

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Владивостокский государственный медицинский университет

Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко,
Е.П. Турмова, Я.С. Гущина

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Учебное пособие



Владивосток
Медицина ДВ
2010

УДК 616-097-092:612.017.1(07)

ББК 52.5

П20

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета
Владивостокского государственного медицинского университета*

Рецензенты:

Т.В. Долгих – д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
Омской государственной медицинской академии;

М.И. Радивоз – д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
Дальневосточного государственного медицинского университета

Авторы:

**Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко,
Е.П. Турмова, Я.С. Гущина**

Патофизиология иммунной системы : учебное пособие
П20 / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, Е.П. Турмова, Я.С. Гущина.
– Владивосток : Медицина ДВ, 2010. – 128 с.

В учебном пособии рассмотрены вопросы патофизиологии иммунной системы. Представлены современные материалы, касающиеся функционирования иммунной системы при иммунодефицитных состояниях, аллергии, аутоиммунных заболеваниях. Большое внимание уделено прикладным аспектам: диагностике, вопросам патогенетической терапии.

Пособие предназначено для использования при подготовке к занятиям клинических интернов и ординаторов.

УДК 616-097-092:612.017.1(07)
ББК 52.5

© Коллектив авторов, 2010
© Медицина ДВ, 2010

ИММУННАЯ СИСТЕМА. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В организме иммунная система отвечает за специализированные реакции, направленные на сохранение генетической индивидуальности человека. Для распознавания агрессивных агентов организмом была выработана стратегия, основанная на выявлении чужеродных для данного организма макромолекул, которые чаще всего присутствуют в составе инфекционных агентов и мутантных клеток. Так, в ходе эволюции были выработаны механизмы сохранения биологической индивидуальности для защиты от внешней (инфекции) и внутренней (опухоли) биологической агрессии.

Цель: изучить этиологию, патогенез структурно-функциональных изменений иммунной системы, их классификацию, стадийность. Уметь дифференцировать по клинико-лабораторным показателям характерные особенности нарушений врожденного и адаптивного иммунитета. Ознакомиться с проявлениями первичных и вторичных иммунодефицитных состояний, принципами их коррекции. На основе изучения учебного материала формировать умение сопоставлять факты, делать выводы, развивать личностные качества.

Вопросы для самоподготовки

1. Понятие об иммунитете как способе сохранения генетического гомеостаза организма человека.
2. Характеристика антигенов.
3. Понятие о строении и функциях центральных и периферических органов иммунной системы.
4. Механизмы врожденного иммунитета.
5. Механизмы адаптивного иммунитета.
6. Общая характеристика и патогенез первичных иммунодефицитных состояний.
7. Вторичные иммунодефицитные состояния, патогенез ВИЧ-инфекции.
8. Общие принципы коррекции иммунодефицитных состояний.

Материал для самоподготовки

Понятие об иммунитете как способе сохранения генетического гомеостаза организма человека

Иммунология – наука, изучающая механизмы и способы защиты организма от генетически чужеродных веществ (антигенов), направленные на сохранение и поддержание гомеостаза.

Иммунитет – это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ экзогенного или эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.

Иммунный ответ – комплекс реакций на внедрение чужеродных агентов. Основой иммунного ответа является распознавание этих агентов, приводящее к реакции, направленной на их удаление, и сопровождающееся их запоминанием. Иммунный ответ на первое поступление антигена в организм называют первичным, ответ на повторное его поступление – вторичным: вторичный ответ развивается быстрее и обеспечивает более эффективное удаление антигена и его носителей.

Характеристика антигенов

Антиген – генетически чужеродное вещество (белок, полисахарид, липо-полисахарид, гликопротеин, липопротеин, нуклеопротеин) с характерными химическими группировками, которое может вызывать в организме антителообразование и другие формы иммунного ответа, а также взаимодействовать с антителами и антигенраспознающими рецепторами Т- или В-лимфоцитов. Неполноценный антиген, или гаптен, не вызывает иммунного ответа, но может взаимодействовать с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами. Гаптен является веществом с небольшой химической группой. Он вызывает иммунный ответ только после соединения с белком (комплекс «белок – гаптен») или с другим полимером-носителем. К антигенам относятся многие сложные вещества организма человека, микробов, а также разнообразные химические соединения, с которыми сталкивается и которые специфически распознает иммунная система человека. Иммунная система контролирует собственные антигены (эндогенные, например антигены гистосовместимости, отличая их от измененных вариантов и от антигенов, попавших в организм извне (экзогенных) и затем элиминируемых из организма.

Свойства антигенов: чужеродность, иммуногенность и специфичность. **Чужеродность антигена** – отличия данного антигена от антигенов организма (например, альбумин кролика чужероден для других видов животных, но не для него). Чужеродность является главным условием антигенности.

Иммуногенность антигена – способность антигена вызывать иммунитет. Она определяется белковой частью антигена. Гаптены не обладают иммуногенностью. Иммуногенность зависит от размера и растворимости антигена, его молекулярной массы (молекулярная масса должна быть более 10 000 Да), конфигурации, количества антигенных детерминант и жесткости структуры. Имеют значение также доза, способ и схема введения антигена. Иммуногенность усиливается при введении антигена с адъювантом (от лат. *adjuvare* – помогать), например гидроксидом алюминия, фосфатом алюминия или кальция, которые входят в состав адсорбированных анатоксинов и химических вакцин. **Специфичность антигена** обуславливает специфичность антител и эффекторных Т-лимфоцитов при иммунном ответе. Специфичность антигена определяется характерными участками антигена – эпитопами (антигенными детерминантами). Один антиген может иметь несколько эпитопов. Эпитоп комплементарен активному центру антител или антигенраспознающему рецептору Т-лимфоцитов. Эпитопы могут быть линейными или конформационными. Линейные, или секвенциальные (от англ. *sequence* – последовательность), эпитопы состоят из первичных линейных последовательностей аминокислот. Конформационные эпитопы имеют пространственное расположение структур, образующееся при свертывании молекулы.

Антигены имеют разные названия в зависимости от их свойств и области изучения: например, антигены, вызывающие аллергию или аутоиммунные болезни, называют соответственно аллергенами и аутоантигенами, а иммунологическую толерантность – толерогенами. По отношению к Т-лимфоцитам различают Т-зависимые и Т-независимые антигены. Т-зависимые антигены вызывают иммунный ответ при распознавании антигена с участием Т-лимфоцитов, а Т-независимые антигены – без участия Т-лимфоцитов. Существуют несколько разновидностей антигенов: антигены бактерий, антигены вирусов, суперантигены, антигены человека.

Антигены бактерий. Бактерии имеют разнообразные антигены – капсульные, жгутиковые, антигены клеточных стенок (О-антиген, порины, липопротейн, пептидогликан и др.). У бактерий и человека существуют общие, сходные по строению, антигены. Такой феномен называется антигенной мимикрией. Так, гемолитические стрептококки содержат М-протеин, общий с антигенами миокарда и клубочков почки человека, что способствует образованию антител против данных тканей и аутореактивных лимфоцитов. В результате инициируются иммунопатологические реакции и такие заболевания, как ревматизм и постстрептококковый гломерулонефрит.

Антигены вирусов. Вирусные антигены представлены разнообразными белками, в том числе липопротейнами, гликопротеинами и нуклеопротеинами (сердцевинные антигены).

Суперантигены – антигены микробов, взаимодействующие с МНС II класса АПК и антигенраспознающими рецепторами лимфоцитов, вне антигенсвязывающей щели, т.е. не в активных центрах. Суперантигены присоединяются сбоку молекул МНС II и TCR (рис. 1), т.е. без предварительной обработки антигенов (процессинга) в АПК. Они блокируют возможный специфичный иммунный ответ и стимулируют ложную реакцию распознавания антигена. Суперантигены вызывают поликлональную активацию и антигеннеспецифическую пролиферацию лимфоцитов, гиперпродукцию цитокинов, способствующих развитию воспаления, деструкции тканей и гибели Т-лимфоцитов с явлениями иммунодефицита. Суперантигенами являются энтеротоксины стафилококков, токсин синдрома токсического шока (TSST), суперантигены стрептококков, вируса Эпштейна – Барр и др.

Антигены человека. Совокупность генов данного индивидуума называется генотипом. Лейкоциты человека на наружной мембране содержат рецепторы, которые называют антигенами. Данные антигены обуславливают различия между организмами, относящимися к одному виду. Кроме этого, лимфоциты характеризуются рядом уникальных свойств: наличие узкоспециализированных рецепторов, которые позволяют каждой клетке распознавать индивидуальный антиген, что обуславливает специфичность иммунного ответа, и клональная пролиферация и длительная продолжительность жизни, что является основой иммунной памяти.

Антигенные маркеры клеток человека – CD-антигены (от англ. clusters of differentiation – кластеры, группы дифференцировки) – молекулы поверхности клеток, выявляемые с помощью меченых моноклональных антител. Примером важного физиологического значения CD-антигенов служат следующие из них. *CD3-антиген* состоит из трансмембранных белков: гамма, дельта, эпсилон и дзета. Являясь частью антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов, CD3-антиген передает активирующие сигналы в Т-лимфоцит (через активационный мотив ITAM) после его связывания с антигеном. *CD4-антиген* служит костимулирующей молекулой поверхности Т-хелперов. Он распознает МНС II на антигенпредставляющих клетках. CD4 также имеется на поверхности моноцитарно-макрофагальных, дендритных клеток и некоторых клеток опухолей. *CD8-антиген* служит костимулирующей молекулой поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов. Он распознает МНС I класса на клетках-мишенях и антигенпредставляющих клетках.

Антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex). Антигены МНС у человека называются HLA (от англ. Human Leucocyte Antigens). **Антигены МНС I класса**, обозначаемые как HLA-A, HLA-B, HLA-C, имеются у всех клеток организма (кроме эритроцитов, нейронов и ворсинчатого трофобласта). К антигенам HLA

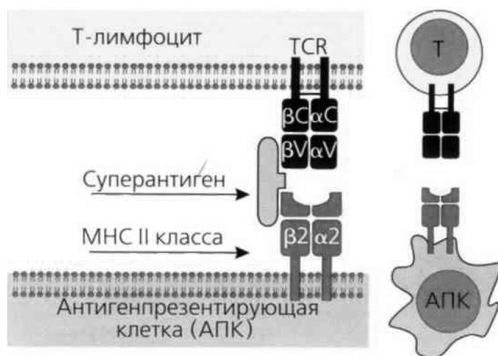


Рис. 1. Взаимодействие суперантигена с молекулами антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита (Воробьев А.А., 2006).

I класса относятся недавно открытые неклассические молекулы HLA-G, HLA-E, HLA-F (псевдогены и гены транскрипции), функция которых связана с репродукцией. Антигены MHC II класса, обозначаемые как HLA-DR, HLA-DP HLA-DQ, образуют только определенные АПК и активированные Т-лимфоциты. Эти антигены также появляются на эндотелиальных и эпителиальных клетках, активированных ИФН γ . Индивидуальность организма определяется молекулами MHC I класса, т.к. они являются маркером «свой» для антигенраспознающих Т-лимфоцитов, которые уничтожают клетки с измененными молекулами MHC I. Антигены MHC I и II классов участвуют в презентации клетками антигенного пептида Т-лимфоцитам: молекулы MHC I класса представляют *внутриклеточные антигены* CD8⁺ цитотоксическим Т-лимфоцитам, а MHC II класса представляют *внеклеточные антигены* CD4⁺ Th-лимфоцитам (хелперам), т.е. иммунный ответ рестриктирован (от англ. *restriction* – ограничение) по MHC I и MHC II. Например, молекулы MHC I представляют Т-лимфоцитам внутриклеточно синтезированный антигенный пептид, обеспечивая защиту от внутриклеточных возбудителей вирусных и бактериальных инфекций. Гены, кодирующие MHC I и II классов, находятся в 6-й хромосоме. Между ними находится область MHC III класса с генами, кодирующими белки теплового шока, комплемент и ферменты. Имеются MHC-подобные антигены (например, Ib и CD1). Молекулы CD1 (CD1a-d) представляют липидные, гликолипидные антигены (например, гликолипид и липоарабиноманнан клеточной стенки микобактерий туберкулеза) определенным Т- и NK-лимфоцитам, что важно при туберкулезе и лепре.

Ксеноантигены – антигены от неродственного донора (от разных биологических видов). **Аутоантигены** – антигены собственных тканей. **Изоантигены** – антигены от генетически идентичного донора (идентичных

близнецов). *Аллоантигены* – общие антигены одного биологического вида. Происходят от неродственного донора того же вида. Наибольшее значение для переливания крови имеют эритроцитарные антигены системы АВО, отличающиеся по составу гексоз в гликолипидах мембран эритроцитов и образующие четыре группы крови. Важное значение имеет также отличие по резус-фактору – Rh-системе, основанное на наличии на поверхности эритроцитов высокоиммуногенного белка RhD (индивиды Rh+ и резус Rh-).

Понятие о строении и функциях центральных и периферических органов иммунной системы

Различают центральные и периферические органы иммунной системы, в которых развиваются, созревают и дифференцируются иммунокомпетентные клетки.

Центральные органы иммунной системы – красный костный мозг и тимус. В них лимфоциты дифференцируются в зрелые наивные (неиммунные) лимфоциты. В-лимфоциты проходят все стадии дифференцировки вплоть до зрелых лимфоцитов в костном мозге, а Т-лимфоциты нуждаются в дозревании в тимусе. Зрелые неиммунные лимфоциты попадают в периферические лимфоидные органы, циркулируя из крови в лимфу и обратно в кровь.

Красный костный мозг – место пролиферации всех клеток иммунной системы и созревания В-лимфоцитов (В-лимфопоэз). Красный костный мозг до 4–5 лет находится во всех полостях плоских и трубчатых костей. К 18–20 годам он остается в плоских костях и в эпифизах длинных трубчатых костей. С возрастом количество клеток красного костного мозга уменьшается, а желтого, содержащего жировые клетки, увеличивается. Единая гемопоэтическая стволовая клетка может дифференцироваться в сторону общей клетки-предшественницы лимфоцитов. Эта клетка дает начало клеткам-предшественницам В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Дальнейшая дифференцировка лимфоцитов зависит от влияния колониестимулирующих факторов, продуцируемых стромальными клетками костного мозга. Созревающие активированные лимфоциты начинают продуцировать цитокины, аутокринно влияющие на их пролиферацию и дифференцировку, и постепенно приобретают иммуноглобулиновые рецепторы классов IgM, IgG, IgD, IgA. Созревшие В-лимфоциты выходят в кровь, заселяют лимфоидные органы, участвуют в рециркуляции, проявляя способность к распознаванию конкретного антигена. Распознавание антигена служит одним из сигналов активации В-лимфоцитов и их дальнейшей дифференцировки в плазматические клетки, продуцирующие и секретирующие антитела (иммуноглобулины). Иммуноглобулины

образуются в костном мозге и в периферических органах иммунной системы, откуда поступают в кровоток. Таким образом, костный мозг в качестве одного из центральных органов иммунной системы выполняет следующие функции: является местом начальной дифференцировки и пролиферации ранних клеток-предшественниц лимфоцитов; является местом дальнейшей дифференцировки В-лимфоцитов вплоть до их выхода в кровоток и заселения периферических органов иммунной системы; является местом продукции и секреции колониестимулирующих факторов и цитокинов, влияющих на процессы пролиферации, дифференцировки и транспортировки Т- и В-лимфоцитов; является одним из мест продукции и секреции антител (иммуноглобулинов).

Тимус (вилочковая железа) отвечает за развитие Т-лимфоцитов (Т-лимфопоз), которые поступают из красного костного мозга в виде пре-Т-лимфоцитов. Тимус представляет собой единственный орган иммунной системы, подвергающийся быстрой возрастной инволюции, которая у людей начинается после первого года жизни. Человек ежегодно теряет до 3% истинно тимической ткани, которая постепенно замещается жировой и соединительной тканью. Соответственно снижается и продукция Т-лимфоцитов. Высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет, а затем быстро идет на убыль. Однако количество Т-лимфоцитов в организме сохраняется на достигнутом уровне благодаря тому, что значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении. Более того, зрелые Т-лимфоциты, распознавшие «свой» антиген в периферических органах иммунной системы, получают сигналы активации и избирательной пролиферации, за счет чего их численность возрастает. Перенесенная взрослым человеком тим-эктомия не приводит к катастрофическому снижению количества циркулирующих Т-лимфоцитов. Лимфоциты, находящиеся в тимусе, называют тимоцитами. В тимусе идут параллельно несколько процессов: пролиферация Т-лимфоцитов и их созревание (дифференцировка); отбор пригодных для данного организма клеток, которому сопутствует гибель значительной части непригодных клеток. Ранние клетки-предшественницы Т-лимфоцитов из костного мозга поступают в корковый слой тимуса. Постепенно они мигрируют из коркового слоя тимуса в мозговую, контактируя с тимическими эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками. На тимоциты влияют продуцируемые тимическими эпителиальными клетками гормоны, контролирующие их дифференцировку. В процессе продвижения в мозговую слой тимоциты созревают (дифференцируются), поэтапно приобретая характерные для зрелых Т-лимфоцитов поверхностные рецепторы и антигены. От стромальных клеток тимуса и продуцируемых ими молекул каждый тимоцит

получает сигналы: усиление пролиферации, изменение поверхностного фенотипа (сочетания молекул, присутствующих на поверхности клеток), перестройка («реаранжировки») генов, ответственных за широкое разнообразие специфических антигенраспознающих рецепторов. Основная функция зрелых Т-лимфоцитов – это распознавание чужеродных антигенных пептидов в комплексе с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпредставляющих клеток. Для выполнения этой функции Т-лимфоциты располагают специфическими антигенраспознающими Т-клеточными рецепторами. Отбор тимоцитов идет в два этапа. На первом этапе, после того как на тимоците формируется Т-клеточный рецептор определенной специфичности, происходит отбор пригодных для дальнейшей дифференцировки тимоцитов, которые проявили способность распознавать собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости, присутствующие на эпителиальных клетках коры тимуса данного организма. На втором этапе незрелые тимоциты в тимусе при распознавании специфичных для их Т-клеточных рецепторов аутоантигенных пептидов в комплексах с молекулами главного комплекса гистосовместимости получают сигнал генетически запрограммированной гибели – апоптоза. Таким образом, идет «выбраковка» непригодных, аутореактивных Т-лимфоцитов. В результате в кровотоке и в лимфоидные органы поступают только те Т-лимфоциты, которые несут рецепторы, распознающие чужеродные пептиды в сочетании с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости. Таким образом, процесс селекции Т-лимфоцитов состоит из следующих стадий:

- 1) CD4-CD8-клетки пролиферируют во внешнем регионе коркового слоя, становятся CD4+ CD8+ и перестраивают гены Т-клеточного рецептора;
- 2) под влиянием стромальных клеток тимуса Т-лимфоциты, чьи Т-клеточные рецепторы распознали одну из имеющих «своих» молекул ГКГС, выживают, а все остальные гибнут;
- 3) клетки, распознавшие молекулу ГКГС класса I, теряют CD4 и сохраняют CD8, а клетки, распознавшие молекулу ГКГС класса II, сохраняют CD4 и теряют CD8 и, таким образом, становятся одинарными позитивными;
- 4) под влиянием макрофагов и дендритных клеток, представляющих «свои» антигены в виде коротких пептидов, элиминируются потенциально аутореактивные Т-клетки;
- 5) оставшиеся от исходной популяции клетки (около 2%) покидают тимус и образуют кооперацию периферических Т-лимфоцитов.

Гормоны тимуса сопровождают функциональное созревание Т-лимфоцитов, повышают секрецию ими цитокинов (табл. 1). Созревшие Т-и В-лимфоциты покидают участки, где проходила их дифференцировка, и перемещаются к периферическим лимфоидным органам.