

Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева, Б.В. Пинегин,
Н.И. Ильина

**Иммунодефициты:
принципы диагностики
и лечения**

ФАРМАРУС ПРИНТ
Москва – 2006

Настоящее пособие рассчитано на аллергологов-иммунологов, пульмонологов, терапевтов, педиатров и врачей других специальностей. Подготовлено сотрудниками ГНЦ Института иммунологии ФМБА России:
Н.Х. Сетдиковой (доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник);
Т.В. Латышевой (доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением иммунопатологии взрослых);
Б.В. Пинегиным (доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии);
Н.И. Ильиной (доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники института).

© Издательство «Фармарус Принт», 2006.

© Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева, Б.В. Пинегин, Н.И. Ильина, 2006.

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

Как известно, главной функцией системы иммунитета является распознавание и элиминация из организма чужеродных веществ антигенной природы, проникающих в организм из окружающей среды (микроорганизмы) или эндогенно возникающих (опухолевые клетки). Эта функция осуществляется с помощью факторов врожденного иммунитета (фагоцитоза, белков системы комплемента и системы естественных киллеров) и приобретенного или адаптивного иммунитета, осуществляемого с помощью клеточного и гуморального иммунных ответов. Регуляция всех компонентов иммунной защиты организма и их взаимодействие происходит с помощью цитокинов, которые продуцируют все клетки иммунной системы.

В каждом из перечисленных компонентов иммунной системы могут возникнуть нарушения, ведущие к развитию иммунодефицита, основным клиническим проявлением которого является повышенная инфекционная заболеваемость. Различают два вида иммунодефицитов: первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, а именно: комплемента, фагоцитоза, гуморального и клеточного звеньев. ПИД являются относительно редкой патологией. В европейском регистре ПИД на 1 июля 1998 г зарегистрировано 7616 случаев. В России к 1996 г опубликованы сведения о 496 случаях ПИД. В среднем частота встречаемости ПИД составляет 1/25 000–1/100 000, хотя такой вариант врожденных иммунных дефектов, как селективный дефицит IgA, встречается у представителей белой расы с частотой 1/500–1/700 человек. Экспертная группа ВОЗ в настоящее время выделяет более 70 идентифицированных вариантов ПИД.

По данным И.Б. Резника, в Москве должно быть не менее 1000 больных ПИД, а в целом по России – порядка 15 000 больных.

ПИД обычно проявляются клинически в детском возрасте, однако возможно позднее проявление некоторых форм ПИД, например, общей вариабельной иммунологической недостаточности.

Относительно редкая встречаемость ПИД в популяции, разнообразие клинических форм, недостаточная осведомленность практических врачей о данной патологии, невозможность в ряде случаев проведения иммунологического обследования приводят к тому, что больные длительное время не получают патогенетической терапии, в результате чего формируются многочисленные хронические очаги инфекции и существенно ухудшается прогноз заболевания.

В настоящее время по инициативе Jeffrey Modell Foundation (США) и ESID (Европейское общество по изучению иммунодефицитов) разработана листовка, содержащая 10 симптомов, позволяющих предположить наличие ПИД.

Перечень этих признаков приведен ниже.

1. Частые заболевания отитом (не менее 6–8 раз в течение года).
2. Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 4–6 раз в течение года).
3. Более двух подтвержденных пневмоний в течение года.
4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
5. Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (в течение до 2 мес или более).
6. Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции.
7. Не менее двух глубоких инфекций, таких, как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис.
8. Отставание грудного ребенка в росте и увеличение массы тела.
9. Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года.
10. Отягощенность семейного анамнеза наличием ПИД, случаями ранних смертей от тяжелых инфекций или наличием одного из перечисленных выше симптомов.

Если у ребенка отмечается более одного из перечисленных признаков, то вероятность иммунодефицита высока.

Ниже представлены основные виды ПИД в соответствии с классификацией ВОЗ.

Классификация первичных иммунодефицитов

Комбинированные иммунодефициты

- Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность х-сцепленная (Т-В⁺) аутосомно-рецессивная (Т-В⁻)
- Дефицит аденозиндезаминазы
- Дефицит пурипнуклеозидфосфоорилазы
- Дефицит молекул II класса главного комплекса гистосовместимости
- Ретикулярная дисгенезия

- Синдром Оменна
- Дефицит CD3 γ и CD3 ϵ
- Дефицит CD8, *дефицит CD4, *дефицит CD7
- Дефицит интерлейкина (ИЛ)-2
- Множественная недостаточность цитокинов
- X-сцепленный гипер IgM-синдром
- Аутомно-рецессивный гипер IgM-синдром**
- Синдром Вискотта-Олдрича*
- Атаксия-телеангиоэктазия*
- Синдром Ниймеген*
- Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)**
- X-сцепленный лимфопролиферативный Синдром*
- Синдром Ди-Джорджи*

Примечание:

* – в соответствии с классификацией ВОЗ отнесены в отдельную группу хорошо определяемых синдромов или иммунодефицитов, связанных с другими дефектами;

** – в соответствии с той же классификацией отнесены в группу преимущественных дефектов образования антител.

Дефекты фагоцитоза

- Хроническая гранулематозная болезнь
 - х-сцепленная
 - аутомно-рецессивная
- Дефицит адгезии лейкоцитов (LAD)
 - LAD1 (дефицит CD18 и, следовательно, CD11 a,b,c)
 - LAD2 (дефицит CD15, Lewis X)
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы нейтрофилов
- Дефицит миелопероксидазы
- Дефицит вторичных гранул
- Синдром Швархмана
- Синдром гипериммуноглобулинемии Е, который в соответствии с классификацией ВОЗ отнесен в отдельную группу хорошо определяемых синдромов (природа дефекта неясна, клинические проявления определяются нарушением хемотаксиса нейтрофилов)

Дефекты комплемента

- Дефицит С1 ингибитора – наследственный ангионевротический отек
- Дефицит С1-С2, С4 – СКВ-подобный синдром
- Дефицит С3 – повторные гнойные инфекции
- Дефицит С5-С9 – нейссеральные инфекции, СКВ

Преимущественные дефекты образования антител

- X-сцепленная агаммаглобулинемия
- Спорадическая агаммаглобулинемия

- Селективный дефицит IgA
- Дефицит субклассов IgG
- Транзиторная младенческая гипоиммуноглобулинемия

**Иммунодефициты, ассоциированные с другими заболеваниями
и не объединенные в отдельную группу**

- Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
- Синдром BLOOM
- Синдром ICF (Immunodeficiency, Centromeric instability, abnormal Facies)
- Синдром гипериммуноглобулинемии E
- Синдром CHEDIAK-HIGASHI
- Синдром GRISCELLI
- Энтеропатический акродерматит

Ниже мы остановимся на тех ПИД, которые наиболее часто встречаются у взрослых. К ним относятся иммунодефицитные состояния, связанные с нарушением синтеза антител. Они различаются между собой по глубине иммунного дефекта: от полного отсутствия иммуноглобулинов или их отдельных классов до дефицита субклассов иммуноглобулинов и селективной недостаточности антител к определенным антигенам.

Как известно, В-клетки являются предшественниками антителообразующих клеток. Синтез антител к белковым антигенам требует цитокиновой помощи антителопродуцентам от Т-лимфоцитов, синтез антител к полисахаридным антигенам такой помощи не требует.

Антитела играют важную роль в защите организма от инфекции, особенно от внеклеточных бактерий (стафилококков, стрептококков, кишечной палочки и др.). Эта роль заключается в более энергичном поглощении, убивании и переваривании бактерий, покрытых соответствующими антителами (феномен опсонизации). Защитная функция антител при инфекциях, вызываемых внутриклеточными возбудителями, невелика. Она имеет значение только на ранних этапах инфекционного процесса, например, при инфицировании вирусами заключается в ингибировании их взаимодействия с чувствительной клеткой. Особенности защитной роли антител определяют характер клинической картины при иммунодефицитах, связанных с нарушениями продукции антител.

Большинство больных с недостаточностью выработки антител страдают часто рецидивирующими хроническими инфекциями кожи и слизистых, бактериальными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, отитами, пиелонефритом, бронхоэктатической болезнью. Протекающая под маской часто и упорно рецидивирующих бактериальных инфекций, иммунная недостаточность у больных ОВИН может затрагивать и другие звенья иммунной системы (клеточное, фагоцитарное, систему

комплемента). Заподозрить данное заболевание, помимо клинических проявлений, можно на основании результатов исследований сыворотки крови на содержание общего белка и гамма-глобулинов, что осуществимо практически в любом лечебном учреждении. В зависимости от полученных результатов в дальнейшем может понадобиться определение в сыворотке крови иммуноглобулинов классов G, A, M.

Вторичная иммунная недостаточность (ВИН) – это нарушение иммунной системы, которое развивается в позднем постнатальном периоде или у взрослых и которая, как принято считать, не является результатом какого-то генетического дефекта, клинически проявляется часто рецидивирующими бактериальными, грибковыми, вирусными инфекциями, плохо поддающимися традиционным методам лечения.

Выделяют три формы ВИН: **приобретенную, индуцированную и спонтанную.**

Наиболее ярким примером **приобретенной формы ВИН** является синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), развивающийся в результате поражения лимфоидной ткани человека вирусом.

Индуцированная форма ВИН возникает в результате воздействия конкретных причинных факторов: рентгеновского излучения, цитостатической терапии, применения кортикостероидов, травмы и хирургических вмешательств. В эту же группу ВИН относят нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (при диабете, заболеваниях печени, почек, при злокачественных новообразованиях).

Спонтанная форма ВИН характеризуется отсутствием видимой причины, вызвавшей нарушение иммунной реактивности. Клинически она проявляется в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, придаточных пазух носа, урогенитального тракта, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных оппортунистическими и условно-патогенными микроорганизмами.

Наиболее трудны для диагностики и часто остаются нераспознанными проявления спонтанной формы ВИН, особенно в случае затяжных, часто рецидивирующих, тяжелых форм без явных изменений показателей иммунного статуса.

В группу риска по возникновению ВИН с ведущим инфекционным синдромом следует включать обследуемых больных с хроническими, рецидивирующими или непрерывно текущими, плохо поддающимися традиционной терапии очагами инфекции различной этиологии и локализации.

Клиническими признаками, позволяющими предполагать наличие ВИН, являются:

1) бронхиты хронические, часто повторяющиеся, с пневмониями в анамнезе, сочетающиеся с заболеваниями ЛОР-органов (гнойными синуситами, отитами, лимфаденитами);

- 2) пневмонии часто повторяющиеся, бронхоплевропневмонии;
- 3) бронхоэктатическая болезнь;
- 4) бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки (пиодермия, фурункулез, абсцессы, флегмоны, септические гранулемы, рецидивирующий парапроктит у взрослых);
- 5) грибковые поражение кожи и слизистых оболочек, кандидоз, паразитарные заболевания;
- 6) афтозные стоматиты в сочетании с повышенной заболеваемостью ОРВИ;
- 7) рецидивирующая герпесвирусная инфекция различной локализации;
- 8) гастроэнтеропатия с хронической диареей неясной этиологии, дисбактериозом;
- 9) лимфаденопатия, повторные лимфадениты;
- 10) длительный субфебрилитет, лихорадка неясной этиологии;
- 11) генерализованные инфекции (сепсис, гнойные менингиты).

Клинические признаки ориентируют врача и позволяют заподозрить у обследуемого иммунодефицит и определить дефектное звено иммунитета (гуморальное, клеточное, фагоцитарное, систему комплемента).

Клинические иммунологи все чаще сталкиваются с трудностями при оценке иммунного статуса больных с различными видами иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, затрудняет выбор адекватной иммуномодулирующей терапии. В связи с этим, мы остановимся на методах диагностики иммунодефицитных состояний и принципах назначения иммунопрофилактических и иммуномодулирующих препаратов.

Диагностика иммунодефицитов

Диагностика иммунодефицитных состояний включает анализ и оценку клинических и лабораторных признаков.

Первыми лабораторными критериями, позволяющими заподозрить у больного иммунодефицитное состояние, являются данные общего анализа крови (содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов) и биохимического анализа крови (концентрация общего белка и его фракций).

К скрининговым лабораторным показателям, позволяющим диагностировать иммунодефицит, относятся следующие:

- абсолютное содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферийной крови;
- концентрация общего белка и гамма-глобулина в сыворотке крови;
- содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM);
- гемолитическая активность комплемента;
- результаты скарификационных кожных проб с антигенами, выявляющими гиперчувствительность замедленного типа.

С помощью вышеуказанных тестов можно выявить следующие виды ПИД:

- X-сцепленную агаммаглобулинемию;
- Общую переменную иммунологическую недостаточность (ОВИН);
- Гипер-IgM-синдром;
- Селективный дефицит IgA;
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит;
- Синдром Вискотта-Олдрича;
- Дефициты в системе комплемента.

Выполнение скрининговых тестов возможно практически в любой областной или городской больнице, где имеется клиничко-диагностическая лаборатория. Однако углубленный анализ можно провести лишь в специализированном лечебно-профилактическом учреждении, имеющем современную лабораторию клинической иммунологии.

Исследование иммунного статуса при иммунодефицитах должно включать определение количества и функциональной активности основных компонентов иммунной системы, играющих главную роль в противоинфекционной защите организма. К ним относятся фагоцитарная система, система комплемента, Т- и В-системы иммунитета.

Методы, применяемые для оценки функционирования этих систем, условно разделены Р.В. Петровым и соавторами (1984) на тесты 1- и 2-го уровней. По данным этих авторов, тесты 1-го уровня являются ориентировочными и направлены на выявление грубых дефектов в иммунной системе; тесты 2-го уровня являются функциональными и направлены на идентификацию конкретной «поломки» в иммунной системе.

К тестам 1-го уровня оценки фагоцитарного звена относится определение:

- 1) абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов;
- 2) интенсивности поглощения микробов нейтрофилами и моноцитами;
- 3) активных форм кислорода.

Процесс фагоцитоза состоит из нескольких этапов: хемотаксиса, адгезии, поглощения, дегрануляции, киллинга и разрушения объекта. Их изучение имеет определенную значимость в оценке фагоцитоза, так как существуют иммунодефициты, связанные с наличием поломок практически на каждом этапе. Главным итогом работы нейтрофила и моноцита является киллинг и разрушение микроба, т. е. заверченный фагоцитоз. Для ориентировочной оценки киллинга можно рекомендовать определение образования активных форм кислорода в процессе фагоцитоза. Если нет возможности определять активные формы кислорода с помощью хемолуминесценции, об образовании супероксидного радикала можно судить по восстановлению нитросинего тетразолия. Однако в таком случае следует помнить, что киллинг микробов в фагоците осуществляется с помощью как кислородозависимых, так и кислородо-

независимых механизмов, т. е. определение активных форм кислорода не дает полной информации об этом процессе.

К тестам 1-го уровня оценки В-системы иммунитета можно отнести определение:

- иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови;
- иммуноглобулина E в сыворотке крови;
- определение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов (CD19, CD20) в периферической крови.

Определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови остается важным и надежным методом оценки В-системы иммунитета. Его можно считать главным методом диагностики всех форм иммунодефицитов, связанных с нарушением образования антител.

К тестам 1-го уровня оценки Т-системы иммунитета можно отнести определение:

- общего числа лимфоцитов;
- абсолютного и относительного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3) и двух основных их субпопуляций: хелперов/индукторов (CD4) и киллеров/супрессоров (CD8);
- пролиферативного ответа на действие основных Т-митогенов: фитогемагглютинаина (ФГА) и конканавалина А.

Тесты 2-го уровня направлены на углубленное изучение иммунного статуса, идентификацию причин поломок и дефектов иммунной системы на клеточном, молекулярном и молекулярно-генетическом уровнях.

К тестам 2-го уровня оценки фагоцитоза можно отнести определение:

- интенсивности хемотаксиса фагоцитов;
- дегрануляции лейкоцитов;
- ацидификации лизосом;
- образования активных форм азота;
- экспрессии молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c, CD18) на поверхности нейтрофилов;
- завершенности фагоцитоза методом посева или проточной цитометрии.

К тестам 2-го уровня оценки В-системы иммунитета относят определение:

- субклассов иммуноглобулинов, особенно IgG;
- секреторного IgA;
- соотношения каппа- и лямбда-цепей;
- антител к определенным белковым и полисахаридным антигенам;
- способности лимфоцитов давать пролиферативный ответ на В- (стафилококк, липополисахарид энтеробактерий) и Т-В- (митоген лаконоса) митогены.

Определение субклассов IgG представляет определенную диагностическую ценность, так как при нормальном уровне IgG могут быть дефициты отдельных субклассов иммуноглобулинов. У таких пациентов

в ряде случаев наблюдаются иммунодефицитные состояния, проявляющиеся повышенной инфекционной заболеваемостью.

Так, IgG₂ является субклассом иммуноглобулина G, который преимущественно содержит антитела против полисахаридов инкапсулированных бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). Поэтому дефицит, связанный с IgG₂, а также с IgA, ведет к повышенной заболеваемости респираторными инфекциями.

Нарушения в соотношении субклассов IgA и в соотношении каппа- и лямбда-цепей также могут быть причиной иммунодефицитных состояний. Важную информацию о состоянии гуморального иммунитета дает определение антител к бактериальным белковым и полисахаридным антигенам, так как степень защиты организма от данной конкретной инфекции зависит не от общего уровня иммуноглобулинов, а от количества антител к ее возбудителю.

Известны данные о том, что развитие хронических синуситов и отитов зависит только от дефицита у таких больных IgG₃-антител к *Moraxella catarrhalis*. Другим наглядным примером важности определения антител к определенному антигену могут быть результаты наблюдений, показывающие, что у лиц, страдающих частыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей, при нормальном уровне всех классов иммуноглобулинов существенно понижен титр антител к *Haemophilus influenzae*.

Ценную информацию о состоянии гуморального иммунитета можно получить не только при определении уровня иммуноглобулинов, их субклассов или антител к определенным антигенам, но и благодаря оценке функциональных свойств антител. К ним в первую очередь следует отнести такое свойство антител, как аффинность, которая определяет прочность взаимодействия антител с антигеном. Продукция низкоаффинных антител может вести к развитию иммунодефицитного состояния.

Нами было показано, что у лиц, часто и длительно страдающих заболеваниями дыхательного тракта, при нормальном уровне иммуноглобулинов, несколько повышенном уровне антител к пептидогликану *St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Br. catarrhalis*, аффинность антител к этим микробам существенно снижена. Отмечалось снижение аффинности антител и у некоторых больных с рецидивирующим фурункулезом.

Как приведено выше, при оценке В-системы иммунитета в качестве тестов 1-го уровня рекомендуют определение числа В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов. Так как последние являются главным конечным продуктом В-клеток, то это позволяет оценить В-систему иммунитета как с количественной, так и с функциональной стороны. Такой подход пока трудно использовать для оценки Т-системы иммунитета, так как главным конечным продуктом Т-лимфоцитов являются цитокины, а системы для их определения не всегда доступны практи-

ческим лабораториям клинической иммунологии. Тем не менее оценка функциональной активности Т-системы иммунитета представляет задачу исключительной важности, так как эта активность может быть понижена, иногда даже существенно, при нормальном количестве Т-клеток и их субпопуляций. Методы оценки функциональной активности Т-лимфоцитов достаточно сложны. Простейшим из них, на наш взгляд, является реакция бласт-трансформации с применением двух основных Т-митогенов: фитогемагглютинина и конканавалина А. Пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены понижен практически при всех хронических инфекционно-воспалительных процессах, злокачественных заболеваниях, особенно кроветворной системы, при всех видах иммунодепрессивной терапии, при СПИД и при всех первичных Т-клеточных иммунодефицитах.

К тестам 2-го уровня для оценки Т-системы иммунитета относят определение:

- продукции цитокинов Th1 (ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-2) и Th2-профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), а также ИЛ-12, индуктора Th1-клеток;
- активационных маркеров на поверхности Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR);
- молекул адгезии (CD11a, CD18);
- пролиферативного ответа на определенные антигены, чаще всего на дифтерийный и столбнячный анатоксины;
- степени кожной аллергической реакции в ответ на введение ряда микробных антигенов, что является выполнимым даже в поликлинических условиях.

Без сомнения, определение продукции цитокинов лимфоцитами и макрофагами должно стать главным методическим приемом в иммунодиагностике заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы. Идентификация цитокинов в ряде случаев позволит более точно установить диагноз заболевания и механизм нарушения реакций иммунитета.

Важным является и определение таких провоспалительных цитокинов, как ФНО, ИЛ-1 и ИНФ- γ . Велика их роль в этиопатогенезе различных острых и хронических воспалительных процессов как инфекционной, так и аутоиммунной природы. Их повышенное образование является главной причиной септического шока. При сепсисе уровень ФНО в крови может достигать 1 нг/мл. Провоспалительные цитокины играют роль в этиопатогенезе неспецифического язвенного колита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, инсулинзависимого диабета и др.

Мы считаем важным для иммунодиагностики оценивать экспрессию активационных маркеров и молекул адгезии на поверхности Т-лимфоцитов. Как указывает само название, идентификация активационных молекул дает важную информацию о степени активации Т-клеток. Нарушения экспрессии рецептора для ИЛ-2 наблюдаются при

многих злокачественных заболеваниях крови (при Т-клеточной лейкемии, волосатоклеточной лейкемии, лимфогрануломатозе и др.) и аутоиммунных процессах (при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, апластической анемии, склеродермии, болезни Крона, саркоидозе, инсулинзависимом диабете и др.).

Как уже отмечалось, рекомендации ВОЗ предусматривают применение кожных диагностических проб с определенными антигенами в качестве скринирующих методов или тестов 1-го уровня для оценки Т-системы иммунитета. Это связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, кожные пробы — это простейшие и в то же время информативные тесты, позволяющие оценить функциональную активность Т-лимфоцитов. Положительные кожные тесты с некоторыми микробными антигенами с большой степенью вероятности позволяют исключить наличие у больного Т-клеточного иммунодефицита. Во-вторых, рядом западных фирм разработаны системы для постановки кожных проб, которые включают основные антигены для определения Т-клеточного иммунитета. Это позволяет в строго контролируемых условиях оценить функциональную активность Т-системы иммунитета. К сожалению, такие системы в России отсутствуют и, следовательно, практически не применяются для оценки Т-системы иммунитета.

Ниже представлены основные лабораторные показатели, позволяющие определить количественную и функциональную характеристику иммуноглобулинов, лимфоцитов, нейтрофилов, комплемента.

Гуморальный иммунитет:

- основные классы и подклассы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄);
- циркулирующие иммунные комплексы;
- комплемент (C3, C4, C5 компоненты комплемента, C1-ингибитор, определение общей активности комплемента по 50% гемолизу — CH50);
- аффинность антител.

Фагоцитоз:

- фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов;
- опсонический индекс;
- внутриклеточная бактерицидность и фунгицидность фагоцитов;
- образование активных форм кислорода в люминол- и люцегенин-зависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Имунофенотипирование:

- CD19⁺, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3-HLA-DR⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3-CD16/56⁺, CD3⁺CD16/56⁺, CD4⁺CD25⁺.

Функциональная активность лимфоцитов:

- пролиферативный ответ на Т- и В-митогены;
- цитотоксическая активность естественных клеток киллеров (NK-клеток);
- определение цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.).

Интерфероновый профиль:

— определение ИНФ- α в сыворотке крови и в супернатантах лейкоцитов, активированных ВБН;

— определение ИНФ- γ в сыворотке крови и в супернатантах лимфоцитов, активированных ФГА;

Оценка иммунной системы у людей с признаками ВИН может встретить ряд трудностей, связанных, прежде всего, с оценкой причинно-следственных отношений. Нередко те изменения, которые регистрируются при анализе показателей иммунной системы, являются следствием, а не причиной патологического процесса. Так, у лиц, часто и длительно болеющих (ЧДБ) респираторными инфекциями, уровень антител к основным бактериальным возбудителям этих инфекций резко повышен. Аналогичная ситуация наблюдается у больных СПИД, имеющих инфекционные осложнения со стороны респираторного тракта. Естественно, что повышение титров антител к возбудителям респираторных инфекций как у больных группы ЧДБ, так и у больных СПИД, является следствием активации иммунной системы в результате инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. Еще одна трудность, с которой врач может столкнуться при оценке иммунного статуса у больных с хроническими инфекционно-воспалительными процессами, — это выбор адекватного методического подхода и выбор адекватного материала для исследования. Недостаточно изучена и конкретная взаимосвязь между развитием тех или иных заболеваний и нарушением различных звеньев иммунитета. Поэтому нередко при использовании стандартных методов оценки фагоцитоза, Т- и В-систем иммунитета у больных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями врач не получает полноценной информации о нарушении иммунитета. Так, например, при определении иммунного статуса по указанным выше параметрам у больных с хроническими заболеваниями придаточных околоносовых пазух не выявлено существенных отклонений. Вместе с тем оказалось, что у таких больных имеется дефект по синтезу IgG₃-антител к *Branhamella catarrhalis*, и это является главной причиной развития основного патологического процесса. Как уже отмечалось, у лиц, страдающих частыми инфекционными заболеваниями бронхолегочного аппарата, повышен титр антител к возбудителям этих заболеваний. Оказалось, что аффинность этих антител у значительной части больных существенно снижена, а низкоаффинные антитела малоэффективны в элиминации возбудителя из организма. Именно это и может быть одной из причин хронизации инфекционного процесса. Во всех этих случаях имеются отчетливые клинические признаки нарушения иммунной системы, но они не всегда убедительно подтверждаются с результатами иммунолабораторных методов обследования.

Таким образом, по результатам проведенного иммунологического обследования можно выделить три основные группы пациентов:

- 1) пациенты с клиническими признаками иммунной недостаточности и наличием изменений показателей иммунного статуса;
- 2) пациенты только с клиническими признаками иммунной недостаточности и нормальными показателями иммунного статуса;
- 3) пациенты с отсутствием клинических проявлений иммунной недостаточности, но с выявленными изменениями показателей иммунного статуса.

Первые две группы больных нуждаются в наблюдении и лечении иммуностимулирующими препаратами, третья группа требует только динамического наблюдения.

Иммуномодулирующая терапия

В последние годы интенсивно разрабатываются разные по химической структуре и происхождению лекарственные препараты – иммуномодуляторы, основным свойством которых является способность воздействовать на различные звенья иммунного ответа и восстанавливать функцию иммунной защиты. Эти препараты действуют преимущественно на измененные параметры, понижая повышенные и повышая пониженные показатели иммунной системы. Это положение является исключительно важным, так как на основании исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, получены данные по направленному действию иммуномодуляторов на иммунную систему. Отсутствие соблюдения требований доказательной медицины для установления иммуностимулирующего действия целого ряда препаратов и продуктов дает основание исключить из группы иммуномодуляторов большое количество лекарственных средств и пищевых добавок, которым произвольно приписывают такие свойства.

Применение иммуномодулирующих препаратов показано как при первичных, так и вторичных иммунодефицитах. При ПИД, сопровождающихся снижением показателей иммуноглобулинов или полным их отсутствием, в качестве базисной терапии назначают заместительную терапию внутривенным введением иммуноглобулинов (исключением является селективный дефицит IgA). Однако, как уже говорилось выше, иммунная недостаточность у больных с ПИД может затрагивать и другие звенья иммунной системы (клеточное, фагоцитарное, систему комплемента). Возникает вопрос, целесообразно ли применение иммуномодулирующих препаратов при ПИД, в основе которых лежит генетический дефект? Естественно, что с помощью этих препаратов исправить генетический дефект невозможно. Однако антиинфекционная защита является многокомпонентной. Принимая во внимание теорию «мобилей» Р.В. Петрова, можно ожидать, что при некотором повышении с помощью иммуномодуляторов функциональной активности

нормального компонента иммунной системы будет скомпенсирована, хотя бы частично, «плохая работа» дефектного компонента. В настоящее время есть положительные результаты применения таких иммуномодуляторов, как полиоксидоний, миелопид, у больных с ОВИН, бронхомунала, рибомунила, ликопида у больных с селективным дефицитом IgA.

ВИН, возникающая на фоне различных соматических заболеваний и проявляющаяся часто рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, не поддающимися традиционным методам лечения, требует грамотного подбора базисной терапии основного заболевания (например, хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, сахарного диабета, хронического аутоиммунного тиреоидита и т. д.). Включение же иммуномодуляторов в комплексную терапию этих пациентов является вспомогательным лечением и поможет справиться с развившимися инфекционными осложнениями.

Во всех случаях, когда врач назначает противомикробные средства при клинических проявлениях вторичной иммунной недостаточности, целесообразно назначать и иммуномодулирующую терапию.

Следует отметить, что иммуномодуляторы следует назначать как после, так и перед приемом антибиотиков или противовирусных препаратов, но наиболее эффективно их назначение одновременно с этиотропными препаратами. В этом случае по возбудителю наносится «двойной» удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

При иммунореабилитационных мероприятиях иммуномодуляторы могут применяться и в виде монотерапии, и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами. Это оправдано у пациентов с неполным выздоровлением (наличие бронхита, ларингита, трахеита и др.) после перенесенного острого инфекционного заболевания и у онкологических больных для улучшения качества жизни.

Показаниями для включения иммуномодуляторов в комплексную терапию являются:

- 1) наличие хронической рецидивирующей бактериальной, вирусной и грибковой инфекции;
- 2) заболевания с выраженными проявлениями эндотоксикоза (хирургические заболевания с гнойно-септическими осложнениями, панкреатит, ожоговая болезнь, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.);
- 3) устранение нежелательных последствий иммуносупрессивной терапии, а также нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов.

Кроме того, выбор иммуномодулирующего препарата определяется и стадией заболевания (ремиссией или обострением воспалитель-

ного процесса). Например, при остро выраженных воспалительных процессах, септическом состоянии показаны такие иммуномодуляторы, как полиоксидоний, галавит, заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулинов. В период ремиссии или при вялотекущем течении оправдано лечение ликопидом, рибомунилом, бронхомуналом.

Иммуномодуляторы классифицируют по механизму действия и по происхождению. В первом случае учитывается их преимущественный эффект на те или иные типы иммунных клеток: фагоциты, антиген-презентирующие клетки, Т- или В-лимфоциты. Однако следует иметь в виду, что иммуномодуляторов с селективным действием на иммунную систему пока не существует. Это связано с тем, что регуляция всех иммунных процессов осуществляется с помощью цитокинов, действие которых всегда является плейотропным. Поэтому можно говорить лишь о преимущественном эффекте соответствующего иммуномодулятора на ту или иную группу клеток иммунной системы.

По происхождению иммуномодуляторы подразделяют на экзогенные, эндогенные и химически чистые, или синтетические. Экзогенные препараты имеют, как правило, бактериальное, грибковое или растительное происхождение: бронхомунал, бронховаксом, рибомунил, иммунал и др. Эндогенные препараты подразделяют на иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы — тимуса и костного мозга (тактивин, миелопид, тималин, тимоптин и др.), и рекомбинантные цитокины. К последней группе относятся и препараты интерферонов, как естественные, так и рекомбинантные. **Химически чистые, или синтезированные препараты, подразделяют на вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза (полиоксидоний, глютоксим, галавит)**, ранее известные лечебные препараты с иммуностимулирующими свойствами (левомизол, метилурацил) и аналоги иммуномодуляторов экзогенного или эндогенного происхождения (ликопид, иммунофан).

Особую группу препаратов, используемых при лечении иммунодефицитных состояний, представляют препараты, предназначенные для проведения заместительной терапии. К таким препаратам относят иммуноглобулины для внутривенного и внутримышечного введения. Показанием для назначения заместительной терапии является синдром недостаточности или полного отсутствия антител врожденного или приобретенного генеза.

Для целенаправленного заместительного эффекта используют иммуноглобулины (гамма-глобулиновую фракцию). Различают иммуноглобулины специфического действия: антистафилококковый, антистрептококковый, антидифтерийный, антилимфоцитарный, нормальный гамма-глобулин. Эти препараты могут применяться для предупреждения часто рецидивирующих респираторных инфекций у детей, для профилактики гепатита А, краснухи, кори.

К препаратам, используемым для проведения заместительной терапии, относят иммуноглобулин, содержащий преимущественно, или только IgG (сандоглобулин, октагам, интраглобин, габриглобин и т. д.) и иммуноглобулин, содержащий IgG и IgM (пентаглобин).

Заместительная терапия проводится в режиме насыщения (уровень иммуноглобулина G не менее 400 мкг/мл), а также в поддерживающем режиме – под контролем врача-иммунолога.

Общая классификация иммуномодуляторов приведена ниже.

Классификация иммунотерапевтических препаратов по происхождению

1. Препараты экзогенного происхождения
 - 1.1. Бактериальные
 - 1.2. Грибковые
 - 1.3. Растительные
2. Препараты эндогенного происхождения
 - 2.1. Иммунорегуляторные пептиды:
 - 2.1.1. естественные
 - 2.1.2. химически синтезированные
 - 2.2. Цитокины:
 - 2.2.1. интерлейкины
 - 2.3. Интерфероны:
 - 2.3.1. препараты природных интерферонов
 - 2.3.2. препараты рекомбинантных интерферонов
 - 2.4. Индукторы интерферонов:
 - 2.4.1. синтетические соединения
 - 2.4.2. природные соединения
 - 2.5. Прочие препараты
3. Химически чистые и синтезированные препараты:
 - 3.1. вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза
 - 3.2. аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения
4. Иммуноглобулины

При иммунодефицитах нарушаются функции различных звеньев иммунной системы: фагоцитарного, Т- и В-клеточного, системы комплемента и т. д. Действие же многих иммуномодулирующих препаратов многофункционально. Так, при поражении клеток моноцитарно-макрофагальной системы применяются такие препараты, как полиоксидоний, ликопид, галавит, бронхомунал, рибомунил. При дефектах клеточного звена иммунитета целесообразно назначение полиоксидония, тактивина, тимогена, тималина, имунофана. При нарушении синтеза антител В-лимфоцитами и нарушении аффинности антител показаны заместительная терапия иммуноглобулинами, назначение галавита и

миелопада. Изменения в интерфероновом статусе являются показателем для назначения препаратов индукторов интерферонов или проведения заместительной терапии естественными или рекомбинантными интерферонами.

В заключение мы приведем общие принципы применения иммуномодуляторов у больных с недостаточностью антиинфекционной защиты.

1. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с этиотропным лечением.

2. Выбор иммуномодулирующего препарата и схема его применения определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от степени тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии, типа выявленного иммунологического дефекта.

3. Основными критериями назначения иммуномодулирующих препаратов являются клинические проявления иммунодефицита.

4. Наличие снижения какого-либо показателя иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не является обязательным основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии. Такие люди должны находиться на учете в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении (группа наблюдения).

5. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания или в онкологической практике.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Горностаева Ю.А. и соавт. Опыт применения иммуномодулирующих препаратов у больных с первичными иммунодефицитами и синдромом вторичной иммунной недостаточности. Физиол. и патол. иммунной системы, 2004, № 2, с. 92-99.
2. Лекарственные средства, применяемые для лечения аллергических заболеваний и иммунопатологических состояний. Справочник. Под ред. Н.И. Ильиной. М., «Фармарус Принт», 2004, 240 с.
3. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., Медицина, 2000, 429 с.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма и клин. иммунол., 2000, № 1, с. 9-16.
5. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины. Int. J. Immunorehabil, 1994, 1 Suppl., p. 5-6.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения. Леч. врач, 1998, № 4, с. 46-51.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия. Лечащий врач, 1999, № 2-3, с. 63-69.
8. Хаитов Р.М., Гушин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. Экспериментальное изучение иммуностропной активности фармакологических препаратов. Ведомости фармакол. комитета, 1999, № 1, с. 31-36.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. Иммунология, 1999, № 1, с. 14-17.
10. Пинегин Б.В., Латышева Т.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов. Леч. врач, 2001, № 3, с. 48-50.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. Иммунология, 2000, № 1, с. 61-64.

РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ (Приложение)

В помощь практическому врачу

Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева, Б.В. Пинегин, Н.И. Ильина

ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Подписано в печать 10.04.2006 г.
Формат 60×90^{1/16}, Бумага офсетная 80 г.
Печ. л. 1,25. Тираж 5 000 экз.

Отпечатано в ООО «Русская полиграфическая группа»
113152, Москва, Загородное ш., д. 3, стр. 1.