исследования клетки, окрашенные тем или иным флуоресцентным красителем, вводят с потоком буферного раствора в вибрирующую проточную камеру с форсункой. В каждой капле жидкости, выходящей из форсунки, содержится одна клетка. Источник света (чаще всего лазер) освещает отдельные клетки в проходящей через световой пучок тонкой струе жидкости. Исходный световой луч рассеивается клеткой. Это рассеяние измеряется с помощью фотоэлектронного умножителя (ФЭУ). Рассеяние света под малыми углами (переднее рассеяние – *forward scatter*) может быть использовано для определения размеров клетки. На основе данного параметра можно отличить жизнеспособные ядерные клетки от мертвых и эритроцитов.

Рассеяние света под углом  $90^\circ$  (боковое рассеяние – *side scatter*) позволяет судить о соотношении размеров ядра и цитоплазмы и наличии гранул в клетке. Полученные характеристики позволяют разделить анализируемые лейкоциты на лимфоциты, моноциты, нейтрофилы.

Одновременно можно проводить анализ поверхностных и внутриклеточных антигенов клеток с помощью моноклональных антител к ним, конъюгированных с различными флуоресцентными метками.

Экспрессия *CD*-маркеров регистрируется с помощью моноклональных антител, меченых флюорохромом. (Флюорохромы способны поглощать свет определенной длины волны, возбуждаться и испускать свет флюоресценции.) Разные моноклональные антитела метятся конкретными флюорохромами, например, если анти-*CD4* метятся фикоэритрином, то получим в итоге красное свечение.

Для исследования берется суспензия лимфоцитов, добавляются меченые флюорохромами анти-*CD*-антитела, и пробирка вставляется в проточный цитофлюориметр. Далее суспензия лимфоцитов засасывается и движется в потоке жидкости по капилляру. По выходу из капилляра на клетку действует луч лазе-



ра длиной 480 нм. Флюорохромы возбуждаются, испускают свет флюоресценции, который регистрируется датчиками. При этом интенсивность флюоресценции коррелирует с плотностью антигена на клеточной поверхности, а уровень флюоресценции измеряется с помощью фотоэлектронного умножителя (ФЭУ). Информация с датчиков поступает в компьютер, где она анализируется и регистрируется в виде гистограммы.

#### **Тема доклада-презентации к занятию:**

1. Проточная лазерная цитометрия в клинической практике
  2. Принципы фенотипирования лимфоцитов
- Форма текущего контроля:* устный опрос, тестирование

#### *Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

#### *Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 3.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>
2. Иммунология Атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>
3. Иммунология: практикум / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435069.html>
4. Образовательный портал. Дисциплина «Иммунология». Презентация по теме «Клетки иммунной системы»

#### **Хронологическая карта занятия**

9.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
10.	Опрос по предыдущей теме	20 мин
11.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
12.	Представление студентами докладов-презентаций	30 мин
13.	Практическая часть: анализ результатов цитометрии, полученных на проточном цитометре.	30 мин
14.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	20 мин
15.	Подведение итогов	10 мин
16.	Задание на дом	5 мин

## **Клетки иммунной системы. Часть 2: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Иммунология: практикум / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435069.html>

4. Образовательный портал. Дисциплина «Иммунология». Презентация по теме «Клетки иммунной системы»

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Какие субпопуляции В-лимфоцитов выделяют?
2. Какова функция В1-лимфоцитов?
3. Какова функция В2-лимфоцитов?
4. Какова функция В-лимфоцитов маргинальной зоны?
5. Расскажите строение В-клеточного антигенраспознающего рецептора?
6. Какова функция корецепторного комплекса?
7. Каков принцип выявления лимфоцитов методом проточной цитометрии?

Используя рекомендованную литературу:

1) законспектируйте основные маркеры зрелых Т-лимфоцитов а также их субпопуляций (естественных и адаптивных);

2) законспектируйте маркеры Т-лимфоцита (CD), появляющиеся на разных стадиях развития тимоцитов в тимусе.

3) ответьте на вопросы тестового контроля на образовательном портале по теме «Клетки иммунной системы».

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## **Практическое занятие 6. Антигены**

*Цель занятия:* изучить строение, свойства, классификации антигенов. Ознакомиться с методикой определения антигенов эритроцитов системы АВ0 (Н).

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Антигены: определение, строение, свойства.
2. Полные антигены и неполные антигены (гаптены).
3. Классификация антигенов.
4. Антигены эритроцитов (система АВ0, резус).
5. Антигены МНС.
6. Антигены микроорганизмов.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

*Антиген* – это биополимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, который при попадании в последний распознается его иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на его устранение.

В полном антигене различают основную часть – носитель и специфические участки, которые связываются с антителами – эпитопы (антигенные детерминанты).

Неполные антигены – гаптены, не имеют достаточной молекулярной массы для развития иммунного ответа, это искусственно синтезированная молекула.

Количество однотипных антигенных детерминант характеризует валентность антигена.

Характерными *свойствами антигенов* являются чужеродность, иммуногенность и специфичность.

*Чужеродность* – это такая физико-химическая структура молекулы, которая не встречается в организме реципиента. Чужеродность возрастает по мере увеличения «эволюционного расстояния» между донором и реципиентом белка.

*Иммуногенность* – потенциальная способность антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфический продуктивный иммунный ответ. Важнейшее качество, определяющее иммуногенность антигенов, — размер молекулы. С повышением молекулярной массы полимерных молекул увеличивается их иммуногенность. Чем выше валентность антигена – тем выше иммуногенность.

Под *специфичностью* понимают избирательность взаимодействия индукторов и продуктов иммунных процессов, в частности, антигенов и антител. Специфичность определяется эпитопами (или детерминантами) антигена.

#### *Классификация антигенов*

Основываясь на отдельных характерных свойствах, все многообразие антигенов можно классифицировать по происхождению, природе, молекулярной структуре, степени иммуногенности, степени чужеродности, направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования.

По *происхождению* различают экзогенные (возникшие вне организма) и эндогенные (возникшие внутри организма) антигены.

По *природе*: биополимеры белковой (протеиды) и небелковой (полисахариды, липиды, липополисахариды, нуклеиновые кислоты и др.) природы.

По *молекулярной структуре*: глобулярные (молекула имеет шаровидную форму) и фибриллярные (форма нити).

По *степени иммуногенности*: полные и неполные.

По *степени чужеродности*: ксено-, алло- и изоантигены (сингенные антигены).

В пределах отдельного организма в определенных органах или тканях обнаруживаются специфичные для них антигены, которые нигде больше не встречаются. Такие антигены получили название *органо- и тканеспецифических*.

По необходимости вовлечения Т-лимфоцитов в индукцию иммунного ответа, выделяют *Т-зависимые и Т-независимые антигены*. Иммунная реакция в ответ на введение Т-зависимого антигена реализуется при обязательном участии Т-хелперов. К ним относится большая часть известных антигенов. Для развития иммунного ответа на Т-независимые антигены не требуется привлечение Т-хелперов. Эти антигены способны непосредственно стимулировать В-

лимфоциты к антителопродукции, дифференцировке и пролиферации, а также вызывать иммунный ответ у бестимусных животных.

#### *Антигены эритроцитов*

Известно более 20 аллоантигенных систем эритроцитов.

Практически все эритроцитарные аллоантигены имеют полисахаридную природу и различаются по концевым олигосахаридным остаткам.

Однако наиболее важное клиническое значение имеют антигены системы АВ0 и Rh (резус-фактор).

В системе антигенов АВ0 выделяют три варианта антигенов, различающихся по строению углеводной части: H, A и B. Базовой молекулой является антиген H, специфичность которого определяют три углеводных остатка. Антиген A имеет в структуре дополнительный четвертый углеводный остаток – N-ацетил-D-галактозу, а антиген B – D-галактозу. Антигены системы АВ0 имеют независимое аллельное наследование, что определяет наличие в популяции 4 групп крови: 0(I), A(II), B(III) и AB(IV). Рис. 7.

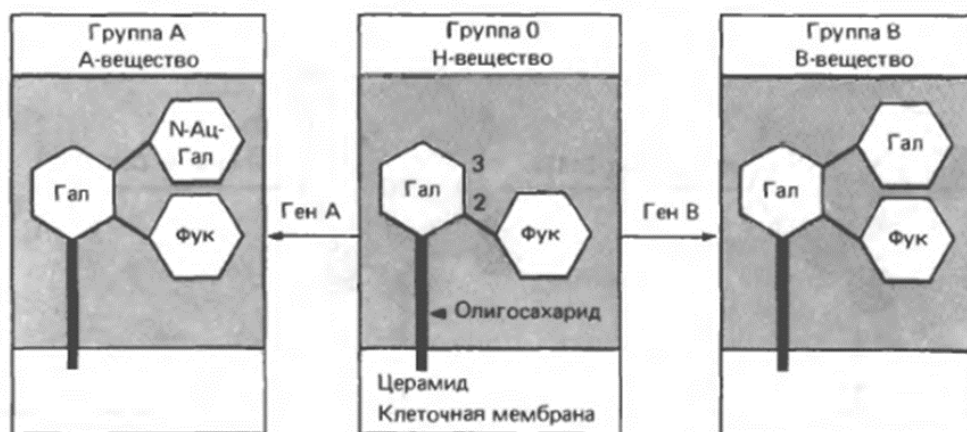


Рис. 6. Антигены эритроцитов H, A и B

Другой важнейшей системой эритроцитарных антигенов является *система резус-антигенов (Rh) или резус-факторов*. Выделяют 6 разновидностей этого антигена. Генетическая информация о его строении закодирована в многочисленных аллелях трех сцепленных между собой локусов (D/d, C/c, E/e).

#### *Антигены гистосовместимости*

На цитоплазматических мембранах практически всех клеток макроорганизма обнаруживаются антигены гистосовместимости. Большая часть из них относится к системе главного комплекса гистосовместимости, или МНС (от англ. Main Hystocompatibility Complex). Гены МНС локализованы в нескольких локусах короткого плеча 6 хромосомы и содержат гены 3 классов: I, II, III класса.

Антигены гистосовместимости представляют собой гликопротеины, прочно связанные с цитоплазматической мембраной клеток.

Продукты генов МНС I экспрессируются на всех клетках организма, за исключением эритроцитов и клеток ворсинчатого трофобласта. Распознаются CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами.

Продукты генов МНС II – экспрессируются на профессиональных антиген презентирующих клетках (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты). Распознаются CD4+ Т-клетками. Рис. 8

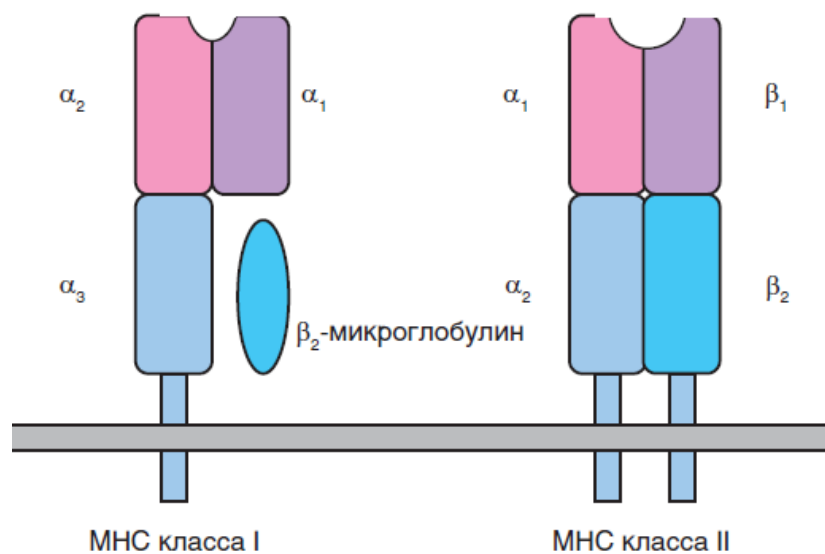


Рис. 7. Структура молекул гистосовместимости

Установлено, что антигены гистосовместимости играют ключевую роль в осуществлении специфического распознавания «свой-чужой» и индукции приобретенного иммунного ответа, определяют совместимость органов и тканей при трансплантации в пределах одного вида и другие эффекты.

#### *Антигены бактерий*

В структуре бактериальной клетки различают жгутиковые, соматические, капсульные и некоторые другие антигены.

Жгутиковые, или H-антигены, локализуются в их жгутиках и представляют собой эпитопы сократительного белка флагеллина. Соматический, или O-антиген, связан с клеточной стенкой бактерий. Его основу составляют липополисахариды. Капсульные, или K-антигены, встречаются у бактерий, образующих капсулу. Как правило, K-антигены состоят из кислых полисахаридов (уроновые кислоты). В то же время у бациллы сибирской язвы этот антиген построен из полипептидных цепей. По чувствительности к нагреванию различают три типа K-антигена: A, B и L.

#### *Антигены вирусов*

В структуре вирусной частицы различают ядерные, капсидные (или оболочечные) и суперкапсидные антигены. На поверхности некоторых вирусных частиц встречаются особые V-антигены – гемагглютинин и фермент нейраминидаза. Антигены вирусов различаются по происхождению, часть из них вирусоспецифические, кодируются в нуклеиновой кислоте вируса. Другие, являющиеся компонентами клетки хозяина (углеводы, липиды), формируют суперкапсид вируса при его размножении путем почкования. Антигены многих вирусов отличаются высокой степенью изменчивости, что связано с постоянными мутациями в генетическом материале вирусов. Примером могут служить вирус гриппа, ВИЧ и др.

*Лабораторная часть занятия с целью закрепления материала по теме «Антигены»: определение групп крови с помощью цоликлонов анти-A и анти-B.*

Антигены А и В определяют с помощью цоликлонов анти-А и анти-В (моноклональные анти-А и анти-В антитела).

Для исследования берут капиллярную кровь из пальца пациента. На специальную пластину (или планшетку), на расстоянии друг от друга с помощью специальной пипетки наносят по 1 крупной капле каждого из антител. Возле каждой из капель цоликлонов необходимо поместить по одной капле исследуемой крови и при покачивании планшетки постепенно их перемешать. Визуально результаты исследования можно определить уже через 5-10 секунд после начала анализа. В случае специфического взаимодействия эритроцитарного антигена с антителом (например, антиген А – цоликлон анти-А), образуется агглютинат.

#### **Перечень тем докладов-презентаций к занятию:**

1. Суперантигены.
2. Опухолевые антигены.

*Форма текущего контроля:* устный опрос, тестирование, доклады-презентации.

#### *Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 1.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учеб. пособие / Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 280 с. Глава 5. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426449.html>
3. Иммунология / Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016., Глава 5 <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438428.html>

#### *Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 3.2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2 т.: учеб. / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с.: ил. Глава 10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>

#### **Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос).	20 мин
3.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
4.	Выступление студентов с докладом-презентацией	20 мин
5.	Подготовка к выполнению лабораторной работы «Определение группы крови методом цоликлонов» (конспект теории)	15 мин
6.	Выполнение лабораторной работы	30 мин
7.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	20 мин
8.	Подведение итогов	5 мин
9.	Задание на дом	5 мин

## **Антигены: самостоятельная работа**

Запишите основные компоненты, необходимые для проведения теста, технику проведения определения группы крови с использованием цоликлонов теста.

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 1.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учеб. пособие / Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 280 с. Глава 5. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426449.html>

3. Иммунология / Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Глава 5. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438428.html>

Подготовьтесь к устному ответу на следующие вопросы:

1. Что такое антиген?
2. Опишите строение антигена.
3. В чем отличие гаптена от антигена?
4. Что такое валентность антигена?
5. Каковы свойства антигена?
6. От каких характеристик антигена зависит иммуногенность антигена?
7. Тимусзависимые антигены?
8. Тимуснезависимые антигены?
9. Антигены эритроцитов: система АВ0, система-резус?
10. Антигены системы МНС. Строение. Свойства.
11. Определение группы крови с использованием цоликлонов.

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## **Практическое занятие 7. Антитела**

*Цель занятия:*

Изучить структуру и функции антител.

*Основные вопросы:*

1. Определение понятия «антитело» и «иммуноглобулин».
2. Структура иммуноглобулинов.
3. Эффекторные свойства антител.
4. Методы определения иммуноглобулинов.

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

Антитела – основные эффекторные молекулы гуморального иммунного ответа.

Антитела – это особые растворимые белки с определенной биохимической структурой (иммуноглобулины), которые присутствуют в сыворотке крови и других биологических жидкостях.

Термин «*иммуноглобулин*» отражает химическую структуру молекулы без учета ее специфичности к конкретному антигену, а термин «**антитело**» определяет функциональные свойства молекулы и учитывает специфичность конкретного иммуноглобулина в отношении антигенов.

Антитела синтезируются плазматическими клетками.

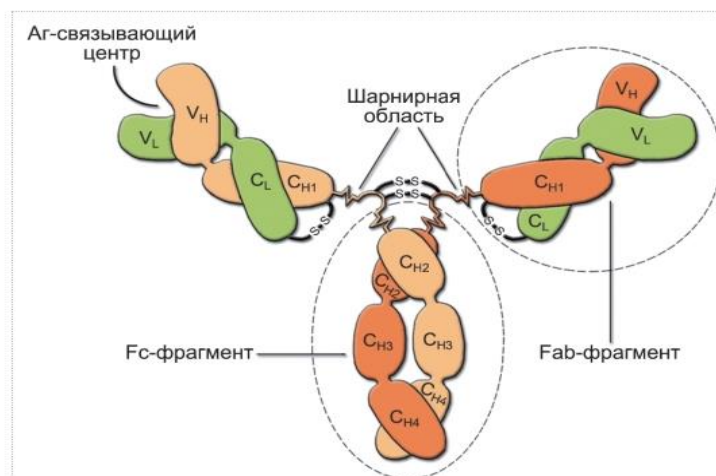


Рис. 8. Строение мономера молекулы иммуноглобулина

Структурной единицей иммуноглобулинов является мономер. Мономер имеет универсальное строение, состоит из четырех полипептидных цепей: двух идентичных тяжелых (H-heavy) цепей с высокой молекулярной массой и двух идентичных легких (L-light) цепей с низкой молекулярной массой, связанных дисульфидными связями. Каждая цепь включает константные домены (C-constant) с относительно постоянной структурой и вариабельные домены (VL и VH-variable) с переменной структурой. Вариабельные домены легкой и тяжелой цепи совместно образуют участок, который специфически связывается с антигеном – *антигенсвязывающий центр* (*антигенраспознающий центр*, *активный центр*), или *паратоп*, определяющий специфичность молекулы иммуноглобулина. Известно 2 типа легких цепей Ig –  $\kappa$  (каппа) и  $\lambda$  (лямбда) и 5 типов тяжелых цепей –  $\mu$  (мю),  $\epsilon$  (эпсилон),  $\delta$  (дельта),  $\alpha$  (альфа),  $\gamma$  (гамма). По типу тяжелых цепей различают 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgA, IgD, имеющие структурно-функциональные отличия.

Обработка молекулы иммуноглобулина ферментом папаином приводит к ее гидролизу и образованию 3 фрагментов. Два из них имеют одинаковую молекулярную массу и способны специфически связываться с антигеном. Они состоят из цельной легкой цепи и участка тяжелой (V и C-домены), и в их структуру входят антигенсвязывающий центр. Эти участки получили название Fab-фрагмент (англ. fragment antigen-binding). Третий фрагмент, способный образовывать кристаллы, получил название Fc-фрагмент (англ. fragment cristallizable). За счет наличия в структуре именно Fc-фрагмента, иммуноглобулин способен взаимодействовать с соответствующим рецептором (Fc – рецептор), находящимся на мембране различных типов клеток (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, др.).

Сродство антигенов с антителами количественно характеризуют такими понятиями, как «аффинность» и «авидность».

*Аффинность* – сила связывания одного эпитопа с одним активным центром иммуноглобулина.

*Авидность* – суммарная сила взаимодействия цельной молекулы антитела со всеми антигенными эпитопами. Данное свойство зависит от валентности антигенсвязывающего центра, т.е. количества активных центров.

1. *Изотипы* – детерминанты, определяющие структурные особенности



константных областей тяжелых цепей (изотип определяется типом тяжелых цепей). Изотипы являются групповыми, то есть одинаковыми у всех особей данного вида;

2. *Аллотипы* – индивидуальные аллельные варианты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа, обусловленные вариабельностью константных доменов или каркасных участков вариабельных доменов.

3. *Идиотипы* – концевые участки Fab-фрагментов, локализованные в вариабельных доменах легкой и тяжелой цепей молекулы иммуноглобулина, определяющие специфичность молекулы антитела.

*Эффекторные свойства антител:*

1) Нейтрализация патогенов.  
2) участие в фагоцитозе в качестве опсопинов.  
3) активация системы комплемента по классическому пути. Способностью активировать систему комплемента обладают IgM и IgG (IgM < IgG3 < IgG1).

4) участие в антителозависимой клеточной цитотоксичности.

5) участие в реакции гиперчувствительности I, II и III типов.

Лабораторная часть занятия предусматривает демонстрацию метода простой радиальной иммунодиффузии в геле (по Манчини, 1965) с целью определения иммуноглобулинов класса A, M, G в сыворотке крови.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Структурно-функциональные особенности подклассов иммуноглобулина G.

2. Структурно-функциональные особенности подклассов иммуноглобулина A.

3. Нормальные (неиммунные) антитела.

4. Механизмы переключения классов иммуноглобулинов.

5. Определение антител методом ИФА.

*Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: с ил. Глава 4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с. Глава 11. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>

3. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. : ил. Глава 5. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 3.1, 3.6.2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

### Хронологическая карта занятия

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Тестовый контроль по предыдущей теме	20 мин
3.	Устный опрос по предыдущей теме	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
5.	Подготовка к выполнению лабораторной работы (конспект теории)	15 мин
6.	Выполнение лабораторной работы	30 мин
7.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	15 мин
8.	Подведение итогов	10 мин
9.	Задание на дом	5 мин

### Антителя: самостоятельная работа

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с. Глава 11. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>

3. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. : ил. Глава 5. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

4. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 3.1, 3.6.2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

5. Образовательный портал КГМУ. Дисциплина «Иммунология». Презентация «Антителя».

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Охарактеризуйте химическое строение мономерной молекулы иммуноглобулина.

2. Охарактеризуйте понятия аффинности и авидности.

3. Антигенность антител. Охарактеризуйте понятия изотипа, аллотипа, идиотипа.

4. Структура и функции иммуноглобулина G.

5. Структура и функции иммуноглобулина M.

6. Структура и функции иммуноглобулина E.

7. Структура и функции иммуноглобулина A.

8. Структура и функции иммуноглобулина D.

9. Эффекторные функции антител.

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## Практическое занятие 8. Феномены взаимодействия антигенов и антител

*Цель занятия:* изучить феномены взаимодействия антигенов и антител, лежащих в основе иммунологических тестов.

*Основные вопросы:*

1. Значение реакции антиген – антитело *in vivo* и *in vitro*.
2. Физико-химические основы взаимодействия антигена и антитела.
3. Методы оценки взаимодействия антигенов и антител:

1) регистрация вторичных феноменов (реакция преципитации; реакция агглютинации);

2) регистрация связывания антигенов и антител.

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

Реакция антиген – антитело специфическая. В основе реакции антиген–антитело лежит взаимодействие между эпитопом антигена и активным центром антитела, основанное на их пространственном соответствии (комплементарности). Образовавшийся комплекс носит название «*иммунный комплекс*» (ИК). Межмолекулярными силами, удерживающими антигены и антитела в составе иммунных комплексов, являются: *электростатические; водородные; гидрофобные; силы Ван-дер-Ваальса.*

Чем больше площадь контакта антител с антигеном, тем выше сила взаимного притяжения, особенно если при этом напротив друг друга оказываются заряды противоположного знака, а также гидрофобные участки молекул. По мере уменьшения межмолекулярного расстояния прочность связывания антигенов и антител возрастает.

Связывание антигенов с антителами *in vitro* состоит из двух фаз:

Первая фаза – специфическая, при которой происходит быстрое связывание антигенной детерминанты с активным центром Fab-фрагмента антител. После специфической фазы наступает более медленная – неспецифическая, которая проявляется видимым физическим явлением (например, образованием хлопьев при агглютинации и др.).

Иммунодиагностические реакции обладают высокой чувствительностью и широко используются в медицинской практике. С помощью этих реакций можно решить следующие задачи:

– определение неизвестных антител по известным антигенам (антигенный диагностикум). Такая задача стоит, когда, например, необходимо определить в сыворотке крови пациента антитела к возбудителю (серодиагностика);

– определение неизвестных антигенов по известным антителам (диагностическая сыворотка). Это исследование проводят при идентификации культуры возбудителя, выделенной из материала пациента (серотипирование), а также при обнаружении антигенов микробов и их токсинов в крови и других биологических жидкостях.

Реакции между антигенами и антителами сыворотки крови также называют серологическими реакциями.

Для выявления взаимодействия антигена и антитела применяют две группы методов:

*Первая группа* методов оценки взаимодействия антител с антигенами основана на регистрации так называемых вторичных феноменов:

- преципитации (осаждения) иммунных комплексов;
- агглютинации (склеивания) частиц, несущих антиген (эритроцитов, частиц латекса и т.д.);
- связывания и активации комплемента с последующим лизисом эритроцитов, несущих антиген и т.д.

*Вторая группа* методов основана на непосредственной регистрации связывания антигенов и антител. Для этого один из компонентов (обычно антитела) метят и затем выявляют связывание меченного реагента с другим компонентом реакции. В качестве метки используют радиоактивные изотопы (радионуклиды), ферменты и флуоресцентные красители флуорохромы. Методы соответственно обозначают как радиоиммунные, иммуноферментные и иммунофлуоресцентные.

*Виды серологических реакций:*

- реакция агглютинации
- реакция преципитации
- реакции нейтрализации
- реакция связывания комплемента
- реакция иммунофлуоресценции
- радиоиммунологический анализ
- иммуноферментный метод (ИФА)

*Реакция агглютинации* (РА) (agglutinacio – склеивание) – это иммунная реакция взаимодействия антигена с антителами, имеющими не менее 2-х валентностей, в присутствии электролитов. При этом антиген находится в корпускулярном состоянии (эритроциты, бактерии, частицы латекса с адсорбированными антигенами). При агглютинации происходит склеивание корпускулярных антигенов антителами, что проявляется образованием хлопьевидного осадка.

При *простой (прямой)* агглютинации антитела реагируют с антигенными детерминантами самих частиц.

*Реакция прямой гемагглютинации* основана на способности антител перекрестно связываться с эритроцитами, взаимодействуя с их поверхностными антигенами. *Пассивная или непрямая гемагглютинация (РПГА или РНГА)* применяется в двух вариантах: с известным антигеном для обнаружения антител или с известными антителами для выявления антигена. Для постановки РНГА используют эритроцитарные диагностикумы, приготовленные путем адсорбции на эритроцитах антигенов или антител в зависимости от цели исследования.

При РПГА в результате реакции АГ-АТ частицы носителя включаются в иммунные агрегаты, которые становятся видимыми даже при минимальных количествах антигенов и антител.

*Реакция преципитации*

Преципитация происходит в результате взаимодействия растворимых антигенов с антителами, имеющими, по меньшей мере, 2 активных центра. *Преципитация* – это выпадение осадка при образовании комплексов растворимого антиге-

на и специфических антител. Образование максимального количества преципитата наблюдается при эквивалентных соотношениях антигена и антитела. Избыток одного из них снижает количество осаждающихся иммунных комплексов.

Процессы, происходящие при реакции преципитации, объясняет теория «решетки» (Marrack). Так, при взаимодействии антигена с малым количеством антител образуются растворимые комплексы из одиночных пар молекул. По мере увеличения количества антител возникает возможность не только каждой молекуле антитела связывать две молекулы антигена, но и разным молекулам антител взаимодействовать с одной и той же молекулой антигена. В результате формируется молекулярная «решетка», не способная удержаться в растворе и выпадающая в осадок.

Зависимость плотности преципитата от соотношения концентрации антигенов и антител отражает кривая преципитации Гайдельбергера (см. рис. 10). В опыте Гайдельбергера количество антител оставалось постоянным в ряде пробирок, а количество антигена возрастало от пробирки к пробирке. Кривая преципитации по мере добавления антигена вначале показывает увеличение плотности преципитата с достижением максимума, а затем его количество постепенно уменьшается. При этом в супернатанте появляются растворимые комплексы антигена и антител.

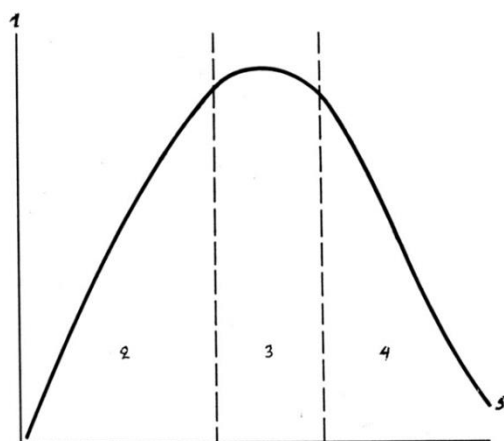


Рис. 9. Обозначения: 1 – плотность преципитата; 2 – область избытка антител; 3 – область эквивалентности; 4 – область избытка антигена

#### *Варианты реакции преципитации:*

- в жидкой среде – по типу реакции флоккуляции, кольцепреципитации.
- в плотной среде (в агаре, полиакриламидном геле) – реакция преципитации по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия по Манчини, реакция иммуноэлектрофореза.

#### *Иммуноферментный и радиоиммунный анализы*

В основе самых распространенных на сегодня методов иммуноанализов, базирующихся на количественном определении растворимых веществ, лежит взаимодействие антигена с антителом (т.е. иммунологическое распознавание), которое детектируется (визуализуется) с помощью специальной метки, заранее конъюгированной либо с антителом, либо с антигеном. В качестве меток ис-

пользуют вещества, которые при определенных условиях тот или иной прибор может «увидеть» (зарегистрировать) и измерить количество метки.

В ходе практического занятия предусмотрена *лабораторная работа*, предполагающая проведение отдельных этапов ИФА.

*Иммуноферментный анализ (ИФА или ELISA) «Сэндвич»-ИФА. Обнаружение антигена*

«Сэндвич»-ИФА разработан для антигенов, на которых есть не менее двух неперекрывающихся эпитопов. Против обоих эпитопов получают в качестве реагентов специфичные антитела. Антитела к одному из эпитопов сорбируют на твердой фазе. Испытуемую пробу добавляют к твердой фазе, инкубируют, отмывают. После отмывки вносят конъюгат антител ко второму эпитопу с ферментом. Ферментативная активность, остающаяся на твердой фазе, прямо пропорциональна содержанию антигена в пробе. Эти маркерные (индикаторные) ферменты способны расщеплять субстрат и вызывать изменение цвета среды.

(b) Sandwich ELISA

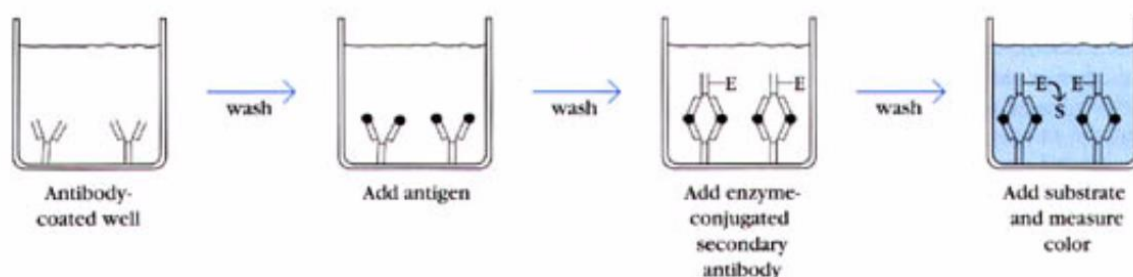
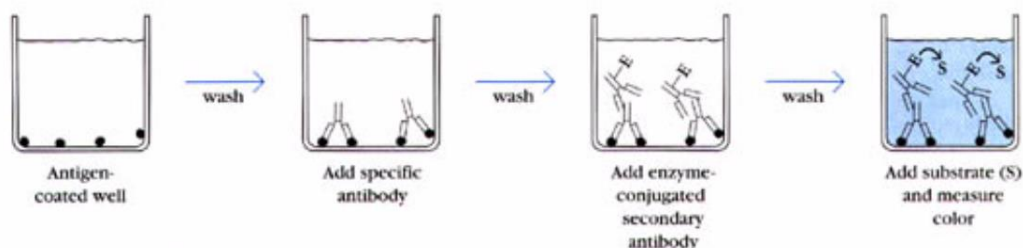


Рис. 10. ИФА. Обнаружение антител

Это непрямой иммуноанализ. Метка присоединена к так называемым вторым антителам – антивидовым антииммуноглобулиновым антителам, т.е. антителам к иммуноглобулинам того вида животных или человека, с биологическим материалом которого работают.

(a) Indirect ELISA



### Тема доклада-презентации к практическому занятию:

1. Реакции иммунофлюоресценции в клинической практике.

*Форма текущего контроля:* устный опрос, доклад.

### Основная литература:

1. Иммунология / учеб. литература для студентов медицинских вузов / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г Сидорович. М.: Медицина, 2000. С. 377–386, 431.

### Дополнительная литература

1. Иммунология: практикум: / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатевой,

Л.В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Глава 4.  
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435069.html>  
 2. Иммунология / А.А. Ярилин. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил.,  
 Глава 3.2.1.4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

#### Хронологическая карта занятия

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний предыдущей темы практического занятия (устный опрос)	20 мин
3.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
4.	Доклад-презентация	20 мин
5.	Подготовка к выполнению лабораторной работы (конспект теории)	15 мин
6.	Выполнение лабораторной работы – иммуноферментный анализ	30 мин
7.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	15 мин
8.	Подведение итогов	10 мин
9.	Задание на дом	5 мин

#### **Феномены взаимодействия антигенов и антител: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Иммунология / учеб. литература для студентов медицинских вузов / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. М.: Медицина, 2000. С. 377–386, 431.  
 2. Иммунология: практикум: / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатьевой, Л.В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Глава 4.  
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435069.html>  
 3. Иммунология / А.А. Ярилин. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил.,  
 Глава 3.2.1.4. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

- 1) какие силы лежат в основе взаимодействия антигенов и антител?
- 2) какие методы используют для выявления взаимодействия антигенов и антител?
- 3) приведите пример реакции преципитации.
- 4) приведите пример реакции агглютинации.
- 5) назовите области применения иммуноферментного анализа.
- 6) опишите основные этапы проведения иммуноферментного анализа.
- 7) ответьте на вопросы тестового контроля на образовательном портале по теме «Феномены взаимодействия антигенов и антител».

#### **Практическое занятие 9. Вакцины. Препараты антител. Часть 1**

*Цель занятия:* изучить иммунологические основы вакцинопрофилактики.

*Основные вопросы:*

1. Вакцины. Определение. Классификация. Способы получения
2. Сравнительная характеристика живых и инактивированных вакцин.

3. Иммунологические механизмы действия вакцин. Фазы формирования иммунного ответа на вакцины.

4. Состав вакцин. Понятия стабилизатор, консервант, адъювант.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

*Вакцинация*, с точки зрения иммунологии, – введение в организм человека заданного антигена в неагрессивной форме и в неагрессивных, но иммуногенных дозах с целью индукции защитного (протективного) иммунного ответа и формирования иммунологической памяти для профилактики реального инфекционного заболевания в будущем.

*Вакцины* – специально разработанные формы иммуногенов, предназначенные для создания искусственного активного иммунитета. Формирование иммунного ответа на вакцину можно охарактеризовать тремя периодами.

1) *латентный период* – от введения вакцины до появления определяемых антител в сыворотке крови.

2) *фаза роста* – экспоненциальное увеличение содержания антител в сыворотке крови, продолжительность которой для разных вакцинных препаратов может колебаться от 4 дней до 4 недель.

3) *фаза снижения* наступает после достижения максимального уровня антител длительностью от нескольких лет до десятилетий. Снижение уровня антител до критического уровня, что обосновывает необходимость проведения ревакцинаций, дающих *бустерный эффект*.

*Бустер-эффект* (от англ. *Booster* – усилитель) – повышенная и ускоренная продукция антител и других факторов иммунного ответа на вторичное усиливающее введение антигена после первичной иммунизации.

Различают несколько видов вакцин: живые аттенуированные, инактивированные, химические, рекомбинантные. Кроме вакцин, для создания искусственного адаптивного иммунитета используются анатоксины.

*Свойства живых вакцин*

Преимущества:

- требуются низкие дозы антигенов, так как происходит репликация вакцинных вирусов в организме;
- для получения протективного иммунитета может быть достаточно введения одной дозы вакцины;
- поствакцинальный иммунитет длительный и стойкий;
- индуцируют гуморальный, клеточный, мукозальный иммунитет;
- не содержат адъювантов.

Потенциальные проблемы живых вакцин:

- возможность реверсии вирулентных свойств (вакциноассоциированные заболевания);
- противопоказаны иммунокомпрометированным лицам.

Проблемы безопасности живых вакцин:

- возможна низкая аттенуация вирусов;
- возможны мутации, приводящие к реверсии вирулентности;
- нестабильность вакцинных препаратов и их термолабильность;



- в состав входят белки среды культивирования, антибиотики, стабилизаторы, консерванты;
- возможна контаминация бактериями в культуре клеток.

#### *Свойства инаktivированных вакцин*

##### Преимущества:

- не вызывают вакциноассоциированных заболеваний;
- иммунитет менее напряженный, чем вызываемый живыми вакцинами.

##### Потенциальные проблемы инаktivированных вакцин:

- недостаточная активация вируса;
- разрушаются при замораживании;
- наличие в составе адъювантов, стабилизаторов;
- необходима бустерная вакцинация;
- повышен риск развития аллергических реакций.

*Ассоциированными* называются вакцины, в состав которых входит несколько разнородных антигенов, что позволяет проводить вакцинопрофилактику сразу нескольких инфекций.

Если в состав препарата входят однородные компоненты, то такую вакцину называют *поливакциной*, например живая полиомиелитная вакцина, в состав которой входят аттенуированные штаммы вируса полиомиелита I, II и III типа.

Если препарат состоит из разнородных компонентов, его называют *комбинированной* вакциной. Примерами комбинированных вакцин является живая ассоциированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи и АКДС-вакцина (коклюш, дифтерия, столбняк).

Вакцина представляет собой сложный иммунобиологический препарат, в состав которого, кроме специфических антигенов, входят *стабилизаторы, консерванты, адъюванты*.

В качестве *стабилизаторов*, предохраняющих антиген от разрушения, чаще всего используют гомологичные белки (человеческий альбумин, сахарозо-агар-желатин и др.). В качестве *консервантов* применяют мертиолат, формалин.

*Адъюванты* – вещества, усиливающие иммуногенность инаktivированных вакцин. Различают несколько групп адъювантов: минеральные (соли или гидроокись алюминия и др.), растительные (сапонины), микробные (ЛПС, полисахариды, пептидогликаны, нуклеиновые кислоты и др.), синтетические (полиэлектролиты), цитокины.

Вакцины применяют парентерально, внутримышечно, подкожно, чрескожно или интраназально, перорально.

Вакцинация детей проводится согласно Национальному календарю прививок с учетом показаний и противопоказаний.

#### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Вклад Э. Дженнера в иммунопрофилактику
2. Вклад Л. Пастера в иммунопрофилактику
3. Национальный календарь прививок РФ.
4. Показания и противопоказания к вакцинации

## 5. Поствакцинальные реакции и осложнения

*Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>
3. Эпидемиология инфекционных болезней: учеб. пособие / Н.Д. Ющук и др. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.: ил. Глава 7. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970428245.html>
4. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. : ил. Глава 15. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 4.8.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

### Хронологическая карта занятия

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Тестовый контроль по предыдущей теме	20 мин
3.	Устный опрос по предыдущей теме	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	100 мин
5.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	20 мин
6.	Подведение итогов	10 мин
7.	Задание на дом	5 мин

## **Вакцины. Препараты антител. Часть 1: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>
3. Эпидемиология инфекционных болезней: учеб. пособие / Н.Д. Ющук и др. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.: ил. Глава 7. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970428245.html>
4. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.: ил. Глава 15. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>
5. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 4.8.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

6. Образовательный портал КГМУ. Дисциплина «Иммунология». Презентация «Вакцины. Препараты антител».

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Что из себя представляют вакцины?
  2. Классификация вакцин
  3. Живые вакцины. Примеры. Способы получения
  4. Живые вакцины. Их свойства. Преимущества и недостатки
  5. Инактивированные вакцины. Примеры. Способы получения
  6. Инактивированные вакцины. Их свойства. Преимущества и недостатки
  7. Что такое анатоксины? Примеры. Способы получения.
  8. Иммунологические механизмы действия вакцин
  9. Охарактеризуйте периоды формирования иммунного ответа на вакцины
  10. Состав вакцинных препаратов. Понятия стабилизатор, консервант, адъювант.
  11. Что такое адъювант? Группы адъювантов. Механизмы действия адъювантов.
  12. Требования, предъявляемые к вакцинам.
- Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## **Практическое занятие 10. Вакцины. Препараты антител. Часть 2**

*Цель занятия:* изучить характеристику иммунобиологических препаратов на основе антител, способы их получения и возможности применения в клинической практике.

*Основные вопросы:*

1. Иммунные сыворотки. Классификация. Способы получения. Практическое значение.
2. Препараты иммуноглобулинов. Классификация. Способы получения. Практическое значение.
3. Моноклональные антитела. Способы получения. Практическое значение.
4. Осложнения при использовании препаратов антител

*Основные понятия, категории по теме занятия*

К иммунным препаратам на основе антител относятся *иммунные сыворотки, иммуноглобулины* (цельномолекулярные и доменные), *моноклональные антитела, абзимы* (антитела-ферменты).

Иммунные сыворотки получают путем гипериммунизации, т.е. многократной интенсивной иммунизации животных (лошадей, ослов, иногда кроликов) специфическим антигеном с последующим, в период максимального антителообразования, кровопусканием и выделением из крови иммунной сыворотки. Иммунные сыворотки, полученные от животных, называют *гетерогенными*, так как они содержат чужеродные для человека сывороточные белки.

Для получения *гомологичных* не чужеродных иммунных сывороток используют сыворотки переболевших людей или специально иммунизированных людей–доноров либо сыворотки из плацентарной, а также абортной крови, со-

держат антитела к ряду возбудителей инфекционных болезней вследствие вакцинации или перенесенного заболевания. Гомологические сыворотки дают меньше побочных реакций в ответ на их введение, чем гетерогенные.

По направленности действия среди них выделяют:

- антитоксические (против различных бактериальных токсинов, например, противостолбнячная, противодифтерийная, противоботулиническая, противогангренозная);
- антибактериальные (противотифозная, противочумная);
- противовирусные (против клещевого энцефалита, против бешенства) сыворотки.

Поскольку нативные иммунные сыворотки содержат в своем составе не нужные балластные белки, например, альбумин, из них выделяют специфические белки-*иммуноглобулины*, которые подвергают очистке и концентрированию различными физико-химическими методами (осаждение спиртом или ацетоном на холоде, обработка ферментами, аффинная хроматография, ультрафильтрация). Для повышения специфичности и активности антител, из молекул иммуноглобулина выделяют только антигенсвязывающие участки (Fab-фрагменты), такие иммуноглобулины получили название *доменных* антител. Иммуноглобулины (до 95% IgG) выделяют из плазмы здоровых людей-доноров (не менее чем от 5000 человек). Антитела к ВИЧ, вирусу гепатита С и HBsAg в иммуноглобулиновых препаратах отсутствуют.

По методу введения выделяют иммуноглобулины для внутримышечного введения и внутривенного введения.

В настоящее время выделяют несколько поколений внутривенных иммуноглобулинов:

- I поколение (расщепленные ферментами): молекулы иммуноглобулинов химически или ферментативно повреждены, не имеют функционального Fc-фрагмента.
- II поколение (химически модифицированные): сохранена функция Fc-фрагмента, но не в полном объеме; низкая степень очистки.
- III поколение («мягкое фракционирование»): функция Fc-фрагмента полностью сохранена; высокоочищенные.
- IV поколение (обработка при кислом значении pH): функция Fc-фрагмента полностью сохранена; высокоочищенные, в виде готового раствора для инфузии; четыре метода инактивации вирусов.

Для практических целей целесообразно использование классификации внутривенных иммуноглобулинов, основанной на составе препаратов:

- стандартные (поливалентные, широкого спектра действия) иммуноглобулины; содержат антитела класса IgG различной специфичности;
- препараты, содержащие антитела класса IgG, обогащенные антителами классов IgA и IgM;
- гипериммунные (направленного действия), содержащие значительно более высокие концентрации специфических антител класса IgG против определенных возбудителей.

Иммунные сыворотки и препараты иммуноглобулинов применяют с лечебной и профилактической (экстренной) целью. С лечебной целью эти препараты вводят как можно раньше в больших дозах. Профилактические дозы сывороточных препаратов значительно меньше, их вводят людям, имевшим контакт с больным человеком или источником инфекции (пассивная иммунизация). Иммунитет после введения данных препаратов кратковременный (2–5 недель).

После введения иммунных сывороток или препаратов иммуноглобулинов возможны осложнения в виде анафилактического шока и сывороточной болезни. Поэтому перед введением препаратов ставят пробу на гиперчувствительность по методу Безредки дробно, небольшими порциями.

Важное достижение медицины последних лет – разработка и клиническое использование биологических препаратов на основе *моноклональных антител (МАТ)*. МАТ – иммуноглобулины, синтезируемые только одним В-лимфоцитом или полученным от него клоном. МАТ продуцирует *гибридома* – искусственно полученные гибридные опухолевые клетки, для которых в качестве родительских выбирают В-лимфоциты от иммунных мышей или человека и опухолевые клетки миелом. В результате клонирований в культуре *in vitro* и селекции выбирают гибридомы, продуцирующие искомые МАТ.

Перспективное направление в создание новых препаратов на основе моноклональных антител – *каталитические антитела абзимы*. Это молекулы, обладающие свойствами антител (могут связываться с определенными эпитопами), и биологических катализаторов различных химических реакций (энзимов).

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Механизмы иммуномодулирующего действия иммуноглобулинов.
  2. Абзимы. Области применения абзимов.
  3. Области применения моноклональных антител.
  4. Проблемы на пути использования моноклональных антител
- Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>
3. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. : ил. Глава 15. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература:*

1. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 4.8.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>

### Хронологическая карта занятия

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Тестовый контроль по предыдущей теме	20 мин
3.	Устный опрос по предыдущей теме	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	100 мин
5.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части и по лабораторной работе	20 мин
6.	Подведение итогов	10 мин
7.	Задание на дом	5 мин

### Вакцины. Препараты антител. Часть 2: самостоятельная работа

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб.: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с. Глава 14. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html>
3. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. : ил. Глава 15. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>
4. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.: ил. Глава 4.8.3. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413197.html>
5. Образовательный портал КГМУ. Дисциплина «Иммунология». Презентация «Вакцины. Препараты антител».

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Что из себя представляют иммунные сыворотки? Классификация. Способы получения.
  2. Области применения иммунных сывороток.
  3. Что из себя представляют препараты иммуноглобулинов. Способы получения.
  4. Классификации иммуноглобулинов.
  5. Области применения препаратов иммуноглобулинов
  6. Осложнения при использовании иммунных сывороток и препаратов иммуноглобулинов. Сывороточная болезнь
  7. Осложнения при использовании иммунных сывороток и препаратов иммуноглобулинов. Анафилактический шок
  8. Методика пробы Безредки
  9. Что такое «моноклональные антитела»? Химерные и гуманизированные моноклональные антитела. Способы получения. Понятие «гибридома».
- Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

## Практическое занятие 11. Иммунный ответ

*Цель занятия:* изучить этапы реализации иммунного ответа.

*Основные вопросы для обсуждения:*

1. Иммунный ответ: понятие, виды. Стадии иммунного ответа: презентация и распознавание антигена, активация, дифференцировка, эффекторная стадия.
2. Межклеточные взаимодействия, как основа функционирования иммунной системы. Феномен «двойного распознавания». Иммунологический синапс.
3. Гуморальный иммунный ответ: индукторы, представление антигенов, характеристика эффекторов.
4. Клеточный иммунный ответ: индукторы, представление антигенов, характеристика эффекторов
5. Формирование иммунологической памяти.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

*Иммунный ответ* – многоэтапный процесс в ответ на поступление молекул, несущих признаки генетически чужеродной информации, с обязательным участием антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов, взаимодействие которых происходит благодаря молекулам межклеточной адгезии и с помощью цитокинов. В зависимости от характеристики антигена, индуцирующего иммунный ответ, развивается либо гуморальный, либо клеточный иммунный ответ. Тип иммунного ответа определяется природой Т-хелперов: спектр цитокинов, синтезируемых Th1-лимфоцитами (IL-2, ИФН- $\gamma$ ) индуцирует развитие клеточного, а цитокины, продуцируемые Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) определяют развитие гуморального иммунного ответа.

Независимо от вида, иммунный ответ включает индуктивную и эффекторную (продуктивную) фазы.

*Индуктивная фаза* инициируется антигеном, который поглощается антигенпредставляющими клетками, основной задачей которых является переработка и презентация антигена клеткам адаптивного иммунитета. К антигенпредставляющим клеткам относят дендритные клетки, активированные макрофаги и В-лимфоциты. Представление антигена лимфоцитам осуществляется в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости, что называется феноменом «двойного распознавания». При этом процесс различается в зависимости от происхождения и природы антигенов. Антигены, связанные с клеткой (вирусы, внутриклеточные бактерии, опухолевые антигены и др.) образуют комплекс с молекулой МНС I класса, транспортируются на поверхность мембраны антиген-представляющей клетки и презентуются CD8<sup>+</sup> лимфоцитам. Антигены, не связанные с клеткой (токсины, аллергены, разнообразные белки и др.) презентуются CD4<sup>+</sup> лимфоцитам в комплексе с молекулой МНС II класса. Процесс распознавания Т-клеточным рецептором (TCR) комплекса «пептид-МНС» происходит при участии корецепторных молекул, что называется *молекулярным иммунологическим синапсом*.

Распознавание антигена является стимулом для пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, что приводит к образованию клона дифференцированных антигенспецифичных Т-лимфоцитов, которые экспрессируют мембранные молекулы и продуцируют цитокины, необходимые для взаимодействия с В-

лимфоцитами и другими клетками. Т-клеточный рецепторный комплекс TCR-CD3 взаимодействует с антигеном в комплексе с МНС II на мембране В-лимфоцита. Костимулирующее взаимодействие CD28-CD80 приводит к экспрессии на мембране Th2 молекулы CD40L и продукции цитокинов. Взаимодействие CD40 (на В-лимфоците) и CD40L (на Th2) приводит к активации В-лимфоцита, повышая чувствительность к цитокинам Th2-лимфоцитов (IL-4, IL-5, IL-6), которые запускают пролиферацию, созревание и дифференцировку В-лимфоцитов. В последующем В-лимфоциты мигрируют в В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы (вторичные лимфоидные фолликулы) и дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие антитела.

Образование комплекса антиген-МНС I на мембране антигенпредставляющей клетки (дендритной клетки) и взаимодействие его с антиген-распознающим рецептором TCR (CD3) на мембране Т-лимфоцита с участием корецептора CD8 составляет основу индуктивной фазы клеточного иммунного ответа. Взаимодействие молекулы CD28 на мембране Т-лимфоцита и CD80 на дендритной клетке способствует пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов в эффекторные клетки (CD8<sup>+</sup> цитотоксические лимфоциты). Активированные Т-лимфоциты выходят из региональных лимфатических узлов через эфферентные лимфатические сосуды, попадают в системную циркуляцию, а оттуда – в очаг воспаления в месте проникновения патогена.

Вторым этапом иммунного ответа является элиминация антигена, что обусловлено действием образующихся специфических эффекторов, поэтому эта стадия иммунного ответа называется *эффекторной*. Эффекторами гуморального иммунного ответа являются антитела, в случае клеточного иммунного ответа – активированные Т-лимфоциты. Эффекторные свойства антител: нейтрализация антигена, активация системы комплемента по классическому пути, участие в фагоцитозе, реализация антителозависимой клеточной цитотоксичности. При иммунном ответе клеточного типа эффекторные свойства CD8<sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов обуславливают цитолиз и апоптоз клеток-мишеней, например, вирусинфицированных клеток. Другим вариантом элиминации патогена является активация CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, которые продуцируют цитокины (например, INF- $\gamma$ ), инициируют миграцию макрофагов и нейтрофилов в очаг иммунного воспаления и их активацию, что приводит к развитию гиперчувствительности замедленного типа.

В результате протективного иммунного ответа происходит формирование иммунологической памяти, которая является основой развития быстрого и эффективного иммунного ответа при повторном попадании антигена. Материальной основой иммунологической памяти является образование антигенспецифичного клона лимфоцитов – клеток-памяти: В-лимфоцитов-памяти и Т-лимфоцитов-памяти, имеющих определенные фенотипические и функциональные особенности. Длительность иммунологической памяти зависит от варианта патогена.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Антиген-представляющие клетки, характеристика, основные свойства.
2. Антиген-распознающие рецепторы Т- и В-лимфоцитов.



3. Антигены главного комплекса гистосовместимости, их роль в представлении антигена.

4. Первичный и вторичный иммунный ответ.

5. Роль цитокинов в иммунном ответе.

*Форма текущего контроля:* устный опрос.

Основная литература по теме:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. Главы 3–5. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учеб. / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Главы 4, 8, 9. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

#### Хронологическая карта занятия

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	20 мин
3.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос)	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	70 мин
5.	Заслушивание докладов по теме	35 мин
6.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	15 мин
7.	Подведение итогов	10 мин
8.	Задание на дом	5 мин

#### Иммунный ответ: самостоятельная работа

Ознакомьтесь с материалом:

1. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

2. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. Главы 3–5. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>

3. Иммунология: учеб. / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Главы 4, 8, 9. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Охарактеризуйте фенотип и функциональные особенности антиген-представляющих клеток.

2. Структура антиген-распознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов.

3. Что такое феномен «двойного распознавания» в иммунном ответе.

4. Дайте определение иммунного ответа и охарактеризуйте стадии иммунного ответа.

5. Назовите типы иммунного ответа.
6. Охарактеризуйте этапы клеточного иммунного ответа.
7. Охарактеризуйте этапы гуморального иммунного ответа.
8. Дайте определение и классификацию цитокинов.
9. Назовите клетки, продуцирующие цитокины.
10. Охарактеризуйте механизмы действия цитокинов на клетки-мишени.
11. Что такое первичный и вторичный иммунный ответ.
12. Эффекторные свойства антител.
13. Объясните феномен иммунологической памяти.
14. Назовите фенотипические и функциональные особенности клеток памяти.
15. Сформулируйте значение факторов врожденного иммунитета в инициации иммунного ответа.

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование

## **Практическое занятие 12. Возрастные особенности иммунной системы.**

### **Оценка иммунного статуса. Часть 1**

*Цель занятия:* изучить возрастные особенности иммунной системы.

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Возрастные критические периоды в развитии иммунной системы ребенка.
2. Особенности иммунной системы при старении.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

В становлении иммунной системы ребенка выделяют пять критических периодов.

*Первый* критический период соответствует периоду новорожденности (до 28 дней). Иммунитет имеет пассивный характер и обусловлен IgG, которые активно проникают через трансплацентарный барьер в последнем триместре беременности. Пассивный иммунитет поддерживается и IgA, содержащимися в грудном молоке. Система фагоцитоза имеет особенности: отмечается низкая активность нейтрофилов NK-клеток. Синтез собственных антител IgM очень низкий. В связи с этим отмечается слабая резистентность к условнопатогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре, некоторым вирусам (герпес, цитомегаловирус, Коксаки В). Характерна склонность к генерализации микробновоспалительных процессов, к септическим состояниям. На 5-е сутки жизни происходит первый физиологический перекрест в лейкоцитарной формуле: устанавливается абсолютное и относительное преобладание лимфоцитов.

*Второй* критический период (3–6 мес.). Иммунологические основы: катаболизм материнских антител, формирование первичного иммунного ответа, супрессорная направленность иммунных реакций при выраженном лимфоцитозе, недостаточность местного иммунитета. Первичный иммунный ответ приводит к синтезу иммуноглобулинов класса М и не оставляет иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против инфекцион-

ных заболеваний, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. Дети отличаются очень высокой чувствительностью к респираторному синцитиальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (высокая подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям). Атипично протекают коклюш, корь, не формируя стойкого иммунитета. Дебютируют аллергические заболевания, наследственные болезни, в том числе первичные иммунодефициты.

*Третий критический период (3-й год жизни).* Сохраняется первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены с постепенным переключением иммунных реакций на образование антител класса IgG. Имеет место недостаточность местного иммунитета. Сохраняется высокая чувствительность к вирусам. В этот период впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни.

*Четвертый критический период (4–6 лет).* Иммунологические основы: среднее содержание IgG и IgM в сыворотке крови соответствует уровню взрослых, уровень IgA в сыворотке крови низкий. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами. Система местного иммунитета недостаточно зрелая. Клинически отмечается высокая частота atopических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний, возможны первые клинические проявления первичных иммунодефицитов.

*Пятый критический период* соответствует подростковому периоду (12–13 лет у девочек и 14–15 лет – у мальчиков). Иммунологические основы: подавление клеточного звена иммунной системы, снижение содержания IgE в сыворотке крови. Отмечается подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний.

В возрасте старше 55-60 лет наблюдается постепенное угнетение иммунитета. Содержание Т- и В-клеток при этом не снижается, но изменяется их функциональная активность. У лиц старческого возраста (после 80 лет) особенно страдают функции Т-системы иммунитета, в частности, способность распознавания аллоантигенов макрофагами и лимфоцитами, угнетена активность хелперных Т-клеток (как Th2, так и Th1), извращена супрессорная функция иммунной системы. Возникает дисбаланс в системе цитокиновой регуляции иммунных реакций. Этим фактом можно объяснить увеличение частоты злокачественных образований и аутоиммунных нарушений. Кроме того, в связи со снижением активности клеток у пожилых лиц учащаются хронические и вялотекущие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Возрастная инволюция тимуса.
  2. Факторы врожденного иммунитета: становление в процессе внутриутробного развития плода.
  3. Роль пассивного иммунитета у детей в младенческом периоде.
  4. Иммунологические теории старения.
  5. Возрастные особенности лимфоидной ткани.
- Форма текущего контроля:* устный опрос.

*Основная литература по теме:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. Главы 9–10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. Глава 10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

**Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	20 мин
3.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос)	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	45 мин
5.	Решение ситуационных задач	60 мин
6.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	15 мин
7.	Подведение итогов	10 мин
8.	Задание на дом	5 мин

**Возрастные особенности иммунной системы. Оценка иммунного статуса. Часть 1: самостоятельная работа**

**Ознакомьтесь с материалом:**

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. Главы 9–10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. Глава 10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

**Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:**

1. Перечислите критические периоды развития иммунной системы ребенка.
2. Охарактеризуйте иммунологическую основу каждого критического периода становления иммунной системы.
3. Обозначьте особенности иммунной системы при старении.

## **Практическое занятие 13. Возрастные особенности иммунной системы.**

### **Оценка иммунного статуса. Часть 2**

*Цель занятия:* изучить методы оценки состояния иммунной системы, а также дать клинико-иммунологическую характеристику иммунодефицитов.

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Иммунодиагностика: определение. Показания и противопоказания к проведению иммунологического обследования.
2. Иммунный статус: тесты I и II уровня, характеристика методов, используемых для оценки иммунного статуса.
3. Интерпретация результатов исследования иммунного статуса.
4. Иммунодефициты: определение, классификация, характеристика первичных и вторичных иммунодефицитов. Особенности иммунного статуса у пациентов с иммунодефицитами.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

*Иммунный статус* – состояние иммунной системы человека, оцениваемое системой качественных и количественных клинико-лабораторных показателей.

*Иммунодиагностика* – проведение лабораторного и клинического исследований, которые помогают выявить конкретные нарушения в иммунной системе. Иммунодиагностика дает возможность выявить нарушенное звено в стройной системе функционирования иммунной системы; выбрать средство иммуностроительной терапии; провести оценку эффективности проводимой иммуностроительной терапии.

В настоящее время выделяют иммунодиагностические методы 1-го и 2-го уровня.

*Тесты 1 уровня* позволяют выявить грубые дефекты различных звеньев иммунной системы. К ним относятся следующие методы:

- 1) подсчет относительного и абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови;
- 2) определение содержания относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, основных естественных субпопуляций Т-лимфоцитов с использованием моноклональных антител (методом проточной цитофлуориметрии);
- 3) определение содержания сывороточных иммуноглобулинов основных классов (методом ИФА, иммунопреципитации в геле);
- 4) определение функциональной активности фагоцитов (тест фагоцитоза, НСТ-тест, Burst-тест);
- 5) активности комплемента;
- 6) возможен анализ других показателей (например, цитокинов).

*Тесты 2 уровня* включают:

- 1) относительное и абсолютное количество субпопуляций Т-лимфоцитов, включая адаптивные субпопуляции;
- 2) фенотипические характеристики клеток иммунной системы на разных этапах иммуногенеза и иммунопоэза;
- 3) экспрессию активационных маркеров на поверхности иммунокомпетентных клеток;

- 4) оценка способности Т- и В-лимфоцитов давать пролиферативный ответ на различные стимуляторы (антигены);
- 5) показатели апоптоза лимфоцитов;
- 6) оценка концентрации различных цитокинов;
- 7) определение классов и подклассов иммуноглобулинов;
- 8) другие.

*Иммунодефицит* (иммунная недостаточность) – снижение количественных показателей и функциональной активности компонентов иммунной системы, которое приводит к снижению резистентности, в первую очередь к различным микроорганизмам.

Иммунодефициты подразделяют на *первичные (врожденные) и вторичные иммунодефициты*.

*Первичные (врожденные) иммунодефициты* возникают вследствие генетического дефекта органов иммунной системы (пороки развития центральных органов иммунной системы, нарушение процесса созревания и дифференцировки клеток иммунной системы).

*Вторичные иммунодефициты* возникают у лиц с изначально нормально функционировавшей иммунной системой вследствие различных причин.

Выделяют следующие формы вторичных иммунодефицитов:

- Индуцированную,
- Спонтанную,
- приобретенную.

*Индуцированная форма* вторичного иммунодефицита возникает вследствие воздействия известной причины, например, длительного применения некоторых медикаментов (цитостатические препараты, глюкокортикостероиды), воздействия рентгеновского излучения, на фоне некоторых заболеваний и хирургического вмешательства.

При *спонтанной форме* отсутствует четко установленная причина при наличии типичных клинических проявлений в виде рецидивирующего инфекционного.

*Приобретенная форма* вторичного иммунодефицита развивается вследствие ВИЧ-инфекции.

Основным клиническим проявлением иммунодефицитов, и первичных, и вторичных, является так называемый инфекционный синдром, который характеризуется рецидивирующим течением, полиэтиологичностью, политопностью, отсутствием ответа на адекватную терапию.

Диагноз иммунодефицита устанавливается на основании анализа анамнестических данных в совокупности с клиническим течением, результатов проведенного иммунологического обследования (лабораторные данные иммунного статуса). Для верификации диагноза используются медико-генетические исследования с целью выявления причины, т.е. наличия конкретного дефекта иммунной системы.

Принципы терапии пациентов с иммунодефицитами включают: контроль инфекционного синдрома (антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия), заместительную терапию (введение иммуноглобулиновых пре-

паратов), при некоторых формах иммунодефицитов проводится трансплантация костного мозга.

При большинстве иммунодефицитов противопоказана вакцинация живыми вакцинами ввиду возможности развития вакцин-ассоциированного заболевания.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Иммунологические основы формирования первичных иммунодефицитов.
2. Врожденные дефекты синтеза антител: патогенез, клинико-иммунологическая характеристика.
3. Общая вариабельная иммунная недостаточность: патогенез, клиника, особенности иммунного статуса.
4. СПИД: патогенез, иммунологическая характеристика.  
*Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература по теме:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. Главы 9–10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. Глава 10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

### **Хронологическая карта занятия**

9.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
10.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	20 мин
11.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос)	20 мин
12.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	45 мин
13.	Решение ситуационных задач	60 мин
14.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	15 мин
15.	Подведение итогов	10 мин
16.	Задание на дом	5 мин

### **Возрастные особенности иммунной системы. Оценка иммунного статуса. Часть 2: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. Главы 9–10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. Глава 10. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

3. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Что подразумевается под термином «иммунодиагностика»?
2. Что подразумевается под термином «иммунный статус»?
3. Назовите тесты I и II уровня.
4. Что является показанием для проведения иммунологического обследования?
5. Какие тесты используются для оценки врожденного иммунитета?
6. С помощью каких методов можно оценить состояние адаптивного иммунитета?

#### **Практическое занятие 14. Диагностические программы в аллергологии**

*Цель занятия:* на основе изучения механизмов развития реакций гиперчувствительности определить показания к проведению специфической диагностики аллергических заболеваний, изучить методы диагностики и особенности интерпретации полученных результатов.

*Основные вопросы для обсуждения:*

1. Аллергия: определение. Аллергены, характеристика, классификация.
2. Механизм развития гиперчувствительности I типа.
3. Характеристика клеток, участвующих в реакциях гиперчувствительности I типа.
4. Структура и эффекторные свойства IgE.
5. Диагностика аллергических заболеваний. Роль аллергологического анамнеза.
6. Методы диагностики *in vivo*. Интерпретация результатов.
7. Методы диагностики *in vitro*. Интерпретация результатов.

*Основные понятия, категории по теме занятия:*

Под термином «аллергия» понимают неадекватную по интенсивности реакцию на повторное введение молекул, называемых аллергенами.

*Аллергены* – антигены, способные индуцировать развитие аллергической реакции.

Аллергические процессы состоят из двух фаз: сенсибилизации и проявления аллергических реакций.

В основе гиперчувствительности I типа лежат IgE-опосредованные реакции.

*Имуноглобулин E (IgE)* — 8S мономерный иммуноглобулин (т.е. его молекула содержит 2 тяжелые  $\epsilon$ - и 2 легкие цепи) с молекулярной массой 190 кДа. Вовлечение IgE в развитие аллергии обусловлено наличием в домене C $\epsilon$ 3 участка связывания для рецептора Fc $\epsilon$ RI.

Концентрация IgE в сыворотке крови здорового человека ниже, чем любых других иммуноглобулинов. Она колеблется в пределах 85–350 нг/мл. Содержание IgE выражают в международных единицах — 1 ME = 2,42 нг IgE. IgE



отсутствует в сыворотке крови новорожденных, но начиная с 3 мес. его концентрация постепенно нарастает, достигая уровня взрослых только к 10 годам. Содержание IgE в секретах выше, чем в сыворотке крови (особенно много его в молозиве). Большинство IgE секретируют лимфоидные клетки слизистых оболочек. Сывороточный IgE имеет короткий срок жизни — 2,5 сут.

Выделяют 3 стадии развития аллергической реакции немедленного типа:

- иммунологическую (фаза иммунных реакций);
- патохимическую (фаза биохимических реакций);
- патофизиологическую (фаза патологических реакций, определяющих внешние проявления аллергии).

На первой стадии (*иммунологической*) аллерген, попадая в организм, индуцирует гуморальный иммунный ответ с выработкой специфических антител, относящихся к классу IgE. В последующем IgE фиксируются на мембране тучных клеток за счет наличия на них рецепторов FcεRI. При повторном попадании аллергена в уже сенсibilизированный организм происходит формирование комплекса аллерген-антитело на мембране тучной клетки, при этом происходит перекрестное сшивание комплексов антитело–рецептор и запуск активирующего сигнала в тучную клетку.

На следующей (*патохимической стадии*) происходит дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся выбросом преформированных медиаторов, таких как гистамин и других активных субстанций, содержащихся в гранулах. Основными биологическими эффектами гистамина являются: спазм гладкой мускулатуры бронхов, расширение сосудов и увеличение проницаемости сосудистой стенки, снижение тонуса артериальных капилляров, что может приводить к падению артериального давления. Позднее синтезируются эйкозаноиды: *лейкотриены (C4, D4, B4) и простагландин D2*. Указанные медиаторы привлекают в очаг воспаления другие клетки (эозинофилы, нейтрофилы, др.), которые активировавшись, обеспечивают позднюю фазу аллергического воспаления. Ответ клеток окружающих тканей (сосудистого эндотелия, гладких мышц, слизистых оболочек, желез, нервных окончаний) составляет *патофизиологическую фазу* и непосредственно участвует в формировании немедленной аллергической реакции. В эту фазу аллергической реакции у пациента возникают те или иные клинические симптомы.

Различают системные и местные аллергические реакции.

Цель аллергодиагностики – выявление заболеваний или состояний, обусловленных аллергенспецифической гиперчувствительностью.

В подавляющем большинстве случаев аллергические заболевания – это нозологические формы, в основе патогенеза которых лежит реакция гиперчувствительности I типа. Для выявления IgE-опосредованной сенсibilизации и установления спектра причинно-значимых аллергенов применяют определенный алгоритм диагностических мероприятий:

- сбор аллергологического анамнеза;
- постановку кожных проб (прик-тесты, скарификационные, внутрикожные пробы);
- постановку аллергенспецифических провокационных тестов;

– лабораторные исследования (in vitro): для выявления аллергенспецифических IgE-антител либо специфической чувствительности клеток-мишеней аллергии к определенным аллергенам.

Целью сбора аллергологического анамнеза является установление предварительного клинического диагноза и выявление этиологического фактора, то есть аллергена, к которому пациент сенсибилизирован.

Кожное тестирование является одним из основных методов диагностики IgE-опосредованных реакций в силу высокой специфичности и информативности. С помощью кожного тестирования выявляют сенсибилизацию к различным аллергенам, стандартизованным и разрешенным к применению в лечебно-диагностических целях. Согласно российским клиническим рекомендациям, кожное тестирование можно проводить детям старше двух лет.

Провокационные тесты – методы диагностики, основанные на реакциях, которые возникают при контакте шокового органа с аллергеном. В зависимости от способа введения аллергена в организм различают назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, сублингвальный, оральный тесты.

В настоящее время широко применяют лабораторные методы диагностики аллергических заболеваний, которые позволяют выявлять аллергенспецифические IgE-антитела. В качестве дополнительного метода диагностики применяются методы определения общего IgE в сыворотке крови. Кроме этого, в медицинскую практику внедрены современные лабораторные методы выявления медиаторов, секретируемых активированными клетками.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Инсектные аллергены: характеристика и роль в развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа
  2. Лекарственные аллергены.
  3. Основы перекрестных реакций на лекарственные аллергены.
- Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература по теме:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 12. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.: ил. Главы 10, 13. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

### **Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	10 мин

3.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос)	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
5.	Постановка кожных тестов с неинфекционными аллергенами.	30 мин
6.	Решение ситуационных задач	35 мин
7.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	10 мин
8.	Подведение итогов	5 мин
9.	Задание на дом	5 мин

### **Диагностические программы в аллергологии: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 12. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.: ил. Главы 10, 13. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

3. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Дайте характеристику (строение, эффекторные свойства) IgE.
2. Механизм IgE-опосредованной реакции.
3. Назовите основные методы диагностики *in vivo* заболеваний, в основе которых лежит IgE-опосредованный механизм развития.
4. Каковы особенности аллергологического анамнеза?
5. Механизм положительной кожной реакции немедленного типа на аллергены.
6. Ложноположительные и ложноотрицательные кожные пробы с аллергенами.
7. Перечислите методы определения аллергенспецифического IgE в сыворотке крови.

### **Практическое занятие 15. Аллергические заболевания респираторной системы и кожи. Часть 1**

*Цель занятия:* охарактеризовать основные клинические симптомы аллергических заболеваний.

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Клинические проявления, критерии диагностики атопического дерматита
2. Клинические проявления, критерии диагностики крапивницы
3. Клинические симптомы, критерии диагностики аллергического ринита
4. Клинические симптомы, критерии диагностики бронхиальной астмы

*Основные понятия, категории по теме занятия*

К аллергическим заболеваниям кожи относятся атопический дерматит, аллергическая крапивница/ангиоотек.

*Атопический дерматит* – заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление, характеризуется выраженным зудом, появлением определенных морфологических элементов на коже, гиперреактивностью кожи на воздействие специфических и неспецифических факторов.

Наиболее частым этиологическим фактором являются пищевые аллергены (белки коровьего молока, куриного яйца, сои и др.). Отмечается раннее начало заболевания (в младенческом возрасте), значительное влияние на качество жизни.

Выделяют ограниченный, распространенный и диффузный вариант течения заболевания. В настоящее время считается, что атопический дерматит является первой ступенью в развитии «атопического марша».

*Аллергическая крапивница* – синдром (заболевание), в основе которого лежит I тип гиперчувствительности, клиническим проявлением которого являются уртикарная сыпь. Особенностью крапивницы у детей является сочетание с ангиоотеком. Причиной аллергической крапивницы являются пищевые, лекарственные, пыльцевые, инсектные, редко – эпидермальные аллергены. По течению выделяют острую (симптомы наблюдаются в течение не более 6 недель) и хроническую крапивницу (симптомы наблюдаются в течение более 6 недель).

Специфическая диагностика аллергической крапивницы: анализ данных аллергологического анамнеза, результаты кожного тестирования и определения аллергенспецифических иммуноглобулинов E.

*Контактный аллергический дерматит* – заболевание, в основе которого лежит аллергическое воспаление кожи в ответ на повторное воздействие различных веществ.

Этиология контактного аллергического дерматита: химические соединения, входящие в состав косметических и лекарственных средств, некоторых растений (первоцвет, хризантема, дуб), латекс, резина, металлы. В патогенезе заболевания лежит реакция гиперчувствительности IV типа. Особенностью контактного аллергического дерматита является возникновение симптомов через 12–48 часов после повторного контакта с аллергеном. При профессиональном контактном аллергическом дерматите имеет место четкая связь появления симптомов заболевания при выходе на работу, отсутствие обострения в выходные дни и во время отпуска.

Специфическая диагностика контактного аллергического дерматита включает: анамнез, проведение кожных аппликационных тестов (patch-тесты) со стандартным набором аллергенов.

*Аллергический ринит* – заболевание, в основе которого лежит IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа.

Причиной аллергического ринита являются бытовые, эпидермальные, пыльцевые аллергены.

Симптомы: зуд в полости носа, ринорея (обильные водянистые выделения из носа), многократное чихание, заложенность носа.

Аллергический ринит классифицируют *по течению*:

- интермиттирующий (симптомы беспокоят менее 4 сут. в неделю или менее 4 нед. в году);
- персистирующий (симптомы беспокоят более 4 сут. в неделю и более 4 нед. в году);

*по степени тяжести*:

- лёгкой степени тяжести (слабовыраженные симптомы ринита, не нарушающие дневную активность и сон);
- средней степени тяжести (симптомы препятствуют работе, учёбе, занятиям спортом, нарушают сон пациента);
- тяжёлой степени (симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который при отсутствии лечения не может нормально работать, учиться, заниматься спортом, значительно нарушается ночной сон).

Осложнения аллергического ринита: синуситы, полипы околоносовых пазух, острый и хронический средний отит, евстахиит, ослабление слуха. У детей младшего возраста аллергический ринит нередко сочетается с разрастанием аденоидной ткани.

Аллергический ринит является фактором риска развития бронхиальной астмы.

Специфическая диагностика заболевания включает: анализ данных аллергологического анамнеза, обязательное аллергологическое обследование (кожное тестирование). К дополнительным методам относится: определение аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови, провокационный назальный тест с аллергенами. Пациенты с аллергическим ринитом должны быть консультированы ЛОР-врачом.

*Бронхиальная астма* – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, варьируемых по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей. Клиническое течение бронхиальной астмы отличается у детей различного возраста.

Выделяют следующие фенотипы бронхиальной астмы: *аллергическая, неаллергическая, бронхиальная астма с поздним дебютом, бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей, бронхиальная астма у больных с ожирением.*

Диагностика бронхиальной астмы включает: анализ анамнеза, объективных данных, исследование функции внешнего дыхания, которое у детей старше 5–6 лет является обязательным также и для оценки степени тяжести и контроля. Для выявления сенсibilизации проводится аллергологическое обследование.

По степени тяжести выделяют интермиттирующее течение, персистирующее легкой, средней и тяжелой степени.

Крайне тяжелой степенью является астматический статус – затянувшийся приступ экспираторного удушья, не купирующийся в течение нескольких часов.

Основной целью лечения бронхиальной астмы является достижение контроля над симптомами заболевания. Контроль заболевания подразумевает купирование симптомов бронхиальной астмы на фоне адекватной базисной противовоспалительной терапии. Оценка контроля бронхиальной астмы осуществляется на основании совокупности следующих критериев: выраженность дневных и ночных симптомов, потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах, ограничение физической активности.

Осложнения: легочные (эмфизема легких, пневмосклероз, ателектазы, пневмоторакс), внелегочные (сердечная недостаточность, дистрофия миокарда, аритмия).

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Дифференциальный диагноз атопического дерматита.
  2. Дифференциальный диагноз аллергических и неаллергических форм крапивницы.
  3. Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы и ХОБЛ.
- Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература по теме:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 12 <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. : ил. Главы 10, 13. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

### *Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

### **Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	10 мин
3.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос)	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
5.	Заслушивание рефератов и обсуждение тем	25 мин
6.	Решение ситуационных задач	40 мин
7.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	10 мин
8.	Подведение итогов	5 мин
9.	Задание на дом	5 мин

### **Аллергические заболевания респираторной системы и кожи. Часть 1: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа,

2012. 640 с.: ил. Глава 12 <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.: ил. Главы 10, 13. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

1. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Клинические симптомы аллергического ринита, принципы диагностики.
2. Клинические симптомы бронхиальной астмы, принципы диагностики.

### **Практическое занятие 16. Аллергические заболевания респираторной системы и кожи. Часть 2**

*Цель занятия:* изучить принципы терапии и профилактики аллергических заболеваний.

*Основные вопросы (этапы) для обсуждения:*

1. Принципы терапии аллергических заболеваний
2. Элиминационные мероприятия в лечении аллергических заболеваний
3. Характеристика антигистаминных препаратов: фармакокинетика, показания, противопоказания к назначению
4. Топические глюкокортикостероиды в лечении аллергических заболеваний
5. Аллергенспецифическая иммунотерапия (лечебные аллергены, механизм эффективности, методы проведения)

*Основные понятия, категории по теме занятия*

Программа лечения пациентов с аллергическими заболеваниями включает: элиминацию причинно-значимого аллергена, фармакотерапию, аллергенспецифическую иммунотерапию и обучение пациента.

*Элиминационные мероприятия* подразумевают исключение контакта с аллергеном, провоцирующим клинические симптомы, и зависит от выявленной сенсibilизации.

*Фармакотерапия аллергических заболеваний* включает базисную противовоспалительную терапию (патогенетическая терапия) и симптоматическую терапию.

Базисная противовоспалительная терапия направлена на купирование аллергического воспаления, профилактику обострений аллергического заболевания.

Симптоматическая терапия назначается для немедленного снятия основных симптомов заболевания (неотложная помощь).

*Фармакотерапия атопического дерматита.* Базисная терапия детей с атопическим дерматитом независимо от степени тяжести включает регулярное использование смягчающих и увлажняющих средств (эмолиентов), устранение (по возможности) действия провоцирующих факторов. Наряду с этим обязательно обучение пациента и родителей правилам ухода за кожей. Рекоменду-

ются ежедневные ванны с добавлением масла для ванн с последующим нанесением на кожу эмолиентов, сохраняющих водно-липидный баланс кожи.

При наличии пищевой аллергии необходимо назначение индивидуальной гипоаллергенной диеты с исключением причинно-значимого пищевого продукта, при этом он должен быть заменен на другой, адекватный по содержанию белков, жиров и углеводов для сохранения нутритивного статуса ребенка.

Для оценки степени тяжести атопического дерматита используют полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение атопического дерматита).

#### Ступенчатый подход в терапии больных атопическим дерматитом

	Тяжелая степень: SCORAD > 40 / упорное течение АтД (непрерывное обострение)	Системная иммуносупрессивная терапия: системные ГКС (кортоким циклом), циклоспорин
	Среднетяжелая степень: SCORAD 15–40 / рецидивирующий АтД	Седативные антигистаминные препараты, УФ терапия (УФВ, УФА1), коррекция психосоматического состояния, климатотерапия
	Легкая степень: SCORAD < 15 / транзиторный АД	Топические ГКС или топические блокаторы кальциневрина
Базисная терапия		Обучающие программы, эмолиенты, масла для ванн, элиминационная диета у пациентов, склонных к пищевой аллергии, устранение аллергенов (в случае их выявления при аллергологическом исследовании)

В зависимости от морфологической картины применяют различные лекарственные формы наружных препаратов: аэрозоли, лосьоны, эмульсии, кремы, мази.

К топическим глюкокортикостероидам относятся: фторированные (дексаметазон, бетаметазон, клобетазол, флутиказон) и нефторированные (гидрокортизон, преднизолон и его производные, мометазона фуроат, метилпреднизолона ацепонат). При тяжелом течении атопического дерматита назначаются системные глюкокортикостероиды короткими курсами (преднизолон, дексаметазон).

При наличии вторичной инфекции применяются комбинированные наружные препараты.

Кроме того, в качестве базисной терапии атопического дерматита независимо от степени тяжести назначаются эмолиенты – увлажняющие средства, сохраняющие водно-липидный баланс кожи. При наличии интенсивного зуда кожи дополнительно назначают антигистаминные средства per os.



Принципы лечения аллергического контактного дерматита аналогичны таковым при атопическом дерматите.

*Фармакотерапия крапивницы/ангиоотека.* Антигистаминные препараты являются патогенетически обоснованной группой медикаментозных средств, рекомендованной для лечения крапивницы/ангиоотека. При легком течении острой крапивницы назначаются антигистаминные препараты II поколения *per os* в терапевтической дозировке длительностью до 1 месяца. К пероральным блокаторам H1-гистаминовых рецепторов II поколения относятся цетиризин, левоцетиризин, лоратадан, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, рупатадин, биластин. При среднетяжелом и тяжелом течении острой крапивницы с целью оказания неотложной помощи применяют антигистаминные препараты I поколения (дифенгидрамин, клемастин, прометазин, хлорпирамин, хифенадин) парентерально в возрастной дозировке. В случае тяжелого течения крапивницы или сочетания её с ангиоотечком назначаются глюкокортикостероиды системного действия.

В качестве базисной терапии хронической крапивницы рекомендуются антигистаминные препараты II поколения. При этом возможно повышение дозы некоторых из них (фексофенадина – в 1,5 раза, эбастина и цетиризина – в 2 раза) для достижения контроля над симптомами крапивницы. При отсутствии эффекта наряду с антигистаминными препаратами используют препараты альтернативной линии терапии: антилейкотриеновые препараты, моноклональные анти-IgE-антитела (омализумаб), системные ГКС короткими курсами, а также циклоспорин.

*Фармакотерапия аллергического ринита.* Патогенетическая терапия аллергического ринита включает: пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, интраназальные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, интраназальные кромоны, топические (назальные) глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

К пероральным блокаторам H1-гистаминовых рецепторов относятся цетиризин, левоцетиризин, лоратадан, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, рупатадин, биластин, к интраназальным блокаторам H1-гистаминовых рецепторов – азеластин.

При персистирующем течении аллергического ринита в качестве базисной терапии назначаются интраназальные глюкокортикостероиды (беклометазон, будесонид, мометазон, флутиказон) и/или антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст).

В качестве средств неотложной помощи используются деконгестанты.

## Терапия аллергического ринита с учетом степени тяжести

Иммунотерапия			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Ступени терапии			
Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
Один из: оральные или интраназальные Н <sub>1</sub> -блокаторы, или интраназальные кромоны, или антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Интраназальные ГКС (предпочтительно), или оральные, или интраназальные Н <sub>1</sub> -блокаторы, или антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из: Оральные, или интраназальные Н <sub>1</sub> -блокаторы, или антагонисты лейкотриеновых рецепторов	(Лечение только специалистами) Рассмотреть терапию омализумабом. Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Неотложная помощь			
Деконгестанты (интраназальные/оральные) Антихолинергические препараты интраназально			Оральные ГКС

*Фармакотерапия бронхиальной астмы.* Целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля заболевания. Таким образом, лечение включает назначение препаратов для контроля заболевания (базисная противовоспалительная терапия) и препараты неотложной помощи (для снятия острого приступа бронхообструкции). Метод доставки препаратов, используемых для лечения бронхиальной астмы, ингаляционный в виде дозированного порошкового ингалятора, дозированного аэрозольного ингалятора или применения небулайзера.

### Лечение бронхиальной астмы, основанное на контроле симптомов и минимизации будущих рисков (GINA, 2017)

	Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3	Шаг 4	Шаг 5
Поддерживающая терапия, предпочтительный выбор		Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	Средние /высокие дозы ИГКС/ДДБА	Добавить тиотропиум, омализумаб, меполизумаб, реслизумаб
Поддерживающая терапия, иные варианты	Низкие дозы ИГКС	Антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Низкие дозы теофиллина*	Средние / высокие дозы ИГКС. Низкие дозы ИГКС+ АЛТР (или+теофиллин*)	Добавить тиотропиум. Высокие дозы ИГКС+АЛТР (или+теофиллин*)	Добавить низкие дозы системных ГКС
Препараты по потребности	КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС/формотерол		

\* препараты теофиллина не рекомендованы детям в возрасте 6–11 лет. Рассмотрите возможность добавления метода АСИТ к лечению у взрослых НДМ-чувствительных пациентов (сенсibilизированных к клещам домашней пыли) с аллергическим ринитом, у которых, несмотря на лечение обострений с использованием ИКС, FEV<sub>1</sub> составляет 70% от ожидаемого.

Безусловный приоритет среди препаратов базисной противовоспалительной терапии принадлежит ингаляционным ГКС. К ним относятся: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуруат, циклесонид. При персистирующем течении средней степени тяжести и тяжелом течении БА назначаются комбинированные препараты, включающие ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (будесонид/формотерол, мометазон/формотерол, сальметерол/флутиказон, вилантерол/флутиказон). Кроме глюкокортикостероидов в качестве альтернативной терапии рекомендуется применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст). При неконтролируемом течении бронхиальной астмы, на V ступени терапии, назначаются системные глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), а также рассматривается возможность назначения препаратов биологической терапии (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб).

С целью неотложной помощи при остром приступе бронхообструкции используются короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (фенотерол, сальбутамол).

Патогенетически обоснованным методом лечения аллергических заболеваний является *аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)*, которая назначается пациентам старше 5 лет с сенсibilизацией к бытовым, пыльцевым аллергенам при отсутствии противопоказаний.

АСИТ – метод введения причинно-значимого аллергена в постепенно возрастающих концентрациях пациенту с подтвержденной сенсibilизацией.

Механизм АСИТ связан с переключением иммунного ответа с Th2 на Th1-ответ и формированием толерантности к аллергену. Клиническая эффективность проявляется снижением степени тяжести заболевания, вплоть до полного исчезновения симптомов, в уменьшении объема применяемых средств базисной и симптоматической терапии.

Методы введения лечебных аллергенов при проведении АСИТ различны: инъекционный (подкожный) и не инъекционный (пероральный, сублингвальный). АСИТ может проводиться амбулаторно либо в стационаре. Схемы введения лечебных аллергенов зависят от конкретного применяемого препарата лечебного аллергена.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний.
2. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении бронхиальной астмы у детей.
3. Лечебные аллергены. Методы аллергенспецифической иммунотерапии. *Форма текущего контроля:* устный опрос.

### *Основная литература по теме:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 12 <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.: ил. Главы 10, 13. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

2. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

#### Хронологическая карта занятия

10.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
11.	Контроль знаний по предыдущей теме (тестирование)	10 мин
12.	Контроль знаний по предыдущей теме (устный опрос)	20 мин
13.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	60 мин
14.	Заслушивание рефератов и обсуждение тем	25 мин
15.	Решение ситуационных задач	40 мин
16.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	10 мин
17.	Подведение итогов	5 мин
18.	Задание на дом	5 мин

#### **Аллергические заболевания респираторной системы и кожи. Часть 2: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.: ил. Глава 12 <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422410.html>

2. Иммунология: учеб. / Р. М. Хаитов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.: ил. Главы 10, 13. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433454.html>

*Дополнительная литература по теме:*

2. Иммунология: атлас: учеб. пособие / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.: ил. Глава 2. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418581.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Перечислите основные принципы терапии аллергических заболеваний.
2. Дайте характеристику антигистаминных препаратов (классификация, механизм действия, побочные эффекты).
3. Дайте характеристику глюкокортикостероидов, используемых в лечении аллергических заболеваний (классификация, механизм действия, побочные эффекты).
4. Назовите показания и противопоказания к назначению глюкокортикостероидов.
5. Механизм эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.
6. Характеристика лечебных аллергенов.
7. Методы аллергенспецифической иммунотерапии.

## Практическое занятие 17. Анафилактический шок

*Цель занятия:* изучить клинические проявления анафилактического шока и алгоритм оказания неотложной помощи.

*Основные вопросы:*

1. Этиология анафилактического шока.
2. Основные патогенетические механизмы анафилактического шока
3. Клинические симптомы анафилактического шока.
4. Оказание неотложной помощи при анафилактическом шоке.

*Основные понятия, категории по теме занятия*

Анафилактический шок (АШ) – это генерализованная аллергическая реакция немедленного типа, сопровождающаяся снижением артериального давления и нарушением кровоснабжения жизненно важных органов.

Наиболее частая причина развития АШ – введение различных лекарственных средств (20,8 – 34%), укусы перепончатокрылых насекомых и пищевые продукты.

Развитие АШ происходит при повторном попадании аллергена в организм с последующим запуском каскада реакций, характерных для развития аллергической реакции I типа.

Действие основных медиаторов анафилактической реакции приводит к расширению и увеличению проницаемости сосудов, гиповолемии, к сокращению гладких мышц, бронхоспазму, гиперсекреции слизи, появлению отеков различной локализации и другим патологическим изменениям. Такие изменения вызывают уменьшение объема циркулирующей крови, падение артериального давления, паралич сосудодвигательного центра и гемоконцентрацию. Происходят уменьшение ударного объема сердца, снижение его сократительной способности, и, как следствие, развивается сердечно-сосудистая недостаточность. Симпатоадреналовую реакцию, в отличие от других видов шока, в этом случае не выявляют, поскольку нарушена реакция на симпатические раздражители.

Дыхательная недостаточность может быть следствием бронхоспазма, отделением вязкой слизи в просвет бронха, отека гортани, появления геморрагий и ателектазов в легочной ткани, а также застойных явлений в малом круге кровообращения.

Повышение сосудистой проницаемости и другие изменения в покровных тканях приводят к возникновению кожных проявлений анафилаксии: кожного зуда, крапивницы и отека Квинке. Могут развиваться спазм мелких гладких мышц печеночных вен, расширение капилляров и артерий брюшной полости с депонированием в них крови, а также спазм гладких мышц мочевого пузыря и кишечника, что может быть причиной непроизвольных актов дефекации и мочеиспускания. Спазм гладкой мускулатуры матки может провоцировать появление кровянистых выделений.

Наиболее часто встречается генерализованная (типичная) форма анафилактического шока, в течение которой условно выделяют три периода: период предвестников, период разгара и период выхода из шока.

В зависимости от выраженности клинических симптомов условно выделяют гемодинамическую, асфиктическую, абдоминальную и церебральную.

### *Принципы лечения анафилактического шока:*

В процессе оказания неотложной помощи при анафилактическом шоке традиционно выделяют три этапа:

- проведение противошоковых мероприятий
- интенсивная терапия
- терапия в период выхода больного из шока.

Следует подчеркнуть, что противошоковые мероприятия должны проводиться на месте развития анафилаксии и, несмотря на многочисленные манипуляции, которые должны быть осуществлены врачом уже на первом этапе, следует помнить, что основным препаратом, препаратом выбора является раствор адреналина гидрохлорида 0,1%.

#### Проведение противошоковых мероприятий:

1. По возможности необходимо уложить больного на кушетку и опустить головной конец. С целью профилактики асфиксии рвотными массами и др. инородными телами необходимо повернуть голову пациента на бок, удалить протезы и фиксировать язык.

2. Обеспечить поступление к больному свежего воздуха или ингалировать кислород (6–8 л/мин).

3. Действия, направленные на прекращение или, по крайней мере, ограничение поступления в системный кровоток причинно-значимого аллергена, который индуцировал развитие анафилактического шока. С этой целью рекомендуют: наложить венозный жгут на 25–30 минут на конечность проксимальнее места поступления антигена (лекарственного средства, яда перепончатокрылых насекомых). Обколоть его раствором 0,1% адреналина, разведенного в 10 раз физиологическим раствором в 5–6 точек, удалить жало (при ужалении насекомых) и положить лед на место введения аллергена.

4. Как можно быстрее ввести 0,1% раствор адреналина в объеме 0,3–0,5 мл (детям 0,01 мг/кг массы тела, максимально 0,3) внутримышечно. Наиболее быстрое всасывание препарата отмечается при его инъекциях в передне-латеральную поверхность бедра. Повторное введение адреналина осуществляется через 5–15 минут (макс. доза 2,0 мл).

5. При бронхоспазме, резистентном к адреналину, назначают ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия (сальбутамол и др. через небулайзер в возрастных дозировках с использованием маски).

6. Глюкокортикостероиды (ГКС) рекомендуют вводить внутривенно или внутримышечно: преднизолон взрослым 90–120 мг (детям 2–5 мг/кг), метилпреднизолон 50–120 мг взрослым (1 мг/кг детям, максимум 50 мг), гидрокортизон гемисукцинат 200–400 мг, дексаметазон 8–16 мг.

7. Применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов (клемастин, хлорпирамина гидрохлорид, дефенгидрамин и др.) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики!

8. При отсутствии эффекта проводимой терапии при отеке гортани показана трахеостомия или коникостомия либо перевод больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). ИВЛ показана также при не купируемой гипотонии, стойком бронхоспазме с развитием дыхательной недостаточности, не купиру-

ющемся отеке легких, развитии коагулопатического кровотечения.

9. В случае клинической смерти осуществляют искусственное дыхание и непрямой массаж сердца.

Все перечисленные выше мероприятия проводят максимально быстро до нормализации артериального давления и восстановления сознания больного.

### **Перечень тем сообщений, рефератов, докладов к занятию:**

1. Эпидемиология и этиология анафилактического шока.
2. Отличительные особенности анафилактического шока от анафилактоидных реакций.
3. Клиническая картина анафилактического шока.
4. Проведение противошоковых мероприятий при анафилактическом шоке.
5. Профилактика анафилактического шока.

*Форма текущего контроля:* устный опрос, тестирование.

*Основная литература:*

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. Разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

### **Хронологическая карта занятия**

1.	Организационный момент, в т.ч. проверка присутствия	5 мин
2.	Тестовый контроль предыдущей темы	20 мин
3.	Устный опрос	20 мин
4.	Теоретические аспекты изучаемой темы, обсуждение вопросов.	45 мин
5.	Заслушивание рефератов	20мин
6.	Деловая игра	20 мин
7.	Ситуационные задачи	20 мин
8.	Ответы преподавателя на вопросы по теоретической части	20 мин
9.	Подведение итогов	10 мин

### **Анафилактический шок: самостоятельная работа**

Ознакомьтесь с материалом:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. Разд. 17. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970422410.html>
2. Иммунология: учеб. / Р.М. Хаитов. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Разд. 7. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433454.html>

Ответьте на вопросы, подготовьтесь к устному ответу:

1. Назовите варианты анафилактического шока в зависимости от ведущего клинического синдрома.
2. Типы течения анафилактического шока.
3. Характеристика типичной формы анафилактического шока.
4. Характеристика гемодинамической формы анафилактического шока.

5. Характеристика асфиктической формы анафилактического шока.
6. Характеристика церебральной формы анафилактического шока.
7. Характеристика абдоминальной формы анафилактического шока.
8. Принципы лечения анафилактического шока.

*Форма текущего контроля:* устный опрос на занятии, тестирование.

### **Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины**

*Требования к ведению рабочей тетради:* ведение тетради в произвольной форме.

*Требования к оформлению презентации*

1. Презентация не должна быть меньше 10 слайдов и больше 30 слайдов.
2. Первый слайд – это титульный лист, содержащий сведения о наименовании университета, факультета, теме курсовой работы, фамилию, имя, отчество студента, фамилию, имя, отчество руководителя.
3. На следующем слайде вы представляете план (вопросы) вашего доклада и презентации.
4. Алгоритм выстраивания презентации соответствует логической структуре работы и отражает последовательность ее этапов.
5. На одном слайде не должно быть больше 4 предложений и больше 20 слов. Помните, что люди могут одновременно запомнить не более трех фактов, выводов, определений. Наибольшая эффективность достигается тогда, когда ключевые пункты отображаются по одному на каждом отдельном слайде.
6. Не делайте презентацию путем копирования текста из вашей работы: в презентации используют короткие фразы, минимизируйте количество предлогов, наречий, прилагательных; заголовки должны привлекать внимание аудитории.
7. Используйте в презентации иллюстрации: это могут быть фотографии, относящиеся к вашему объекту исследования, образы из художественных произведений, какие-то метафоры и т.д.
8. Внимательно проверьте свою презентацию на грамотность. Презентация с грамматическими и стилистическими ошибками снижает впечатление от вашей работы.
9. Последний слайд – «Спасибо за внимание!»
10. Для оформления слайдов презентации используйте простые шаблоны. Анимацию можно использовать, но не во всех слайдах. Старайтесь не отвлекать слушателей от основного вашего доклада. Рекомендуются соблюдать единый стиль оформления всех слайдов: использовать на одном слайде не более 3 цветов – один для фона, один для заголовков, один для текста. Смена слайдов устанавливается по щелчку.
11. Шрифт, выбираемый должен быть в пределах размеров – 18-72 пт. Не следует использовать разные шрифты в одной презентации. При копировании текста из программы Word на слайд он должен быть вставлен в текстовые рамки на слайде.
12. В презентации материал целесообразнее представлять в виде таблиц, моделей, программ.



### *Требования к реферативным сообщениям*

1. На титульном листе обязательны: название университета, кафедры, темы работы, месяц и год выполнения
2. Актуальность выбранной темы
3. План
4. Цели и задачи
5. Основная часть доклада должна соответствовать плану
6. Использование таблиц, схем и графиков приветствуется
7. Заключение
8. Список используемых источников
9. Объем реферата не должен составлять более 20-25 страниц печатного текста
10. Время устного доклада составляет 10 минут

### **Список использованной литературы**

1. Аллергология в схемах и таблицах: справочное руководство / С.Б. Хацкель. СПб: СпецЛит, 2000 г. 715 с.: ил.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с.
3. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 128 с.
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
5. Гериатрическая гематология / сост. и науч. ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивник; под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. Электронные данные (1 папка: 1 файл оболочки и подкаталоги). 2011 г. Т. 1: Заболевания системы крови в старших возрастных группах. М.: ЦНМБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2015.
6. Жерносек В.Ф. Реальная практика базисной терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей и перспективы повышения ее эффективности // Медицинские новости. 2014. №12. С. 29–32.
7. Зайцева О.В., Муртазаева О.А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, №6. С. 148–156.
8. Иммунология / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
9. Иммунология: практикум: клеточные, молекулярные и генетические методы исследования / авт. колл.: Л.В. Ковальчук и др.; под ред.: Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 174 с.
10. Иммунология: учеб. / Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 320 с.
11. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: учеб. / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. 2-е изд., переработ. и допол. К.: Медицина, 2012. 520 с.
12. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учеб. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. М., 2012. 640 с.

13. Клиническая фармакология: учеб. / Н.В. Кузнецова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 272 с.
14. Колхир В.П. Принципы лечения крапивницы // Лечащий врач. 2013. №2. С. 88–92
15. Крапивница и ангиоотек / П.В. Колхир. М.: Практическая медицина, 2012. 363 с.
16. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб. в 2 т. / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с.
17. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб. для студентов медицинских вузов / под ред. А.А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 704 с.: ил., табл.
18. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л.Б. Борисов. 5-е изд., испр. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 792
19. Методические указания к проведению практических занятий по дисциплине «Иммунология» для студентов лечебного факультета / сост.: В.И. Коноплева, О.В. Евдокимова, В.В. Бирюков. Рязань: ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, 2013. 54 с.
20. Неотложные состояния: клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика: Сб. науч. тр. ин-та / Урал. ин-т усовершенств. врачей; ред. совет: Н. И. Тарасов (отв. ред.) и др. Челябинск, 1991. 117 с.
21. Основы клинической иммунологии и аллергологии: учеб. пособие / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Л.В. Ганковской, Н.Г. Астафьевой. М.: ПедиатрЪ, 2016. 152 с.
22. Основы микробиологии и иммунологии: для СПО / А.А. Воробьев, А.С. Быков, Е.П. Пашков и др.; под ред. В.В. Зверева, Е.В. Будановой. 6-е изд., стер. М.: Академия», 2013. 288 с.
23. Основы общей иммунологии: учеб. пособие для студентов мед. вузов / Л.В. Ганковская и др.; под ред. Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой. М.: ПедиатрЪ, 2014. 124 с.
24. Патология: учеб.: в 2 т. / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Т. 1. 512 с.: ил.
25. Патофизиология: учеб.: в 2 т. / П.Ф. Литвицкий. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 624 с.: ил.
26. Педиатрия: учеб. / Н.А. Геппе, И.Е. Шахбазян, Н.А. Белоусова и др.; под ред. Н.А. Геппе. 2009. 432 с.: ил.
27. Проточная цитометрия в медицине и биологии / А.В. Зурочка и др.; отв. ред. А.В. Зурочка; Рос. акад. наук, Урал. отд-ние, ФГБУН Ин-т иммунологии и физиологии УрО РАН и др. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013. 552 с.
28. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: рук. для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 345 с.
29. Руководство участкового педиатра / Т.Г. Авдеева и др.; под ред. Т.Г. Авдеевой. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 522 с.
30. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе,

диагностике и лечении // Лечащий врач. 2017. №4. С. 12–19.

31. Успехи клинической иммунологии и аллергологии / под ред. А.В. Караулова. М.: Регион отделе РАЕН в 3-х томах. М. 2002. Т. 3. 416 с.

32. Хаитов Р. М. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.

33. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед. вузов и ун-тов. 3-е изд., переработан. и доп. М.: Медицина, 2010. 752 с.

34. Цинкернагель Р. Основы иммунологии: учеб. пособие / Р. Цинкернагель; пер. с нем. Л.А. Певницкого; под ред.: В.А. Черешнева, Г.А. Бочарова. М.: Мир, 2008. 135 с.

35. Эпидемиология инфекционных болезней: учеб. пособие / Н.Д. Ющук и др. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.

### **Периодические издания**

1. Аллергология и иммунология
2. Иммунопатология, аллергология и инфектология
3. Иммунология
4. Российский аллергологический журнал
5. Медицинская иммунология

### **Интернет-ресурсы**

1. Электронный каталог научной библиотеки КГМУ. Собственный ресурс. [http://www.kgmu.kcn.ru:8888/cgi-bin/irbis64r\\_12/cgiirbis\\_64.exe?C21COM=F&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&S21FMT=&S21ALL=&Z21ID=&S21CNR=](http://www.kgmu.kcn.ru:8888/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?C21COM=F&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&S21FMT=&S21ALL=&Z21ID=&S21CNR=)

2. Электронно-библиотечная система КГМУ. Правообладатель: научная библиотека КГМУ. <http://kgmu.kcn.ru/j3/biblioteka/elektronno-bibliotechnaya-sistema.html>

3. Консультант студента: электронно-библиотечная система: электронная библиотека медицинского вуза – база данных электронных версий учебников по медицине. <http://www.studmedlib.ru>.

4. Электронно-библиотечная система elibrary.ru – электронные версии российских научно-технических журналов. <http://elibrary.ru>

5. Medline – медицинская реферативно-библиографическая база данных / система поиска. Система PubMed предоставляет доступ к Medline. PubMed документирует медицинские и биологические статьи из специальной литературы, а также даёт ссылки на полнотекстовые статьи, если они имеются в Интернете. PubMed содержит рефераты из следующих областей: медицина, стоматология, общее здравоохранение, психология, биология, генетика, биохимия, цитология, биотехнология, биомедицина и т. д. / <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

## **Приложение**

### **Темы докладов и рефератов**

1. Биологические функции доиммунных механизмов защиты от повреждений.
2. Основные рецепторы системы врожденного иммунитета.
3. Основные клеточные элементы системы врожденного иммунитета.
4. Дифференцировка и характеристика мононуклеарных фагоцитов.
5. Дифференцировка и характеристика нейтрофилов.
6. Вклад И.И.Мечникова в иммунологию.
7. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой респираторного тракта. Кольцо Вальдейра-Пирогова.
8. MALT-система. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой кишечника.
9. Адаптивная субпопуляция Т-лимфоцитов (Th 17, Treg)
10. Проточная лазерная цитометрия в клинической практике
11. Принципы фенотипирования лимфоцитов
12. Антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС I, МНС II).
13. Гемолитическая болезнь новорожденных
14. Реакции иммунофлюоресценции в клинической практике
15. Антиген-представляющие клетки, характеристика, основные свойства.
16. Антиген-распознающие рецепторы Т- и В-лимфоцитов.
17. Антигены главного комплекса гистосовместимости, их роль в представлении антигена.
18. Первичный и вторичный иммунный ответ.
19. Роль цитокинов в иммунном ответе.
20. Возрастная инволюция тимуса.
21. Факторы врожденного иммунитета: становление в процессе внутриутробного развития плода.
22. Иммунологические теории старения.
23. Возрастные особенности лимфоидной ткани.
24. Анамнез как важный этап иммунодиагностики у пациентов с иммунной недостаточностью.
25. Инсектные аллергены: характеристика и роль в развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа.
26. Лекарственные аллергены.
27. Основы перекрестных реакций на лекарственные аллергены.
28. Патогенез атопического дерматита.
29. Дифференциальный диагноз аллергических и неаллергических форм крапивницы.
30. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний.
31. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении бронхиальной астмы.
32. Лечебные аллергены. Методы аллергенспецифической иммунотерапии.
33. Вклад Э.Дженнера в иммунопрофилактику.

34. Вклад Л.Пастера в иммунопрофилактику.
35. Национальный календарь прививок РФ.
36. Показания и противопоказания к вакцинации.
37. Поствакцинальные реакции и осложнения.