



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

В двух томах

Том II

Главные редакторы
проф. В.В. Долгов,
чл.-корр. РАЕН, проф. В.В. Меньшиков

Подготовлено под эгидой Научно-практического
общества специалистов лабораторной медицины
и Ассоциации медицинских обществ по качеству



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2013

Глава 16

Лабораторная иммунология

Иммунная система защищает внутреннюю среду организма от чужеродных и собственных антигенов, приобретающих признаки чужеродности в силу различных обстоятельств. Способность поддерживать собственные антигены жидкостей, клеток и тканей позволяет человеку сохранить свою антигенную (иммунохимическую) индивидуальность. В защите от «чужого» участвуют клетки органов и систем, а также гуморальные продукты жизнедеятельности этих клеток. Факторы иммунной защиты подразделяют на две категории: врожденные (антиген-неспецифические) и приобретенные (антиген-специфические).

ВРОЖДЕННЫЕ ФАКТОРЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Клетки врожденного иммунитета

Врожденные механизмы иммунитета препятствуют проникновению чужеродных антигенов в организм, нейтрализуют, разрушают и выводят из организма чужеродные для него субстанции и клетки, не «запоминая» их строения и не «узнавая» при повторных контактах с ними. Врожденный иммунитет обеспечивается клетками фагоцитарной системы, соединительной и пограничных тканей, тромбоцитами, тучными, NK-клетками и т.д. В его поддержании участвуют гуморальные факторы защиты: белки (острофазные, катионные и системы комплемента), медиаторы воспаления, цитокины, рецепторы клеток и др. Врожденные факторы иммунной защиты вызывают ранние реакции на чужеродные агенты при первичных и даже вторичных контактах с ними. По изменению их содержания и активности судят о ранней реакции организма на чужеродные агенты.

Увеличение в крови содержания полиморфноядерных лейкоцитов и накопление юных форм этих клеток — ранняя реакция фагоцитов на инфекционные агенты. Возрастает функциональная активность, которую оценивают по фагоцитарной способности, а также по изменению активности некоторых ферментов (миелопероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) и увеличению концентрации в крови белков, продуцируемых полиморфноядерными лейкоцитами (лизоцим, прокальцитонин и др.). Полиморфноядерные лейкоциты особенно значимы в качестве антимикробных агентов при инфекциях, вызываемых бактериями и грибами, а также при защите от

капсульных микроорганизмов и возбудителей пиогенных инфекций. При дефектах развития нейтрофильных лейкоцитов меняется их содержание в крови, возникают морфологические и функциональные нарушения (табл. 16-1 и 16-2). В основе отклонений — ферментопатии, нарушения созревания клеток, синтеза адгезивных молекул, разнообразных рецепторов и др.

Таблица 16-1. Основные заболевания и состояния, сопровождающиеся нейтрофилией (количество нейтрофилов превышает $8 \times 10^9/\text{л}$ крови)

Основные причины	Интерпретация изменений
Влияние различных раздражителей (спортивные упражнения; адреналин; анестезия; пароксизмальная тахикардия; гипертермия)	Быстрый переход гранулоцитов из краевого прилежания в циркулирующую кровь за счет нейтрофилов, расположенных маргинально вдоль стенок мелких кровеносных сосудов или секвестрированных в селезенке
Введение различных ядов	Связь со степенью тканевого распада
Лекарства и токсины (экстракты наперстянки, свинец, ртуть, бензол)	Связь со степенью тканевого распада
Введение глюкокортикоидов или их избыточная продукция в организме (болезнь Иценко–Кушинга)	Нейтрофилия — следствие перехода нейтрофилов из краевого прилежания в сосудах в циркулирующую кровь в ответ на выбросы адреналина и адренокортикоидов
Острая бактериальная инфекция	Стимуляция выброса нейтрофилов из костного мозга и их усиленная продукция
Неинфекционное воспаление (уремия, подагра)	Гранулоцитоз вторичен по отношению к воспалительному процессу, связанному в одном случае с азотемией, в другом — с отложением кристаллов солей
Злокачественные опухоли	Некроз быстрорастущих опухолей при недостаточности их кровоснабжения. Некоторые опухоли (карциномы молочной железы, легких, почек, фибро- и липосаркомы) вырабатывают субстанцию, стимулирующую развитие нейтрофилии. Паранеопластический синдром при солидных опухолях может вызвать нейтрофилию за счет секреции нейтрофил-стимулирующего фактора роста
Восстановление костного мозга после агранулоцитоза	Феномен превышения, характеризующийся гранулоцитозом (например, при лечении мегалобластной анемии)
Первичные гематологические заболевания (например, хронический миелолейкоз)	Автономная продукция нейтрофилов
Спленэктомия	Нейтрофилия вследствие нарушения секвестрирования гранулоцитов в селезенке
Лейкемоидная реакция	Диагноз исключения. Может сопровождать острые и хронические инфекции, интоксикации, злокачественные новообразования, включая метастазы в костный мозг (карцинома молочной и предстательной железы). Синдром Дауна может сопровождаться особой лейкемоидной реакцией, при которой картина крови и костного мозга неотличимы от характерных для острого миелолейкоза

Таблица 16-2. Основные заболевания и состояния, сопровождающиеся нейтропенией (количество нейтрофилов в крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$)

Основные причины	Интерпретация изменений
Лекарственные препараты	Дозозависимая супрессия костного мозга (бензол, антиметаболиты, антрациклины) или идиосинкразическая реакция (антигиперлипидные, противосудорожные, антигистаминные препараты, фенотиазиды, сульфаниламиды и транквилизаторы)
Ионизирующее излучение	Дозозависимая супрессия костного мозга
Вирусные инфекции	Грипп, корь, ветряная оспа, краснуха, инфекционный гепатит, ВИЧ-инфекция
Бактериальные инфекции	Тифоидная и паратифоидная лихорадка, туляремия, иногда бруцеллез, септицемия
Коллагенозы	Системная красная волчанка; синдром Фелти, характеризующийся поражением суставов (ревматоидный артрит), спленомегалией и нейтропенией

Основные причины	Интерпретация изменений
Аутоиммунная нейтропения	Следствие образования антинейтрофильных антител
Нарушения гемопоэза	Тяжелая недостаточность витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты приводит к нарушению созревания нейтрофилов в костном мозге. В периферической крови при этом встречаются большие гиперсегментированные нейтрофилы
Заболевания крови	Апластическая анемия, острый лейкоз, миелодиспластический синдром
Врожденная патология	Семейная нейтропения с аутосомно-доминантным типом наследования; циклическая нейтропения с неясной этиологией; хроническая идиопатическая нейтропения и синдром Костманна, при котором задерживается созревание нейтрофилов в костном мозге

Увеличение в крови количества эозинофилов и накопление продуктов их метаболизма (главный основной и эозинофильный катионный белок, эозинофильные нейротоксин и пероксидаза) характерно для аллергических заболеваний, паразитарных инфекций и опухолей (табл. 16-3). Эозинофилы при этой патологии активно осуществляют свои эффекторные функции.

Таблица 16-3. Основные заболевания и состояния, при которых возможна эозинофилия (количество эозинофилов в крови превышает $0,45 \times 10^9/\text{л}$)

Заболевания и состояния	Комментарии
Аллергические заболевания	Бронхиальная астма, крапивница, ринит, атопический дерматит, лекарственная аллергия, поллиноз и др.
Инфекционные заболевания	Инфекции, сопровождающиеся стимуляцией Th ₂ -зависимого иммунного ответа: гельминтозы (аскаридоз, стронгилоидоз, трихинеллез, токсокароз, филяриоз, шистоматоз и др.), протозоозы (вызванные только <i>Dientamoeba fragilis</i> и <i>Isospora belli</i>), микозы (аспергиллез, кокцидиоз), вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, HTLV-1-инфекция)
Последствия медикаментозной терапии:	—
генерализованные реакции	Лекарственные препараты, стимулирующие продукцию IL-3, IL-5 и GM-CSF, усиливая эозинофилопоз в костном мозге; нестероидные противовоспалительные препараты; антимикробные агенты; цитокины IL-2 и GM-CSF
поражение легких	Лекарственно индуцируемый легочный эозинофильный инфильтрат
поражение почек	Острый интерстициальный нефрит, сопровождается эозинофилией и эозинофилиурией (вызывают препараты бензатина бензилпенициллина и его производные, сульфаниламиды, рифампицин, каптоприл, аллопуринол, ципрофлоксацин и др.)
поражение сердца	Острый некротизирующий эозинофильный миокардит может развиваться как реакция на препараты ранидин или клозапин
Миелоидная эозинофильная лейкомия	Симптомы заболевания сходны с миелопролиферативной патологией (высокая концентрация витамина В ₁₂ , спленомегалия, анемия, миелоидная дисплазия, цитогенетические нарушения)
Гиперэозинофильный синдром	Заболевание связано с дефектом генов α -рецептора к тромбоцит-зависимому ростовому фактору (хромосома 4) и сцепленным с X-хромосомой дефектом развития эозинофилов. Синдром диагностирован у больных с генетически опосредуемой высокой экспансией CD4 ⁺ CD3 ⁺ Th ₂ -подобных лимфоцитов, вырабатывающих IL-5; сопровождается гематологическими нарушениями, поражением кожи, сердечно-сосудистой и нервной системы, легких и др. органов
Неопластические заболевания (Т- и В-лимфомы, лимфома Ходжкина, миелоидные лейкомии, карциномы, аденокарциномы и др.)	При лимфоме Ходжкина и Т-клеточных лимфомах эозинофилия коррелирует с гиперпродукцией IL-5

Заболевания и состояния	Комментарии
Разнообразные поражения легких	Патология легких на вредных производствах сопровождается эозинофильной инфильтрацией легких и эозинофилией
Острая и хроническая эозинофильная пневмония	Неясного генеза эозинофильная инфильтрация альвеол и интерстиция легких, эозинофилия. Вызывают лекарственные препараты, аллергены, табакокурение, высокая концентрация в воздухе химических вредностей и металлов

Моноциты крови и тканевые макрофаги участвуют в противоинфекционной защите при хронических инфекционных процессах, а также при инфекциях, возбудители которых облигатные или факультативные внутриклеточные паразиты (вирусы, хламидии, риккетсии, микоплазмы и др.). Для этих заболеваний характерно увеличение концентрации в крови моноцитов, возрастание их фагоцитарной активности, способности в больших количествах продуцировать цитокины, оксид азота, неоптерин и др. медиаторы воспаления (табл. 16-4).

Таблица 16-4. Основные заболевания и состояния, сопровождающиеся моноцитозом (количество моноцитов в крови более $0,75 \times 10^9/\text{л}$)

Основные причины	Интерпретация изменений
Инфекции	Характерно для инфекций с гранулематозом (туберкулез, подострый бактериальный эндокардит, сифилис, бруцеллез, висцеральные микозы, саркоидоз, инфекционный мононуклеоз) и на фоне нейтропении
Гематологические заболевания	Миелоидная метаплазия, лейкоз, множественная миелома, лимфома
Коллагенозы	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, полимиозит
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Язвенный колит, региональный энтерит, тропическая энтеропатия, паразитозы
Лекарственные средства	Высокие дозы глюкокортикоидов

Дендритные клетки (ДК) миелоидного происхождения находятся в пограничных тканях (клетки Лангерганса, интерстициальные–дермальные ДК) — важный фактор врожденного иммунитета. Наряду с фагоцитарными функциями, они способны обрабатывать захваченные антигены и представлять их фрагменты Т- и В-лимфоцитам, НКТ-клеткам, запуская антиген-специфический иммунный ответ. Антиген-представляющие ДК могут стимулировать лимфоциты, направлять дифференцировку антиген-активированных лимфоцитов в хелперные и регуляторные клетки разных типов. Таким образом, ДК определяют характер иммунного ответа на антиген (клеточный и/или гуморальный иммунный ответ).

Рецепторы фагоцитов реагируют на макромолекулы чужеродных клеток. Лиганды для этих рецепторов — консервативные макромолекулы, синтезируемые вирусами и клетками микроорганизмов, грибов и простейших. Они широко распространены среди представителей мира микроорганизмов, но отсутствуют на клетках высших животных и человека. Антитела, комплемент, пентраксины и другие лиганды, к которым у «профессиональных» фагоцитов имеются соответствующие рецепторы, обеспечивают избирательную активность клеток фагоцитарной системы. Различные дефекты фагоцитов приводят к нарушению функции этого звена врожденного иммунитета.

НК-клетки (англ. *natural killer* — естественный убийца) обладают цитотоксической активностью в отношении антигенно измененных собственных клеток. Морфологически они представлены большими гранулярными лимфоцитами. Количество НК-клеток в крови у взрослых достигает 15% лимфоцитов; они присутствуют в костном мозге, лимфоидных органах, печени, легких и др.

Среди НК-клеток различают две субпопуляции: классические НК-клетки и НКТ-клетки. НКТ-клетки имеют антигенраспознающий рецепторный комплекс