

Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ОБЩЕЙ ИММУНОЛОГИИ

УЧЕБНИК

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия» по дисциплине «Общая и клиническая иммунология», по специальностям 30.05.01 «Медицинская биохимия», 30.05.02 «Медицинская биофизика», 30.05.03 «Медицинская кибернетика» по дисциплине «Иммунология»

Регистрационный номер рецензии 68 от 19 марта 2010 года
ФГУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Сокращения и условные обозначения.....	12
ЧАСТЬ 1. ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ИММУНОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ	14
Глава 1. Основные понятия.....	16
1.1. Иммунная система.....	16
1.2. Врожденный и адаптивный иммунитет.....	19
1.3. Структуры, распознаваемые иммунной системой, — антигены	24
Глава 2. Клинически значимые характеристики клеток, органов и тканей иммунной системы	30
2.1. Клетки иммунной системы.....	30
2.1.1. Гемопоэтическая стволовая клетка	31
2.1.2. Лимфоциты.....	34
2.1.3. Основные клеточные элементы системы врожденного иммунитета	41
2.2. Структурно-функциональная организация иммунной системы	51
2.2.1. Органы и ткани иммунной системы.....	54
2.2.1.1. Тимус.....	54
2.2.1.2. Периферические органы и ткани иммунной системы.....	58
2.2.1.3. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками	63
Глава 3. Рецепторные и медиаторные взаимодействия в иммунной системе	68
3.1. Основные рецепторы системы врожденного иммунитета	68
3.1.1. Рецепторы комплемента	69
3.1.2. Fc-рецепторы для иммуноглобулинов	70
3.1.3. Паттернраспознающие рецепторы врожденного иммунитета.....	74
3.1.3.1. Toll-подобные рецепторы (TLR)	75
3.1.3.2. NOD-подобные рецепторы (NLR)	84
3.2. Антигенраспознающая функция Т- и В-лимфоцитов.....	85
3.2.1. Особенности дифференцировки Т-лимфоцитов человека и распознавание антигенов	86
3.2.1.1. Антигенраспознающий рецептор Т-клеток	86
3.2.1.2. Дифференцировка Т-лимфоцитов	89
3.2.1.3. Презентация антигена Т-лимфоцитам. Роль молекул главного комплекса гистосовместимости.....	98
3.2.2. Особенности дифференцировки В-лимфоцитов человека и распознавание антигенов.....	106
3.2.2.1. В-клеточный рецептор	106
3.2.2.2. Этапы дифференцировки В-лимфоцитов	107

3.3. Система цитокинов	114
3.3.1. Цитокины: свойства, рецепторы, клетки-продуценты.....	114
3.3.2. Цитокины и воспаление.....	125
Глава 4. Эффекторные механизмы адаптивного и врожденного иммунитета.....	132
4.1. Антитела — эффекторные молекулы гуморального иммунитета.....	132
4.2. Т-клеточная цитотоксичность	142
4.3. Гиперчувствительность замедленного типа	145
4.4. Гуморальные эффекторные механизмы врожденного иммунитета.....	148
4.4.1. Система комплемента.....	148
4.4.2. Белки острой фазы.....	160
4.4.3. Противомикробные пептиды	160
4.5. Эффекторные клетки врожденного иммунитета.....	165
4.5.1. Макрофаги и нейтрофилы.....	165
4.5.2. NK-клетки.....	175
4.5.3. NKT-лимфоциты.....	178
Глава 5. Регуляторные Т-лимфоциты.....	181
Обобщение к главам 3–5. Развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции	185
Глава 6. Апоптоз и его роль в иммунной системе.....	189
6.1. Механизмы развития апоптоза.....	191
6.2. Регуляция апоптоза.....	195
6.3. Роль апоптоза в иммунных процессах.....	196
Глава 7. Основы иммуногенетики в клинической иммунологии. Система лейкоцитарных антигенов человека.....	198
7.1. Особенности HLA-системы.....	201
7.1.1. Полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости и заболевания	201
7.1.1.1. Некоторые гаплотипы главного комплекса гистосовместимости являются протективными.....	201
Глава 8. Иммунные механизмы повреждения тканей: введение в иммунопатологию	206
ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ	216
Глава 9. Оценка иммунной системы человека.....	218
9.1. Основные понятия.....	218
9.2. Подходы к оценке иммунного статуса: тесты I и II уровня	220
9.3. Патогенетический принцип оценки функций иммунной системы.....	224
9.4. Аналитический принцип оценки отдельных иммунных подсистем	230
Глава 10. Возрастные особенности иммунной системы ребенка.....	237
10.1. Роль грудного молока в адаптации иммунной системы ребенка	240
10.1.1. Уровни цитокинов в сыворотке крови при оценке периода адаптации новорожденного.....	241

Глава 11. Иммунодефицитные заболевания	247
11.1. Основные понятия.....	247
11.2. Первичные (генетически обусловленные) иммунодефициты.....	247
11.2.1. Группа 1. Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты.....	259
11.2.1.1. Х-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	265
11.2.1.2. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с дефицитом аденозиндезаминазы.....	266
11.2.1.3. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с дефицитом пуриноуклеозидфосфорилазы.....	267
11.2.1.4. Синдром Оменна	268
11.2.1.5. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, обусловленная дефицитом JAK3	268
11.2.1.6. Дефицит молекул главного комплекса гистосовместимости класса I	269
11.2.1.7. Дефицит молекул главного комплекса гистосовместимости класса II	269
11.2.2. Группа 2. Преимущественные дефициты антител	271
11.2.2.1. Агаммаглобулинемия с отсутствием В-клеток. Х-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток.....	274
11.2.2.2. Гипоагаммаглобулинемия с нормальным или сниженным количеством В-клеток. Общая вариабельная иммунная недостаточность	278
11.2.2.3. Первичные В-клеточные дефекты. Синдромы, связанные с блоком переключения класса иммуноглобулинов	283
11.2.2.4. Селективный дефицит IgA	288
11.2.2.5. Другие первичные иммунодефициты, связанные с дефицитом изотипов или легких цепей иммуноглобулинов.....	291
11.2.2.6. Дефицит специфических антител с нормальной концентрацией иммуноглобулинов	293
11.2.2.7. Транзиторная гипоагаммаглобулинемия детей раннего возраста.....	294
11.2.3. Группа 3. Синдромы иммунодефицитов с хорошо охарактеризованными клиническими признаками.....	296
11.2.3.1. Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар).....	300
11.2.3.2. Синдром Неймеген	303
11.2.3.3. Синдром Вискотта–Олдрича	304
11.2.3.4. Синдром Ди Джорджи.....	306
11.2.3.5. Гипер-IgE-синдром	307
11.2.3.6. Хронический кожно-слизистый кандидоз.....	310
11.2.4. Группа 4. Генетические нарушения регуляции иммунитета	311
11.2.4.1. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	314

11.2.4.2. Иммунодефициты с гипопигментацией.....	316
11.2.4.3. Синдром Чедиака–Хигаси.....	318
11.2.4.4. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром.....	318
11.2.4.5. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром.....	320
11.2.4.6. X-сцепленные иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия (синдром IPH).....	322
11.2.5. Группа 5. Врожденные дефекты фагоцитов.....	323
11.2.5.1. Тяжелые врожденные нейтропении.....	325
11.2.5.2. Циклическая нейтропения.....	326
11.2.5.3. Дефициты адгезии лейкоцитов.....	327
11.2.5.4. Хроническая гранулематозная болезнь.....	329
11.2.5.5. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нейтрофилов.....	330
11.2.5.6. Дефицит миелопероксидазы.....	331
11.2.6. Группа 6. Дефекты врожденного иммунитета: рецепторов и сигнальных компонентов.....	332
11.2.7. Группа 7. Аутовоспалительные нарушения.....	335
11.2.8. Группа 8. Дефициты комплемента.....	337
11.2.8.1. Наследственный ангионевротический отек.....	338
11.3. Основные клинические симптомы и тесты лабораторной диагностики первичных иммунодефицитов.....	340
11.4. Общие принципы лечения больных с первичными иммунодефицитами.....	342
11.5. Приобретенные (вторичные) иммунодефициты.....	345
11.6. Синдром приобретенного иммунодефицита.....	350
11.6.1. Иммунопатогенез ВИЧ-1-инфекции.....	353
11.6.2. Клиническая картина ВИЧ-инфекции.....	358
11.6.3. Классификация ВИЧ-инфекции.....	360
11.6.4. ВИЧ-инфекция у детей.....	363
11.6.5. Диагностика ВИЧ-инфекции.....	367
11.6.6. Лечение ВИЧ-инфекции.....	371
11.6.7. Химиопрофилактика и специфическое лечение вторичных заболеваний.....	376
11.6.8. Патогенетическая терапия, направленная на коррекцию иммунной недостаточности.....	377
11.6.9. Профилактика заражения вирусом иммунодефицита человека.....	378
11.6.10. Проблема создания вакцины против вируса иммунодефицита человека.....	381
Глава 12. Аллергические заболевания.....	383
12.1. Аллергены.....	384
12.2. Аллергодиагностика.....	397
12.2.1. Аллергодиагностика <i>in vitro</i>	407
12.3. Аллергический ринит.....	417
12.4. Атопический дерматит.....	433

12.5. Бронхиальная астма.....	449
12.5.1. Бронхиальная астма у детей.....	456
12.6. Пищевая аллергия.....	459
12.7. Лекарственная аллергия.....	470
12.7.1. Клинические проявления отдельных форм лекарственной аллергии.....	484
12.8. Инсектная аллергия.....	498
12.9. Латексная аллергия.....	509
12.10. Аллергический контактный дерматит.....	512
12.11. Крапивница.....	517
12.12. Принципы терапии аллергических заболеваний. Основные направления в лечении аллергии.....	533
12.12.1. Фармакотерапия аллергических заболеваний.....	534
12.12.2. Аллергенспецифическая иммунотерапия.....	542
12.12.2.1. Подкожная аллергенспецифическая иммунотерапия.....	544
12.12.2.2. Неинъекционная (локальная) аллергенспецифическая иммунотерапия.....	547
12.12.3. Современные достижения в лечении аллергии.....	551
12.13. Профилактика аллергии.....	552
Глава 13. Ургентные формы в клинической иммунологии и аллергологии.....	558
13.1. Анафилаксия.....	558
13.2. Идиопатическая анафилаксия.....	562
13.3. Анафилактический шок.....	570
13.4. Астматический статус.....	572
13.5. Острая крапивница, обострение хронической крапивницы.....	573
13.6. Острые буллезные дерматозы.....	573
13.7. Синдром Стивенса–Джонсона.....	576
13.8. Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).....	577
13.9. Острые токсико-аллергические реакции.....	578
13.10. Сывороточная болезнь.....	583
Глава 14. Основы иммунотерапии.....	588
14.1. Классификация иммуноотропных препаратов.....	589
14.2. Принципы применения иммуноотропных средств.....	594
14.3. Характеристика отдельных иммуноотропных средств.....	595
14.4. Моноклональные антитела в клинической практике.....	610
Глава 15. Иммунопрофилактика.....	616
Литературы.....	630
Предметный указатель.....	632

ЧАСТЬ 1

Основы общей иммунологии в практике клинической медицины

Цель настоящего раздела — знакомство с общими закономерностями организации и функционирования иммунной системы. Структура глав позволяет последовательно ознакомиться с основными процессами, происходящими в иммунной системе (начиная с молекул, узнаваемых клетками иммунной системы, и распознающих рецепторов), включая основные формы иммунного ответа — врожденный и адаптивный. Рассмотрены эффекторные механизмы элиминации антигена, структура и функции главного комплекса гистосовместимости, роль иммунной системы в повреждении тканей.

Глава 1. Основные понятия.....	16
Глава 2. Клинически значимые характеристики клеток, органов и тканей иммунной системы	30
Глава 3. Рецепторные и медиаторные взаимодействия в иммунной системе	68
Глава 4. Эффекторные механизмы адаптивного и врожденного иммунитета.....	132
Глава 5. Регуляторные Т-лимфоциты.....	181
Глава 6. Апоптоз и его роль в иммунной системе.....	189
Глава 7. Основы иммуногенетики в клинической иммунологии. Система лейкоцитарных антигенов человека.....	198
Глава 8. Иммунные механизмы повреждения тканей: введение в иммунопатологию	206

Глава 1

Основные понятия

Иммунология — наиболее перспективная и быстро развивающаяся медико-биологическая дисциплина. Особенность современного этапа иммунологии — изучение молекулярных механизмов иммунных процессов и широкое внедрение достижений иммунологии в медицину. Это нашло отражение и в современном определении иммунологии, предметом изучения которой служит иммунная система, ее структура и функции в норме и при патологии.

1.1. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Для защиты организма от биологической агрессии инфекционных агентов, а также измененных (в том числе генетически) клеток собственного организма на определенном этапе эволюции возникла специализированная иммунная система.

Иммунная система представляет собой совокупность специализированных органов, тканей и клеток, способных выполнять функцию иммунитета и другие жизненно важные функции, такие, как регуляция и координация межсистемных связей. По крайней мере три системы: нервная, эндокринная и иммунная — составляют основу жизнедеятельности организма. Иммунологическая индивидуальность обеспечивает сохранение каждой особи в пределах вида.

На первых этапах становления иммунологии во времена И.И. Мечникова и Л. Пастера (начало XX в.) под иммунитетом понимали невосприимчивость организма к инфекционным заболеваниям. Однако основополагающие исследования ученых в середине XX в. позволили по-новому взглянуть на эту проблему. Согласно концепции об иммунологическом надзоре, выдвинутой в 50-е годы прошлого столетия известным австралийским ученым, нобелевским лауреатом Ф. Бернетом, главная функция иммунной системы

стала рассматриваться с позиции распознавания «своего» и «чужого» (имеется в виду генетически чужеродное). Идея эта необычайно расширила границы иммунологии и доминирует в настоящее время.

Функция иммунной системы (а более конкретно — иммунитет) выходит далеко за рамки защиты от инфекционных заболеваний. Противораковый, трансплантационный иммунитет, иммунные взаимоотношения мать–плод, ликвидация пострадиационных последствий, неблагоприятных воздействий экологических факторов, иммунопрофилактика инфекционных и неинфекционных заболеваний и многие другие процессы реализуются иммунной системой.

Под иммунитетом, по определению академика Р.В. Петрова, понимают **«Способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации (включая микроорганизмы, чужеродные клетки, ткани или генетически изменившиеся собственные клетки, в том числе опухолевые)»**.

Исходя из этого **уникальность** физиологической роли иммунной системы заключается в контроле генетического постоянства внутренней среды организма в период онтогенетического развития. Всё генетически чужеродное для конкретного организма элиминируется с участием его иммунной системы.

Иммунная система высокоспециализирована и обладает целым комплексом уникальных свойств, многие из которых не дублируются в других системах организма.

Следующие феномены определяют основные свойства иммунной системы:

- **высокая специфичность** проявляется высокоспецифичным и селективным связыванием антител с конкретным антигеном, индуцировавшим их образование. Лимфоциты с помощью антигенспецифических рецепторов распознают антигенные молекулы, различающиеся 1–2 аминокислотными остатками, и удаляют их из организма. Упрощенная формула иммунной специфичности: «один антиген — одно антитело — один клон лимфоцитов»;
- **высокая степень чувствительности** — иммунокомпетентные клетки осуществляют распознавание антигена на уровне отдельных молекул. Взаимодействие «антиген–антитело» — одна из наиболее высокочувствительных биологических реакций. Тесты, основанные на использовании антител и/или антигенов (иммуноферментные, радиоиммунные и др.), позволяют идентифицировать пикограммовые и близкие к ним количества анализируемого вещества;
- **иммунологическая индивидуальность** — для каждого организма характерен свой, контролируемый генетически тип иммунного ответа. Основной постулат иммуногенетики — «конкретность иммунного ответа»;

- **клональный принцип организации** иммунокомпетентных клеток, проявляющийся в способности всех клеток в пределах отдельного клона отвечать только на одну антигенную детерминанту. Согласно клонально-селекционной теории Ф. Бернета, в иммунной системе формируются клоны лимфоцитов, способные распознать огромное количество (10^9 – 10^{11}) вариантов антигенных молекул, составляющих так называемый антигенный репертуар;
- **иммунологическая память** — способность иммунной системы (клеток памяти) отвечать ускоренно и усиленно на повторное введение антигена. Это свойство иммунной системы составляет основу анамнестического ответа на повторный контакт с антигеном (например, при инфекции или вакцинации);
- **иммунная толерантность** — специфическая неотвечаемость на антигены, в том числе на антигены собственного организма (аутоантигены). Нарушение этого свойства приводит к срыву толерантности и формированию аутоиммунной патологии;
- **высокая способность иммунной системы к регенерации** — свойство иммунной системы к поддержанию гомеостаза лимфоцитов за счет пополнения пула «наивных» клеток и контроля популяции клеток памяти. Нарушение гомеостаза лимфоцитов (лимфопения) лежит в основе многих заболеваний, в первую очередь иммунодефицитных;
- **способность клеток иммунной системы к рециркуляции** — перемещение клеток через кровеносную и лимфатическую систему обеспечивает единство и целостность иммунной системы. Лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и другие клетки способны мигрировать через эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов в центральные и периферические органы и ткани иммунной системы, а также в различные ткани в норме и при патологии (чаще воспаление). В циркуляции могут находиться практически все клеточные элементы иммунной системы, в том числе гемопоэтические стволовые клетки;
- **«двойное распознавание» антигена Т-лимфоцитами** — уникальная способность Т-лимфоцита распознавать чужеродные антигенные пептиды в ассоциации с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости (у человека с HLA). Подобный механизм высокоспециализирован и отсутствует в других системах организма;
- **неразборчивость иммунной системы.** Иммунные механизмы не всегда работают во благо: в ряде случаев они могут оказывать иммуноагрессивное действие в собственном организме, вызывая тяжелую патологию: аллергические, аутоиммунные, иммунокомплексные заболевания и др.;
- **регуляторное действие на другие системы организма.** Иммунная система через прямые межклеточные контакты и опосредованно через