

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ



Перечень часто встречающихся сокращений

ОАК	Общий анализ крови
ОВИН	Общая вариабельная иммунная недостаточность
ХГБ	Хроническая гранулематозная болезнь
Ig (например, IgG)	Иммуноглобулин (например, иммуноглобулин G)
IPOPI	Международная организация пациентов с первичными иммунодефицитами
ДАЛ	Дефицит адгезии лейкоцитов
ПИД	Первичный иммунодефицит
ТКИН	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
СВО	Синдром Вискотта-Олдрича
XLA	X-сцепленная агаммаглобулинемия

Первичные иммунодефициты: диагностика первичных иммунодефицитов (1-е издание).
Декабрь 2012 года.

© Международная организация пациентов с первичными иммунодефицитами (IPOPI),
2012 год.

Опубликовано IPOPI www.ipopi.org

ВВЕДЕНИЕ

В этом буклете рассказывается о классификации и диагностике первичных иммунодефицитов (ПИД).

ПИД представляет собой целую группу различных нарушений, вызванных неправильным функционированием какого-либо звена иммунной системы (обычно это клетки и белки). В здоровом организме иммунная система помогает бороться с инфекциями, вызванными микроорганизмами: бактериями, вирусами или грибами. Следовательно, пациенты с ПИД чаще остальных подвержены инфекциям.

Иммунный ответ подразделяется на «врожденный» и «адаптивный» (или «приобретенный»).

- **Врожденный иммунитет** состоит из различных типов клеток, незамедлительно реагирующих на чужеродные микроорганизмы, вне зависимости от того, попадали ли они ранее в тело человека. К таким клеткам относятся: 1) фагоциты (например, нейтрофилы и макрофаги), распознающие, поглощающие и убивающие чужеродные микроорганизмы; 2) иные лейкоциты (например, эозинофилы, базофилы и мастоциты), высвобождающие агенты, которые вызывают воспаление и которые токсичны для чужеродных микроорганизмов; а также 3) естественные киллеры (NK-клетки), убивающие инфицированные клетки тела человека.
- **Адаптивный (приобретенный) иммунитет** работает как память: при попадании новой молекулы в организм система распознает ее как чужеродную (антиген) и формирует специфический иммунный ответ, который активизируется сразу, когда в этот антиген попадает в организм повторно. Основными клетками приобретенного иммунитета являются Т- и В-клетки (известные также как Т- и В-лимфоциты). Т-лимфоциты атакуют чужеродные микроорганизмы внутри клеток и вырабатывают химические вещества, называемые цитокинами, способствующие взаимодействию всех иммунных клеток. В-клетки вырабатывают иммуноглобулины (или «антитела»), убивающие определенные микроорганизмы и способствующие работе фагоцитов.

Эти разнообразные клетки взаимодействуют и функционируют как единое целое (вместе с иными компонентами, например, «комплементом», описанным ниже) при борьбе с инфекциями; также они защищают организм от развития рака. Насчитывается свыше четырехсот видов ПИД, классифицированных в зависимости от нарушений в работе соответствующего звена иммунной системы (см. таблицу).

ПИД выявляются как у детей, так и у взрослых. В некоторых случаях пациент может годами жить с симптомами ПИД, пока диагноз не подтвердится с помощью специальных анализов. Крайне важно, чтобы врач рассматривал возможное наличие ПИД у пациентов с характерными симптомами, как детского, так и взрослого возраста, и назначил им необходимые анализы. Некоторые простые анализы могут быть назначены большинством врачей при условии, что они знают о ПИД. Другие более сложные анализы обычно назначает врач, специализирующийся на болезнях иммунной системы (иммунолог). В этом буклете описываются основные используемые анализы.

Классификация ПИД ¹	Примеры ПИД
Комбинированный дефицит Т- и В-клеток	• Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) • Полный синдром ДиДжорджи • Дефициты CD40 и CD40L²
Синдромальные формы иммунодефицитов	• Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) • Синдром атаксии-телеангиэктазии • Гипер-IgE-синдром
Дефициты антител	• Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) • Дефициты различных иммуноглобулинов (Ig), например: X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA, или «болезнь Брутона») и селективный дефицит IgA • Дефициты CD40 и CD40L²
Болезни иммунной дисрегуляции	• Лимфопролиферативные синдромы • Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз • Дефицит CD24
Врожденные дефекты числа / или функций фагоцитов	• Нарушения дифференциации нейтрофилов (например: тяжелая наследственная нейтропения, X-сцепленная нейтропения) • X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) • Дефицит адгезии лейкоцитов (ДАЛ)

Классификация ПИД ¹	Примеры ПИД
Дефекты врожденного иммунитета	• Некоторые молекулярные дефекты как фактор предрасположенности к вирусным (например, герпетический энцефалит) и грибковым инфекциям (например, хронический кандидоз) • Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом
Аутовоспалительные синдромы	• Семейная средиземноморская лихорадка • Периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAPS)
Дефекты системы комплемента	• Различные дефекты системы комплемента

¹Классификация Международного союза иммунологических обществ, 2011 год (см. раздел «Дополнительная информация и помощь»).

²Дефициты CD40 и CD40L классифицированы по обоим категориям. ФНО, фактор некроза опухолей α .



ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ПИД

Обычно ПИД можно заподозрить в связи с инфекциями. Подозрения на наличие ПИД у детей или взрослых возникают, если у них наблюдаются необычно частые, тяжелые или продолжительные инфекции, или если они вызваны необычными микроорганизмами. Вид инфекции может подсказать, какой тип ПИД присутствует у пациента.

ПИД также может привести к тому, что организм атакует сам себя — так называемый «аутоиммунитет». Это проявляется различной симптоматикой, в том числе сопровождается болями и воспалением суставов («артрит»), сыпью на коже или разрушением красных кровяных телец («анемия»). Некоторые тяжелые формы ПИД проявляются сразу после рождения. К примеру, при полном синдроме Диджорджи уже при рождении отмечаются лицевые аномалии, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения работы нервной системы. Полезную информацию дают семейный анамнез случаев или симптомов ПИД. Также информативен и обычный анализ крови.

Исходя из полученных результатов проводят дополнительную оценку иммунной системы (см. схему). Обследование идет ступенчато, чтобы первым делом исключить наиболее серьезные формы ПИД, например, тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН). Наиболее важные из этих анализов — это:

- Общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой.
- Определение уровня иммуноглобулинов.

В последующих разделах подробнее рассматривается проведение этих и дополнительных анализов.



Клинические проявления

Анамнез

Инфекции
Иные признаки и симптомы ПИД
Семейный анамнез

Медицинский осмотр

Основные анализы крови (гематологический/биохимический)

Диагностический протокол обследования в зависимости от клинических проявлений

Первостепенная задача: исключить тяжелые формы дефицита антител, нейтропению, ТКИН и СПИД

- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой
- Уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE)

Следующие действия

Анализ в целях исключения иных различных причин пониженного уровня иммуноглобулинов, нейтропении и т.д.

Дальнейшие иммунологические анализы в зависимости от полученных результатов.

К ним относятся:

- Поствакцинальные антитела
- Субклассы IgG
- Субпопуляции лимфоцитов
- Тест пролиферации лимфоцитов
- Созревание В-клеток
- Функция фагоцитов
- Взаимодействие Т-лимфоцитов/макрофагов
- Компоненты комплемента

При необходимости проводят генетический анализ в целях подтверждения диагноза

Согласно протоколу Европейского общества по борьбе с иммунодефицитами, 2011 год (см. раздел «Дополнительная информация и помощь»).

АНАЛИЗ КРОВИ

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ (ОАК)

В крови здорового человека присутствуют клетки различного вида, большинство из которых участвуют в работе иммунной системы. ОАК показывает количество клеток каждого вида в образце крови пациента. Для диагностики ПИД важно определение количества каждого вида белых кровяных телец (называемых в совокупности «лейкоцитами»). Результаты ОАК сравнивают с «диапазоном» показателей нормы у здорового человека.

Назначается ОАК большинством врачей, это основной анализ, позволяющий выявить в крови любые серьезные нарушения, предположительно вызванные ПИД. К примеру, у пациентов с ТКИН (одна из наиболее серьезных форм ПИД) обычно наблюдается очень низкий уровень Т-клеток. ТКИН — это неотложное состояние, поскольку младенцы подвержены высокому риску опасных для жизни инфекций. Необходимы ранняя диагностика и терапия для повышения шансов на выживание. Международная организация пациентов с первичными иммунодефицитами (IPOPI) прилагает в Европе все усилия по внедрению скрининга на ТКИН у новорожденных. Синдром атаксии-телеангиэктазии — это еще один ПИД, проявляющийся снижением уровня Т-клеток, однако при нем снижение этих клеток прогрессирует с возрастом.

ТКИН представляет собой неотложное состояние.

ОАК также выявляет нейтропению — низкий уровень нейтрофилов, отмечаемый при ряде ПИД (например: тяжелая наследственная нейтропения, X-сцепленная нейтропения).

ОАК также позволяет выявить изменения количества тромбоцитов, которые способствуют свертываемости крови.

У пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича (СВО) наблюдается низкий уровень тромбоцитов, поэтому они подвержены риску кровотечений.

Кроме этого, ОАК выявляет анемию, аномально низкий уровень красных кровяных телец, несущих кислород в ткани организма.

Помимо ПИД, эти виды клеток крови поражаются при различных заболеваниях, а также на фоне приема некоторых препаратов. Таким образом, результаты ОАК необходимо рассматривать с осторожностью, и учитывать наличие различных факторов.

Кроме этого, поскольку иммунная система развивается в детском возрасте, уровень клеток крови следует оценивать с учетом возраста пациента.

Хотя ОАК и выявляет признаки нарушений в работе иммунной системы, его одного недостаточно для диагностирования ПИД. Скорее, ОАК определяет необходимость детального анализа конкретного вида клеток. Такие анализы, как правило, проводит иммунолог.

ДРУГИЕ АНАЛИЗЫ КРОВИ

Анализ на субпопуляции и пролиферацию лимфоцитов Лимфоциты (а именно Т- и В-клетки) подразделяются на различные субпопуляции, например: Т-хелперы (также называются «клетки CD4») и цитотоксические Т-лимфоциты («CD8»). Количество разных видов лимфоцитов в крови помогает определить тип ПИД у пациента. Кроме показателя количества лимфоцитов, необходимо понимать, как они функционируют. К примеру, определенные анализы показывают, насколько хорошо они делятся (или «пролиферируют») при стимулировании химическими веществами или антигенами, что в норме вызывает иммунный ответ.

Анализ функций гранулоцитов Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и мастоциты в совокупности называются «гранулоциты». Как правило, чтобы убить бактерии и грибки, эти клетки (в основном нейтрофилы) вырабатывают перексид водорода (иногда называемый «активная форма кислорода»). Количество вырабатываемого пероксида водорода обычно измеряется с помощью лабораторного анализа, называемого анализ оксидантной реакции с использованием дигидрородиамина (DHR). Это важный диагностический анализ на ПИД под названием X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), при котором количество нейтрофилов в норме (или повышено), но данные клетки должным образом не функционируют. Иные анализы проводятся для оценки их мигрирующей способности к аттрактанту (это называется «хемотаксис»), и насколько эффективно они поглощают и убивают бактерии.

Анализ созревания В-клеток в костном мозге Этот анализ проводят для диагностирования ПИД под названием агаммаглобулинемия, к примеру, X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA, или болезнь Брутона). Это заболевание вызвано генетическим дефектом, приводящим к нарушению созревания В-лимфоцитов. В норме зрелые В-лимфоциты вырабатывают иммуноглобулины. Поэтому у пациентов с этими синдромами наблюдается как очень низкий уровень иммуноглобулинов (см. раздел «Определение уровня иммуноглобулинов»), так и низкий уровень В-клеток.

Экспрессия клеточных белков Анализ способен выявить дефицит определенных белков, которые в норме находятся на поверхности белых кровяных телец. К примеру, CD40 и CD40L — это два белка, благодаря их взаимодействию клетки Т-хелперы стимулируют В-клетки. Дефицит CD40 и CD40L — это серьезные ПИД, называемые гипер-IgM-синдромами. Нарушения в работе белков CD11 и CD18 вызывает дефицит адгезии лейкоцитов (ДАЛ).

Переключенные В-клетки памяти В-клетки памяти — это подгруппа В-клеток, способных к «запоминанию» антигенов, проникших ранее в тело человека. При повторной стимуляции на этот антиген В-лимфоциты памяти «включаются» на выработку антител к такому антигену. Измерение В-клеток памяти используется при диагностике общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), гипер-IgE-синдрома и дефицитов CD40/CD40L.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Имуноглобулины (или антитела) — это белки, распознающие чужеродные микроорганизмы и помогающие иммунным клеткам бороться с ними. При большинстве ПИД тело человека вырабатывает слишком мало иммуноглобулинов или вовсе их не вырабатывает. Поэтому определение уровня иммуноглобулинов G (IgG), A (IgA), E (IgE) и M (IgM) немаловажно при диагностике ПИД.

Различные ПИД обладают характерным влиянием на иммуноглобулины (см. таблицу). К примеру, у пациентов с XLA (болезнь Брутона) низкий уровень всех классов иммуноглобулинов. При селективном дефиците IgA, как понятно из названия, наблюдается низкий уровень именно IgA.

У пациентов с изолированным дефицитом субклассов IgG уровень общего IgG в норме, но понижены уровни одного или нескольких определенных типов (или «субклассов») IgG; исследование этих субклассов помогают диагностировать данное заболевание.

Некоторые ПИД (к примеру, те, что классифицируются как заболевания иммунной дисрегуляции) не влияют на уровень иммуноглобулинов. Следовательно, нормальный уровень иммуноглобулинов не означает, что у пациента нет ПИД.

Важно отметить, что уровень иммуноглобулинов в детском возрасте изменяется, поэтому результаты таких анализов следует рассматривать с учетом возраста пациента.

Пример ПИД	IgG	IgA	IgE	IgM
Синдром атаксии-телеангиэктазии	Уровень субклассов может быть низким	Зачастую низкий	Зачастую низкий	Высокий (мономеры)
XLA (болезнь Брутона)	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Дефицит CD40/CD40L	Низкий	Низкий	Низкий	В норме или высокий
ОВИН	Низкий	Низкий		Может быть низким
Гипер-IgE-синдром	В норме	В норме	Высокий	В норме
Дефицит субклассов IgG	Общий в норме, один или несколько субклассов низкий	В норме	В норме	В норме
ТКИН	Обычно низкий	Обычно низкий	Обычно низкий	Обычно низкий
Селективный дефицит IgA	В норме	Низкий или отсутствует	В норме	В норме
СВО		Зачастую высокий	Зачастую высокий	Низкий

ОВИН, общая переменная иммунная недостаточность; ТКИН, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; СВО, Синдром Вискотта-Олдрича; XLA, X-сцепленная агаммаглобулинемия. Диагностика первичных иммунодефицитов

ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ

Вакцину производят из микроорганизмов, которых с помощью определенных методов убивают или инактивируют. Как правило, вакцина стимулирует выработку антител к данному микроорганизму и поэтому подготавливает тело человека к борьбе с предстоящей инфекцией.

Некоторые ПИД приводят к нарушениям в работе этого типа иммунитета. К примеру, у пациентов с некоторыми ПИД организм не вырабатывает IgG в ответ на «полисахаридные» вакцины, такие, как вакцина против гриппа или против *Streptococcus pneumoniae* (или «пневмококковая вакцина»). К этим ПИД относятся СВО, ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (EDA-ID) и дефицит специфических антител с нормальной концентрацией иммуноглобулинов и нормальным числом В-клеток.

Более подробные сведения о вакцинации пациентов с ПИД см. в буклете IPOPI «Будь здоров! Руководство для пациентов и их семей».

При диагностике ПИД, чтобы проверить реакцию иммунной системы, врач измеряет уровень антител (или «титры») спустя 3-4 недели после вакцинации. Помимо прочего, проверяется реакция как на полисахаридную, так и на белковую вакцины (например, вакцина от столбняка и дифтерии). Эти ответные реакции необходимо рассматривать с учетом возраста (если это дети) пациента и типа вакцины, которую он/она до этого получали.

БЕЛКИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Комплемент — это термин, описывающий группу белков сыворотки крови, которые убивают микроорганизмы и взаимодействуют с иными иммунными клетками. Целый ряд ПИД, называемый дефектами системы комплемента, возникает из-за нарушений в работе этой системы. Чтобы выявить дефекты системы комплемента, проводят специальные анализы. Основным анализом на комплемент является тест под названием CH50. Другой анализ под названием AH50 измеряет уровень определенного типа комплемента.



ВЫЯВЛЕНИЕ ИНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Иные заболевания и определенные лекарственные препараты иногда вызывают реакции, схожие с ПИД. Чтобы исключить эти факторы, перед диагностикой ПИД могут понадобиться следующие анализы.

- **Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).** ВИЧ нарушает работу иммунной системы, что вызывает заболевание, известное как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Тест на ВИЧ - простой и широко распространенный анализ.

ПИД представляют собой генетические заболевания, проявляющиеся в большинстве случаев после рождения. ПИД отличаются от СПИД, вызванных вирусом ВИЧ, поэтому ими нельзя «заразиться» или «передать».

- **Аутоиммунные заболевания.** Симптомы аутоиммунного заболевания могут проявляться при ряде нарушений, и анализы могут исключить такие заболевания. К примеру, наличие ревматоидного фактора в крови измеряется в целях исключения ревматологических состояний.
- **Онкологический скрининг.** Обследование зачастую проводят для проверки наличия онкозаболеваний у пациента с симптомами ПИД. К примеру, проводят диагностическую визуализацию: магнитно-резонансную (МРТ) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) лимфоузлов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ПИД вызываются нарушениями в генах (то есть в участках ДНК), которые участвуют в развитии и работе иммунной системы. Генетические дефекты в основе многих ПИД уже известны. К ним относятся ТКИН, ХГБ, синдромы гипер-IgE, CBO, XLA и дефициты комплемента. В большинстве случаев эти дефекты передаются по наследству от родителей, однако есть те, что проявляются вследствие генетической мутации, впервые произошедшей во время беременности. При диагностике ПИД тщательное изучение семейного анамнеза может дать важную информацию.

При анализе ДНК врач может выявить у пациента нарушения и тем самым подтвердить диагноз данного ПИД. Такой анализ называется генетическим. Знание генетического дефекта позволяет:

- Назначить правильное лечение ПИД, в том числе редактирования дефектного гена в тех странах, где это проводится.
- Прогнозировать, как в дальнейшем будет развиваться заболевание («прогноз»).
- Проверить, есть ли у нерожденного плода генетические нарушения, вызывающие ПИД (так называемое «пренатальное» исследование).
- Провести консультировании взрослых с ПИД, желающих иметь детей. Для ПИД характерны различные пути наследования. Лучше всего, чтобы пациенты с ПИД, желающие иметь детей, обратились за консультацией к генетику, который рассказал бы им о рисках передачи ПИД их детям.

Только специализированные лаборатории проводят генетический анализ. Его делают не во всех странах. О возможности сдачи генетического анализа в указанной стране можно узнать в местной организации пациентов с ПИД.

Хотя генетический анализ является очень полезным инструментом диагностики ПИД, немного известно о генетической природе некоторых заболеваний (например, ОВИН).



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ПОМОЩЬ

Этот буклет составлен IPOPI. В этой же серии есть и иные буклеты. Всю дополнительную и подробную информацию об организациях пациентов с ПИД, действующих в 43 странах по всему миру, Вы найдете на сайте: www.ipopi.org

Два наиболее авторитетных источника дополнительной информации:

Международная классификация ПИД, находится в свободном доступе: Al-Herz W, et al. Primary Immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology* 2011; vol. 2: article 54

Протокол скрининга ПИД 2001 года, опубликованный Европейским обществом по борьбе с иммунодефицитами и его коллегами: De Vries E, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multistage protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clinical and Experimental Immunology* 2012; vol. 167: p. 108–119

Этот текст был переведен организацией, не относящейся к IPOPI. Были приложены все усилия для обеспечения качества перевода, но IPOPI не гарантирует точность, надежность или актуальность любой переведенной информации, и не несет ответственности за любые последствия, связанные с доверием к точности, надежности или актуальности этой информации.