**Введение в клиническую иммунологию**

Из-за искусственного размежевания клинической микробиологии с клинической иммунологией при рассмотрении вопросов патогенеза оппортунистических инфекций не учитывают в полной мере состояние иммунной системы. Прежде всего не установлены корреляционные связи между возникновением оппортунистических заболеваний и всевозможными иммунодефицитам как первичными, так и вторичными.

К сожалению, в настоящее время вряд ли можно даже грубо оценить уровень распространенности среди населения первичных и вторичных иммунодефицитов, поскольку широкое диспансерное обследование населения на состояние иммунологического статуса не проводится из-за отсутствия специально оснащенных лабораторий не только на периферии, но и в крупных научных центрах. Можно лишь предполагать, что людей с иммунодефицитами довольно много и число их будет возрастать по мере развития цивилизации и ухудшения экологической обстановки в мире.

*Известно, что вторичные иммунодефициты возможны в результате воздействия на организм человека самых разнообразных факторов: физических (различные виды радиации), химических, (соли тяжелых металлов, окислы химических соединений, органические вещества), массового без должных показаний применения антибиотиков, вакцин, сывороток, фармакологических препаратов, токсического действия пестицидов, удобрений и т. д.* Кроме экзогенных факторов на возникновение иммунодефицитов могут влиять и эндогенные, к примеру, аутоиммунные расстройства. Таким образом, изучение оппортунистических инфекций невозможно без изучения иммунного статуса больного.

***Иммунный статус человека***

Исследование параметров иммунной системы имеет важное значение для уточнения диагноза, решения вопросов патогенеза заболевания, выявления нарушений иммунного ответа, коррекции получаемого лечения, разработки программ реабилитации воспалительного процесса. Утвержден комплекс лабораторных иммунологических тестов для использования в клинической практике врачей разных специальностей.

Иммунологические тесты разделены на 2 уровня (Л.В. Ковальчук, А.Н. Чередеев) согласно технической сложности, времени исполнения, значения в интерпретации иммунологических нарушений.

*Уровни оценки иммунного статуса*

Оценка иммунного статуса предполагает двухэтапное (или двухуровневое) обследование.

**I уровень** – иммунологический скрининг (мониторинг) – включает в себя определение общего количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества лимфоцитов и других форменных элементов крови, общего количества (относительного и абсолютного) Е- и В-лимфоцитов, концентрации IgM, IgG, IgA и проведение теста на фагоцитоз (например, НСТ-тест с нейтрофилами или оценку поглотительной активности нейтрофилов).

**II уровнь** – аналитический - включает определение мембранных маркеров тех или иных субпопуляций лимфоцитов и лейкоцитов, оценку функциональной активности иммунокомпетентных клеток в связи с воздействием митогенов, антигенов; исследование продукции цитоксинов в культуре клеток; оценку рецепторного аппарата клеток; субклассов иммуноглобулинов; анализ общего и антигенспецифического IgE; анализ на наличие тех или иных антител; проведение кожных проб с антигенами и др.

Тесты I уровня просты, экономичны, отражают неспецифические закономерности реакций иммунной системы, позволяют выявлять достаточно грубые дефекты иммунной системы и судить о типичных иммунопатологических процессах. Тесты II уровня – это более детальное и углубленное исследование параметров иммунной системы. II уровень иммунологических исследований требует развертывания специальной лаборатории, предполагает высокую квалификацию врача-лаборанта. Аналитические тесты II уровня назначаются избирательно в зависимости от клинических симптомов конкретного пациента.

Двухуровневое исследование иммунного статуса предполагает оценку следующих параметров:

*I уровень*:

- абсолютное и относительное количество лейкоцитов;

- абсолютное и относительное количество лимфоцитов;

- Абсолютное и относительное количество Е-лимфоцитов (CD3+, проточная цитометрия);

- абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD19+, проточная цитометрия);

- концентрация IgG, IgM, IgА (радиальная иммунодиффузия);

- фагоцитоз частиц латекса (фагоцитарный показатель, поглотительная активность);

- микробицидная активность кислородозависимых систем нейтрофилов (НТС-тест);

- уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, преципитация с ПЭГ-6000); - общая активность комплемента (по 59% гемолизу сенсибилизированных БЭР).

*II уровень*:

- Т-лимфоциты (CD3+, проточная цитометрия);

- Т-хелперы (CD4+, CD22+, CD72+, проточная цитометрия);

- Т-цитоксические (CD8+, проточная цитометрия);

- NK-лимфоциты (CD16+, CD56+, проточная цитометрия);

- моноциты (CD14+, проточная цитометрия);

- IgE (ИФА);

- антитела и тиреоглобулину (ИФА);

- ревматоидный фактор (ИФА);

- пролифератиный фактор Т- и В-лимфоцитов на митогены;

- компоненты комплемента (C1, C3 и др., ИФА);

- цитокины (IL1, IL4, IL5 и др., ИФА).

***Клиническая оценка иммунограммы***

*Основные правила интерпретации иммунограммы*:

* Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя;
* Необходимо учитывать как относительные, так и абсолютные значения каждого показателя иммунограммы;
* Анализ показателей можно проводить только с учетом клинической картины заболевания;
* Реальную информацию в иммунограмме несут сильные сдвиги показателей, слабые сдвиги позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения;
* Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении;
* Отсутствие сдвигов в иммунограмме при наличии клинических симптомов свидетельствует о включении приспособительных механизмов, стрессовых реакций;
* Выявленные сдвиги в иммунограмме без клинических симптомов целесообразно учесть и включить пациента в группу риска по развитию иммунодефицита;
* Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы следует учитывать возрастные, половые и индивидуальные нормы данного пациента;
* Первостепенную значимость в иммунограмме имеют соотношения субпопуляций клеток и спонтанных стимулированных тестов, нежели абсолютные значения каждого показателя.

*Требования к взятию крови для иммунологических исследований*

Взятие крови осуществляется в процедурном кабинете, утром, натощак. Если предполагается оценка иммунного статуса в режиме функционального покоя иммунной системы, то в момент обследования пациент должен быть здоров или находится в состоянии ремиссии (в течение не менее 1 месяца после последнего обострения хронической патологии). Необходимо исключить применение препаратов крови, сывороток, гамма-глобулина, иммунотропных антибиотиков и антимедиаторных препаратов, прививание, а также проведение некоторых диагностических процедур (рентгенологические, радиоизотопные методы исследования). Желательно исключить стрессовые ситуации. У женщин рекомендуется проведение иммунологического исследования в середине менструального цикла.

В тех случаях, когда врач ставит целью сделать клиническую оценку состояния иммунной системы на высоте патологического процесса, при стрессовой ситуации, в период беременности, в процессе адаптации к воздействию исследуемых факторов, такая оценка осуществляется поправкой на друге «нормы» иммунного статуса.

Для проведения иммунологических исследований I уровня кровь берут в две пробирки: в сухую собирают 2-3мл, в гепаринизированную (с раствором гепарина в физиологическом растворе из расчета 5-10ЕД/мл) – 4-5мл. Все исследования проводятся в день взятия крови, сыворотка для определения концентрации иммуноглобулинов, антигенспецифических антител и цитотоксинов может хранится в морозильной камере бытового холодильника в течение 2-3 месяцев при условии однократного размораживания (при -70С и в жидком азоте пробы можно хранить в течение года).

***Изменения иммунного статуса при инфекционно-воспалительных процессах***

Колебания иммунологических параметров в динамике инфекционно-воспалительных процессов отражают степень адекватности реакций иммунной системы на инфекцию и поэтому имеют большое диагностическое и прогностическое значение.

***Острый период*** характеризуется лейкоцитозом с нейтрофилезом, активацией фагоцитарного звена, снижением числа Т-лимфоцитов ( с увеличением количества CD4+ и уменьшением количества CD8+ клеток), нарастанием количества CD19+ лимфоцитов и IgM.

***Тенденция к генерализации*** проявляется продолжающимся падением числа Т-лимфоцитов, повышением уровня CD8+ клеток, угнетением нейтрофильного фагоцитоза с усилением экспрессии Fcg-рецепторов. Появление «токсических» нейтрофилов отражает выход в циркуляцию незрелых форм из костного мозга в связи с экстренной потребностью.

***Период реконвалесценции*** характеризуется восстановлением общего числа лейкоцитов до нормы (в том числе и эозинофилов), нормализацией уровня Т-лимфоцитов с повышением количества CD8+ клеток, сохранение увеличенного содержания В-лимфоцитов, повышением IgG и кроупнодисперсных ЦИК.

***Иммунотропная терапия***

Стремительное развитие клинической иммунологии с конца 80-х г.г. ХХ века привело к появлению новых лекарственных препаратов, обладающих направленным иммунотропным действием.

*Иммунотропные лекарственные препараты* - это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунотропную систему. Различают три основных группы иммунотропных лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты.

*Иммуномодуляторы* – лекарственные вещества, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы, т.е. снижают повышенные и повышают пониженные показатели иммунитета.

*Иммуностимуляторы* – лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя сниженные показатели до нормальных их значений.

*Иммунодепрессанты* – лекарственные препараты, подавляющие иммунные реакции.

Перечень иммунотропных препаратов в настоящие время достаточно велик и с каждым годом продолжает расширяться. Большинство иммунотропных препаратов включено в основные фармацевтические справочники. Однако классификация препаратов и механизмы их действия до сих пор вызывают дискуссии как среди клинических иммунологов и терапевтов, так и фармакологов.

***Классификация иммунотропных препаратов.***

***По происхождению***:

1. Микробные продукты и вакцины (пирогенал, продигиозан, бронхомунал, рибомунил, солкоуровак, солкотриховак и др.)

2. Продукты и экстракты иммунных органов:

* Иммуноцитомедины (тиактивин, миелопид, спленин, суперлимф и др.)
* Иммуноцитокины (лейкинферон и др.)
* Иммуноглобулины (пентаглобин, интраглобин, октагам и др.)

3. Растительные продукты (элеуторококк, эхинацин и др.)

4. Продукты низших животных (деринат)

5. Синтетические (диуцифон, тимоген, имунофан и др.)

6. Рекомбинантные (реафенон, ронколейкин, неупоген и др.)

***По направленности действия***:

1. Иммуностимуляторы

2. Иммунодепрессивные (стероидные гормоны, цитостатики, циклоспорин, тимопентин, инфликсима)

***По преимущественному воздействию на иммунную систему***:

1. Препараты, преимущественно воздействующие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность Т-лимфоцитов.

2. Препараты, преимущественно влияющие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность В-лимфоцитов.

3. Препараты, оказывающие преимущественное действие на нейтрофильно-макрофагальную фагоцитарную активность, показатели врожденного иммунитета.

4. Препараты, имеющие преимущественное влияние на межклеточную кооперацию. В последние годы, это наиболее перспективное направление терапии через цитокиновую сеть, так как причины развития многих иммунодефицитов связывают с дисбалансом провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNFa, IFNg).

Перечень препаратов и рекомендации по применению указаны в таблице.

***Общие рекомендации при назначении иммунотропных***

***препаратов.***

Препараты иммунотропного класса назначаются пациентам с подтвержденным иммунодефицитом в комбинации с препаратами традиционной противовоспалительной терапии. Введение иммунотропных препаратов преследует цели заместительной терапии некоторых ИДС, уменьшения числа случаев инфекционных осложнений при ИДС, стимуляции лейкопоэза, снижение токсических эффектов при химиотерапии и лучевой терапии при онкопатологиях. При назначении пациентам препаратов, оказывающих действие на иммунную систему, необходимы специальные иммунологические знания, а так же выполнение некоторых общих правил:

1. Решение о назначении препарата должно основываться как на наличии клинических симптомов иммунодефицита. Так и на результатах лабораторных исследований. Обязательно уточнение характера иммунологических нарушений.

2. Проведение иммунотропной терапии требует обязательного динамического наблюдения за состоянием иммунного статуса больного.

3. Целесообразно контрольное исследование иммунного статуса пациента в отдаленные сроки – на этапах иммунореабилитации.

4. Необходимо строгое соблюдение схем. Отступление должно быть строго аргументировано.

Монотерапия иммунотропными препаратами проводится только с целью иммунопрофилактики у пациентов с подтвержденным вторичным иммунодефицитом.

*Рекомендуется назначать иммунокорректоры с осторожностью или не назначать совсем:*

* Больным без клинико-иммунологического подтверждения наличия иммунодефицита.
* Больным с аутоиммунной патологией.
* При беременности и лактации.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Основные иммуномодуляторы, разрешенные к применению в России** | | |
| Торговое наименование | Происхождение, состав | Основные показания к применению |
| **Тимомиметики** | | |
| Тактивин | Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, в т.ч. при тяжелых соматических заболеваниях, интоксикациях различного генеза, «старении» тимуса у лиц пожилого и старческого возраста |
| Тималин | То же | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета |
| Тимостимулин | То же | То же |
| Тимоген, Тимоген натрий | Синтетический дипептид глутамилтриптофан | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, недостаточность фагоцитоза |
| Имунофан | Синтетичский гексапептид | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета; лимфопения; недостаточность АОС\*; чрезмерная активация продукции АФК и провоспалительных ИЛ; дефицит ИЛ-2 |
| Тимусамин | Комплекс белков и нуклепротеидов, выделенных из тимуса крупного рогатого скота | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета; лимфопения |
| Веро-Рибоксин, Инозие-Ф, Инозин, Рибоксин, Рибонозин, Инозин пранобекс | Инозин – предшественник ОТФ нуклеозид пурина | То же и недостаточность фагоцитоза |
| Изопринозин | Инозин/ацетиламидобензойная кислота | То же и недостаточность антителообразования, функций фагоцитов + вирусная инфекция (антивирусный эффект – блокада репликации) |
| **Иммуномодуляторы широкого спектра действия** | | |
| Деринат, Натрия дезоксирибонуклеинат | Натриевая соль ДНК из молок осетровых рыб | Недостаточность В-звена иммунитета, фагоцитоза, Т-хелперов |
| Иммунал | Сок Эхинацеи пурпурной | То же |
| Гепон | Синтетический тетрадекапептид | Недостаточность фагоцитоза, Т-хелперов 1 типа, ЦТЛ, ЕК; дефицит синтеза IgG |
| Глутоксим (тиопоэтин) | Бис-(γ-L-глутамил)-L- цистеинил-бисглициндинатриевая соль | При интоксикации как цитопротектор, при дисбалансе и нарушении функций субпопуляций лимфоцитов, уровня ИЛ, недостаточности фагоцитоза, апоптоза |
| **Стимуляторы антителообразования и фагоцитоза** | | |
| Миелопид | Экстракт полипитидов из культуры косто-мозговых клеток млекопитающих | Недостаточность В-звена иммунитета, фагоцитоза, гемопоэза |
| Полиоксидоний | Синтетический сополимер этиленпиперазина и бромода этиленпиперазиния | Недостаточность АОС\*, В-звена иммунитета, фагоцитоза. Опосредованно через фагоциты может оказать положительное воздействие на субпопуляции лимфоцитов и их активность |
| Ликопид | Синтетический мурамилдипептид | Недостаточность В-звена иммунитета (антителообразования), функций макрофагов/фагоцитов (поглощение, киллинг бактерий, выработки ИЛ); дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая ЕК |
| Галавит | Производное аминофталгидрозида | Гиперпродукция фагоцитами перекисей, гипохлорита, провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1; нарушение других функций фагоцитов; дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая ЕК, АИП\*\* |
| Метилурацил | Производное тетрагидропиримидина | Недостаточность фагоцитоза, гемопоэза, лейкопоэза, нейтропения |
| Натрия нуклеинат | Гидролизат дрожежевой РНК | То же |
| **Препараты интерферона** | | |
| Роферон А, интерферон α-2а | Рекомбинантный интерферон α-2а | Супрессия продукции ИФН-α; недостаточность фагоцитоза, активности ЕК; наличие активной вирусной инфекции |
| Реаферон для иньекций сухой, Интрон-А, Реальдирон, Виферон, Гриппферон | Рекомбинантный интерферон α-2b | То же |
| **Индукторы синтеза интерферона** | | |
| Амиксин (тиролон) | Синтетический низкомолекулярный препарат класса флуоренов | Недостаточность синтеза интерферонов (преимущественно - ИФН-α); хронические герпесвирусные и другие внутриклеточные инфекции |
| Циклоферон | Метилглукамина акридонацетат | То же |
| Неовир | Гетероароматическое производное карбоксиметилакридона | То же |
| Ридостин | Двуспиральныя РНК лизата дрожжей Sacchazamyces cereviciae | То же |
| **Интерлейкины** | | |
| Ронколейкин | Рекомбинантный ИЛ-2 | Дефицит продукции ИЛ-2, некоррегируемый другими препаратами: снижение числа лимфоцитов, Т-хелперов, HLA-DR и CD+ лимфоцитов |
| Беталейкин | Рекомбинантный ИЛ-1 | Лейкопения; уменьшение продукции ИЛ-1; недостаточность функциональной активности фагоцитов, лимфоцитов, антителообразования |
| Нейпоген (филграстим) | Рекомбинантный колониестимулирующий фактор | Тяжелые токсические и радиационные лейкопении |
| Лейкомакс (молграмостим) | Рекомбинантный колониестимулирующий фактор | То же |
| **Препараты иммуноглобулинов** | | |
| Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения Иммуновенин Октагам Биавен В.И. Сандоглобулин | Иммуноглобулин G из донорской крови | Угнетение продукции IgG или несостоятельность гуморального звена; угроза нагноительных септических процессах; недостаточный эффект от проводимой этиотропной терапии (затяжное течение, быстрое развитие рецидива и т.д.) |
| Пентаглобин | В 1 мл протеина плазмы содержится IgG – 38 мг, IgA – 6 мг, IgM – 6 мг | Тяжелые инфекционные заболевания; угроза или манифестация септического синдрома |
| Цитотекин | Специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин G из донорской крови | Активная инфекция, вызванная цитомегаловирусом |
| **Иммуностимуляторы бактериального происхождения** | | |
| Рибомунил | Рибосомы 4 наиболее частых патогенов респираторного тракта и протеогликаны мембранной части Klebsiella pneumonia | Недостаточность иммунной защиты респираторного тракта, выработки специфических антител классов IgG и IgA, супрессия Т-звена иммунитета, функций фагоцитов |
| Бронхомунал | Лизат 8 наиболее частых патогенов респираторного тракта | Недостаточность местной защиты респираторного тракта, специфических антител класса IgG, IgA; супрессия Т-звена, функций фагоцитов, в т.ч. альвеолярных макрофагов |
| Ликопид | Синтетический мурамилдипептид | Недостаточность функций макрофагов/фагоцитов, включая поглощение, киллинг бактерий, выработку ИЛ; вторично активируют основные субпопуляции лимфоцитов включая ЕК |
| Имудон | Лиофилизированная смесь 4 видов лактобактерий, 8 наиболее частых бактериальных патогенов полости рта и Candida albicans | Недостаточность местной защиты полости рта, глотки, трахеи |
| ИРС-19 | Лизат 10 наиболее частых патогенов верхних дыхательных путей | Недостаточность местной защиты верхних дыхательных путей (лизоцима, секреторных IgA, функций фагоцитов/нейтрофилов) |
| **Системные пероральные ферменты (энзимы)** | | |
| Флогензим | 1 таблетка содержит: бромелайн – 90 мг, трипсин – 48 мг, рутозид – 100 мг | Выраженные воспалительные реакции; нарушение микроциркуляции, реологических свойств крови, элиминации иммунных комплексов |
| Вобензим | 1 таблетка содержит: бромелайн – 45 мг, папаин – 60 мг, панкреатин – 100 мг, химотрипсин – 1 мг, трипсин – 24 мг, амилазин – 10мг, липаза – 10 мг, рутин – 50 мг | То же |

\*АОС – антиоксидантная система

\*\*АИП – аутоиммунная патология