



Принципы интерпретации данных иммунограммы

В.Е. КАЗМИРЧУК, д. мед. н., профессор; Д.В. МАЛЬЦЕВ, к. мед. н.

/Институт иммунологии и алергологии
Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, Киев/

Спектр иммунологических лабораторных исследований, проведенных больному, составляет его иммунограмму. Все основные принципы интерпретации иммунограмм разработаны на основе накопленного опыта использования общего анализа крови в повседневной врачебной практике с 20-х годов прошлого столетия и опыта использования иммунограммы клиницистами за последние 30 лет. В основу диагностики и прогнозирования следует всегда ставить совокупность изменений всех показателей лейкограммы и иммунограммы. Один и тот же конечный результат иммунной реакции при одинаковых условиях может быть получен разным количественным и качественным сочетанием компонентов иммунной системы.

Фундаментальные принципы интерпретации иммунограммы

1. Полноценный клинический анализ иммунограммы может быть проведен лишь в комплексе с оценкой клинической картины заболевания у данного пациента и данных его анамнеза. Делать клинический вывод на основании только показателей иммунограммы нельзя, так как одни и те же изменения этих показателей могут наблюдаться при принципиально разных патологических процессах.
2. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, нежели оценка любого показателя в отдельности. Одинаковые изменения определенного показателя в разные фазы острого воспалительного процесса могут рассматриваться как благоприятный и неблагоприятный признак.
3. Реальную информацию об изменениях иммунограммы дают значительные нарушения показателей иммунограммы (40–50% от нормы и более). В связи с лабильностью показателей иммунограммы их незначительные колебания возможны у совершенно здоровых лиц.
4. Клинические данные играют решающую роль, а иммунограмма несет вспомогательное диагностическое и прогностическое значение. Отсутствие сдвигов в иммунограмме при наличии клинической картины патологии требует изучения функции компонентов отдельных звеньев иммунной системы.
5. Анализ иммунограммы в динамике (особенно в сопоставлении с клинической динамикой) более информативен с точки зрения как диагностики, так и прогноза течения заболевания, помогает избежать ошибочного трактования.
6. Диагностическое и прогностическое значение имеют индивидуальные показатели нормы у данного пациента (с учетом возраста и наличия сопутствующих хронических заболеваний, действия вредных факторов, медикаментозной терапии).
7. Первоочередное значение при оценке иммунограммы имеет соотношение показателей иммунограммы, а не их абсолютные значения.
8. При оценке показателей иммунограммы следует учитывать возможность их колебаний в связи с принятием пищи, физическими нагрузками, ощущением страха, временем суток.
9. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы и клинической картины заболевания (синдром диссоциации) свидетельствует о неблагоприятном развитии процесса.
10. Чем выше антигенность чужеродного фактора и больше зона его проникновения, тем ярче будет воспалительный процесс. Поэтому более выраженными должны быть и сдвиги в иммунограмме, что будет свидетельствовать в пользу адекватности реакции иммунной системы. Отсутствие указанных изменений в лейко- и иммунограмме – неблагоприятный симптом, который свидетельствует о неадекватности работы иммунной системы. Своевременное распознавание признаков такого несоответствия является главной задачей клинициста-иммунолога.

Прежде чем перейти к анализу структуры иммунограммы, следует остановиться на нескольких принципиальных моментах. Во-первых, важно отметить, что все лабораторные иммунологические данные необходимо интерпретировать в сопоставлении с данными общего анализа крови, клинической картины заболевания и стадией иммунного ответа. Так, смена нейтрофильной фазы иммунного ответа на лимфоцитарную при бактериальных инфекциях сопровождается постепенным регрессом симптомов воспаления в клинической картине. Если же такой закономерности не наблюдается, выяснению причины дисбаланса помогают данные иммунограммы. Низкое содержание лимфоцитарных цитокинов на фоне нарастающего лимфоцитоза в общем анализе крови может свидетельствовать о недостаточной функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что, собственно, и объясняет продолжительное сохранение симптомов воспаления, опосредованных деятельностью факторов врожденной резистентности. С другой стороны, иммунограмма может продемонстрировать источник формирования лимфоцитоза в общем анализе крови. Так, при высоком содер-



IPC 19®

лізати бактерій

Інтраназальне Респіраторні С стимуляція введення шляхи захисних сил організму

Препарат для профілактики та лікування респіраторних інфекцій у дітей і дорослих, яким ніколи хворіти!

УВАГА!



ПІД ЧАС УПРИСКУВАННЯ В НІС
ФЛАКОН СЛІД ТРИМАТИ
ВЕРТИКАЛЬНО



НЕ ЗАКИДАТИ
ГОЛОВУ

**Знову
в Україні!**



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. IPC 19®

Загальна характеристика: основні властивості лікарської форми: IPC 19® є комплексним препаратом лізатів бактерій, що міститься у вигляді розчину для інтраназального введення в аерозольній упаковці та являє собою прозору безбарвну або з жовтуватим відтінком рідину. Із слабким специфічним запахом. Якісний та кількісний склад: 100 мл містить 43,27 мг сушені лізати бактерій, активні речовини: лізати бактерій *Streptococcus pneumoniae* тип I — 1,11 мг, *Streptococcus pneumoniae* тип II — 1,11 мг, *Streptococcus pneumoniae* тип III — 1,11 мг, *Streptococcus pneumoniae* тип V — 1,11 мг, *Streptococcus pneumoniae* тип VII — 1,11 мг, *Streptococcus pneumoniae* тип XI — 1,11 мг, *Haemophilus influenzae* тип B — 3,33 мг, *Klebsiella pneumoniae* ss pneumoniae — 6,66 мг, *Staphylococcus aureus* — 9,99 мг, *Acinetobacter calcoaceticus* різновид *baumannii* — 3,33 мг, *Moraxella catarrhalis* — 2,22 мг, *Neisseria subflava* різновид *flava* — 2,22 мг, *Neisseria subflava* різновид *perflava* — 2,22 мг, *Streptococcus pyogenes* група A — 1,66 мг, *Streptococcus dysgalactiae* група C — 1,66 мг, *Enterococcus faecium* — 0,83 мг, *Enterococcus faecalis* — 0,83 мг, *Streptococcus* група G — 1,66 мг.

Форма випуску: розчин для інтраназального введення в аерозольному балоні. **Імунологічні і біологічні властивості:** IPC 19® є комплексним препаратом лізатів бактерій — найбільш розповсюджених збудників респіраторних інфекцій. Лізис мікроорганізмів здійснюється на основі оригінальної біологічної методики, яка дозволяє отримати антигени із збереженням специфічних властивостей кожного штаму. Завдяки цьому лізати спроможні викликати у слизовій оболонці захисні імунні реакції, ідентичні реакціям на похідні збудників інфекцій, стимуляцію і розмноження імунокompatентних клітин, підвищення рівня лізидому та інтерферону в секреті, збільшення кількості локальних антитіл, особливо імунoglobуліну А, підвищення фагоцитарної активності, яка сприяє елімінації збудників інфекцій з організму. **Показання до застосування:** Профілактика і лікування у дорослих і дітей з 2 років гострих і хронічних інфекційних захворювань ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів: гострого і хронічного риниту, рецидивуючого ринотрахеобронхіту, трахеїту, хронічного бронхіту, запалення аденоїдів, синуситу, фарингіту, отиту, тонзиліту, бронхіальної астми, ускладнень грипу та інших вірусних респіраторних інфекцій, а також у перед- і післяопераційний період для профілактики інфекційних ускладнень після хірургічних втручань на ЛОР-органах. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату. Препарат IPC 19® не слід призначати пацієнтам з аутоімунними захворюваннями. **Спосіб застосування і дози:** Лікування (під час інфекції): 1 вприскування у кожен ніздрю 2–3 рази на добу до зникнення симптомів захворювання. Профілактика (перед початком зимового сезону і в разі хронічних захворювань 2–3 рази на рік): 1 вприскування в кожен ніздрю 2 рази на добу протягом 2 тиж. **Побічна дія:** порушення з боку шкіри та шкірних тканин — можливі реакції гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) та шкірні еритемоподібні реакції. Порушення з боку ЛОР-органів та органів дихання — напади бронхіальної астми і кашель. У рідких випадках на початку лікування може спостерігатися підвищення температури тіла (>39°C) без видимої причини, нудота, блювання, біль у животі, даряє, ринофарингіт, синусит, ларингіт, бронхіт. Описані поодинокі випадки появи тромбоцитопенічної пурпури та вузлуватой еритеми. При появі вищевказаних симптомів рекомендується звернутися до лікаря. **Особливості застосування:** рідко на початку лікування можливе підвищення температури тіла (>39°C). У такому випадку лікування слід відмінити. Однак слід відрізняти такий стан від підвищення температури тіла, що супроводжується нездужанням, що може бути пов'язане з розвитком захворювання ЛОР-органів. При наявності системних клінічних ознак бактеріальної інфекції питання про достатність призначення системних антибіотиків вирішується лікарем. При призначенні препаратів на основі бактеріальних лізатів з метою імуностимуляції у пацієнтів з бронхіальною астмою можлива поява нападів астми. У такому випадку рекомендується припинити лікування та не приймати препарат даного класу у майбутньому. **Запобіжні засоби при застосуванні:** Вміст флакона знехочіться під тиском. Захищати від нагрівання вище 50°C і потрапляння прямого сонячного світла. Не відкривати флакон, навіть якщо він порожній, не спалювати і не проколуювати його. **Застосування в період вагітності та годування грудьми:** через відсутність достатньої кількості даних щодо потенційної можливості тератогенного або токсичного впливу на плід, застосування препарату у період вагітності та годування грудьми не рекомендовано. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** випадки негативної взаємодії з іншими лікарськими засобами невідомі. У випадку появи клінічних симптомів бактеріальної інфекції можливе призначення антибіотиків на фоні застосування IPC 19®.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повідомити про небажані висви або скарги на якість препарату Ви можете в Представництво «Абботт Продактс ГмБХ» в Україні. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Абботт Продактс ГмБХ» в Україні.

Представництво «Абботт Продактс ГмБХ» в Україні:
01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110. Тел.: +38 (044) 498-60-80.
Факс: +38 (044) 498-60-81



Abbott
A Promise for Life

Р.п. № 324/11–300200000 від 08.06.2012 р.
PR-UA-IPC-26(10712)



жании так называемых нулевых лимфоцитов (недостаточно зрелых или дефектных иммунокомпетентных клеток) даже высокий лимфоцитоз не сопровождается надлежащим выполнением функций лимфоцитов.

Во-вторых, данные иммунограммы следует оценивать путем сравнения абсолютных и относительных (процентных) значений иммунологических показателей. Нормальное процентное содержание той или иной субпопуляции лимфоцитов еще не свидетельствует о достаточном абсолютном количестве соответствующих иммунокомпетентных клеток.

Какие нарушения в иммунограмме подлежат коррекции?

Далеко не все изменения, выявленные в иммунограмме, являются показанием для проведения иммунотерапии. Прежде всего, необходимо ориентироваться на клинические данные. При этом рекомендуется пользоваться скрининговыми клинико-лабораторными критериями диагностики иммунодефицитных заболеваний. Если же говорить о результатах иммунологических исследований, коррекции подлежат следующие нарушения показателей иммунитета:

- достоверные (имеет место снижение показателя, по крайней мере, на 30–40% от нижней границы возрастной нормы);
- стойкие (сохраняются, как минимум, при двукратном обследовании с интервалом не менее 2 недель);
- клинически манифестные (т.е. изменение показателя можно связать с определенными клиническими данными, исходя из современных представлений о функциональном предназначении различных компонентов иммунной системы; например, известно, что дефекты фагоцитоза приводят преимущественно к развитию хронических бактериальных и грибковых инфекций, а дефицит в продукции интерферонов предрасполагает к хронической вирусной патологии);
- не только количественные, но и качественные (т.е. желательно проводить параллельное определение количественных и качественных характеристик изучаемых факторов иммунной защиты).

Структура иммунограммы

Показатели иммунограммы распределяют на определенные группы, в зависимости от того, какое звено иммунитета они характеризуют.

Систему врожденного иммунитета характеризуют: количество нейтрофилов и моноцитов крови, величина показателей оценки фагоцитоза, значение спонтанного и индуцированного НСТ-теста, уровень естественных киллеров и больших гранулярных лимфоцитов, сывороточный титр комплемента, концентрация отдельных компонентов комплемента в сыворотке крови, концентрация лизоцима в секретах. При этом показатели оценки фагоцитоза

позволяют оценить преимущественно поглотительную активность фагоцитов, а НСТ-тест (тест с нитросиним тетразолием) – интенсивность «кислородного взрыва», который происходит внутри фагоцитирующих клеток.

Показатели оценки фагоцитарной активности нейтрофилов:

- фагоцитарное число – среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови;
- фагоцитарный показатель – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе;
- фагоцитарная емкость крови – количество микробов, которые могут поглотить нейтрофилы, содержащиеся в 1 литре крови;
- количество активных фагоцитов – абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 литре крови;
- индекс завершенности фагоцитоза – характеризует परिवаривающую способность фагоцитов и завершенность процесса фагоцитоза.

Аналогичные показатели могут быть рассчитаны и для моноцитов.

Клеточное звено иммунитета характеризуют содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов (интегральный показатель клеточного звена), CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов (так называемых Т-хелперов), CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов (так называемых Т-киллеров, или цитотоксических Т-лимфоцитов), CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов (регуляторных Т-клеток), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток (так называемых естественных киллеров), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток (естественных киллерных Т-лимфоцитов). Клеточное звено является преобладающим при вирусных, грибковых патогенах, атипичных возбудителях (микоплазмы, хламидии), бактериальных инфекциях с внутриклеточным пребыванием возбудителя (микобактерии), а также при иммунном ответе на опухоли и тканевые формы гельминтов (например, личинки аскариды или трихинеллы).

Сегодня иммунологические лаборатории используют две принципиально разные методики определения содержания разных субпопуляций Т-лимфоцитов. Первая из них основана на взаимодействии меченных специфических моноклональных антител с соответствующими CD маркерами (так называемыми кластерами дифференцировки) лимфоцитов, вторая – на взаимодействии лимфоцитов с эритроцитами барана, вследствие чего образуются характерные структуры, получившие название «розеток» (методика розеткообразования).

Гуморальное звено иммунитета характеризуют уровни CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD20⁺, CD3⁺CD21⁺ и CD3⁺CD22⁺-клеток (В-лимфоцитов в разные фазы созревания), а также уровни иммуноглобулинов разных классов (IgM, IgG, IgE, сывороточного и секреторного IgA). Поскольку синтез антител является Т-зависимым процессом, для надлежащей оценки гуморального звена иммунитета следует учитывать уровень Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов), что еще раз подтверждает целесообразность комплексного подхода к интерпретации иммунограммы. Гуморальное звено является преобладающим при бактериальных инфекциях с внеклеточным пребыванием патогена (стрептококки, стафилококки, эшерихии, синегнойная палочка, протей и др.), а также при полостных протозойных и гельминтных инвазиях.

IgM – это антитела острого периода иммунного ответа, которые синтезируются плазматическими клетками при первом

контакте с определенным патогеном. IgM имеет сразу 10 центров связывания антигенов, что особенно актуально именно в острый период инфекции, когда существует необходимость в быстром распознавании и уничтожении большого количества патогена. Этому требованию отвечает и наиболее сильная среди всех иммуноглобулинов способность IgM активировать комплемент, что обеспечивает реализацию комплемент-зависимой цитотоксичности. В среднем, высокие концентрации специфических IgM регистрируются с 6–7-го дня после инфицирования, позднее уровень IgM заметно снижается на фоне повышения содержания IgG, т.е. происходит переключение с синтеза IgM на IgG. Существует наследственная форма иммунодефицитных заболеваний (ИДЗ), связанная с нарушением переключения изотипов антител. У таких больных регистрируются очень высокие уровни IgM на фоне глубокого дефицита антител других классов. В клинике это проявляется склонностью к развитию хронических инфекций.

Диагностическое значение высоких уровней специфических IgM заключается в возможности установления факта острой инфекции, при которой имело место первичное инфицирование определенным возбудителем. Однако следует учитывать, что у больных ИДЗ нарушается формирование иммунной памяти, в связи с чем возможны случаи, когда при повторном инфицировании тем же возбудителем вновь имеет место фаза преобладающей продукции IgM. Указанная особенность может быть лабораторным критерием постановки диагноза ИДЗ.

IgG – это антитела поздней фазы иммунного ответа, которые начинают синтезироваться после периода преобладания IgM. В свойствах IgG учтены условия периодов регресса клинических проявлений и реконвалесценции воспалительного процесса, на протяжении которых количество патогена уменьшается, и первоочередным для излечения является качество распознавания антигена. В связи с этим, IgG является более специфическим антителом, чем IgM. С другой стороны, в свойствах IgG учтены недостатки молекулы IgM, которые, в связи с большими размерами, имеют довольно ограниченную способность проникать в ткани. Для успешной эрадикации патогена необходимо обеспечение надежного контроля периферических тканей со стороны иммуноглобулинов на предмет наличия патогена. IgG, которые имеют лишь 2 центра связывания антигена и меньшую молекулярную массу, имеют лучшую способность проникать в периферические ткани.

Высокие уровни специфических IgG регистрируются в периоды регресса клинических проявлений и реконвалесценции при остром воспалительном процессе. Специфические IgG могут продуцироваться и циркулировать в сыворотке крови на протяжении продолжительного срока после излечения, поскольку именно этот класс антител синтезируется клетками иммунной памяти. Выбор IgG для обеспечения иммунной памяти является не случайным, так как это одновременно и наиболее экономные, и наиболее специфические антитела. После перенесенной инфекции может обеспечиваться или стабильная концентрация специфических IgG, или иметь место постепенное снижение их титров. Возрастание титров специфических IgG через продолжительный срок после перенесенного острого воспалительного процесса

свидетельствует не о поддержании иммунной памяти, а о неполном излечении и хронизации инфекции, так как IgG являются антителами вторичного иммунного ответа, который реализуется при контакте с уже знакомым антигеном. Таким образом, при повторной острой инфекции или обострении хронической инфекции фаза преобладания IgM отсутствует, так как сразу же синтезируются IgG. Нарушение такой закономерности может быть критерием ИДЗ. Дефицит IgG наиболее часто проявляется в виде хронических гнойных бронхитов, синуситов и отитов, пневмоний, которые являются резистентными к лечению антибиотиками, а также в виде гнойничковых заболеваний кожи (пустулез, фурункулез, карбункулы, абсцессы и т.п.) с хроническим или рецидивирующим течением.

Известно, что популяция IgG является неоднородной. Клинические проявления дефектов отдельных субпопуляций IgG приведены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические проявления дефицитов субклассов IgG у человека

Дефицит субклассов IgG	Инфекции
IgG ₁ (обычно связан с дефицитом других антител)	Пиогенные прогрессирующие заболевания легких
IgG ₂ (может быть изолированным или связанным с дефицитом других антител)	Инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, хронические заболевания легких, средний отит, хронические синуситы, менингит
IgG ₃ (обычно связан с дефицитом других антител)	Рецидивирующие инфекции дыхательного тракта, обструктивные заболевания легких, вирусные инфекции мочевыводящего тракта
IgG ₄ (может быть изолированным или связанным с дефицитом других антител)	Рецидивирующие синульмональные инфекции, бронхоэктазы

IgA – это иммуноглобулины слизистой оболочки и кожи. Различают сывороточную и секреторную формы IgA. Дефицит секреторной формы (slgA) может быть связан как со снижением концентрации сывороточной формы, которая является предшественницей секреторной, так и с нарушением деятельности эпителия, где для IgA синтезируется секреторный компонент, защищающий молекулу иммуноглобулина от расщепления пищеварительными ферментами. Таким образом, для адекватной оценки обмена IgA необходимо проводить параллельное исследование уровня его сывороточной и секреторной форм.

slgA играет важную роль в поддержании иммунной памяти слизистой оболочки и обеспечении феномена иммунной солидарности слизистой оболочки. При дефиците slgA в клинике отмечается высокая восприимчивость к инфекциям (особенно вирусной природы), входные ворота которых формируются на слизистой оболочке. Часто дефицит указанного иммуноглобулина является причиной хронического вирусного лимфаденита и тимомегалии. Кроме того, дефицит slgA может лежать в основе сочетанных воспалительных процессов на слизистой оболочке различных органов (например, хронического гайморита и гастродуоденита), что является результатом нарушения поддержания иммунной солидарности слизистой оболочки.

IgE являются антителами второго уровня защиты слизистой оболочки. Если патоген преодолевает защитный барьер slgA, он



распознается IgE, которые продуцируются в миндалинах, лимфоузлах, солитарных лимфатических фолликулах, что приводит к дегрануляции тучных клеток и развитию воспаления слизистой оболочки. Другими словами, механизм, связанный с деятельностью IgE, является альтернативой нейтрализующему эффекту sIgA. Кроме того, IgE играют ключевую роль в антипротозойном и противогельминтном иммунитете. Плохую репутацию у клиницистов IgE получили благодаря участию в atopических реакциях.

IgD – иммуноглобулины с неустановленной функцией.

Нормативные величины сывороточных уровней антител разных классов приведены в таблице 2.

Таблица 2. Нормальные уровни антител разных классов в сыворотке крови

Показатель	Нормальный уровень
Общий белок	65–85 г/л
γ-глобулины	12–22%
IgM	0,8–1,6 г/л
IgG	6–15 г/л
IgA	0,6–2,5 г/л
IgE	0,1–0,5 мг/л
IgD	3–170 мг/л

Оценка эффекторного звена иммунного ответа

Эффекторным называется конечное повреждающее звено иммунного ответа. Эффекторное звено клеточного и гуморального ответа различаются между собой. Для оценки эффекторного звена клеточного иммунитета определяют содержание больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) – популяции клеток, в состав которой входят естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты. Содержание БГЛ характеризует количественную сторону эффекторного звена иммунного ответа по клеточному типу. Более полную информацию можно получить при параллельном определении цитотоксичности мононуклеаров, что является качественным показателем. Под мононуклеарами понимают макрофаги, естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты. Эффекторным звеном гуморального иммунного ответа является синтез антител (речь идет о нейтрализующих антителах) и фагоцитоз, за счет которого обезвреживаются сформированные иммунные комплексы.

Короткая характеристика основных субпопуляций лимфоцитов по CD-маркерам

CD3⁺ лимфоциты. Практически все зрелые Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности CD3 маркерные молекулы, поэтому уровень CD3⁺ клеток является интегральным (обобщающим) показателем Т-клеточного звена иммунитета.

CD4⁺ лимфоциты. Молекулы CD4 экспрессируют на своей поверхности Т-лимфоциты, которые получили название хелперов. Это главные регуляторные клетки иммунного ответа. От деятельности Т-хелперов зависит как направление разворачивания иммунного ответа, так и его эффективность. CD4 выполняет роль корцептора, стабилизируя рецепторы антиген-презентирующей клетки и Т-хелпера во время антигенной презентации.

CD8⁺ лимфоциты. Молекулы CD8 содержат на своей поверхности цитотоксические Т-лимфоциты. Это эффекторные клетки иммунного ответа. Именно цитотоксические Т-лимфоциты наносят конечный повреждающий удар по мишеням иммунной агрессии (опухолевым и инфицированным клеткам). CD8 молекула выступает в роли корцептора, стабилизируя взаимодействие рецепторов Т-киллера и клетки-мишени во время иммунного распознавания последней.

CD16⁺ лимфоциты. Это так называемые естественные киллеры (ЕК), также совершающие цитотоксическое влияние на инфицированные и опухолевые клетки, однако, в отличие от Т-киллеров, не осуществляющие специфического иммунного распознавания антигенов мишени. Естественные киллеры распознают скомпрометированные клетки по упрощенной схеме, ключевым моментом в которой является прекращение экспрессии молекул HLA I клеткой-мишенью, что есть защитным механизмом от Т-киллеров. Естественные киллеры самостоятельно работают на ранних этапах вирусной инфекции, на поздних – к противовирусной защите приобщаются цитотоксические Т-лимфоциты, исправляющие «ошибки» первых. Дефицит ЕК является фактором риска возникновения частых ОРВИ и опасности формирования опухолей.

CD22⁺ лимфоциты. Маркеры CD22 экспрессируют зрелые В-лимфоциты. Этот показатель характеризует гуморальное звено иммунитета. Собственно В-лимфоциты не секретируют антител. Непосредственной продукцией иммуноглобулинов занимаются плазматические клетки, являющиеся производными В-лимфоцитов. Дефекты гуморального иммунитета, связанные собственно с В-клетками, встречаются очень редко, поэтому довольно распространенная гипоиммуноглобулинемия, в основном, обусловлена другими причинами.

Функциональные показатели иммунограммы

Все показатели иммунограммы можно разделить на качественные и количественные. До сих пор речь шла преимущественно о количественных показателях. К качественным показателям относятся реакции бласттрансформации Т- и В-лимфоцитов (РБТЛ). Данные указанных исследований позволяют оценить пролиферативный потенциал иммунокомпетентных клеток и обнаружить дефекты иммунитета, связанные с недостаточно интенсивным размножением лимфоцитов. Для индукции РБТЛ используют специальные вещества, вызывающие митоз лимфоцитов. Такие вещества получили название митогенов. Митогены Т- и В-лимфоцитов различаются между собой. Так, в качестве митогенов для Т-лимфоцитов выступают фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон-А), а для В-клеток – липополисахариды

бактерий. На практике изучают спонтанную пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток и индуцированную митогенами. За счет оценки полученной разницы делают косвенный вывод о пролиферативной мобильности лимфоцитов – оперативности вовлечения в процессы деления в случае иммунной реакции.

Также для оценки функциональной способности лимфоцитов определяют количество клеток, экспрессирующих адгезионные молекулы (в частности, ICAM-1 или CD54). Кроме того, возможно измерение уровней лимфоцитов по методике розеткообразования (E-РОЛ), по которым определяются преимущественно активированные, вовлеченные в иммунный ответ клетки. Функциональную характеристику предоставляют также исследования уровней тех или иных цитокинов (медиаторов иммунного ответа) в плазме крови.

Комплекс показателей содержания разных цитокинов большого составляет его цитокиновый профиль. Уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, GM-KCF характеризуют функциональную активность клеток врожденной резистентности, содержание ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α , ФНО- β свидетельствует о функциональной активности Т-хелперов 1-го типа, а содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13 – о деятельности Т-хелперов 2-го типа. Цитокины ИЛ-10 и TFP- β обладают противовоспалительными свойствами, их преимущественная продукция наблюдается в завершающую фазу иммунного ответа регуляторными Т-клетками.

При интерпретации данных цитокинового профиля необходимо придерживаться таких принципов. Во-первых, следует оценивать не каждый показатель в отдельности, а указанные выше группы показателей. Это связано с тем, что источником синтеза одного и того же цитокина могут быть принципиально разные клетки. Например, ФНО- α является продуктом как активированных макрофагов, так и Т-хелперов 1-го типа. Поэтому при изолированной оценке данного показателя нельзя однозначно утверждать относительно активации какого-то одного звена иммунитета. Однако если повышение содержания ФНО- α происходит на фоне высокого уровня ИЛ-1 β и ИЛ-8 и относительно низкого ИЛ-2, можно говорить о преобладающем вовлечении факторов врожденной резистентности. С другой стороны, в случае значительного уровня ФНО- α при высоком содержании ИЛ-2 и ИФН- γ и снижающемся уровне ИЛ-1 β есть основания говорить о реализации лимфоцитарной фазы иммунного ответа.

Во-вторых, целесообразно проводить оценку полученных результатов в контексте ожидаемой фазы острого воспалительного ответа. Так, в первые дни острого воспалительного процесса или обострения хронического благоприятным признаком является резкое повышение содержания доиммунных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, GM-KCF), однако продолжительное сохранение высоких уровней указанных показателей свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания, поскольку указывает на трудности в переключении на специфическую (адаптивную) фазу иммунного ответа, опосредованную регуляторной активностью Т-хелперов. Преждевременная гиперпродукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, TFP- β) в разгар воспалительного процесса может содействовать неполному уничтожению патогена и хронизации инфекции.

В-третьих, при интерпретации результатов показателей цитокинового профиля следует учитывать этиологический фактор, определенный по клиническим признакам, результатами ПЦР, микробиологическими методами. При этом можно установить ожидаемый тип иммунограммы (нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарный и нейтрофильный). Так, относительно продолжительное сохранение высоких уровней доиммунных цитокинов является допустимым при бактериальном генезе инфекции (нейтрофильно-лимфоцитарный тип иммунограммы), но является неблагоприятным признаком при вирусной природе болезни, при которой нейтрофильная фаза короткая.

Указанных принципов (комплексность подхода, учет стадии иммунного ответа и этиологии) следует придерживаться и при интерпретации других показателей иммунограммы. Так, при выяснении причины гипоиммуноглобулинемии следует оценивать не только содержание и активность В-лимфоцитов (продуцентов антител), но и уровень Т-лимфоцитов, которые отбирают надлежащие клоны В-лимфоцитов и предоставляют им ко-стимулирующий сигнал, а также активность фагоцитоза, на основании которого осуществляется антигенная презентация (т.е. отбираются антигенспецифические клоны Т-хелперов). Таким образом, недостаточная продукция антител может быть следствием как сниженного фагоцитоза, так и Т- или В-клеточной недостаточности, которая требует комплексного подхода к поиску причины гипоиммуноглобулинемии.

Важна оценка стадии иммунного ответа. Так, в случае вирусной инфекции на ранних этапах характерным является повышение содержания естественных киллеров (CD16⁺ лимфоцитов), а в дальнейшем нарастает уровень Т-лимфоцитов (Т-хелперов 1-го типа) и цитотоксических Т-клеток (CD8⁺ лимфоцитов). Если же продолжительно сохраняется высокий уровень ЕК, а содержание Т-киллеров не нарастает, это является крайне неблагоприятным признаком, свидетельствующим о риске хронизации инфекции, неполного уничтожения вирусного агента.

Важна и оценка этиологии воспалительного процесса. Так, если по клиническим признакам или данным ПЦР у больного имеет место вирусная инфекция, а показатели иммунограммы соответствуют преимущественно гуморальному пути реализации иммунного ответа (усиление фагоцитоза, продолжительная нейтрофильная фаза, резкое повышение уровней В-лимфоцитов и антител при относительно низких значениях ЕК, CD4⁺ и CD8⁺ клеток), это может быть показанием для проведения иммунокорригирующей терапии.

Иммунорегуляторный индекс

Довольно часто в состав иммунограммы включают так называемый иммунорегуляторный индекс, который является соотношением уровней CD3⁺CD4⁺ к CD8⁺ Т-лимфоцитам. Ранее считали, что в состав субпопуляции CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов входят так называемые клетки-супрессоры, угнетающие иммунный ответ. Сегодня установлено, что отдельной субпопуляции супрессоров не существует, а CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоциты наделены цитотоксическими свойствами (клетки-киллеры). В связи с этим изменилось понимание клинического значения оценки величины иммунорегуляторного индекса.



Сегодня уровень иммунорегуляторного индекса оценивают в сопоставлении с фазой иммунного ответа. В период разгара и стихания клинических проявлений иммунорегуляторный индекс достигает высоких значений за счет большого процентного содержания Т-хелперов (CD4⁺ Т-клеток). В период реконвалесценции значение показателя снижается в связи с нарастанием уровня CD8⁺ Т-клеток (киллеров). Нарушение такой закономерности свидетельствует о неадекватности иммунной реакции и о возможности хронизации инфекции в связи с неполной эрадикацией возбудителя.

Индекс нагрузки

Этот показатель является соотношением уровней E-РОЛ к E-РОН, где E-РОЛ – это розеткообразующие Т-лимфоциты, выявленные в тесте розеткообразования с эритроцитами барана, а E-РОН – розеткообразующие нейтрофилы, выявленные в том же тесте. По утверждению автора (Лебедев К.А.), индекс нагрузки имеет наиболее сильную отрицательную корреляционную связь с уровнем связанности компонентов иммунной системы и позволяет судить о напряженности воспалительного процесса. Динамика уровня индекса нагрузки приведена в параграфе, посвященном клинико-иммунологической характеристике стадий острого воспалительного процесса.

Оценка апоптоза

Одним из механизмов формирования иммунного дефекта является патологический апоптоз иммунокомпетентных клеток. Для выявления повышенной готовности лимфоцитов к апоптозу (состояния, предшествующего запрограммированной гибели) проводят определение уровня клеток, экспрессирующих рецепторы к апоптозу (в частности, рецептор *Fas* или CD95). Фазу непосредственной реализации патологического апоптоза определяют по снижению уровня лимфоцитов на фоне клинически незавершенного патологического процесса или по снижению уровня зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ Т-клеток) на фоне повышения уровня нулевых лимфоцитов (в этом случае лимфопении может и не быть). Параллельно фиксируется снижение уровня провоспалительных лимфоцитарных цитокинов и повышение содержания противовоспалительных факторов, в частности ИЛ-10, что носит компенсаторный характер. Исследование апоптоза является очень важным, поскольку неадекватная запрограммированная гибель иммунных клеток является одним из механизмов формирования ИДЗ.

Оценка склонности к аутоиммунным реакциям

Отдельную группу в иммунограмме составляют показатели, которые характеризуют аутоиммунную настроенность иммунного ответа. В условиях иммунных дефектов нарушается реализация всех функций иммунной системы, в том числе способности к под-

держанию иммунной толерантности. Следствием этого является усиление аутоиммунного компонента иммунного ответа у больных ИДЗ. Об указанной тенденции может свидетельствовать повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), возрастание уровня аутоантител (например, ревматоидный фактор – РФ, против основного белка миелина, антинуклеарных и т.п.), усиление аутоенсибилизации нейтрофилов и некоторые другие показатели.

Компенсация иммунного дефекта

Для правильной оценки иммунограммы следует понимать, что при дефекте определенных иммунных факторов может повышаться содержание других факторов иммунитета, выполняющих смежные функции. Это является компенсаторным механизмом. Наличие компенсаторных механизмов является прогностически благоприятным фактором, который свидетельствует о достаточно высоком ожидаемом эффекте адекватной иммуотропной терапии. Наоборот, отсутствие компенсаторных механизмов в условиях наличия иммунных дефектов свидетельствует в пользу запущенного процесса и является неблагоприятным прогностическим фактором. Неблагоприятный прогноз связан с исчерпанием компенсаторных резервов иммунной системы. Напомним, что ведущим механизмом формирования ИДЗ при вторичной иммунной недостаточности является исчерпание компенсаторных механизмов в условиях продолжительного существования иммунного дефекта. Это свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления больных с дисфункцией иммунной системы.

Можно привести много примеров компенсаторных изменений иммунологических показателей. Так, одним из компенсаторных механизмов является повышение уровня естественных киллеров (иногда в 2–3 раза и выше) при дефиците Т-клеток (в частности, CD8⁺ лимфоцитов). Естественные киллеры, выполняющие смежные функции с цитотоксическими Т-лимфоцитами, могут частично компенсировать недостаток функции последних (особенно эффективно при надлежащем антителогенезе). Однако чаще всего такая компенсация является неполной и обеспечивает лишь сдерживание вируса, но не его эрадикацию. Другим примером компенсаторной реакции может быть существенное повышение показателя фагоцитоза у больных с дефицитом миелопероксидазы фагоцитирующих клеток. При этом недостаточно эффективная продукция свободных радикалов, в формировании которых принимает участие указанный фермент, частично компенсируется усиленной поглотительной активностью нейтрофилов, что обеспечивает временную изоляцию инфекционного агента.

Синдром диссоциации

При интерпретации результатов иммунограммы можно обнаружить синдром диссоциации – несоответствие между направлением изменений взаимосвязанных иммунологических показателей. Ценность синдрома диссоциации состоит в том, что последний может свидетельствовать в пользу скрытых иммунных

дефектов (например, существующий лишь на функциональном уровне). Синдром диссоциации – типичная находка у больного ИДЗ. Диссоциация определяется не только между отдельными иммунологическими показателями, но и между данными общего анализа крови и иммунограммы, между результатами иммунограммы и клинической картиной болезни.

Типичным примером диссоциации является факт повышения уровня специфических противовирусных антител на фоне возрастающих показателей количественной ПЦР, которая, как известно, определяет содержание вирусной нуклеиновой кислоты. Теоретически повышение уровня специфических антител должно было бы привести к снижению репликации вируса. Однако в условиях, например, нарушенного фагоцитоза не происходит надлежащей антигенной презентации, что может приводить к формированию недостаточно специфических антител к данному штамму вируса. При этом серологические исследования могут указывать на достаточную специфичность сформированных антител, однако следует учитывать, что такие исследования ориентированы лишь на определенные типичные антигены и не учитывают особенностей антигенного спектра конкретного штамма вируса.

Диссоциацией также является отсутствие клинического регресса симптомов воспаления при переходе в лимфоцитарную фазу иммунного ответа на бактериальные патогены. Причина такой диссоциации может быть связана со снижением функциональной активности лимфоцитов, дефектами продукции антител, синтезом недостаточно специфических антител вследствие снижения фагоцитоза. Еще одним примером диссоциации является наличие документально подтвержденной вирусной инфекции на фоне признаков преимущественного гуморального направления разворачивания иммунного ответа по данным иммунограммы. Можно привести еще немало примеров диссоциации между клиническими, иммунологическими данными и результатами общего анализа крови. Важно подчеркнуть, что синдром диссоциации является признаком ИДЗ и лучше обнаруживается при динамическом проведении исследований и комплексной оценке их результатов.

Список литературы находится в редакции