

19. Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M., Barr R.M., Black A.K., Greaves M.W. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FeRI or anti-IgE autoantibodies // *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 443–450.
20. Grattan C., Boon A.P., Eady R.A., Winkelmann R.K. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions // *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93: 198–204.
21. Gaig P., Garcia-Ortega P., Enrique E., Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity // *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10: 342–345.
22. Zauli D., Deleonard G., Goderaro S. et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria // *Allergy Asthma Proc* 2001;22: 93–95.
23. Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M., Barr R.M., Kobza Black A., Greaves M.W. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria // *Br J Dermatol* 1999;140: 446–452.
24. Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Mark H., Stingl G., Henz B.M. Management of urticaria: a consensus report // *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6: 128–131.
25. [Guideline] Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Giménez-Arnau A.M. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy*. Oct 2009;64(10):1427–43.
26. Grattan C., O'Donnell B.F., Francis D.M. et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria // *Br J Dermatol* 2000;143: 365–372.
27. O'Donnell B.F., Barr R.M., Black A.K. et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria // *Br J Dermatol* 1998;138: 101–106.

РАЗДЕЛ XV

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

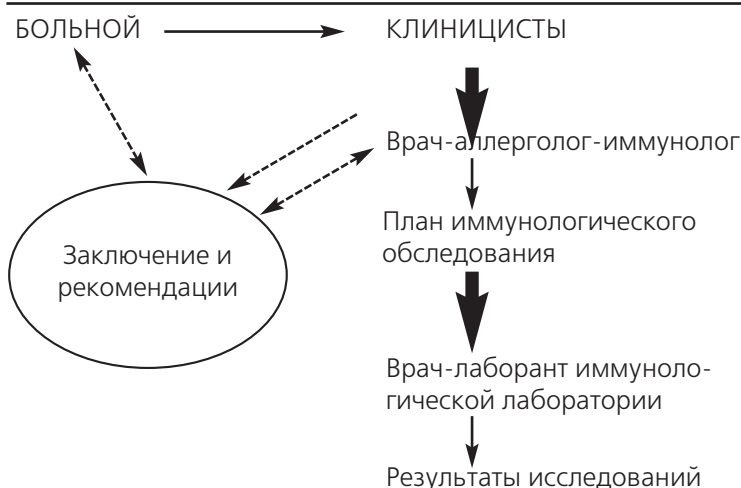
Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Клиническая иммунология в России в последнее десятилетие занимает позицию

связующего звена между целым рядом медицинских дисциплин (схема).

Схема. Взаимодействие «больной – клиницист – иммунолог – врач-лаборант»



Первично пациент обращается за медицинской помощью к врачу-клиницисту. На основании клинического и лабораторного обследования клиницист подозревает дефект работы иммунной системы, направляет к врачу-аллергологу-иммунологу. Врач-аллерголог-иммунолог на основании ранее проведенного обследования, клинического осмотра выделяет ту группу пациентов, которым действительно необходимо обследование для уточнения диагноза. Врач-аллерголог-иммунолог должен доверять работе лаборатории и иметь возможность уточнить детали полученных результатов с врачом-лаборантом. Врач-лаборант выдает результат и заключение по полученному биоматериалу, но только врач-аллерголог-иммунолог может полноценно дать заключение относительно конкретного пациента и конкретного клинического случая. Динамическое наблюдение при выявлении дефекта работы иммунной системы проводит врач-аллерголог-иммунолог.

Таблица 1. Основные клинические симптомы и лабораторные показатели, характерные для первичных иммунодефицитов [2]

Клинические симптомы	Лабораторные показатели
Клинические симптомы	Лейкопения, лимфопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения [лимфаденопатия в сочетании с гепатоспленомегалией (при исключении злокачественных новообразований и специфических инфекционных заболеваний)], снижение уровня иммуноглобулинов
Рецидивирующие, плохо поддающиеся традиционной терапии инфекционные заболевания респираторного и пищеварительного тракта	
Опportunистические инфекции (пневмоцистные пневмонии)	
Упорный кандидоз слизистых оболочек и кожи, особенно у детей старше 1 года	
Упорная диарея, мальабсорбция	
Повторные бактериальные инфекционные поражения кожи, подкожной клетчатки, лимфатических узлов и внутренних органов (деструктивные пневмонии, абсцессы печени)	
Отставание в развитии у младенцев на фоне необычных инфекций и диареи	
Лимфаденопатия в сочетании с гепатоспленомегалией (при исключении злокачественных новообразований и специфических инфекционных заболеваний)	
Артриты, дерматомиозит, склеродермия	
Гипоплазия лимфоидной ткани	

Клиническая иммунология – это лабораторная и клиническая дисциплина, занимающаяся изучением вопросов диагностики и лечения больных с различными заболеваниями и патологическими состояниями, в основе которых лежат иммунологические механизмы, а также состояниями, в терапии и профилактике которых иммунные препараты играют ведущую роль (Тотолян А.А., 2015). В ее основные задачи входят диагностика, прогноз и разработка способов лечения заболеваний человека, сопровождающихся различными дефектами иммунной системы, которые рассматриваются не изолированно, а в комплексе с другими важными системами жизнедеятельности организма. Методы клинической иммунологии имеют диагностическое значение при следующих состояниях:

- Первичные иммунодефициты.
- Аллергические заболевания.
- Инфекционные заболевания.
- Аутоиммунные заболевания.
- Онкологические заболевания.
- Вторичные иммунодефициты.

На основании статистических данных стран Западной Европы выявляемость первичных иммунодефицитов (ПИД) составляет не более 5% от прогнозируемой численности пациентов. С чем это связано? Возможно, вся причина в недостаточной информированности врачей первичного звена по их диагностике и лечению.

По данным регистра ПИД 2010 г., при ПИД в 100% случаев маркером являются инфекции, в 17% – аллергические болезни, в 6% – аутоиммунные, в 2% – новообразования [1].

Наличие двух и более из десяти нижеперечисленныхстораживающих клинических признаков, указывающих на возможное наличие ПИД у детей (согласно данным экспертов международной организации Jeffrey Modell Foundation (JMF)), требует консультации иммунолога:

1. Четыре и более отита в течение года.
2. Два и более тяжелых синусита в течение года.
3. Потребность в антибактериальной терапии в течение двух и более месяцев с минимальным эффектом.
4. Две или более пневмонии в течение года.
5. Плохая прибавка в весе и росте.
6. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или органов.
7. Персистирующая молочница или грибковые инфекции кожи.
8. Повторяющаяся потребность в парентеральной антибактериальной терапии для лечения инфекций.
9. Две и более генерализованные инфекции в течение жизни, включая сепсис.
10. Наличие положительного семейного анамнеза (случаи ПИД в семье).

В практической деятельности целесообразно использовать также следующие рекоменда-

ции, основанные не только на клинических, но и на результатах лабораторных исследований (Кондратенко И.В., 2008), таблица 1.

С 1987 года для изучения иммунного статуса используют принцип двухэтапной оценки. На первом скрининговом этапе выявляют грубые дефекты в системе гуморального и клеточного иммунитета, системах комплемента и фагоцитоза с помощью наиболее простых, но точных методов, которые могут охарактеризовать функцию основных компонентов иммунного ответа организма. При наличии специальных показаний и отклонений в ориентирующих тестах более тщательный анализ иммунологического статуса рекомендуется проводить с помощью аналитических тестов второго уровня – подтверждающие тесты [3].

Для уточнения диагноза ПИД назначают следующие тесты.

Тесты оценки Т-клеточного звена.

Скрининговые тесты:

- Абсолютное число лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4, CD8).
- Ультразвуковое исследование или рентгенография тимуса у младенцев.
- Кожные тесты гиперчувствительности замедленного типа.

Подтверждающие тесты:

- Лимфопролиферативный ответ на митогены, антигены и аллогенные клетки.
- Образование цитокинов: Th1-типа (ИНФ- γ , ИНФ- α , ИЛ-2), Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13).
- Функциональный ответ Т-клеток на цитокины.
- Выявление активационных молекул на мембране Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR).

- Молекулярный анализ специфических дефектов развития Т-клеток.
- Выявление молекул адгезии (интегрин CD 11a/CB18).

Тесты оценки В-клеточного звена.

Скрининговые тесты:

- Содержание В-лимфоцитов (CD19+ CD20+) в периферической крови.
- Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgE, IgG.
- Субклассы IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
- Выявление специфических антител:
 - Изогемагглютининов (IgM к антигенам групп крови А и В).
 - IgG1-антитела к анатоксинам столбняка и дифтерии.
 - IgG2-антитела к пневмококковым и менингококковым полисахаридным вакцинальным антигенам.
 - IgG1, IgG3 к антигенам респираторных вирусных вакцин.
 - К другим вакцинам против гепатита В, кори, паротита, краснухи.

Подтверждающие тесты:

- Тест на образование В-клетками иммуноглобулинов *in vitro*.
- Регуляция синтеза иммуноглобулинов.
- Взаимодействие CD40L с CD40.
- Молекулярный анализ генетических нарушений.

Тесты оценки фагоцитарного звена.

Скрининговые тесты:

- Абсолютное число нейтрофилов и моноцитов.
- Показатели фагоцитоза.
- Генерация активных форм кислорода (НСТ-тест).

Подтверждающие тесты:

- Оценка хемотаксиса фагоцитов.

Таблица 2. Генная диагностика ПИД [1]

Генетический дефект	Форма ПИД
Btk	XLA (X-сцепленная агаммаглобулинемия)
RAG1/ RAG2	SCID (тяжелые комбинированные иммунодефициты)
ICOS, TACI, BAFF-R, CD19	CVID (общая переменная иммунная недостаточность)
WAS	WAS (синдром Вискотта-Олдрича)
CYBB	CGD (хроническая гранулематозная болезнь)
STAT-3, DOCK 8, TYK 2	Гипер-IgE-синдром

- Определение экспрессии молекул адгезии на поверхностной мембране нейтрофилов (CD11a, CD11b, CD11c, CD18).
- Определение завершенности фагоцитоза [4].

В настоящее время лаборатории имеют возможность проведения генной диагностики ПИД (таблица 2).

Тестами для скрининга ПИД являются TREC – скрининг Т-клеточных и KREC – скрининг В-клеточных иммунодефицитов [1].

Для данной группы больных в России в период 2011–2012 гг. организовано 5 JMF центров, из них два в Москве, один в Санкт-Петербурге, один в Екатеринбурге и один в Ростове-на-Дону, где пациенты могут получать специализированную помощь.

Среди группы возрастных пациентов необходимо исключать наличие вторичных иммунодефицитных состояний (ВИД). Следует понимать, что вторичные (приобретенные) иммунодефициты не нозологическая форма, а патогенетическая характеристика нарушений иммунной системы, возникших вследствие воздействия повреждающих факторов: инфекции, лекарств, белково-энергетической неполноценности питания, воздействия радиации, производственных факторов, иммуотропных токсических веществ, метаболических факторов на фоне тяжелых системных заболеваний, при раке, стрессе, травме. В последние годы накапливается все больше данных о развитии иммунодефицита на фоне феномена гиперреактивности иммунной системы под влиянием инфекционных агентов. Например, важный прогностический фактор перехода ВИЧ-инфекции в СПИД – повышенная активация Т-лимфоцитов и компонентов врожденного иммунитета и избыточная выработка провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.). Среди других новых механизмов иммуносупрессии рассматривают повышенную активацию регуляторных Т-клеток с активной выработкой противовоспалительных цитокинов (трансформирующий ростовой фактор- β , ИЛ-10). Излишне активированные регуляторные Т-

клетки подавляют функцию других субпопуляций Т-лимфоцитов, что обуславливает развитие иммунодефицита, например, при злокачественных опухолях, некоторых формах инфекционных заболеваний [4].

На сегодняшний день нет единой общепризнанной классификации ВИД. В отечественной литературе выделяют следующие формы ВИД: индуцированную, спонтанную, приобретенную (СПИД). Наиболее полная классификация представлена в таблице 3.

Необходимо помнить о наличии иммунодефицитных состояний, которые имеют физиологическую природу:

- дети раннего возраста, у которых иммунная система находится в стадии формирования или замедленно реализуется феномен «иммунной адаптации ребенка»;
- беременные женщины, у которых происходит подавление адаптивной иммунной системы преимущественно за счет регуляторных Т-клеток, необходимых для предотвращения иммунной активации против антигенов отцовского происхождения;
- людей старческого возраста, когда происходит ослабление иммунных функций, особенно первичный ответ на поступление антигена в организм [4].

Клинические проявления вторичных иммунодефицитов – хронические, часто рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся лечению традиционными средствами воспалительные процессы любой локализации. К основным признакам ВИД можно отнести:

- отсутствие генетического дефекта развития иммунной системы;
- возникновение иммунодефицита на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы;
- устойчивое сохранение возникшей иммуномодуляции после того, как устранена причина ее возникновения;
- сочетание нескольких клинических проявлений вторичных иммунодефицитов (очаги хронической инфекции);
- наличие в иммунограмме изменений непо-

Таблица 3. *Классификация вторичных иммунодефицитов [5]*

Форма	Вариант
1. По темпам развития	- Острый (обусловлен острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и т.д.). - Хронический (развивается на фоне хронических гнойно-септических заболеваний).
2. По уровню дефекта	- Нарушение клеточного (Т-лимфоцитарного) звена. - Нарушение гуморального (В-лимфоцитарного) звена. - Нарушение фагоцитарного звена. - Нарушение системы комплемента.
3. По распространенности	- Местный. - Системный.
4. По степени тяжести	- Легкий (компенсированный). - Средней тяжести (субкомпенсированный). - Тяжелый (декомпенсированный).

стоянного характера, затрагивающих различные звенья иммунной системы;

- возможность клинко-иммунологического эффекта при адекватной иммунотерапии.

Для активного выявления больных важное значение имеет анализ данных анамнеза. Проводя анализ анамнеза, следует отыскать причину иммунодефицита и составить предварительное заключение о наличии дефекта в том или ином звене иммунной системы. Больные с ВИД довольно четко могут определить сроки возникновения состояния: после стресса, тяжелого заболевания, радиационного облучения, инфекции и т.д. Не следует забывать о профессиональной вредности: воздействие химикатов, контакт с гербицидами, излучение сверхвысоких частот, а также злоупотребление алкоголем, курение табака, применение наркотиков. Необходимо предпринять все возможное для устранения причины или уменьшить степень воздействия неблагоприятного фактора. Если в качестве причины выступает тяжелая соматическая патология, то иммунотерапию нужно проводить одновременно с лечением основного заболевания.

Не менее важный момент – анализ списка перенесенных заболеваний и выделение «болезней-масок» иммунодефицита. Указание в анамнезе на вирусные инфекции, грибковые поражения, наличие аутоиммунной патологии и онкозаболеваний позволяет предполагать нарушения в Т-клеточном звене иммунной системы. Если больной

сообщает о ряде перенесенных бактериальных заболеваний (сепсис, остеомиелит, бактериальные пневмонии, ангина, аднексит и др.), то скорее всего можно предположить нарушения в гуморальном звене иммунитета. В случаях, когда у больного имеются данные о перенесенных им болезнях-масках Т-клеточного и гуморального иммунитета, предполагают комбинированный тип поражения иммунной системы. Клинически не представляется возможным дифференцировать болезни-маски гуморальной недостаточности и нарушений фагоцитоза, в обоих случаях на первый план выходят заболевания бактериальной природы.

Понимая, что приобретенный иммунодефицит – это клиническое состояние, сопровождающееся транзиторными изменениями показателей иммунограммы, выделяют следующие значимые заболевания, которые могут быть обусловлены дефектами работы иммунной системы:

- генерализованные инфекции: сепсис, гнойные менингиты и т.п;
- хронический бронхит с частыми рецидивами в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов (гнойные синуситы, отиты), резистентные к стандартной терапии;
- повторные пневмонии, плевропневмонии;
- бронхоэктатическая болезнь;
- хронические бактериальные инфекционные поражения кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, абсцессы, пиодермии, флегмоны, парапроктит);

- хронические грибковые поражения кожи и слизистых оболочек, генерализованный кандидоз;
- паразитарные заболевания;
- рецидивирующий афтозный стоматит в сочетании с повышенной заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями;
- рецидивирующая герпес-вирусная инфекция;
- хроническая диарея неясной этиологии;
- лимфаденопатия, повторные лимфадениты;
- длительный субфебрилитет, лихорадка неясного генеза.

На этапе клинического обследования больного обращаем внимание на состояние кожных покровов и слизистых, так как при многих иммунопатологических состояниях имеются признаки их поражения (атопический дерматит, системная красная волчанка, герпес, абсцессы, фурункулы и т.д.), проводим оценку состояния лимфатических узлов, миндалин, селезенки, тимуса. Выявление гипер- или гипоплазии этих органов может свидетельствовать об иммунопатологии.

При подозрении на ВИД необходимо провести тщательное лабораторное обследование с целью выявления лейкопении, лимфопении, моноцитопении, моноцитоза, эозинофилии, снижения общего уровня комплемента, гипогаммаглобулинемии, протеинурии. Применение инструментальных методов позволяет диагностировать состояние тимуса – уменьшение или отсутствие, увеличение селезенки.

Приказ МЗ СССР № 539 от 18.04.1986 г. «Об организации лаборатории клинической иммунологии» впервые регламентировал объем проводимого иммунологического обследования в иммунологической лаборатории: до 4000 больных в год, которым проводят определение количества Т-лимфоцитов, количество В-лимфоцитов, количество фагоцитирующих нейтрофилов, иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови. В настоящее время возможности иммунологического обследования стали значительно шире.

Исследование иммунного статуса включает в себя:

- относительное и абсолютное количество CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR лимфоцитов;
- сывороточные иммуноглобулины А, М, G;
- подклассы иммуноглобулина G;
- общий иммуноглобулин E;
- гемолитическая активность комплемента;
- циркулирующие иммунные комплексы;
- функциональная активность фагоцитирующих клеток (миграция, поглощение, хемотаксис, адгезия, переваривание, киллинг);
- функциональная активность естественных киллеров;
- бласттрансформация лимфоцитов;
- цитокины;
- Т-хелперы 1 и 2 типов.

Иммунологические тесты для проведения исследования выбирает врач-аллерголог-иммунолог с учетом предполагаемых дефектов в иммунной системе. При необходимости назначает иммунологический мониторинг.

В следующей части рассмотрим алгоритм оценки состояния различных звеньев иммунной системы при иммунодефицитах и факторы иммунитета, исследуемые при различных иммунопатологических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тоголян А.А. *Возможности иммунологической лабораторной диагностики* / XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Школа для практикующих врачей по специальности «Аллергология и иммунология», Москва, 7 апреля 2015 г.
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты*. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 231 с.
3. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 375 с.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 633 с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение* // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14–17. ■