

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие ко 2-му изданию на английском языке	8
Благодарность	9
Список сокращений и условных обозначений	11
1. Основы аллергологии: иммунологические и клинические	14
2. Иммунология аллергических заболеваний	27
3. Сбор анамнеза: диагностика аллергических заболеваний	42
4. Кожные пробы на аллергию	57
5. Лабораторные исследования <i>in vitro</i> для диагностики аллергии	72
6. Аэриобиология для клиницистов: основные и прикладные аспекты, источники пыльцы, календари распространения пыльцы	81
7. Факторы риска аллергии и бронхиальной астмы	106
8. Ринит: аллергический и неаллергический	120
9. Хронический риносинусит, полипы носовой полости и аспирин-индуцированное респираторное заболевание	138
10. Аллергические заболевания глаз	153
11. Риноларингоскопия для аллергологов	163
12. Бронхиальная астма у детей	188
13. Бронхиальная астма у взрослых	211
14. Фармакотерапия ринита и бронхиальной астмы	223
15. Аллергенспецифическая иммунотерапия	255
16. Тестирование функции легких	275
17. Основные исследования и процедуры, проводящиеся в кабинетах аллергологов	285
18. Окружающая среда и образ жизни при аллергических заболеваниях	319

19. Влияние загрязнения воздуха на аллергию и бронхиальную астму	339
20. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: сходства и различия	359
21. Профессиональная бронхиальная астма	374
22. Анафилаксия	398
23. Аллергия на яд насекомых	424
24. Крапивница и ангионевротический отек	450
25. Атопический дерматит	476
26. Контактный дерматит	489
27. Пищевая аллергия — введение, эпидемиология, патогенез и клинические проявления	504
28. Пищевая аллергия — диагностика и лечение	521
29. Иммунодефицитные заболевания	546
30. Интегративный подход к лечению аллергии и бронхиальной астмы в традиционной практике	576
31. Аюрведа и йога-терапия при аллергии и бронхиальной астме	593
32. Дыхательные техники йоги при бронхиальной астме	600
33. Лекарственная аллергия	609
34. Аллергия на латекс	636
35. Лечение аллергии и бронхиальной астмы на Востоке и на Западе	647
Об авторах	665
Предметный указатель	670

Предисловие к изданию на русском языке

Мы представляем вам русскоязычное издание книги «Клиническая аллергология. Руководство для врачей». Это перевод второго, дополненного издания, в котором приняли участие 62 автора и их соавторы из различных стран мира.

В руководстве подробно представлены современные достижения в изучении природы аллерго- и иммунопатологии, в него вошли главы, посвященные диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, атопического дерматита, анафилаксии, крапивницы, лекарственной, инсектной и пищевой аллергии и целого ряда других аллергических и иммунозависимых заболеваний. Изложены региональные особенности спектра, распространенности и характера течения аллергических заболеваний в различных странах, которые обусловлены влиянием разных географических, экономических, экологических и ряда других факторов.

Безусловно, существуют некоторые отличия в стандартах диагностики и лечения в России и других государствах. Однако информация о том, какие диагностические приемы, лекарственные препараты и схемы лечения используют в разных странах мира, будет очень полезной, а возможность сопоставить свой опыт с мировой практикой в области аллергологии и клинической иммунологии позволит российским врачам обогатить свои профессиональные знания, поможет в повседневной клинической работе, даст новый импульс к профессиональному росту и развитию.

Профессор Н.И. Ильина

Предисловие ко 2-му изданию на английском языке

Мы очень рады представить учебное пособие по аллергологии для клиницистов, 2-е издание. Первое издание, опубликованное в 2014 г., получило большое одобрение, особенно со стороны образовательных программ Индии, включало готовые справочные материалы и послужило основой для нового издания. Были достигнуты значительные успехи в области изучения аллергии, астмы и иммунологии, особенно в таких областях, как пищевая аллергия, лекарственная аллергия, тяжелая астма, лечение биопрепаратами, аллерген-специфическая иммунотерапия, атопический дерматит, аллергия на латекс, а также методов лабораторной диагностики. Была предпринята попытка включить все эти достижения во второе издание.

Второе издание нашего учебного пособия содержит 35 глав и имеет международный статус, ведь в его создании приняли участие 62 автора и их соавторы с трех разных континентов, включая Америку, Азию и Европу. Наш старший коллега и соредактор доктор Гарольд Нельсон все время оказывал нам поддержку и лично редактировал все главы этого издания. Его помощь и рекомендации высоко оценены редакционной коллегией. Мы хотим искренне поблагодарить всех авторов, соавторов, их помощников и семьи за сотрудничество и соблюдение сроков отправки рукописей. Мы хотим поблагодарить редакцию «Си Ар Си ПРЕСС» («Тейлор и Фрэнсис Групп») за экспертное руководство, сотрудничество и помощь. Мы благодарим Международную службу по лечению астмы (International Asthma Services, IAS), Колорадо, США, за спонсирование этого образовательного проекта. Мы искренне благодарим наши семьи за понимание и постоянную поддержку. Мы надеемся, что это издание освежит и обновит знания всех студентов, коллег и медицинских работников.

4 апреля 2020 г.

Доктор Пудупаккам К. Ведантан (Pudupakkam K. Vedanthan)

Доктор Гарольд С. Нельсон (Harold S. Nelson)

Доктор Шрипад Н. Агаше (Shripad N. Agashe)

Доктор П.А. Махеш (P.A. Mahesh)

Доктор Рохит Катияль (Rohit Katial)

Благодарность

Пудупаккам К. Ведантан (Pudupakkam K. Vedanthan)

Для меня большая честь быть главным редактором второго издания учебного пособия по аллергологии для клиницистов. Это учебное пособие действительно можно назвать международным, ведь в нем приняли участие 62 автора из четырех стран, в частности из Индии, Сингапура, Великобритании и США. Для меня как для главного редактора крайне важно то, что я помогаю студентам-медикам, ординаторам и стажерам, а также врачам, проходящим специализированные курсы, обновлять их знания в области аллергии, астмы и иммунологии. Мой соредактор, наставник и учитель, доктор Гарольд С. Нельсон (Harold S. Nelson), был постоянным источником силы, поддержки и помощи в процессе планирования, создания и редактирования каждой главы этого издания. Редакция высоко ценит его поддержку.

Я посвящаю эту работу очень важным людям в моей личной и профессиональной жизни, включая моего отца, покойного доктора П.Д. Кришнасавми (P.D. Krishnasawmi), известного и уважаемого врача; мою мать, покойную миссис П.Д. Ситхаммал (P.D. Seethammal); моих любимых учителей и наставников, а именно доктора К.Г. Даса (K.G. Das), вышедшего на пенсию профессора медицины Майсурского медицинского колледжа, Индия; покойного доктора Генри Клэмана (Henry Claman); покойного доктора Эллиота Миддлтона (Elliott Middleton); покойного доктора Хаймана Чая (Human Chai) и доктора Гарольда С. Нельсона (Harold S. Nelson). Эти люди привили мне такие ценности, как усердие в работе, преданность делу и искренность.

Хочется выразить особую благодарность моей жене, г-же Камале Ведантан (Kamala Vedanthan), нашей дочери, г-же Ранджани Ведантан (Ranjani Vedanthan), которая особенно помогла в редактировании данного издания, а также нашему сыну, доктору Раджешу Ведантану (Rajesh Vedanthan), за его постоянную поддержку и ценные советы. Я очень благодарен мистеру Мохану Мурти (Mohan Murthy), моему старому другу, однокласснику из семьи основателей издательства «Шакти Пресс» (Shakthi Press) в городе Мисуру, Индия, за неоценимую помощь в обеспечении соответствия данного издания всем правилам оформления рукописей. Искренне благодарю членов редколлегии за их предложения, поддержку и общую командную работу. Издатели («Си Ар Си ПРЕСС»: «Тейлор и Фрэнсис Групп») и сотрудники их редакционного отдела всегда были готовы оказать помощь и поддержку. Я от всей души благодарю и ценю всех авторов и соавторов за их вклад и особые усилия по своевременному представлению рукописей. Все были очень дружны на всех этапах создания обновленного издания этого учебного пособия.

П.А. Махеш (P.A. Mahesh)

Вначале я хотел бы поблагодарить доктора Хэла Нельсона (Hal Nelson) за то, что он взял работу по редактированию пособия на себя. Я хотел бы поблагодарить мою жену, доктора Амруту Д.Х. (Amrutha D.H.), и сына Чирага (Chirag) за их терпение. Я благодарен моим родителям, доктору Ананду Рао П. (Anand Rao P.) и Нираде Рао П. (Neerada Rao P.), за их поддержку, стремление идти вперед до конца и нескончаемый позитивный настрой. Мой отец — врач общей практики, он оказал на меня большое влияние в понимании того, как относиться к пациентам, и в развитии важных навыков общения с ними. Будучи студентом медицинского факультета, я был поражен самоотверженностью и преданностью своего дяди, доктора П. Лакшминараяна Рао (P. Laxminarayan Rao), профессора физиологии и бывшего декана колледжа Кастурба, Манипал (он был вторым индийцем, преподававшим физиологию более 50 лет), он также привил мне желание быть учителем. Я также очень признателен своему наставнику, профессору П. Равиндру (P. Ravindran), за то, что он помог мне развить как отношение, так и способности к учебе, клинической медицине и исследованиям. Он остается для меня главным образцом для подражания, он помогал мне при принятии карьерных решений и всегда подавал пример.

Шрипад Н. Агаше (Shripad N. Agashe)

Я хочу посвятить главу по аэробиологии моей покойной жене, Д. Нирмала С. Агаше (D.R. Nirmala S. Agashe), бывшему профессору математики Бангалорского университета, которая прилагала все усилия для борьбы с трудностями и вдохновила меня продолжить мою академическую деятельность. Я также благодарен своим дочерям, Сандхья (Sandhya) и Свапна (Swapna), которые заботились обо мне все эти годы, помогали мне и поддерживали во всей моей академической работе. Я благодарен доктору Джейкобу Н. Абрахаму (Jacob N. Abraham), вышедшему на пенсию профессору ботаники Колледжа Св. Джозефа, Бангалор, Индия, за его помощь в написании главы, посвященной аэробиологии.

Я очень благодарен доктору Гарольду Нельсону (Harold Nelson) и доктору Ведантану (Vedanthan) за то, что они взяли на себя львиную долю работы по подготовке этого издания.

Рохит Катиэль (Rohit Katial)

Это учебное пособие создается в разгар пандемии COVID-19 и подчеркивает важность заботы и поддержки друг друга. Я благодарен своим родителям за то, что они развили во мне навыки, которые позволили мне не только внести свой вклад в это пособие, но и оказать значительную помощь обществу в такие трудные времена. Я благодарю свою семью за их поддержку, я также благодарю своих коллег за совместные усилия, приведшие к выпуску 2-го издания столь широко используемого учебного пособия, которое будет просвещать грядущие поколения.

Список сокращений и условных обозначений

♣	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
§	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
⊗	— лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек
АД	— атопический дерматит
АИРЗ	— аспирин-индуцированное респираторное заболевание
АКД	— аллергический контактный дерматит
АКТ	— аппликационное кожное тестирование
АЛТР	— антагонист лейкотриеновых рецепторов
АПК	— антигенпрезентирующая клетка
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АР	— аллергический ринит
АСИТ	— аллергенспецифическая иммунотерапия
ВК	— внутрикожное, внутрикожная
ВМР	— вазомоторный ринит
ДАЛ	— дефицит адгезии лейкоцитов
ДДБА	— длительно действующие β2-агонисты
ДК	— дендритные клетки
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГК	— ингаляционный глюкокортикоид
КАП	— кожная аллергическая проба
КД	— контактный дерматит
КДБА	— короткодействующие β-агонисты
КИД	— комбинированный иммунодефицит
КПТ	— кожный прик-тест
КРД	— компонентразделенная диагностика
КТ	— компьютерная томография
НАО	— наследственный ангионевротический отек
НЛР	— нежелательные лекарственные реакции
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОЕЛ	— общая емкость легких
ООЛ	— остаточный объем легких
ОФВ	— объем форсированного выдоха

ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1 с
ОШ	— отношения шансов
ПА	— пищевая аллергия
ПАО	— приобретенный ангионевротический отек
ПБА	— профессиональная бронхиальная астма
ПИД	— первичный иммунодефицит
ПКИТ	— подкожная иммунотерапия
ПОИТ	— педиатрическое отделение интенсивной терапии
ПППП	— пероральная пищевая провокационная проба
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
СЛИТ	— сублингвальная иммунотерапия
СПБАХ	— синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких
СР	— системная реакция
ССД	— синдром Стивена—Джонсона
ТАБ	— тест активации базофилов
ТГСК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКИД	— тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТЭН	— токсический эпидермальный некролиз
ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХРС	— хронический риносинусит
ХРСсПН	— хронический риносинусит с полипами носа
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЭК	— эпителиальные клетки
ЭоЭ	— эозинофильный эзофагит
ЭРСХ	— эндоскопическая риносинусохирургия
ATS	— Американское торакальное общество
BCR	— В-клеточные рецепторы
DRESS (англ. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	— лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами
FENO	— фракционный оксид азота в выдыхаемом воздухе
GINA (англ. Global Initiatives for Asthma)	— Глобальная инициатива по бронхиальной астме
HLA (Human Leukocyte Antigen)	— человеческий лейкоцитарный антиген
IAS (англ. International Asthma Services)	— Международная служба по лечению астмы
IFN	— интерферон
Ig	— иммуноглобулин IL — интерлейкин
LMW	— сенсibiliзирующие вещества с низким молекулярным весом
MHC	— главный комплекс гистосовместимости
NAEPP (англ. National Asthma Education and Prevention Program)	— Национальная программа США по обучению и профилактике астмы
NHLBI	— Национальный институт заболеваний сердца, легких и крови США

NK-клетки	— натуральные клетки-киллеры
NRL	— натуральный каучуковый латекс
RAG (recombination-activating genes)	— гены, активирующие рекомбинацию
sIgE	— специфический иммуноглобулин E
TCR	— T-клеточный рецептор TGF- β (англ. Transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста бета
Th	— Т-хелперы 1-го типа
Th2	— Т-хелперы 2-го типа
TLR	— Toll-подобный рецептор
TNF (англ. Tumor Necrosis Factor)	— фактор некроза опухолей
TSLP (англ. Thymic stromal lymphopoietin)	— тимический стромальный лимфопоэтин

Основы аллергологии: иммунологические и клинические

Рафеул Алам (Rafeul Alam)^{1, *}, Дипа К. Шет (Dipa K. Sheth)²
и Магдалена М. Горска (Magdalena M. Gorska)¹

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система состоит из системы адаптивного иммунитета и системы врожденного иммунитета.

Система адаптивного иммунитета отличается от системы врожденного иммунитета следующими особенностями: (а) специфичностью распознавания антигена, (б) разнообразием спектра рецепторов антигена, (в) быстрым клональным размножением, (г) адаптивностью к изменяющейся среде и (д) иммунологической памятью. Системе врожденного иммунитета недостает хорошего уровня специфичности, она имеет ограниченное разнообразие и рудиментарную память, но быстро реагирует. Лимфоциты — это первичные клетки адаптивного иммунитета, включающие Т-клетки, В-клетки и натуральные клетки-киллеры (НК-клетки). В этой главе будет описан каждый тип клеток.

Генерация лимфоидных клеток

Генерация антигенспецифических рецепторов: рост В- и Т-клеток из плюрипотентных стволовых клеток требует последовательной дифференцировки в несколько этапов, которые начинаются в костном мозге и заканчиваются в тимусе (Т-клетки) или периферической лимфоидной ткани (В-клетки) [Маррак и др., 2000; Кардинг и др., 2002; Каламе, 2001 (Marrack et al., 2000; Carding et al., 2002; Calame, 2001)]. Во время дифференцировки лимфоциты

¹ Division of Allergy and Immunology National Jewish Health & University of Colorado, Denver, Colorado, USA. Адрес электронной почты: gorskam@njhealth.org.

² Division of Allergy and Immunology National Jewish Health. Denver, Colorado, USA. Адрес электронной почты: dipa.sheth@gmail.com.

* Адрес электронной почты автора для корреспонденции: alamr@njhealth.org.

способны распознавать собственные и чужие антигены благодаря экспрессии антигенспецифических рецепторов, известных как Т-клеточные рецепторы (TCR) и В-клеточные рецепторы (BCR) [Немази (Nemazee), 2000]. TCR состоят из субъединиц $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$, тогда как BCR — из мембраносвязанных иммуноглобулинов (рис. 1.1). Около 90% Т-клеток периферической крови представляют собой $\alpha\beta^+$, а остальные клетки — $\gamma\delta^+$, при этом доля последних достигает 25–30% в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и коже. Генерация TCR и BCR создает впечатляющий спектр порядка $>10^{14}$ за счет комбинаторного соединения V, D и J (цепочки b и d) или V и J (рис. 1.2). Рекомбинация запускается интерлейкином (IL)-7 и задействует гены -1 и -2, активирующие рекомбинацию (RAG-1 и -2) и фермент репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (металло- β -лактамазу), кодируемый геном *Artemis* [Хесслейн (Hesslein) и Шац (Schatz), 2001]. Дефицит ферментов RAG, рецептора IL-7

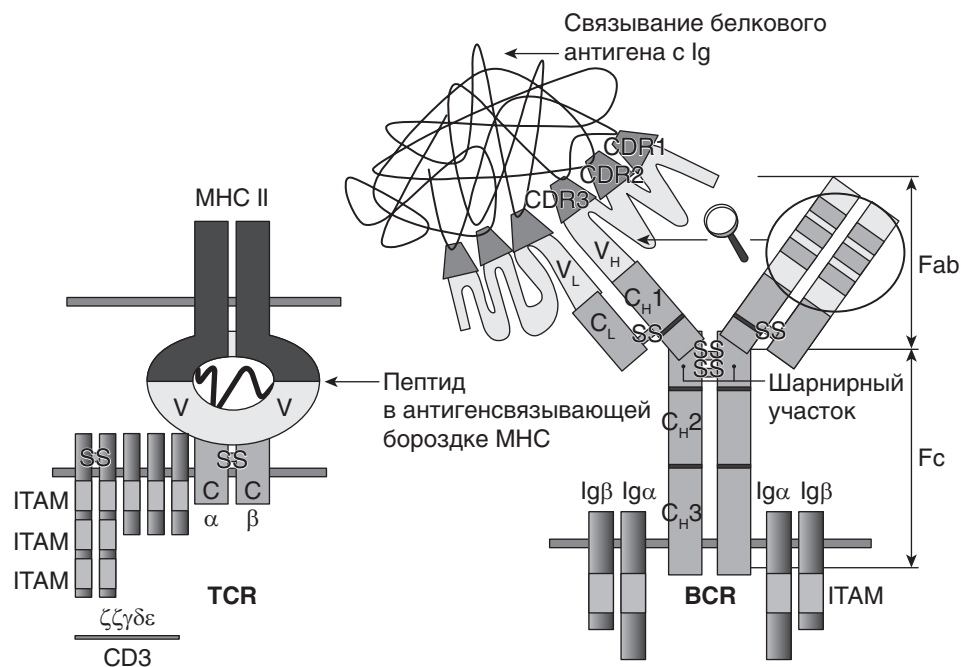


Рис. 1.1. Состав Т-клеточного и В-клеточного рецепторов. Т-клеточный рецептор состоит из комплекса CD3 и субъединиц $\alpha\beta$ (или $\gamma\delta$). Субъединицы $\alpha\beta$ (или $\gamma\delta$) связывают антигенный эпитоп, связанный с главным комплексом гистосовместимости, комплекс CD3 преобразует внутриклеточную передачу сигналов. В-клеточный рецептор состоит из поверхностного иммуноглобулина и дополнительных молекул иммуноглобулинов а и b. МНС — главный комплекс гистосовместимости; V — варибельная область рецептора; C — константная область рецептора; $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$ — субъединицы комплекса CD3; а и b — субъединицы Т-клеточного рецептора; Ig — мембраносвязанный иммуноглобулин; иммуноглобулины а и b являются дополнительными молекулами В-клеточного рецептора; H_c и L_c представляют собой константные области тяжелой (H) или легкой (L) цепи иммуноглобулина; H_v и L_v — варибельные области тяжелой (H) или легкой (L) цепи иммуноглобулина; CDR — область, определяющая комплементарность

и продукта гена *Artemis* вызывает тяжелую комбинированную иммунную недостаточность. Частичный дефицит RAG-1 и -2 вызывает синдром Оменна. BCR способен распознавать малые и большие пептиды, напротив, TCR распознает небольшие участки линейных пептидов длиной 10–12 аминокислот.

Рекомбинация

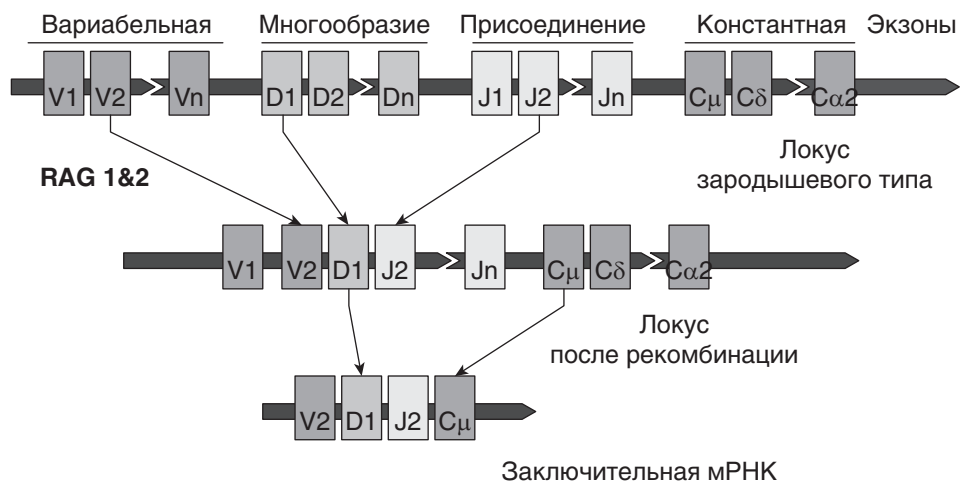


Рис. 1.2. Локус тяжелой цепи иммуноглобулина как пример геномной организации антигенных рецепторов. Экзоны V, D, J кодируют варибельную область участка связывания антигена иммуноглобулина, а экзоны С кодируют константную область

Тимический отбор Т-клеток: во время генерации антигенных рецепторов генерируются собственные МНС-реактивные и нереактивные TCR [Хеннеке (Hennecke) и Уайли (Wiley), округ Колумбия, 2001].

Для выживания и пролиферации Т-клеткам необходима передача сигналов через TCR; Т-клетки, которые не могут распознавать собственные МНС или имеют TCR с очень низкой для собственных МНС авидностью, погибают из-за отсутствия сигнала TCR (гибель в результате упущения сигнала). Т-клетки, которые распознают собственный МНС вместе с собственным пептидом, размножаются (положительный отбор). Положительно отобранные Т-клетки с очень высокой авидностью к собственным пептидам (аутореактивные Т-клетки) погибают (отрицательный отбор). 95% предшественников Т-клеток погибают в результате отрицательного отбора/неспособности экспрессировать соответствующий TCR.

Предшественники В-клеток не подвергаются обширным делециям; аутореактивные В-клетки проходят еще один этап перестройки рецепторного гена (редактирование рецептора), чтобы заменить аутореактивный BCR нормальным BCR. На ранней стадии дифференцировки незрелые Т-клетки экспрессируют как корецепторы CD4, так и CD8 (двойные положительные клетки) [Себзда (Sebzda) и др., 1999; Гермэйн (Germain), 2002]. Т-клетки CD4 отбираются посредством взаимодействия с молекулами МНС класса II, а Т-клетки CD8 — посредством взаимодействия с молекулами МНС класса I.

Две тирозинкиназы — Lck (лимфоцитспецифическая протеинтирозинкиназа) и ZAP70 (зета-ассоциированный белок 70) — играют решающую роль в отборе CD4 и CD8 Т-клеток соответственно. Пациенты с врожденным дефицитом Lck имеют тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) из-за невозможности дифференцировки CD4; дефицит ZAP70 приводит к серьезному нарушению дифференцировки CD8 Т-клеток. Небольшая часть Т-клеток, в основном подтипа gd, является CD4 и CD8 отрицательной, это двойные отрицательные клетки [Кардинг (Carding) и др., 2002].

Иммунный надзор — наивные лимфоциты

Чтобы увеличить вероятность встречи с антигеном, лимфоциты непрерывно циркулируют по различным тканям. Наивные Т- и В-клетки преимущественно мигрируют в лимфатические узлы благодаря самонаводящимся рецепторам L-селектина и CCR7 [Мозер (Moser) и Лотшер (Loetscher), 2001]. Их лиганды, CCL19 и CCL21, экспрессируются на венах лимфатических узлов с высоким эндотелием (HEV).

Процессы, происходящие после встречи с антигеном

Презентация антигена: профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК) — это клетки, которые экспрессируют высокие уровни молекул МНС класса II и обладают способностью поглощать, процессировать и презентировать чужеродные антигены в бороздке МНС. АПК включают дендритные клетки (ДК), В-клетки, моноциты/макрофаги и их тканевые аналоги. Незрелые ДК, находящиеся в периферической ткани, фагоцитируют и процессируют чужеродные антигены (табл. 1.1) [Гермонпрез (Guermonprez) и др., 2002].

Таблица 1.1. Молекулы основных комплексов гистосовместимости

	МНС I	МНС II
Гены	HLA-A, B, C	HLA-DP DQ, DR
Структура	Трансмембранная цепь связана с $\beta 2$ -микроглобулином, только α -цепь взаимодействует с пептидом	Трансмембранные цепи α и β , обе цепи взаимодействуют с антигенным пептидом
Презентируемый пептид	Пептиды, полученные из собственных/чужих внутриклеточных белков, например, вирусные пептиды	Пептиды, полученные из внеклеточных белков, например, бактериальный пептид
Механизм презентации	Внутриклеточные белки расщепляются в цитозоле убиквитин-протеасомным путем; транспортируются ТАР в эндопластический ретикулум и загружаются на МНС; комплекс МНС/пептид перемещается к клеточной мембране	Внеклеточные белки подвергаются эндоцитозу и разрушаются лизосомными протеазами; впоследствии эндосомы, содержащие пептиды, сливаются с везикулами, содержащими МНС; пептиды загружаются на МНС, и комплекс перемещается к клеточной мембране