Реферат:

**Иммунный статус макроорганизма. Методы оценки**

Состояние иммунной системы имеет важнейшее значение в обеспечении гомеостаза организма, защите от всего генетически чужеродного.

Иммунный статус определяет эффективность и согласованность работы всех систем и звеньев иммунитета - макрофагов, комплемента, интерферонов, Т- и В- лимфоцитов, главной системы гистосовместимости. Раздел медицины, изучающий патологию человека в аспекте нарушений функций иммунной системы, называется *клинической иммунологией.*

Для постановки диагноза иммунопатологического состояния проводят сбор иммунологического анамнеза и постановку иммунологических тестов. Могут также осуществляться тесты in vivo (кожные тесты), ретгенологическое исследование лимфоидных органов (тимуса).

При опросе определяют наиболее вероятный *иммунопатологический синдром*, среди которых основными являются шесть:

-инфекционный синдром;

- аллергический синдром;

- аутоиммунный синдром;

- первичный иммунодефицит;

- вторичный иммунодефицит;

- иммунопролиферативный синдром.

Для оценки *общего иммунного статуса* используют наиболее простые и достоверные показатели, отражающие суммарную эффективность работы всех систем иммунитета, для изучения *уязвимого звена* - специфичные для каждой системы дифференциальные тесты. Следовательно, изучение иммунного статуса проводится не менее чем в два этапа. Р.П.Петров с соавторами в 1984г. создали двухэтапный подход к оценке иммунного статуса, в соответствии с которым лабораторные иммунологические тесты разделены на тесты *первого и второго уровня.*

*На первом этапе* с помощью простых *ориентировочных методов* выявляют “грубые” дефекты фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. К тестам первого уровня относят:

- определение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в периферической крови;

- определение количества Т- и В- лимфоцитов;

- определение уровня иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA);

- определение фагоцитарной активности лейкоцитов;

- определение титра комплемента (не обязательно).

С учетом анализа результатов тестов 1 уровня определяют дальнейшую тактику иммунологического исследования.

Более тщательный и глубокий анализ состояния иммунной системы проводят с помощью тестов второго уровня - аналитических методов. К ним можно отнести методы оценки функциональной активности Т- и В- лимфоцитов, фагоцитов, вспомогательных клеток, естественных киллеров, компонентов системы комплемента и многих других.

Методы исследования главных компонентов иммунной системы принято делить также на *скрининговые и развернутые.*

*При оценке В- системы иммунитета* к скрининговым тестам относятся: определение количества CD19+ и CD20+ клеток, IgG, IgM и IgA, а также IgG1,2,3,4, к развернутым- бласттрансформацию на митоген лаконоса и S.aureus, пповерхностных маркеров В- лимфоцитов.

*При оценке Т- системы иммунитета* к скрининговым методам можно отнести кожные тесты на бактериальные антигены, определение поверхностных маркеров Т- лимфоцитов CD3, CD4, CD8, бласттрансформацию на фитогемагглютинин, к развернутым- изучение продукции цитокинов, активационных маркеров, Т- клеточных рецепторов.

*При оценке фагоцитоза* к скрининговым тестам относят определение количества нейтрофилов, изучение их морфологии и образования активных форм кислорода, к развернутым- определение киллинга микробов, лизосомальных ферментов, цитокинов.

Существующие методы оценки иммунного статуса постоянно совершенствуются, однако есть ряд общих правил, которых необходимо придерживаться при оценке *иммунограмм:*

- комплексный анализ, а не оценка одного показателя;

- анализ в комплексе с клиническими и анамнестическими данными;

- оценка резких сдвигов показателей (не менее 20% от нормы);

- анализ в динамике;

- анализ не только (и не столько) абсолютных данных, а соотношений показателей (особо- индекс Th/Ts);

- учет возможных индивидуальных особенностей (возраст, сопутствующие заболевания) и колебаний показателей (физиологических и патологических- прием пищи, физические нагрузки, время суток, действие стрессоров и т.д.);

- учет региональных норм;

- учет материально- технической базы лаборатории. На вооружении современной лаборатории- проточные цитометры и другое оборудование, которое позволяет наиболее точно и подробно определить иммунный статус (лазерная проточная цитофлюориметрия).

Методы исследования лимфоцитов можно разделить на *изучение поверхностных маркеров и функциональные тесты.*

*Изучение поверхностных СД антигенов* основывается на:

- методах розеткообразования;

- методах иммунофлюоресценции;

- иммуноферментном анализе.

Для определения *количества Т- клеток* чаще используют метод розеткообразования с эритроцитами барана. Метод основан на родстве рецептора CD2 с белками мембраны эритроцитов барана. При смешивании лимфоцитов с эритроцитами барана образуются фигуры в виде розеток. Количество розеткообразующих клеток (Е- РОК) соответствует количеству Т- лимфоцитов (CD2+ клеток).

Для определения *количества В- клеток* используют EAC- розетки. Лимфоциты смешивают с эритроцитами быка, обработанными комплементом и антителами к эритроцитам.

Важнейшее значение имеет вычисление индекса CD4/CD8 (хелперно- супрессорного отношения). Необходимо учитывать, что нет единого метода для оценки Т- хелперов и Т- супрессоров.

CD8+ несут Т- супрессоры и Т- киллеры, часть NK- клеток.

CD4+ несут Т- хелперы и Т- индукторы, моноциты, эффекторы- Т- клетки ГЗТ.

Поэтому оценку Ts и Th осуществляют также в теофиллиновом тесте. Т- супрессоры в присутствии теофиллина теряют способность к Е- розеткообразованию (теофиллин- чувствительные Т- лимфоциты), Т- хелперы теофиллин- резистентны. Оценивают также субпопуляции Т- лимфоцитов с рецепторами для Fc фрагмента: IgM (Т мю) и IgG (Т гамма). Т- гамма это преимущественно хелперы, Т мю - супрессоры.

*К функциональным тестам* относят методы оценки пролиферативной активности лимфоцитов на Т- и В- митогены (РБТЛ- реакция бластной трансформации лимфоцитов), продукции антител, синтеза мононуклеарами *цитокинов (особо!).*

**Иммунодефициты**

Иммунная система обладает особыми физиологическими механизмами функционирования (распознавание антигена, активация иммунокомпетентных клеток, их пролиферация, дифференцировка и иммунорегуляция). Если в одном или нескольких звеньях иммунной системы возникают дефекты, это приводит к иммунодефицитным состояниям.

По происхождению различают *первичные (генетически обусловленные) и вторичные* (возникающие в связи с инфекциями, инвазиями, опухолями, старением, ожогами, травмами и др.) иммунодефициты.

В зависимости от уровня дефекта выделяют:

- иммунодефициты, обусловленные преимущественным поражением В- звена;

- иммунодефициты, обусловленные преимущественным поражением Т- звена;

- комбинированные иммунодефициты.

Различают также *гуморальные* (самые частые), *клеточные и клеточно- гуморальные* иммунодефициты.

Дефицит лимфоцитов, макрофагов, плазмацитов, гранулоцитов - это *клеточная форма иммунодефицита*. Дефицит иммуноглобулинов (антител) - это гуморальный иммунодефицит.

Первичные (врожденные) иммунодефициты.

В основе *первичных (врожденных) иммунодефицитов* - генетический дефект, который может реализоваться на разных стадиях развития иммунокомпетентных клеток - стволовой клетки, этапах дифференциации Т- и В- клеток, при созревании плазматических клеток. Спектр хромосомных дефектов иммунитета достаточно широк - мутации, нарушения транскрипции и трансляции, генетически детерминированные дефекты мембран клеток. Особое значение придается аномалиям короткого плеча X - хромосомы, с которыми связан механизм иммунорегуляции. С областью HLA-D сцеплены гены Ir (силы иммунного ответа) и Is (супрессии иммунного ответа). Около трети первичных иммунодефицитов сцеплены с полом и передаются по наследству.

Проблема врожденных иммунодефицитов- это преимущественно проблема педиатрии, только в последние десятилетия после разработки методов диагностики и лечения первичных иммунодефицитов стало возможным продлевать жизнь этим больным (проблема оппортунистических инфекций, опухолей и т.д.). Иммунодефициты могут быть связаны с нарушением любого из звеньев иммунитета (т.е. не только Т- и В- лимфоцитов, но и макрофагов, комплемента, главной системы гистосовместимости, интерлейкинов и др. *Наиболее часто выделяют иммунодефициты*, обусловленные:

- нарушениями гуморального звена иммунитета (гипо- и агаммаглобулинемии и др.;

- нарушениями функций тимуса и клеточного иммунитета;

- нарушениями в системе фагоцитоза;

- дефектами системы комплемента;

- тяжелыми комбинированными нарушениями.

Из числа первичных иммунодефицитов приведем наиболее яркие примеры.

1. *Болезнь Брутона* - наследственная, сцепленная с полом гипогаммаглобулинемия, обусловленная дефектом В- клеток. Болеют мальчики от клинически здоровой матери (рецессивный тип наследственности, сцепленный с полом). Не вырабатываются антитела против бактериальных инфекций, необходима защита иммуноглобулинами и антибиотиками.

*2*. *Швейцарская агаммаглобулинемия* - тяжелый комбинированный Т- и В- иммунодефицит, связанный с нарушениями на уровне стволовой клетки. Снижено количество Т- клеток и иммуноглобулинов основных классов. Наследование аутосомно- рецессивное (болеют и мальчики и девочки) или рецессивное, сцепленное с полом. Отмечается гипоплазия тимуса и лимфоузлов, экзантемы, желудочно- кишечные расстройства и пневмонии. Дети редко доживают до трех лет, лечение- пересадкой костного мозга.

3. Синдром Луи- Бар (атаксия- телеангиэктазия). Связан с дефектом тимуса и мутациями в 7 и 14 хромосомах. Уменьшено количество Т- клеток (преимущественно Т- хелперов) и В- клеток. Клинически- нарушение координации движений, дебильность, телеангиэктазии, инфекции дыхательных путей (отсутствие IgA), опухоли лимфоидной ткани.

4. Синдром третьего и четвертого глоточных мешков (синдром Ди Джорджи*).* Наблюдается аплазия тимуса и паращитовидных желез. Синтез иммуноглобулинов осуществляется нормально. Клеточный иммунитет отсутствует, что делает таких больных восприимчивыми к вирусным инфекциям и грибковым поражениям. Ранний признак болезни - тетания, обусловленная дефицитом кальция.

5. *Хронический гранулематоз* - заболевание, связанное с нарушениями лизосомальных ферментов. Фагоцитоз осуществляется, однако киллинг и переваривание микроорганизмов не происходит, отсутствует способность восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ). У больных выявляют рецидивирующие стафилококковые абсцессы, отиты и другие гнойно- воспалительные заболевания. Болезнь обусловлена наследственным X - сцепленным аутосомным дефектом кислородного взрыва в нейтрофилах и моноцитах (макрофагах).

*При всех формах первичных иммунодефицитов повышена частота злокачественных новообразований, особенно лимфоретикулярной системы.* Опухоли иммунной системы подразделяются на В- клеточные, Т- клеточные и связанные с усиленной пролиферацией “нулевых” лимфоцитов (третьей популяции). Возникая в результате нарушения “надзорной” функции иммунитета, злокачественные опухоли сами становятся основой развития тяжелого вторичного иммунодефицита.

К общим проявлениям иммунодефицитов относятся:

- *инфекционный синдром* (гнойно- септические процессы связаны с нарушениями преимущественно гуморального иммунитета, оппортунистические вирусные, грибковые и протозойные заболевания - с дефектами клеточного иммунитета);

- *желудочно- кишечные расстройства* (нарушения всасывания, дефицит IgA, инфекции желудочно- кишечного тракта);

*- опухоли иммунной системы;*

*- аллергический и аутоиммунный синдромы* (атопии, аутоиммунные гемолитические анемии);

*- частое сочетание с пороками развития* (при врожденных иммунодефицитах);

*- гематологические изменения* (снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов, эозинофилия, анемия, тромбоцитопения).

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты.

*Вторичные или приобретенные иммунодефициты* возникают вследствие какого- либо тяжелого заболевания (т.е. как правило при ранее нормальном иммунном статусе). К основным причинам возникновения вторичных иммунодефицитов можно отнести следующие.

1. Паразитарные и протозойные болезни (описторхоз, малярия, шисто- и трипаносомозы, трихинеллез и др.).

2. Вирусные инфекции - наиболее крупная группа инфекционных агентов, вызывающих иммунодефициты:

- внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная инфекция, краснуха);

- острые инфекции (корь, грипп, краснуха, паротит, ветряная оспа, вирусные гепатиты);

- персистирующие (гепатит В и С, герпес);

- инфекции иммунной системы (ВИЧ, ЦМВ, вирус Эпштейн - Барр).

3. Бактериальные инфекции (туберкулез, сифилис, лепра).

4. Хирургические вмешательства, травмы.

5. Ожоги.

6. Нарушения обмена веществ (сахарный диабет) и истощение (голодание).

7. Заболевания органов выделения (уремия).

8. Опухоли.

9. Хронические соматические заболевания.

10. Действие лекарств, экологических и производственных факторов, радиации.

Кратко дадим характеристику основных видов вторичных иммунодефицитов.

*Дефекты иммунного статуса при паразитарных и протозойных заболеваниях* связаны с рядом механизмов:

- угнетением функции макрофагов (малярия);

- выработкой лимфоцитотоксинов (описторхоз, трихинеллез);

- выработкой супрессивно действующих факторов (трипано- и шистосомозы);

- различными нарушениями иммунорегуляции.

*Иммунодефициты при бактериальных инфекциях.* Часто наблюдается снижение Т- лимфоцитов и митогенной активности на фитогемагглютинин (ФГА)- лепра, туберкулез, сифилис, пневмококковые инфекции, коклюш, бруцеллез, скарлатина). При стрепто- и стафилококковых инфекциях подавление Т- звена иммунитета часто сочетается с повышением функции В- системы и формированием инфекционно- аллергических и аутоиммунных осложнений (заболеваний).

*Иммунодефициты при вирусных инфекциях.* Многие вирусывызывают резкое угнетение Т- звена иммунитета (вирусы кори, краснухи, гриппа, паротита). При кори и гриппе это нарушение сочетается с дефектами фагоцитоза, что еще более угнетает противомикробную защиту и способствует присоединению бактериальных осложнений. Однако наиболее существенные нарушения иммунной системы вызывают вирусы, *непосредственно поражающие иммунную систему.*

1. *Вирус иммунодефицита человека* (ВИЧ) вызывает заболевание, которое называют “синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)”. Этот вирус относится к ретровирусам и имеет тропизм к клеткам иммунной системы и некоторым другим клеткам, несущим CD4+ рецептор. CD4 является фактически рецептором для ВИЧ, благодаря которому РНК вируса попадает (инфицирует) клетки, формирует ДНК- копию, которая встраивается в ДНК (геном) клетки хозяина и получает возможность реплицироваться. Вирус оказывает на клетки цитопатический эффект, вызывая поражение Т- хелперов и других СД4+ клеток, снижение индекса CD4/CD8, глобальный дефект гуморального и клеточного иммунитета в сочетании с поликлональной активацией В- лимфоцитов, резкое ослабление противоинфекционной и противоопухолевой защиты. Парадокс- прогрессирование болезни (иммунодефицита) на фоне активного антительного ответа и ГЗТ на ВИЧ. На этом фоне присоединяются оппортунистические (СПИД- ассоциированные) вторичные инфекции и инвазии (ЦМВ, гепрес, пневмоцистоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и др.).

2. *Цитомегаловирус.* ЦМВ инфекция приводит к резкому снижению CD4+ Т- лимфоцитов и гиперактивности CD8+ Т- клеток, угнетению клеточного иммунитета. ЦМВ относится к семейству герпес- вирусов, часто вызывающих персистентные инфекции и развитие вторичных иммунодефицитов.

3. *Вирус Эпштейн- Барр* вызывает инфекционный мононуклеоз. Рецептором для этого вируса является CD21- рецептор, поэтому поражаются преимущественно В- клетки. Эти же рецепторы имеются на дендритных клетках лимфоидных фолликулов, цервикальном эпителии. СД21 рецептор является местом присоединения С3d- компонента комплемента. Присоединение к рецептору вируса Эпштейн- Барр вызывает экспрессию на мембране В- лимфоцитов особого антигена, распознаваемого СД8+ лимфоцитами как чужеродного. В результате В- клетки становятся мишенью для собственных Т- клеток. В крови определяется атипичный Т- лимфоцитоз, бласттрансформация В- клеток, выработка гетерофильных антител. Формируется сложный иммунодефицит с элементами аутоагрессии.

*Иммунодефициты при ожогах* усугубляют опасность инфекционных осложнений. В первые дни преобладает снижение иммуноглобулинов основных классов (особенно IgG). В дальнейшем действие ожоговых антигенов приводит к В- клеточной стимуляции. Отмечено снижение ряда показателей Т- клеточного иммунитета в результате действия ожоговых токсинов- CD3+ и CD4+ клеток, ингибируется фагоцитоз, снижается активность комплемента. Прогностически неблагоприятен дисбаланс соотношения CD4/CD8.

*Иммунодефициты, связанные с недостаточностью питания, голоданием, нарушениями обмена веществ.*

*При сахарном диабете* возникает предрасположенность к бактериальным инфекциям, связанная с нарушением функций лейкоцитов- хемотаксиса, адгезивных и бактерицидных свойств.

*Дефицит белка в организме* также повышает восприимчивость к инфекциям. Угнетается первичный иммунный ответ (синтез IgM), фагоцитарная активность клеток, митогенная активность (по данным РБТЛ с ФГА).

*Дефицит микроэлементов* существенно сказывается на иммунной системе. Дефицит железа ведет к снижению активности железосодержащих ферментов, Т- звена, уровня миелопероксидазы и АФК. Дефицит цинка ведет к гипофункции тимуса со снижением CD4+ Т- лимфоцитов, ответа на митогены, активности NK клеток, фагоцитарного звена. Дефицит лития ведет к недостаточности Т- лимфоцитов, особенно CD8+ клеток. Существенно сказывается на иммунную систему дефицит меди, селена, кальция, магния. С дефицитом магния связаны нарушения синтеза антител, активации системы комплемента.

*Лекарственные иммунодефициты* связаны преимущественно с их иммунотоксическим действием. Достаточно часто отмечается активация Т- супрессоров, уменьшение количества В- клеток, снижение IgA. Существенное влияние на иммунный статус оказывают антибиотики, даже при коротких циклах применения, прежде всего - пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, противотуберкулезные и антигрибковые препараты. Они вызывают:

- дефекты формирования первичного иммунного ответа (скорости образования клона плазматических клеток и антителообразования);

- снижение противовирусной защиты;

- снижение цитотоксической активности Т- лимфоцитов;

- уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов.

Около 70 тысяч химических соединений, связанных с *производственной деятельностью и нарушениями экологической обстановки* относятся к разряду токсических и оказывают разнообразное действие на иммунную систему.

Существенное влияние на иммунную систему оказывает *стресс.* Начальный период острого стресса характеризуется снижением противоопухолевого и противоинфекционного иммунитета, в дальнейшем могут присоединяться аутоиммунные и аллергические реакции. Хронический стресс неизбежно приводит к формированию вторичного иммунодефицита.

Существенное меняется иммунный статус *при старении.* Отмечается инволюция тимуса, снижается уровень тимического фактора. С возрастом снижается активность клеточного иммунитета, страдают этапы распознавания антигена, пролиферативная активность Т- клеток, изменяется CD4/CD8 индекс в сторону супрессорной активности, страдают надзорные функции противоопухолевой защиты.

В отличии от первичных иммунодефицитов, вторичные иммунодефициты в большинстве случаев не носят необратимого характера и функции иммунной системы могут восстанавливаться, если прекращается действие факторов, обословивших иммунодефицит.

**Литература**

1. Иммунология и старение / Под редакцией Т. Макиндава и Э. Юниса. - М.Мир, 1980.
2. Борисова А.М., Мирошниченко И.В., Косова И.П., В.В. Мальцева, Столпникова В.Н. // International Journal on immunorehabilitation. - 1999. - № 11. – С. 63-69.
3. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000. - №1. - С. 41-43.
4. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Н.Г. Пучкова, А.В. Бхарвадж, Л.А. Бхарвадж // Иммунология. - 2000. -№ 5. - С.34-38.
5. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Аттауллаханов Р.И., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Пинегин Б.В., Кулаков В.В., Климова С.В., Хамидуллина К.Ф., Мазуров Д.В., Дамбаева С.В. // Иммунология. - 2000. - № 5. – С.24-28.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000. - №1. – С. 9-16.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. – 1999. - №1. – С. 14-17.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. // Экологическая иммунология. – М., 1995.