ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА ЧЕЛОВЕКА, НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ К ИХ РЕШЕНИЮ

ЗУРОЧКА А.В.,
ХАЙДУКОВ С.В.

г. Челябинск
г. Москва

1.Для чего нужна иммунограмма?

2.Что должно быть в иммунограмме?

3.Трактовка иммунограммы

ДЛЯ ЧЕГО НУЖНА ИММУНОГРАММА?

Оценка иммунного статуса – это не самоцель, а способ выявления дефектов иммунной системы.

Снижение параметров иммунного ответа:

Первичные иммунодефицитные состояния;

Вторичные иммунодефицитные состояния:

ВИЧ-индуцированное снижение тех или иных субпопуляций лимфоцитов, гепатиты В и С, другие инфекции персистирующими вирусами.

Изменение типа ответа иммунной системы:

ВтИД, аллергия, аутоиммунный, лимфопролиферативный ответ:

ВтИД – известные причины – травма, ожог; инфекция; длительная антибиотикотерапия; гормонотерапия; онкопатология и др.

Спонтанная форма ВтИД – причина не ясна.

Аллергия – ГЗТ и ГНТ.

Аутоиммунитет – аутоантитела, аутоагрессивные клоны Т-лимфоцитов.

Лимфопролиферативные заболевания – онкогематология, лейкемоидные реакции.

Подбор иммуномодуляторов in vitro.

С целью проведения иммунокоррекции:

Коррекция измененных параметров;

Коррекция неизмененных параметров, которые должны быть изменены в ответ на то или иное воздействие.

Контроль иммунокоррекции.

СНИЖЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА:

1. Первичные иммунодефицитные состояния;

2. Вторичные иммунодефицитные состояния:

- ВИЧ-индуцированное снижение тех или иных субпопуляций лимфоцитов, гепатиты В и С, другие инфекции персистирующими вирусами.

ИЗМЕНЕНИЕ ТИПА ОТВЕТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

ВтИД, аллергия, аутоиммунный, лимфопролиферативный ответ:

- **ВтИД – известные причины – травма, ожог; инфекция; длительная антибиотикотерапия; гормонотерапия; онкопатология и др.**
- **Спонтанная форма ВтИД – причина не ясна.**
- **Аллергия – ГЗТ , ГНТ, другие варианты.**
- **Аутоиммунитет – аутоантитела, аутоагрессивные клоны Т-лимфоцитов.**
- **Лимфопролиферативные заболевания – онкогематология, лейкемоидные реакции.**

ЧТО ДОЛЖНО БЫТЬ В ИММУНОГРАММЕ?

Для решения разных задач требуются разные типы иммунограмм.

Снижение параметров иммунного ответа

- **Основные субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарная активность, иммуноглобулины.**

Изменение типа ответа иммунной системы

- **Расширенная иммунограмма:**
  - **основные субпопуляции лимфоцитов, активационные маркеры, фагоцитарная активность, иммуноглобулины, комплемент, специфические JgE, G, аутоантитела и др.**
- **Для лимфопролиферативных состояний:**
  - **расшифровка лейкозов, лейкемоидных реакций.**

Подбор иммуномодуляторов in vitro

- **Тесты для иммуномодуляторов, индивидуально подобранные для каждого препарата.**

С целью проведения иммунокоррекции

- **Расширенная иммунограмма с активационными маркерами.**

Контроль иммунокоррекции

- **Активационные маркеры лимфоцитов.**

	Пациент	Норма
Т- лимфоциты (CD3+ CD19-)отн:		61-85%
Т- лимфоциты (CD3+ CD19-) абс:		946-2079
Т - хелперы (CD3+ CD4+) отн:		35-55%
Т - хелперы (CD3+ CD4+) абс:		576-1336
Т-цитотоксические (CD3+CD8+) отн		19-35%
Т-цитотоксические (CD3+CD8+) абс		372-974
Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)		1,8-2,2
Т-NK лимфоциты (CD3+16+56+) отн:		1-6%
Т-NK лимфоциты (CD3+16+56+) абс:		7-165
NK - лимфоциты (CD3-16+56+) отн:		9-21%
NK - лимфоциты (CD3-16+56+) абс:		123-369
В - лимфоциты (CD3- CD19+) отн:		7-17%
В - лимфоциты (CD3- CD19+) абс:		111-376
Т- лимфоциты CD3+ CD25+(ранняя активация) отн:		7-18%
Т- лимфоциты CD3+ CD25+(ранняя активация) абс:		60,0-400,0

Гуморальный иммунитет

	Пациент	Норма
Иммуноглобулин А общий		0,9-3,1 г/л
Иммуноглобулин М общий		0,7 - 1,7 г/л
Иммуноглобулин G общий		9,0 - 20,0 г/л
С1 ингибитор:		150-350 мкг/мл
С3а фрагмент комплемента:		50-150 нг/мл
С5а фрагмент комплемента:		4-30 нг/мл

	Пациент	Норма
Т- лимфоциты (CD3+ CD19-)отн:		61-85%
Т- лимфоциты (CD3+ CD19-) абс:		946-2079
В - лимфоциты (CD3- CD19+) отн:		7-17%
В - лимфоциты (CD3- CD19+) абс:		111-376
Лимфоциты (CD45+ CD14-)отн:		%
Лимфоциты (CD45+ CD14-) абс:		,
Т - хелперы (CD3+ CD4+) отн:		35-55%
Т - хелперы (CD3+ CD4+) абс:		576-1336
Т-цитотоксические (CD3+CD8+) отн:		19-35%
Т-цитотоксические (CD3+CD8+) абс:		372-974
Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)		1,8-2,2
Т-NK лимфоциты (CD3+16+56+) отн:		1-6%
Т-NK лимфоциты (CD3+16+56+) абс:		7-165
NK - лимфоциты (CD3-16+56+) отн:		9-21%
NK - лимфоциты (CD3-16+56+) абс:		123-369
Лимфоциты активированные (CD3+ HLA-DR+) отн:		%
Лимфоциты активированные (CD3+ HLA-DR+) абс:		,
Лимфоциты (Т+В+NK) отн:		%
Т клетки (Тхелперы+Тцитотоксические)отн:		%
Моноциты (HLA-DR+) отн:		%
Гранулоциты (HLA-DR+) отн:		%
Моноциты (CD14+) отн:		%
Гранулоциты (CD14+) отн:		%
Моноциты (CD45+) отн:		%
Гранулоциты (CD45+) отн:		%

Трактовка иммунограммы.

Трактовка полученных результатов также раскладывается на несколько составляющих.

1. **Выявление дефектов иммунной системы – снижение параметров иммунитета вплоть до исчезновения (варианты ПИД, ВтИД).**

2. **Изменения параметров системы:**
   - **в сторону депрессии;**
   - **в сторону активации;**
   - **в сторону дисбаланса.**
3. **Собственно диагностика нарушений:**
   - **наличие аутоантител,**
   - **специфических IgE,**
   - **специфических клонов Т-лимфоцитов,**
   - **активация базофилов аллергенами;**

Трактовка иммунограммы.

Трактовка полученных результатов также раскладывается на несколько составляющих.

4. **Оценка нарушений регуляции иммунитета (продукция и экспрессия цитокинов).**

5. **При оценке действия иммунокорректоров:**
   - **позитивная активация системы – стимуляция В-звена иммунитета и фагоцитов ;**
   - **негативная активация системы – стимуляция Т-эффекторов, NK-клеток; макрофагов, дендритных клеток;**
   - **отсутствие эффекта – как правило плохо, но без больших последствий ;**
   - **депрессия ответа – плохо или, наоборот, хорошо, если задача была вызвать депрессию.**

➢ **Варианты активации/депрессии:**
   - ✓ **скрытая, отсроченная активация/депрессия (через 2-3 месяца после терапии);**
   - ✓ **выраженная в разной степени (быстрый, выраженный подъем/падение параметров; медленный, низкий подъем/падение параметров);**
   - ✓ **при дисбалансе системы ее нормализация.**

Трактовка иммунограммы.

Трактовка полученных результатов также раскладывается на несколько составляющих.

6. **Трактовка индивидуального подбора иммуномодуляторов.**
   - **Стимуляторы активируют;**
   - **Депрессанты угнетают;**
   - **Модуляторы в норме не действуют, а при наличии отклонений активируют или угнетают, то есть нормализуют**

➢ **В реальности, контроль зависит от механизма действия препарата:**

❖ **препараты, действующие на метаболизм клеток – оценка по хемилюминесценции, НСТ, активности лизосом, фагоцитоза;**

❖ **препараты, действующие на рецепторы клеток – хемотаксис, хемокинез, активационные маркеры лимфоцитов, моноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов;**

❖ **препараты, действующие на продукцию цитокинов – экспрессия рецепторов к интерлейкинам и уровень продукции интерлейкинов**

7. **При контроле иммунокоррекции:**
   - **собственно мониторирование – степень изменения параметров иммунной системы в течение длительного времени;**
   - **отслеживание совпадений эффектов иммунокорректоров in vitro и in vivo.**

Острое воспаление
Е., 2002

Параметр	Величина	Норма
CD3+19-	3299	946-2079
CD3+4+	2414	576-1336
CD4/CD8	2,59	1,8-2,2
CD3-16+56+	749	123-369
CD3-19+	1218	111-376
НСТ сп. акт.	30%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,43	до 0,15
НСТ инд. акт.	64%	28-60%
НСТ инд. интенс.	1,09	0,4-1,5

Острое воспаление
С., 2005

Параметр	величина	норма
CD3+19-	3619	946-2079
CD3+4+	2417	576-1336
CD4/CD8	2,56	1,8-2,2
CD3-19+	524	111-376
B1 CD5+19+	19,5%; 1065	1-2,55%; 17-56
C1 ингибитор	464,3	150-350
C5a фрагмент комплемента	46,9	4-30
НСТ сп. акт.	24%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,26	до 0,15
НСТ инд. акт.	32%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,41	0,4-1,5

Острое воспаление (вирусное) М., 2003

Параметр	величина	норма
CD3+19-	4573	946-2079
CD3+4+	2535	576-1336
CD3+8+	1648	372-974
CD4/CD8	1,54	1,8-2,2
CD3-16+56+	912	123-369
CD3-19+	1126	111-376
IgM	2,88	0,7-1,7
С1 ингибитор	638,2	150-350
НСТ сп. акт.	49%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,8	до 0,15
НСТ инд. акт.	72%	28-60%
НСТ инд. интенс.	1,03	0,4-1,5

Острое воспаление (вирусное) К., 2004

Параметр	величина	норма
CD3+19-	4818	946-2079
CD3+4+	2745	576-1336
CD3+8+	1733	372-974
CD4/CD8	1,58	1,8-2,2
CD3-16+56+	963	123-369
CD3-19+	950	111-376
С1 ингибитор	367	150-350
С5а фрагмент комплемента	48,6	4-30
НСТ сп. акт.	28%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,4	до 0,15
НСТ инд. акт.	69%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,99	0,4-1,5

Воспаление с тенденцией к хронизации (вирусное), Х., 2000

Параметр	величина	норма
CD3+19-	3765	946-2079
CD3+4+	2528	576-1336
CD3+8+	1733	372-974
CD4/CD8	0,33	1,8-2,2
CD3-16+56+	612	123-369
CD3-19+	427	111-376
IgA	4,0	0,9-3,1
IgM	8,9	0,7-1,7
IgG	23,2	9-20,0
С1 ингибитор	764,4	150-350
С3а фрагмент комплемента	279,7	50-150
НСТ сп. акт.	5%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,08	до 0,15
НСТ инд. акт.	19%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,22	0,4-1,5

Воспаление. ВТИД?
В., 1997

Параметр	величина	норма
CD3+4+	25,46 %	39-47
CD3+4+	620	830-2110
CD4/CD8	0,85	1,8-2,2
С1 ингибитор	701,6	150-350
С3а фрагмент комплемента	190,2	50-150
С5а фрагмент комплемента	48,6	4-30
НСТ сп. акт.	34%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,45	до 0,15
НСТ инд. акт.	65%	28-60%
НСТ инд. интенс.	1,08	0,4-1,5

Хр. воспаление. ВТИД?
Ч., 2002

Параметр	величина	норма
CD3+19-	770,15	946-2079
CD3+4+	301	576-1336
CD3+8+	354	372-974
CD4/CD8	0,85	1,8-2,2
CD3-16+56+	393,02	123-369
IgM	2,14	0,7-1,7
IgG	33	9-20,0
С1 ингибитор	473,8	150-350
НСТ сп. акт.	34%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,38	до 0,15
НСТ инд. акт.	48%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,62	0,4-1,5

Хр. воспаление (атопич. дерматит ремиссия). ИДС. М., 1997

Параметр	величина	норма
CD3+19-	1271	1750-3090
CD3+8+	311	490-1300
CD4/CD8	2,75	1,8-2,2
CD20+23+	140	70-111
IgA	2,78	0,9-3,1
IgM	3,8	0,7-1,7
IgG	23,8	9-20,0
С5а фрагмент комплемента	178,8	4-30
Активность фагоцитоза	25	51-63
Интенсивность фагоцитоза	1,06	1,5-1,9
НСТ сп. акт.	45%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0, 63	до 0,15
НСТ инд. акт.	39%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,63	0,4-1,5

Острое воспаление на фоне ИДС (IgA) В., 2001

Параметр	величина	норма
CD4/CD8	1,48	1,8-2,2
CD3-16+56+	612	123-369
CD3-19+	563	111-376
IgA	0,43	0,9-3,1
IgM	2,75	0,7-1,7
C5a фрагмент комплемента	46	4-30
НСТ сп. акт.	45%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,69	до 0,15
НСТ инд. акт.	57%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,92	0,4-1,5

Острое воспаление на фоне ИДС (IgA). Т., 2004

Параметр	величина	норма
CD3+19-	3108	946-2079
CD3+4+	2209	576-1336
CD4/CD8	2,86	1,8-2,2
CD3-16+56+	86	123-369
CD3-19+	712	111-376
CD20+23+	712	70-111
IgA	0,39	0,9-3,1
С3а фрагмент комплимента	355,8	50-150
С5а фрагмент комплемента	82,5	4-30
Активность фагоцитоза	36	51-63
Интенсивность фагоцитоза	1,41	1,5-1,9

Острое воспаление на фоне ИДС (IgA). Г., 2003

Параметр	величина	норма
CD3+19-	3750	946-2079
CD3+4+	2399	576-1336
CD3+8+	1138	372-974
CD4/CD8	2,10	1,8-2,2
CD3-16+56+	542	123-369
CD3-19+	1547	111-376
IgA	0,07	0,9-3,1
С1 ингибитор	402,9	150-350
Активность фагоцитоза	44	51-63
Интенсивность фагоцитоза	1,27	1,5-1,9

Острое воспаление на фоне ИДС (IgA) Б., 2004

Параметр	величина	норма
CD4/CD8	1,48	1,8-2,2
CD3-19+	739	111-376
C3a фрагмент комплемента	165	50-150
C5a фрагмент комплемента	123,9	4-30
НСТ сп. акт.	24%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,29	до 0,15
НСТ инд. акт.	26%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,37	0,4-1,5

Острое воспаление на фоне ИДС (IgA). Щ., 2004

Параметр	величина	норма
CD3+19-	3091	946-2079
CD3+4+	1994	576-1336
CD4/CD8	2,75	1,8-2,2
CD3-19+	820	111-376
IgA	0,48	0,9-3,1
С1 ингибитор	544,3	150-350
С5а фрагмент комплемента	44,6	4-30
НСТ сп. акт.	33%	до 15%
НСТ сп. интенс.	0,47	до 0,15
НСТ инд. акт.	62%	28-60%
НСТ инд. интенс.	0,95	0,4-1,5

Хр. инфекция с аутоиммунным компонентом. В., 1989

Параметр	величина	норма
CD4/CD8	2,35	1,8-2,2
CD3-16+56+	54	123-369
CD3-19+	18,1%	7-17%
CD5-19+	15,6%	21-28%
CD5-19+	230	740-1330
CD5+19+	5,5%	0-0,5%
CD5+19+	81	0-10
IgM	2,23	0,7-1,7
C1 ингибитор	474,3	150-350
C3a фрагмент комплемента	415,5	50-150

Хр. инфекция с аутоиммунным компонентом. Т., 1969

Параметр	величина	норма
CD4/CD8	1,68	1,8-2,2
CD3-16+56+	378	123-369
CD3-19+	475	111-376
CD5-19+	11,8%	21-28%
CD5-19+	364	740-1330
CD5+19+	5,3%	0-0,5%
CD5+19+	163	0-10
CD3+25+	552	60-400
CD16+56+11b+	14,1%	4,5-10%
CD16+56+11b+	436	61-185
IgA	3,44	0,9-3,1
IgG	5,92	9,0-20,0
C1 ингибитор	861,6	150-350
C3a фрагмент комплемента	591,0	50-150

Сепсис. Л., 2005

Параметр	величина	норма
CD3+19-	1794	1820-3010
CD3-19+	1745	740-1330
CD3+4+	862	1020-1840
CD3+8+	457	810-1520
CD4/CD8	1,89	1,8-2,2
CD3-16+56+	26	123-369
CD3+HLA-DR+	20	60-400
Моноциты HLA-DR+	6,8%	>42%
Моноциты CD14+	46%	70-90%
Активность фагоцитоза	33%	51-63%
Интенсивность фагоцитоза	0,68	1,5-1,9

Интервалы распределения основных и малых популяций лимфоцитов в периферической крови практически здоровых лиц.

Субпопуляции	Содержание	
	Относительно лимфоцитов (%)	Абсолютное количество (Кл х 109/л)
B-клетки (CD3-CD19+HLA-DR+CD45+)	7,0 – 17,0	0,111-0,376
B-1 клетки (CD19+CD5+CD27-CD45+)	0,5 – 2,1	0,022-0,115
B-2 клетки (CD19+CD5-CD27-CD45+)	6,5 – 14,9	0,081-0,323
B-клетки памяти (CD19+CD5-CD27+CD45+)	1,8 – 6,8	0,012-0,040
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+CD45+)	8,0 – 18,0	0,123 - 0,369
NK-клетки цитолитические (CD3-$CD16^{+}CD56^{dim}$CD45+)	0,2 – 1,0	0,003 - 0,022
NK-клетки цитокин-продуцирующие (CD3-$CD16^{-}CD56^{bright}$CD45+)	7,8 – 17,0	0,120 - 0,347
T-NK клетки (CD16-CD56+CD3+CD45+)	0,5 – 6,0	0,007 - 0,165
T-клетки (CD3+CD19-CD45+)	61,0 – 85,0	0,946 - 2,079
T хелперы (CD3+CD4+CD8-CD45+)	35,0 – 55,0	0,576 - 1,336
T цитотоксические (CD3+CD8+CD4-CD45+)	19,0 – 35,0	0,372 - 0,974
T-хелперы активированные/памяти (CD4+CD45R0+CD45RA±CD45+)	5,0 – 25,0	0,068 - 0,702
T-хелперы наивные (CD4+CD45RA+CD45R0-CD45+)	20,0 – 40,0	0,272 - 1,123
αβ-T клетки (CD3+αβ-TcR+γδ-TcR-CD45+)	60,8 – 80,2	0,924 - 1,964
γδ-T клетки (CD3+γδ-TcR+αβ-TcR-CD45+)	1,8 – 7,4	0,022 - 0,115
T клетки актив. (CD3+HLA-DR+CD25+CD45+)	0,5 – 6,0	0,007 - 0,165
Регуляторные T-клетки (CD4+CD25brightCD127-CD45+)	0,6 – 1,1	0,009 - 0,078
Индекс соотношения (T-хелперы/T цитотоксические)	1,5 – 2,6	

Интервалы распределения содержания малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови взрослых, практически здоровых лиц относительно основных популяций лимфоцитов.

Субпопуляции		Содержание клеток (%)
B-1 клетки	**относительно общих B-клеток**	**4,1 – 17,5**
B-2 клетки		**82,1 – 96,3**
B-клетки памяти		**22,8 – 39,7**
γδ-T клетки	**относительно общих T-клеток**	**1,7 – 12,6**
αβ-T клетки		**87,2 – 98,4**
Регуляторные T-клетки	**относительно T-хелперов**	**1,65 – 5,75**
$CD16^{+(or\ high)}CD56^{dim}$ NK-клетки цитолитические	**относительно общих NK-клеток**	**2,5 – 6,25**
$CD16^{-(or\ low)}CD56^{bright}$ NK-клетки цитокин-продуцирующие		**93,75 – 97,5**

Сравнение интервалов распределения основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови взрослых здоровых лиц полученных авторами с другими литературными данными.

Субпопуляции	Zidovec Lepej S., et al., (2003) n=50	Pope V., et al. (1994) n=246	Comans-Bitter W.M., et al. (1997) n=51	Тотолян Арег А. и др. (1999)	Собственные данные (n=356)
Т-лимфоциты ($CD3^+$)	73,3 (59,0-88,2)	72,1 (54-85)	72 (55-83)	70 (60-80)	73 (61-85)
Т-хелперы ($CD3^+$,$CD4^+$)	43,8 (34,9-64,3)	44,1 (32-58)	44 (28-57)	41,5 (33-50)	45 (35-55)
Т-цитотоксические ($CD3^+$,$CD8^+$)	23,9 (11,0-37,1)	31,2 (19-44)	24 (10-39)	27,5 (16-39)	27 (19-35)
Т-активированные ($CD3^+$,HLA-DR^+)	1,9 (0,5-25,9)	Нет данных	5 (2-12)	Нет данных	3 (0,5-6)
В-лимфоциты ($CD19^+$)	9,7 (4,4-26,4)	13,3 (6-23)	12 (6-19)	13,5 (5-22)	12 (7-17)
NK-клетки ($CD3^-$,$CD16^+$, $CD56^+$)	3,9 (0,4-19,3)	12,2 (5-23)	13 (7-31)	11,5(3-20)	15 (12-18)