



ФЕДЕРАЦИЯ  
ЛАБОРАТОРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

[www.fedlab.ru](http://www.fedlab.ru)

ЕДИНСТВО ЛАБОРАТОРНОГО СООБЩЕСТВА

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«Дальневосточный межрегиональный форум лабораторной медицины:  
оптимизация лабораторной службы с учётом развития новых лабораторных  
технологий, биомаркёры аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний»  
г. Владивосток 19 сентября 2017 года**

# Лабораторные маркеры первичных иммунодефицитов



**Просекова Елена Викторовна,**  
главный внештатный специалист по КЛД в Дальневосточном  
федеральном округе,  
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической  
лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский  
университет»,  
г. Владивосток

**«Мудрость не в том, чтобы много  
знать.**

**Всего знать мы никак не можем.  
Мудрость не в том, чтобы знать как  
можно больше,**

**а в том, чтобы знать, какие  
знания самые нужные, какие менее  
и какие еще менее нужны»**



**Л.Н.Толстой**

*Первичные иммунодефициты (ПИД) относятся к группе тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты.*

**Большинство ПИД дебютирует в раннем детском возрасте повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям.**

**В настоящее время описано более 100 форм первичных ИДС**

**Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.**

*Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний.*



*Для многих нозологий первичных иммунодефицитов характерны «стертые формы», впервые проявляющиеся в подростковом и даже взрослом возрасте.*

*Для общей вариабельной иммунной недостаточности, достаточно характерны симптомы, впервые возникшие после 20 лет жизни.*

*Знание первичных иммунодефицитных состояний необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, и врачам других специальностей*

**Низкая настороженность врачей по отношению к первичным иммунодефицитам обуславливает высокую инвалидизацию и смертность пациентов с первичными ИДС, вызванную инфекционными и другими осложнениями.**

# ***ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА -***

распознавание и элиминация чужеродных веществ антигенной природы, проникающих в организм из окружающей среды (микроорганизмы) или возникающих эндогенно (опухолевые клетки).

## ***ФУНКЦИЯ РЕАЛИЗУЕТСЯ С ПОМОЩЬЮ:***

***1. факторов врождённого иммунитета***  
(фагоцитоза, противомикробных пептидов, белков системы комплемента, системы NK-клеток и др.)

***2. приобретённого, или адаптивного иммунитета***, осуществляемого с помощью клеточного и гуморального иммунных ответов.

***РЕГУЛИРУЕТСЯ*** активность компонентов иммунной защиты организма и их взаимодействие с помощью цитокинов и межклеточных контактов.

**Динамические изменения показателей  
иммунной системы происходят в ответ на  
различные состояния организма:  
инфекции, травмы, опухоли.**

**Является ли это патологией?**

**В некоторых случаях изменения  
иммунной системы приобретают  
*долгосрочный, патологический*  
*характер*, такие состояния называются  
иммунодефицитными**

- В каждом из компонентов иммунной системы и в механизмах их регуляции могут возникнуть нарушения, приводящие к развитию **ИММУНОДЕФИЦИТА**
- Основное клиническое проявление **ИММУНОДЕФИЦИТА**
  - повышенная чувствительность к возбудителям инфекционных заболеваний.

## **Варианты состояния иммунной системы относительно патологических процессов.**

- **Норма** - собственно иммунная система полноценна и функционирует в полной мере.
- **Первичные иммунодефициты** - генетические дефекты клеток иммунной системы:
  - ◇ синдромы с дефицитом антител;
  - ◇ синдромы с дефицитом Т-лимфоцитов;
  - ◇ комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты;
  - ◇ синдромы с дефицитом компонентов комплемента;
  - ◇ синдромы с дефектами NK-клеток;
  - ◇ синдромы с дефектами фагоцитов;
  - ◇ синдромы с дефектами молекул адгезии.

- **Вторичные иммунодефициты (вторичная иммунная недостаточность) - дисфункции иммунной системы, вызванные тяжёлыми системными нарушениями иммунитета, возникшими в результате патогенных воздействий на организм.**

К таким воздействиям относят несколько факторов.

- **Факторы, вызывающие обратимые дисфункции иммунной системы** (обратимость в данном случае относительная и зависит от силы и продолжительности воздействия патогенного фактора): ♦ чрезмерное голодание или дефицит жизненно важных компонентов в потребляемой пище; ♦ курабельные (излечимые) болезни метаболизма (сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга, дисфункция паращитовидных желёз и т.д.); ♦ психическая депрессия; ♦ курабельная ожоговая болезнь; ♦ временный дистресс любой природы.

**-Факторы, вызывающие физическую «ампутацию» (в той или иной степени) лимфоидной ткани (и, следовательно, необратимый иммунодефицит):** ♦ ВИЧ-инфекция; ♦ повреждение иммунной системы при других инфекционных заболеваниях (гиперстимуляция иммунной системы суперантигенами при вирусных, грибковых и бактериальных инфекциях, а также с участием иных механизмов) - гепатитах, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусной инфекции, кори, краснухи, стафилококковых инфекциях, туберкулёзе, лепре, кокцидиомикозе, аспергиллёзе и др.; ♦ ионизирующая радиация; ♦ химические вещества с лимфотоксическим действием; ♦ лимфопролиферативные заболевания и некоторые другие злокачественные опухоли.

**• Аутоиммунные заболевания:** ◊ истинно аутоиммунные заболевания; ◊ заболевания с нарушением супрессии иммунного ответа.

**• Аллергические заболевания:** ◊ истинная аллергия; ◊ псевдоаллергические реакции

# ***Иммунодефицит***

**снижение количественных показателей и/или функциональной активности основных компонентов иммунной системы, приводящее к нарушению защиты организма от патогенных микроорганизмов и проявляющееся повышенной инфекционной заболеваемостью**



**ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ (ПИД) –**  
*наследственные заболевания, обусловленные*  
*дефектами генов, контролирующих иммунный*  
*ответ.*

**- заболевания, разнообразные по характеру и**  
**выраженности иммунных дефектов, клинических**  
**проявлений и молекулярных нарушений.**

*- для клинической картины характерны*  
*повторные и хронические, тяжело протекающие*  
*инфекционные процессы, в большей степени*  
*бронхолёгочной системы и ЛОР-органов, кожи и*  
*слизистых оболочек; могут развиваться гнойные*  
*лимфадениты, абсцессы, остеомиелит, менингит*  
*и сепсис.*

**При некоторых формах имеются проявления**  
**аллергии, аутоиммунных заболеваний и возможно**  
**развитие некоторых злокачественных опухолей.**

**По механизмам развития выделяют 4 основные группы ПИД:**

**1- преимущественно гуморальные, или В-клеточные ПИД;**

**2- комбинированные ПИД (при всех Т-клеточных иммунодефицитах есть нарушение функции В-клеток);**

**3- ПИД, обусловленные дефектами фагоцитоза;**

**4- ПИД, обусловленные дефектами в системе комплемента.**

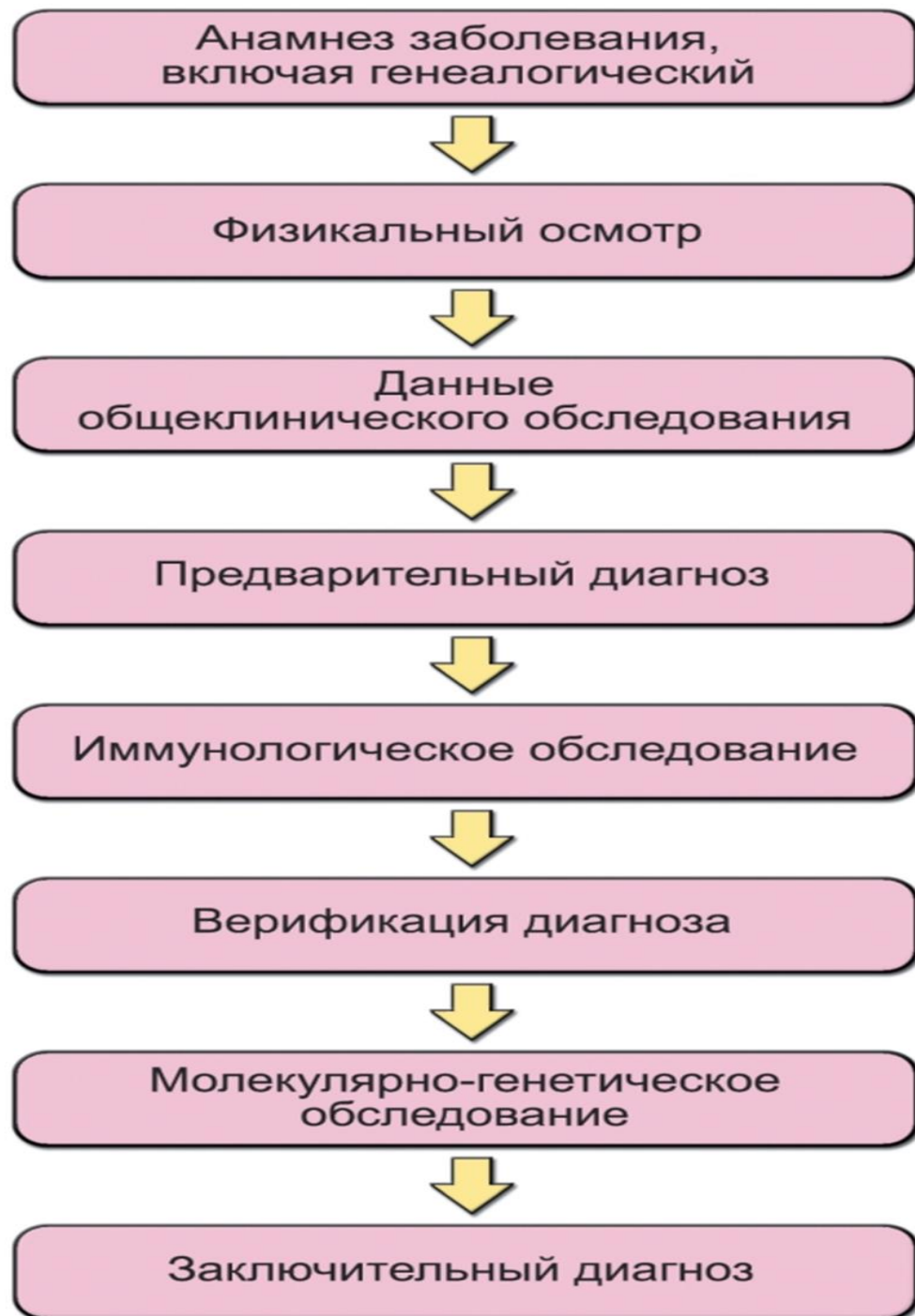
**Наиболее часто встречаются дефекты  
антителообразования - 50-60% случаев,  
комбинированные ПИД - 10-30%,  
дефекты фагоцитоза - 10-20%,  
дефекты комплемента - 1-6%.**

**Большинство ПИД манифестируют в раннем детстве,  
хотя возможно и более позднее начало некоторых  
форм ПИД, в частности общей вариабельной  
иммунологической недостаточности (ОВИН).**

## **АДЕКВАТНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**позволяют дифференцировать патологию на  
уровне лимфоцитов и патологию на уровне  
нелимфоцитарных механизмов деструкции и  
выведения антигенов.**

**Европейское  
общество по  
иммунодефицитам  
разработало  
протоколы ранней  
диагностики  
первичных  
иммунодефицитов.**



# **Лабораторные методы диагностики иммунодефицитных состояний**

## **ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**общий анализ крови**

**биохимический анализ крови**

## **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ**

**оценка гуморального звена иммунной  
системы**

**оценка клеточного звена иммунной системы**

**функциональные тесты**

**другие тесты для оценки**

**сопутствующих патологий**

**Лабораторные методы выявления  
иммунодефицитных заболеваний  
включают:**

**оценку функционирования гуморального и  
клеточного звена иммунитета,  
системы комплемента,  
анализ других эффекторных механизмов,  
включая фагоцитоз  
и воспалительные реакции.**

# **Этапы лабораторного иммунологического обследования при подозрении на иммунодефицит**

- Определение развёрнутой формулы крови(особенно важны **количественные показатели лимфоцитов**).
- Определение сывороточного содержания иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA и **их оценка в соответствии с возрастом**
- Определение специфического ответа на контрольные антигены (столбняк, дифтерию).
- Определение ответа на пневмококковую вакцину (для детей 3 лет и старше).
- Анализ субклассов IgG

# Гуморальное звено иммунной системы

1

- общие иммуноглобулины в сыворотке  
(IgM, IgG, IgA, IgE)

2

- субклассы иммуноглобулинов  
(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)

3

- компоненты комплемента  
(C3, C4)

## **- Подсчёт субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.**

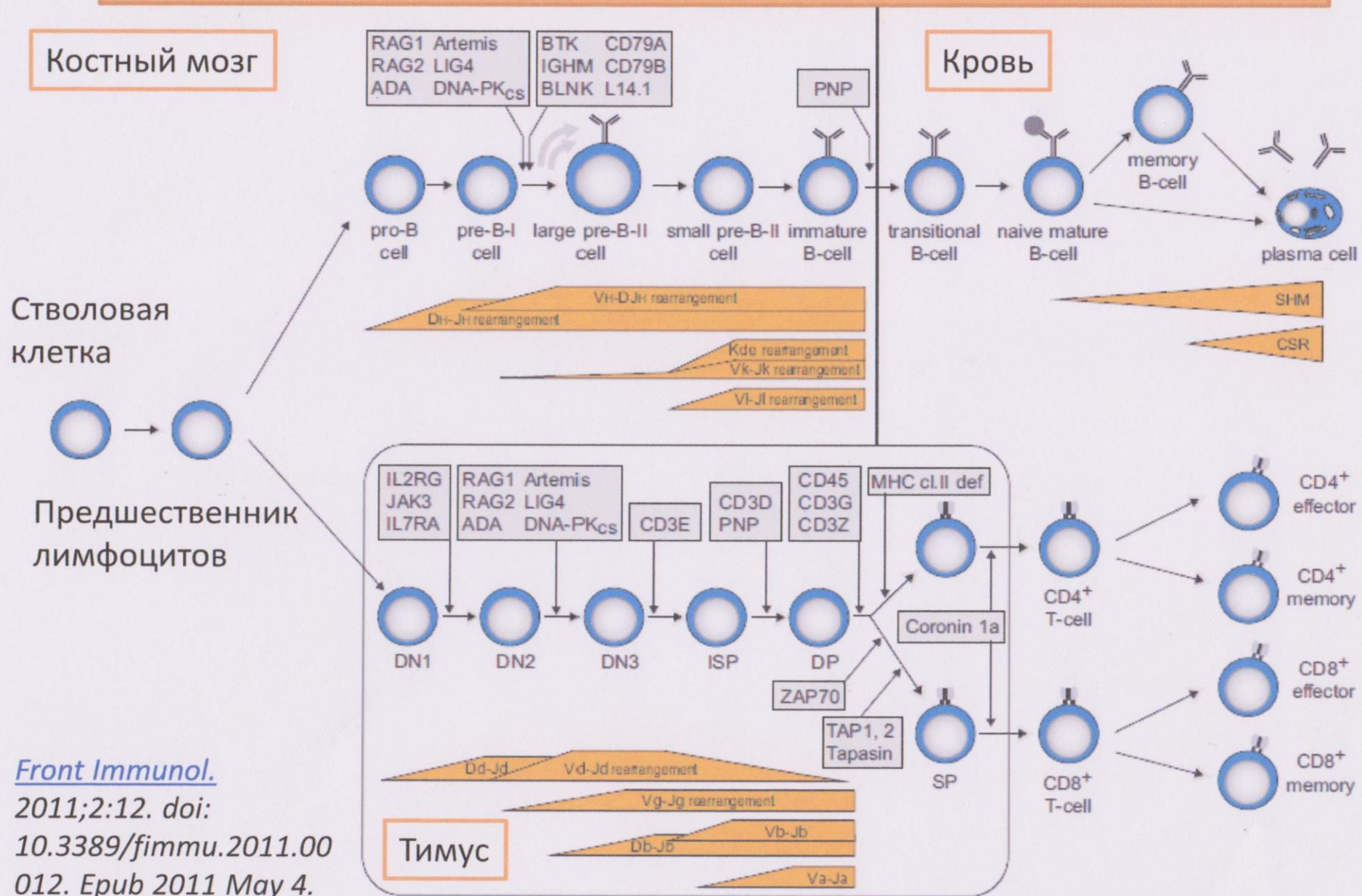
Выявление лимфоцитарных поверхностных маркёров: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56.

-Определение пролиферации лимфоцитов (с использованием стимуляции митогеном и антигеном).

**- Анализ функционального состояния фагоцитов**  
(наиболее простой и информативный анализ - тест на восстановление тетразолиевого синего).

-Постановка реакции дыхательного взрыва в нейтрофилах (по показаниям)

# Дифференциация Т- и В-клеток человека с учетом V(D)J рекомбинации



*Front Immunol.*

2011;2:12. doi:

10.3389/fimmu.2011.00

012. Epub 2011 May 4.

## **Оценка субпопуляций лимфоцитов стандартная иммунологическая панель**

- CD3+ (Т-лимфоциты)**
- CD3+CD4+ (Т-хэлперы)**
- CD3+CD8+ (Т-цитотоксические)**
- CD19+ (В-лимфоциты)**
- CD3-CD(16+56) (натуральные киллеры)**

# **Оценка субпопуляций лимфоцитов расширенная иммунологическая панель**

**маркеры активации:**

- CD3±HLA-DR+**
- CD3±CD25+**
- CD8+CD38+**
- CD3±CD69+**

**маркеры зрелости:**

- CD4+CD45RA+**
- CD4+CD5R0+**
- CD19+CD27±IgD±**
- CD19+CD5± (B1 и B2)**
- CD3+CD127lowCD25+ (Treg)**
- CD3+αβ и CD3+ γδ**

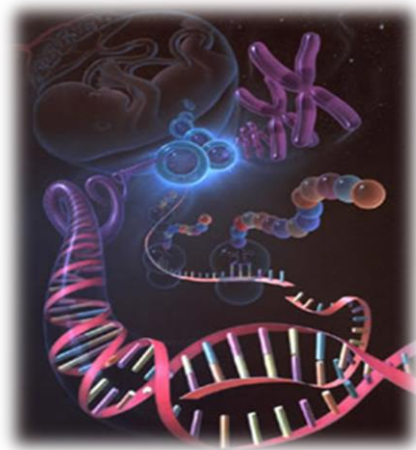
## **Специфические иммунологические тесты для определения некоторых ПИДС**

- **ВТК в тромбоцитах**
  - (Х-сцепленная агаммаглобулинемия)
- **Экспрессия CD40 лиганда в активированных Т-клетках** - (Гипер-IgM-синдром)
- **Экспрессия общей гамма-цепи**
  - (Х-сцепленные ТКИН)
- **Определение WASP в лимфоцитах и моноцитах**
  - (Синдром Вискотта-Олдрича)

## **Функциональные тесты для исследования:**

- фагоцитарной активности**
- кислородного взрыва (Burst-тест)**
  - митогенного ответа**
  - пролиферации лимфоцитов**
- цитотоксической активности лимфоцитов**
- других звеньев иммунной системы**

- Определение уровня активности компонентов системы комплемента CН50 (общая активность), C3, C4.
- Измерение активности ферментов аденозиндезаминазы и пурин-нуклеотид-фосфорилазы сыворотки крови.
- Анализ фагоцитов (экспрессия поверхностных гликопротеинов, подвижность, фагоцитоз).
- Анализ уровня цитотоксичности NK-клеток.
- Анализ факторов альтернативного пути активации системы комплемента.
- Тестирование выработки антител в ответ на прежде не встречавшийся антиген (неоантиген).
- Определение других поверхностных и внутрицитоплазматических молекул клеток.
- Изучение экспрессии рецепторов цитокинов.
- Анализ на ВИЧ-инфекцию (если есть возможные факторы риска)
- Проведение семейных/генетических исследований



- Для многих первичных иммунодефицитов описана хромосомная локализация дефектного гена, что создает основу для выявления генетических носителей и пренатальной диагностики ПИДС.
- В настоящее время пренатальная диагностика проводится на образцах фетальной крови, амниотических клетках или при биопсии ворсинок хориона.

## **Генетическое тестирование при диагностики ПИДС**

- Изучение семейного анамнеза**
- Линейный анализ**
- Изучение продукции матричной РНК**
- Инактивации X-хромосомы**
- SSCP**
- ДНК - секвенирование**

# Генетические мутации при некоторых ПИДС

## Форма первичного иммунодефицита

Гипер-IgM-синдром

X-сцепленная агаммаглобулинемия

Атаксия-телеангиоэктазия

Синдром Вискотта-Олдрича

Синдром Ниймеген

X-сцепленная ТКИН

Аутосомно-рецессивная ТКИН

Хроническая гранулематозная  
болезнь

## Гены и кодируемые ими белки

CD40L (CD40 лиганд)

BTK (В-клеточная тирозинкиназа)

ATM (ATM-киназа)

WASP (WAS протеин)

NBS1(нибрин)

Ген общей гамма-цепи рецепторов  
IL 2,4,7,9,15

ADA,PNF,Artemis,Jak3,RAG1/RAG2,CD  
45

Субъединицы цитохрома В

**Способ диагностики состояния иммунной системы пациента и набор праймеров, зондов и стандартных образцов для количественной оценки ДНК молекул TREC, KREC и количества геном эквивалентов ДНК**

**Метод проведения мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» для количественного анализа молекул ДНК TREC и KREC -скрининговый для диагностики ТКИН и X-сцепленной агаммаглобулинемии в цельной крови и в сухих пятнах крови**

|          |                                        |
|----------|----------------------------------------|
| TREC2fo  | 5'-GTGATGCCACATCCCTTTCAA-3'            |
| TREC2re  | 5'-ACGGTGAATGAAGAGCAGACA-3'            |
| TRECp2   | 5'-FAMCTCTGGTTTTTGTAAAGGTGCC-BHQ-3'    |
| KREC3    | 5'-GTTCTCTTTCCCTTAGTGGCA-3'            |
| KREC4P   | 5'-R6G-CCAGCTCTTACCCTAGAGTTTCTG-BHQ-3' |
| KREC4    | 5'-CTGGGTGGGACTCCAGGA-3'               |
| IL17RA-U | 5'-CTTGATGCTCTCGCTCTTCG-3'             |
| IL17RA-R | 5'-TGTAGCCCTGGTCAGACTG-3'              |

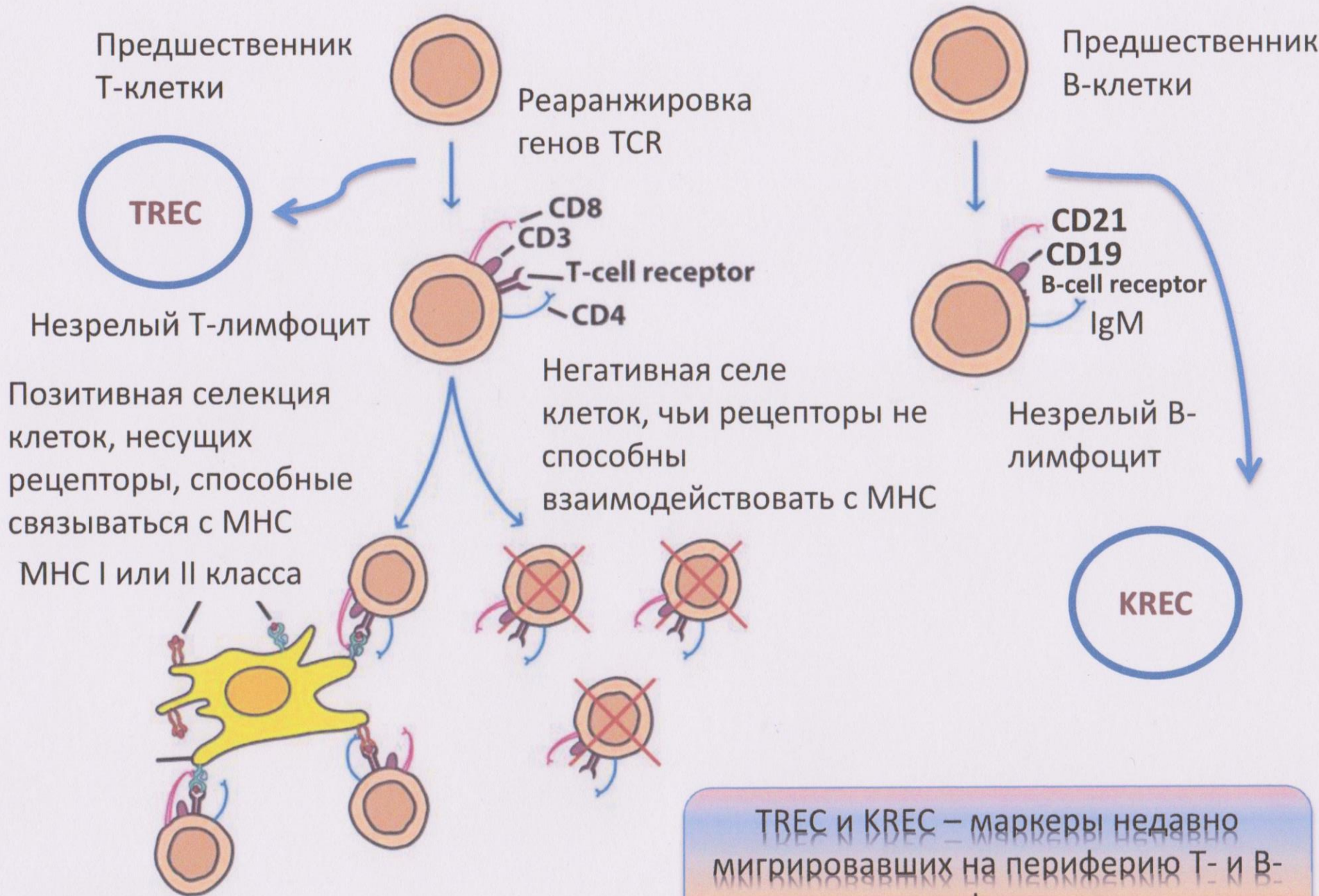


Figure 10-6 part 1  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

TREC и KREC – маркеры недавно мигрировавших на периферию Т- и В-лимфоцитов

**Определении количества наивных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, т.е. клеток, еще не контактирующих с антигеном и не вступивших в иммунный ответ.**

**Во время созревания в тимусе при перестройке генов Т-клеточного рецептора в тимоцитах образуется последовательность кольцевой ДНК, или TREC (signal joint T-cell receptor rearrangement excision circle: sjTREС или TREС).**

TREСs представляют собой нехромосомные нереплицирующиеся кольцевые ДНК продукты рекомбинации переменных сегментов генов, кодирующих TCR  $\alpha$  и  $\beta$  цепи, в процессе созревания Т-клеток, которая присутствует в наивных Т-лимфоцитах периферической крови. Предполагается, что эта нехромосомная кольцевая ДНК не реплицируется в митозе и в процессе деления клетки переходит лишь к одной из дочерних клеток.

**Измерение количества TREС методом количественной полимеразной цепной реакции позволяет выявить клетки, недавно вышедшие из тимуса, и оценить функциональную активность тимуса**

[Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, Polis MA, Haase AT, Feinberg MB, Sullivan JL, Jamieson BD, Zack JA, Picker LJ, Koup RA. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. Nature. 1998 Dec 17; 396(6712):690-5].

**Количественный анализ TREС активно применяется для оценки функции тимуса и неогенеза Т-клеток**

**Использован для диагностики иммунодефицитов** [Amariglio N, Lev A, Simon A, Rosenthal E, Spirer Z, et al. (2010) Molecular assessment of thymus capabilities in the evaluation of T-cell immunodeficiency. *Pediatr Res* 67(2): 211-216], **для неонатального скрининга ПИД у новорожденных** [Puck JM (2007) SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol* 120(4): 760-768]

**Как предиктор восстановления Т-клеточной функции после пересадки костного мозга** [Roifman CM, Somech R, Grunebaum E (2008) Matched unrelated bone marrow transplant for T+ combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* 41(11): 947-952].

Квантификация TREС с помощью real-time PCR и конструирование плазмиды, несущей фрагмент TREС, необходимой для построения калибровочной кривой, была описана Douek D.C, с соавторами еще в 1998 году. В дальнейшем различные варианты real-time PCR (моноплексные и мультиплексные с мишенью, отражающей количество геном эквивалентов в исследуемой ДНК) были предложены, для некоторых была проведена достаточно тщательная аналитическая и клиническая валидация.

**Определение количества TREС используют для оценки вклада тимопоэза в восстановление Т-клеточного пула на периферии после аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток или костного мозга** [Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, Rabian C, Ilie D, Douay C, Mounier N, Clave E, Bengoufa D, Cabane J, Marolleau JP, Gluckman E, Charron D, Toubert A. Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005 May; 52(5):1555-63.].

**Скрининговое лабораторное исследование на ПИД  
начинается с общего анализа крови и  
исследования концентрации иммуноглобулинов  
IgM, IgG, IgA,**

**с последующим количественным определением  
основных клеточных популяций лимфоцитов -Т-  
лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров**

**Сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а  
также соотношение субпопуляций лимфоцитов  
зависят от возраста и клинического состояния  
больного, поэтому при оценке исследования  
необходимо учитывать возрастные нормы.**

**Специализированное иммунологическое обследование проводится в иммунологических лабораториях.**

### **Биомаркёры ПИД**

**Общеклинические лабораторные методы, позволяющие заподозрить ИДС на раннем этапе:**

#### **Стойкая лимфопения**

**(снижение числа лимфоцитов менее 1500 в мкл),** особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ИДС с поражением клеточного звена иммунитета.

#### **Значительное снижение гамма-фракции**

на электрофореграмме общего белка может свидетельствовать о нарушениях синтеза иммуноглобулинов.

# ДЕФЕКТЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

## Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей

### Селективный дефицит иммуноглобулина А

- Селективный дефицит иммуноглобулина А (SD IgA - Selective Deficiency of IgA) развивается в результате дефекта гена *tnfrsf13b* или *p*).
- Различают недостаточность IgA селективную, т.е. заключающуюся в **дефиците одного из подклассов (30% случаев), и полную (70% случаев)**. Дефицит подкласса IgA2 приводит к более выраженной клинической картине, чем дефицит подкласса IgA1. Возможны и сочетания дефицита IgA с другими нарушениями: с дефектом биосинтеза IgG и с аномалиями Т-лимфоцитов.
- **Данные лабораторных исследований.**
- **Снижение концентрации сывороточного IgA до <5 мг/дл у детей старше 4 лет; IgG и IgM в норме, количество и соотношение субпопуляций лимфоцитов и их функциональная активность могут быть в норме.**

# **Селективный дефицит иммуноглобулина А**

- **Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 5 мг/дл у детей старше 4 лет.**

# **Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток**

## **Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)**

Болеют мальчики, сыновья ( ,жр) носительниц дефектного гена *btk* (Xq21.3-q22), кодирующего специфичную для В-лимфоцитов протеинтирозинкиназу *Btk* (Bruton's tyrosine kinase - тирозинкиназа Брутона).

В результате дефекта происходит нарушение внутриклеточных сигнальных путей, рекомбинация тяжёлых цепей иммуноглобулинов, дифференцировка пре В-клеток в В-лимфоциты.

В настоящее время описано 6 генетических дефектов, включая молекулы пре-В-клеточного рецептора, цитоплазматического адапторного протеина В-клеток (BLNK) и гена Leucine-Rich Repeat-Containing 8 (LRRC8).

## **Лабораторные биомаркёры.**

Отсутствуют периферические В-лимфоциты. В костном мозге присутствуют пре-В-клетки с  $\mu$ -цепью в цитоплазме. Число Т-лимфоцитов и функциональные тесты на Т-лимфоциты могут быть норме.

IgM и IgA в крови выявить не удаётся; IgG может присутствовать, но в малых количествах (0,4-1,0 г/л).

Нет антител к антигенам групп крови и к вакцинным антигенам (столбнячному, дифтерийному токсинам и др.).

Может развиваться нейтропения.

Гистологическое исследование лимфоидной ткани: в лимфоидных фолликулах нет герминативных (зародышевых) центров и плазматических клеток.

# **Агаммаглобулинемия**

- **Критерием диагноза являются снижение концентрация сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов**

**Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)** - группа синдромов, характеризующихся дефектом синтеза антител и клеточного иммунитета.

**Достоверный диагностический критерий ОВИН** - значительное снижение содержания иммуноглобулинов двух или трёх основных изотипов у лиц обоего пола в сочетании с одним из нижеперечисленных признаков:

- дебютом заболевания в возрасте старше 2 лет;
- отсутствием изогемагглютининов и/или низким ответом на вакцинацию;
- исключении других причин агаммаглобулинемии.

У некоторых больных причина развития ОВИН - мутации генов, кодирующих молекулы, вовлечённые в процессы созревания и выживания В-клеток: BAFF-R (B-cell Activating Factor Receptor), Blimp-1 (B-lymphocyte induced maturation protein-1) и ICOS (Inducible costimulator).

Происходит нарушение способности В-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки, развиваются дефекты антителообразования, возможна дисфункция Т-лимфоцитов, наблюдается повышенная склонность к инфекционным заболеваниям. Синдром может проявляться в раннем детстве, в подростковом возрасте или у молодых людей.

### **Лабораторные биомаркёры.**

Существенно снижены уровни IgG и IgA (примерно у 50% больных) и IgM (вплоть до не выявляемых количеств). Число В-лимфоцитов в крови соответствует норме или снижено. Число Т-лимфоцитов у большинства больных в норме. У тяжёлых больных возможно развитие лимфопении (менее  $1500 \times 10^3$  клеток в 1 л крови). Число NK-клеток снижено. Выработка специфических антител в ответ на иммунизацию снижена или отсутствует. Пролиферация лимфоцитов и образование ИЛ-2 под действием митогенов и антигенов значительно нарушены.

# **Общая переменная иммунная недостаточность**

- **Критерии диагноза значительное  
снижение трех, реже двух основных  
классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM)  
при нормальном или несколько  
сниженном числе циркулирующих В-  
клеток, нарушения специфического ответа**

# Гипер-IgM синдром

- группа генетически разнородных заболеваний со сходными клиническими и лабораторными проявлениями.
- В основе синдрома молекулярные нарушения пути взаимодействия рецептора CD40 на В-лимфоцитах с CD40-лигандом на Т-клетках, **приводящие к нарушению переключения синтеза IgM на другие классы иммуноглобулинов.** В 70% случаях заболевание наследуется X-сцепленно, в остальных – аутосомно-рецессивно.
- **Основным критерием постановки диагноза Гипер IgM - синдрома является резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM. Количество циркулирующих Т и В лимфоцитов как правило нормально**

# Дефекты клеточного звена и комбинированные дефекты

- Иммунодефициты с поражением Т-клеточного звена иммунитета разнообразны и варьируют по тяжести инфекционных проявлений и наличию сопутствующей неинфекционной патологии.
- Больные подвержены **оппортунистическим инфекциям, вызванным простейшими, вирусами (Herpes simplex, Varicella zoster, Cytomegalovirus) или грибами**. Часто страдают прогрессирующей пневмонией, вызванной вирусом Парагриппа 3 типа, ЦМВ или *Pneumocystis carinii*.
- **Поражение той или иной функции Т-лимфоцитов, как правило, ведет к нарушению специфичности и гуморального ответа, так как функции В-лимфоцитов зависят от нормальной функции Т-лимфоцитов. Характерны повышенная частота аутоиммунных нейтропений, тромбоцитопений.**
- К заболеваниям этой группы относятся Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром ДиДжорджи, и другие

# Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

- Критериями диагноза для всех форм ТКИН являются: гипоплазия лимфоидной ткани, **лимфопения, выраженное снижение CD3+ лимфоцитов, значительное снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов, раннее начало тяжелых инфекций.** В зависимости от формы заболевания число В лимфоцитов варьирует от нулевых (Т-В-) до нормальных значений (Т-В+), однако во всех случаях их функция резко нарушена. При некоторых формах ТКИН определяется нормальное число НК лимфоцитов (НК+).

**Синдром ДиДжорджи** - в основе синдрома хромосомная аберрация – делеция 22q11.2, приводящая к нарушению формирования органов, происходящих из 3 жаберной дуги (тимуса, паращитовидной железы, крупных сосудов и др). Ген, непосредственно отвечающий за развитие данного синдрома, не известен.

### **Лабораторные биомаркеры синдрома ДиДжорджи**

***лимфопения различной степени со снижением T лимфоцитов, нарушение их митогенного ответа, повышенное или нормальное число B лимфоцитов, различная степень снижения уровня иммуноглобулинов.***

- **Синдром Вискотта-Олдрича (СВО)** X-сцепленное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом в сочетании с тромбоцитопенией и экземой. Заболевание является результатом мутации гена, кодирующего белок WASP, который принимает участие в полимеризации актина и формировании цитоскелета. Отсутствие белка WASP в лимфоцитах и тромбоцитах больных приводит к развитию тромбоцитопении, нарушению функций Т-клеток и регуляции синтеза антител.
- **Лабораторные изменения** - относительно неспецифичны и представлены лимфопенией, в основном за счет Т-лимфоцитов, снижением функциональной активности Т-клеток, нормальным или сниженным уровнем IgG, повышенным уровнем IgA и IgE, и сниженным IgM, нарушенной продукцией антител, особенно к полисахаридным антигенам.

- **Атаксия-тельангиэктазия (А-Т) (синдром Луи-Бар)** - синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких тельангиэктазий, особенно на бульбарных конъюнктивах и комбинированным иммунодефицитом. Мутации гена ATM, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.
- **Лабораторные биомаркёры-** повышение альфафетопротеина.
- **Иммунологические изменения неспецифические и** включают снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, инверсию соотношения CD4+/CD8+, снижение или отсутствие IgA, IgG2, IgG4 и IgE, реже выявляются концентрации иммуноглобулинов, близкие к норме или дисиммуноглобулинемия в виде резкого снижения IgA, IgG, IgE и значительного повышения IgM.

- **Синдром Ниймеген** характеризуется наличием у больных характерного фенотипа и иммунодефицита.
- В основе заболевания лежит мутация гена NBS1, кодирующего белок нибрин.
- Нибрин принимает участие в восстановлении двухнитевых разрывов ДНК.
- **Для больных характерно нарушение функций Т-клеток. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных с синдромом Ниймеген колеблются от субнормальных значений до агаммаглобулинемии.**
- Клинически у большинства больных отмечаются различные инфекции, характерные для комбинированных дефектов иммунитета

- **Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС)** - первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов.
- Заболевание имеет полигенную природу, и связано с нарушением функции белков Fas-опосредованного пути апоптоза. Все известные на настоящий момент дефекты наследуются аутосомно-рецессивно. Диагноз АЛПС можно предположить при наличии у больного **поликлональной гипериммуноглобулинемии (повышены один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов)**, выраженного увеличения лимфоузлов, гепатоспленомегалии (при исключении других, в т.ч. онкологических причин этих симптомов). **Характерным лабораторным биомаркёром АЛПС является наличие двойных негативных CD3+CD4-CD8- лимфоцитов, в норме отсутствующих в периферической крови. Однако подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза in vitro.**
- Основными клиническими проявлениями АЛПС являются: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или агранулоцитоза и/или тромбоцитопении, и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема, сиалоаденит и др.). У большинства больных выявляются аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

# Синдром гипериммуноглобулинемии E

- Молекулярная природа синдрома (гипер-IgE синдром) до настоящего времени не изучена.
- Тип наследования, вероятно, аутосомно-кодминантный.
- Гипер-IgE синдром характеризуется повторными (обычно стафилококковыми) абсцессами подкожной клетчатки, легких (приводящих к образованию пневмоцеле), паренхиматозных органов, а также аномалиями скелета, грубыми чертами лица (гипертелоризм, широкая переносица), дерматитом, повышенной склонностью к переломам костей. Иммунологический механизм заболевания не выяснен. Для заболевания **характерны эозинофилия, крайне высокий уровень сывороточного IgE, нарушение хемотаксиса нейтрофилов.**

- **Скрининговое лабораторное исследование при подозрении на иммунодефицит начинается с общего клинического анализа крови и исследования концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, с последующим количественным определением основных клеточных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров.**
- **Сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов зависят от возраста и клинического состояния больного, поэтому при оценке исследования необходимо учитывать возрастные нормы.**

| Исследование.                  | Норма<br>1-3 мес. | Норма<br>4-12 мес. | Норма<br>12-24 мес. | Норма<br>2-5 лет. | Норма<br>6-8 лет. | Норма<br>9-11 лет. | Норма<br>Старше 12 лет. |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| Ig E ( мг/дл )                 | 0-30              | 0-30               | 0-45                | 0-100             | 0-100             | 0-100              | 0-100                   |
| Ig G (мг/дл)                   | 3.3–9.1           | 3.2–12.8           | 4.6–14.6            | 8.8–15.4          | 9.7–11.7          | 9.4–16.6           | 9.7–20.0                |
| Ig A (мг/дл)                   | 0.1–0.2           | 0.1–0.4            | 0.1–1.0             | 0.3–1.5           | 0.9–1.9           | 0.9–2.9            | 1.0–2.3                 |
| Ig M (мг/дл)                   | 0.4–1.2           | 0.4–0.8            | 0.6–1.8             | 0.8–1.6           | 0.8–1.9           | 0.6–2.0            | 0.6–2.0                 |
| Эритроциты, абс. 10**6         | 3,8–5,4           | 3.8–5.1            | 3,7–5,0             | 3,9–5,1           | 4.0–5.2           | 4.0–5.2            | 4.1–5.3                 |
| Гемоглобин (г/л)               | 110–140           | 110–135            | 110–135             | 115–135           | 115–155           | 115–155            | 120–160                 |
| Гематокрит, %                  | 34–42             | 33–39              | 33–39               | 33–42             | 35–45             | 35–45              | 36–49                   |
| Тромбоциты, абс. 10**3         | 150–400           | 150–400            | 150–400             | 150–400           | 150–400           | 150–400            | 150–400                 |
| Лейкоциты, абс.                | 7000–13000        | 7000–12000         | 7000–12000          | 6100–10000        | 4800–9000         | 4800–8000          | 5200–8000               |
| Гранулоциты, %                 | 18–36             | 20–40              | 23–43               | 34–56             | 43–59             | 43–59              | 45–61                   |
| Гранулоциты, абс.              | 1260–4680         | 1400–4800          | 1610–5160           | 2074–5600         | 2064–5310         | 2064–4720          | 2340–4880               |
| Моноциты, %                    | 4–8               | 4–8                | 4–8                 | 4–8               | 4–8               | 4–8                | 4–8                     |
| Моноциты, абс.                 | 285–500           | 285–500            | 285–500             | 285–500           | 285–500           | 285–500            | 285–500                 |
| Лимфоциты, %                   | 55–78             | 45–79              | 44–72               | 38–64             | 36–43             | 36–43              | 36–43                   |
| Лимфоциты, абс.                | 2920–8840         | 3610–8840          | 2180–8270           | 2400–5810         | 2000–2700         | 2000–2700          | 2000–2700               |
| T – лимфоциты, %               | 55–78             | 45–79              | 53–81               | 62–80             | 66–76             | 66–76              | 66–76                   |
| T – лимфоциты, абс. ( кл/мкл ) | 2070–6540         | 2280–6450          | 1460–5440           | 1610–4230         | 1400–2000         | 1400–2000          | 1400–2000               |
| B – лимфоциты, %               | 19–31             | 19–31              | 19–31               | 21–28             | 12–22             | 12–22              | 12–22                   |
| B – лимфоциты, абс. (кл/мкл)   | 500–1500          | 500–1500           | 500–1500            | 700–1300          | 300–500           | 300–500            | 300–500                 |
| CD4, %                         | 41–64             | 36–61              | 31–54               | 35–51             | 33–41             | 33–41              | 33–41                   |
| CD4, абс. (кл/мкл)             | 1460–5116         | 1690–4600          | 1020–3600           | 900–2860          | 700–1100          | 700–1100           | 700–1100                |
| CD8, %                         | 16–35             | 16–34              | 16–38               | 22–38             | 27–35             | 27–35              | 27–35                   |
| CD8, абс. (кл/мкл)             | 650–2450          | 720–2490           | 570–2230            | 630–1910          | 600–900           | 600–900            | 600–900                 |
| CD4/CD 8                       | 1,3–3,5           | 1,2–3,5            | 1,0–3,0             | 1,0–2,1           | 1,1–1,4           | 1,1–1,4            | 1,1–1,4                 |
| CD16/56, %                     | 5,2–17,3          | 6,2–18,2           | 7,5–18,7            | 7,5–19,5          | 10,6–22,4         | 10,6–22,4          | 9,9–22,9                |
| CD16/56, абс.                  | 319–1142          | 381–971            | 276–896             | 276–896           | 257–619           | 257–619            | 129–557                 |

**Таблица 2.** Возрастные нормы TREC на  $10^5$  клеток лейкоцитов.

|         | 0-1 год            | 1-6 лет            | 6-12 лет           | 12-18 лет          |
|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Макс    | $1,6 \times 10^5$  | $3,2 \times 10^5$  | $7,9 \times 10^4$  | $2,5 \times 10^4$  |
| Мин     | $1,2 \times 10^5$  | $1,4 \times 10^4$  | $7,3 \times 10^3$  | $2,3 \times 10^3$  |
| Среднее | $1,40 \times 10^5$ | $3,38 \times 10^4$ | $3,86 \times 10^4$ | $1,36 \times 10^4$ |

**Таблица 3.** Возрастные нормы KREC на  $10^5$  клеток лейкоцитов.

|         | 0-18 лет          |
|---------|-------------------|
| Макс    | $1,0 \times 10^5$ |
| Мин     | $1,0 \times 10^3$ |
| Среднее | $1,0 \times 10^4$ |

Просекова Е. В., Ситдикова Т. С., Долгополов М. С., Турянская А. И., Сабыныч В. А., Забелина Н. Р.  
**МОНИТОРИНГ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ  
 НАПРЯЖЕННОЙ ИММУНОТРОПНОЙ ЗОНЫ ИНДУСТРИАЛЬНОГО ГОРОДА**

| №<br>п/п | Показатели, единицы<br>измерения удельного<br>веса и абсолютного<br>числа                       |                    | Дети 3-6 лет (n=49) |                 | Дети 7-11 лет (n=49) |                 | Крит<br>ерий<br>Стъд<br>ента |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------------------|
|          |                                                                                                 |                    | М ±m                | ДИ*             | М ±m                 | ДИ*             | t*                           |
| 1.       | Лейкоциты                                                                                       | 10 <sup>9</sup> /л | 6,75±0,30           | 6,25-7,26       | 8,07±0,42            | 7,37-8,78       | 2,522                        |
| 2.       | Лимфоциты                                                                                       | %                  | 44,32±0,84          | 42,93-45,72     | 40,47±1,56           | 37,87-43,08     | 2,163                        |
|          |                                                                                                 | 10 <sup>9</sup> /л | 3,01±0,13           | 2,79-3,22       | 3,19±0,11            | 3,01-3,38       | 1,091                        |
| 3.       | Т-<br>лимфоциты<br>CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup>                                          | %                  | 75,70±0,94          | 74,17-77,26     | 66,35±1,16           | 64,42-68,27     | 6,268                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 2361,50±97,78       | 2199,19-2523,82 | 2119,30±79,02        | 1988,13-2250,47 | 1,926                        |
| 4.       | В-<br>лимфоциты<br>CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup>                                          | %                  | 14,32±0,38          | 13,69-14,95     | 14,95±1,06           | 13,20-16,70     | 0,560                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 439,80±27,96        | 393,39-486,21   | 464,25±36,13         | 404,27-524,23   | 0,535                        |
| 5.       | Т- хелперы<br>CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup>                                                | %                  | 38,46±0,58          | 37,50-39,41     | 37,41±1,08           | 35,61-39,20     | 0,855                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 1149,35±39,47       | 1083,97-1215,03 | 1143,20±43,86        | 1070,42-1215,98 | 0,106                        |
| 6.       | Т-<br>цитотоксиче<br>ские<br>CD3 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>                                 | %                  | 31,42±1,52          | 28,89-33,95     | 27,07±1,19           | 25,09-29,04     | 2,253                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 1041,45±40,47       | 974,27-1108,63  | 859,10±49,84         | 776,36-941,84   | 2,840                        |
| 7.       | Активирова<br>нные Т-<br>клетки<br>CD3 <sup>+</sup> /HLA-<br>DR <sup>+</sup>                    | %                  | 3,05±0,21           | 2,70-3,39       | 2,90±0,39            | 2,25-3,55       | 0,339                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 92,7±7,51           | 80,23-105,16    | 89,00±10,14          | 72,17-105,83    | 0,293                        |
| 8.       | Активирова<br>нные клетки<br>CD3 <sup>+</sup> /HLA-<br>DR <sup>+</sup>                          | %                  | 13,19±0,52          | 12,33-14,06     | 16,55±1,21           | 14,54-18,56     | 2,547                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 427,50±33,56        | 371,80-483,20   | 527,35±38,90         | 462,78-591,92   | 1,943                        |
| 9.       | Активирова<br>нные Т-<br>клетки<br>CD3 <sup>+</sup> /CD25 <sup>+</sup>                          | %                  | 5,58±0,24           | 5,18-5,98       | 6,79±0,29            | 6,30-7,27       | 3,181                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 157,45±3,82         | 151,11-163,79   | 218,45±12,17         | 198,25-238,65   | 4,782                        |
| 10.      | Цитолитиче<br>ские NKТ -<br>клетки<br>CD3 <sup>+</sup> / CD16 <sup>+</sup><br>CD56 <sup>+</sup> | %                  | 8,40±0,47           | 7,64-9,16       | 8,35±0,48            | 7,55-9,15       | 0,075                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 245,35±9,53         | 229,53-261,17   | 266,00±19,43         | 233,74-298,25   | 0,954                        |
| 11.      | Цитолитиче<br>ские NK-<br>клетки CD3 <sup>-</sup> /<br>CD16 <sup>+</sup><br>CD56 <sup>+</sup>   | %                  | 6,33±0,64           | 5,27-7,39       | 15,42±0,93           | 13,61-16,87     | 7,599                        |
|          |                                                                                                 | кл/мкл             | 225,30±24,39        | 184,81-265,78   | 485,65±40,82         | 417,90-553,40   | 5,475                        |

- **Лабораторная оценка состояния иммунной системы пациента позволяет своевременно диагностировать нарушения иммунного статуса организма человека, оценивать эффективность методов лечения и лекарственных средств, а также противопоказания к их применению, прогнозировать развитие заболеваний и эффективность вакцинации и т.п., что имеет большое значение для различных областей медицины**



Художница Мариана  
Калачёва (Mariana Kalacheva)

**Всё в дальнейшем зависит от  
взгляда,  
Нет неправильных в жизни  
решений,  
Но есть сотни различных мнений,  
Хорошо это или плохо.**

**И когда не поймешь, что делать,  
Нужно сердце своё слушать,  
Но никак не узнать, что лучше,  
Пока всё не пришлось изведать.**

©Ольга Партала, 2011

**Благодарю за внимание!!!**