

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОПАТОЛОГИИ

Тузанкина И.А.

РАН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург

Резюме. В лекции представлен авторский взгляд на проблему диагностики иммунопатологии, включая иммунодефициты первичные и вторичные, иммунозависимые состояния, в основе которых лежат синдромы иммунопатологии. Приводятся авторские формулировки ключевых понятий клинической иммунологии, методы клинической, инструментальной и лабораторной диагностики иммунодефицитов и иммунозависимых заболеваний. Представлены результаты собственных многолетних наблюдений, регистр первичных иммунодефицитов Свердловской области.

Ключевые слова: иммунодефицит первичный, иммунодефицит вторичный, иммунозависимая патология, иммунопатологические синдромы, методы диагностики иммунопатологии.

Tousankina I.A.

SOME ISSUES OF DIAGNOSTICS IN IMMUNE PATHOLOGY

Abstract. Present lecture contains an author's opinion concerning diagnostic issues in immunopathology, including primary and secondary immune deficiencies, immune-dependent states that are based on immunopathological syndromes. Original formulations are suggested for some key categories of clinical immunology, physical, instrumental and laboratory diagnostics of immune deficiencies and immune-dependent diseases. The results of original long-term observations, as well as data on Sverdlovsk Regional Register of primary immune deficiencies are presented in the work. (*Med. Immunol., Vol. 12, N 6, pp 485-496*)

Keywords: primary immune deficiency, secondary immune deficiency, immune-dependent pathology, immunopathological syndromes, diagnostic techniques in immune pathology.

В настоящее время одной из актуальнейших проблем медицины является рост иммунозависимой патологии, т.е. заболеваний, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы. Среди них — нарушения противоинфекционной защиты, пролиферации и регенерации, аллергические и аутоиммунные процессы. Особенностью течения заболеваний с иммунопатологическими состояниями является, как известно, ранняя хронизация, торпидность к традиционным методам терапии и необходимость проведения иммуно-реабилитации.

Причины, способствующие нарушениям иммунных функций чрезвычайно многообразны, это и ухудшение экологической обстановки, и социально-демографические факторы, изме-

нения функционирования регуляторных систем организма.

Бесспорно, что успех любых терапевтических мероприятий целиком и полностью зависит от качества диагностических процедур. Располагая современными знаниями о патогенезе самых разнообразных заболеваний, становится очевидной необходимость определения роли иммунопатологических механизмов в их формировании. Исходя из этого, клиническая иммунология должна стать одной из основных дисциплин, как при обучении будущих врачебных кадров, так и при совершенствовании специалистов, практикующих в различных областях медицины.

Необходимость диагностирования иммунопатологических состояний и лечения заболеваний с ними связанных, как важных составляющих эффективности работы врача любой специализации, обуславливает и необходимость формулирования общих понятий по рассматриваемой проблеме, которые, несмотря на усилия экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время не всегда трактуются однозначно.

Адрес для переписки:

Тузанкина Ирина Александровна

Тел.: (343) 374-47-34.

Факс: (343) 240-57-84.

E-mail: ituzan@yandex.ru

Поэтому в настоящей лекции приводятся авторские формулировки, максимально учитывающие современный взгляд на проблему. Прежде всего, это понятие иммунитета. «Иммунитет — комплекс реакций, направленных на поддержание постоянства внутренней среды организма — гомеостаза макромолекул».

В реакциях иммунитета целая цепь участников (рис. 1), начиная с центральных систем, регулирующих деятельность организма в целом и объединяемых исследователями в единую центральную регуляторную нейро-эндокрино-иммунную (НЭИМ) систему.

Иммунитет, как известно, подразделяется на два вида. В разное время, по мере получения новых знаний, менялись их названия в сторону более точного определения. Так, подавляющее большинство всех реакций иммунитета относят к «нативному», который назывался также «врож-

денный», или «естественный», или ранее «неспецифический», имея в виду универсальность осуществляемых реакций, объясняемых в настоящее время учением о «паттернах» — распознаваемых молекулярных блоках на генетически чужеродных агентах (микроорганизмах) и соответствующих рецепторов на клетках, участвующих в распознавании.

Не более 5% реакций иммунитета отводят «адаптивному» иммунитету, который называли также «приобретенный», или «специфический», имея в виду узкую специализацию иммунного ответа.

Тем не менее не все так однозначно. Перечисленным выше терминам в последнее время уделяется много внимания, они детально описываются в научной и учебной литературе по иммунологии. Целью представления настоящего материала является освещение прикладных вопросов клинической иммунологии, которым и будет уделено внимание. Но прежде всего необходимо дать определение следующим понятиям.

Известно, что в основе всех процессов живого организма, как физиологических, так и патологических, лежит:

1) Генетически детерминированный путь иммунного ответа на компоненты окружающей среды.

2) «Темперамент» иммунного ответа при реализации генетической программы.

Эти две важные составляющие определяют фундамент состояния организма с постоянным балансированием между адаптацией и дезадаптацией, оставаясь либо в рамках относительного здоровья, либо погружаясь в патологию и формирование болезни. При этом происходят морфологические и функциональные изменения человека, приводящие к патоморфозу заболеваний. Продолжительность периода формирования этих изменений определяется взаимодействием различных систем, оказывающих взаиморегулирующее влияние друг на друга на разных уровнях регуляции (рис. 2).

Становится очевидным, что любой сбой, функциональный либо органический, неизбежно приводит к функциональным сбоям всей системы. Но обратимость изменений зависит не только от характера и продолжительности воздействий, но и от компетентности организма, его потенциальных, резервных возможностей.

Вынесение диагностического вердикта должно учитывать вышесказанное. Оценка состояния здоровья, как и наличие болезни, должны основываться только на комплексном взгляде врача на пациента. Именно комплексного подхода к диагностическому процессу порой не хватает «узким» специалистам, которые делят всю извест-

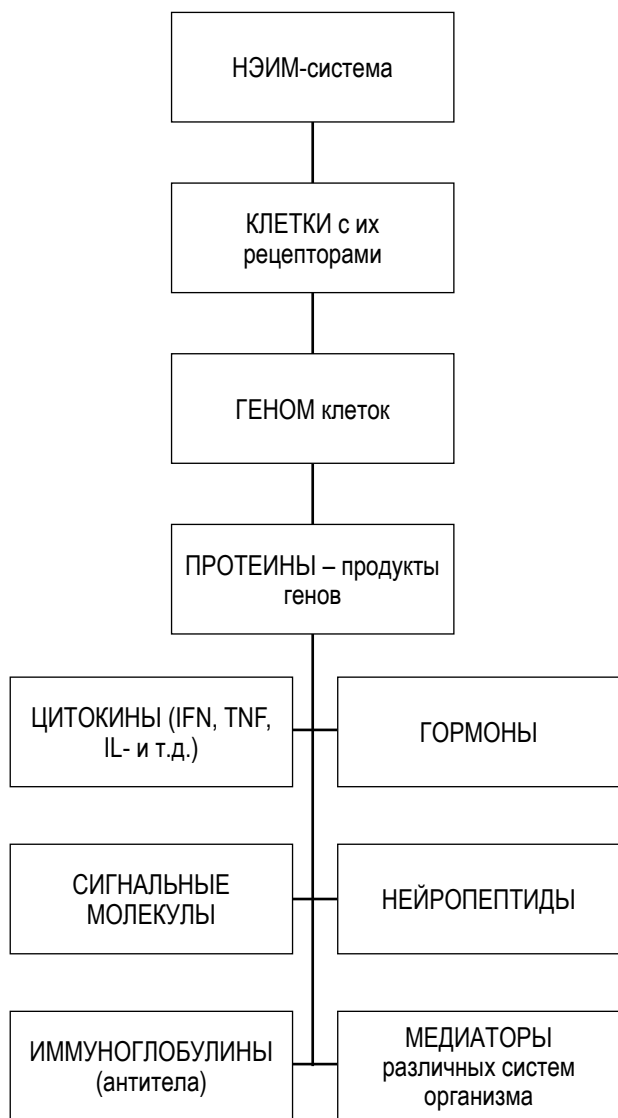


Рисунок 1. Системы обеспечения реакций иммунитета

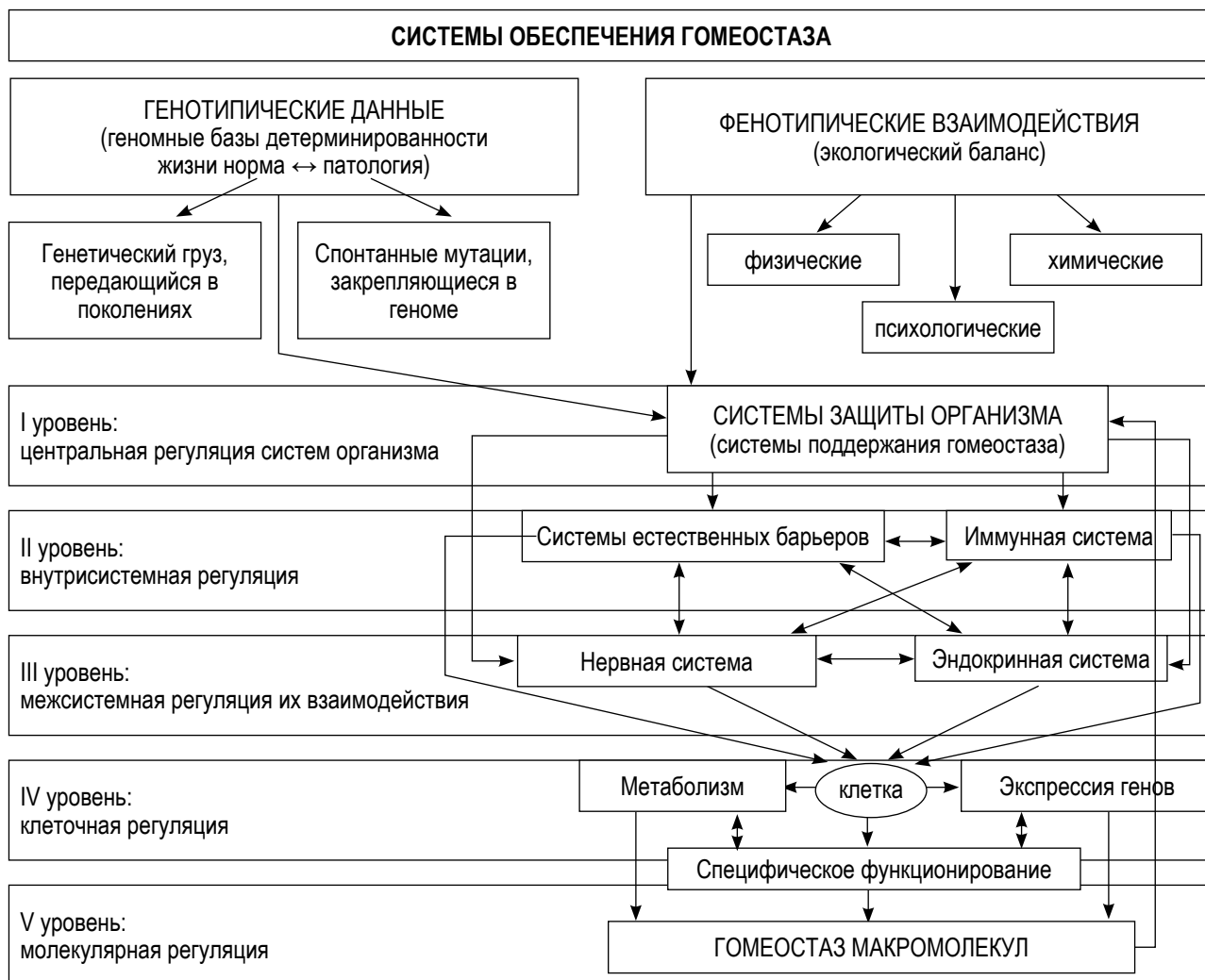


Рисунок 2. Системы обеспечения гомеостаза

ную патологию человека на «свою» и «не свою». При этом единая, но очень сложная система живого организма теряется из поля зрения, результатом чего становится лечение только части патологического процесса, а не болезни в целом. Отсюда — неэффективность терапии, что и является главной причиной для направления к иммунологу больных с самыми разнообразными патологическими процессами, являющимися чаще всего проявлением иммунопатологии, поскольку иммунная система является участником и регулятором большинства патологических процессов. Именно иммунолог складывает патогенез заболевания по кирпичикам, подбирая патогенетически обоснованный терапевтический комплекс. Такой специалист в области клинической иммунологии, по определению А. Гюллинга, является интерспециалистом консультативного профиля, работающим в тесной связи с самыми разными специалистами различных областей медицины.

Собственно диагностика иммунопатологии включает два раздела:

- 1) выявление иммунодефицитов — первичных и вторичных;
- 2) выявление типов иммунопатологии при иммунозависимых заболеваниях.

Начнем с последних — выявление типов иммунопатологии, поскольку в патогенезе большинства известных заболеваний лежат механизмы, характерные лишь для 4 типов иммунопатологии, к которым относят следующие:

- 1) синдром нарушений противоинфекционной защиты — неадекватные реакции на чужеродные микроорганизмы;
- 2) аллергический — повышенная реакция на обычное окружение;
- 3) аутоиммунный — повышенная реакция на составляющие собственного организма;
- 4) пролиферативный — преобладание процессов пролиферации клеток над другими (созревание, старение, умирание клеток) в различных тканях организма.

В связи со сказанным следует отметить, что для подавляющего большинства заболеваний важной составляющей патогенеза является такой типовой патологический процесс, как воспаление. И прежде всего, еще до этапа дифференциальной диагностики, необходимо определить степень его распространения, что зачастую оказывается непростой задачей, поскольку все больше накапливается сведений о полисистемности процессов, которые ранее рассматривались как локальная проблема. Ярким примером такой ситуации является псориазная болезнь, которую до недавнего времени рассматривали как сугубо дерматологический процесс.

Характер воспаления также определяется типом иммунопатологии, которая привела к его реализации (рис. 3), поэтому важнейшим этапом диагностики является определение типов иммунопатологии и иммунологических механизмов, имеющих патогенетическое значение. Решение этих диагностических задач обуславливает успех дальнейших терапевтических мероприятий.

Однако следует иметь в виду, что существует необходимость дифференцирования иммунопатологических процессов со сходными визуальными, но неиммунными по сути патологиями. Так, аллергию следует дифференцировать от состояний гиперчувствительности неаллергического типа, связанных, например, с нарушениями гистаминолиберации, характерной для первичной, семейной вегетососудистой дистонии, конституционально обусловленной, для которой характерен неконтролируемый медиаторный «всплеск» в ответ на любой фактор, являющийся стрессорным для такого организма.

Аутоиммунные процессы, или «аутоаллергические», по мнению А.Д. Адо, необходимо диф-

ференцировать с состояниями, являющимися результатом различных воздействий токсического характера, реализующимися без формирования иммунопатологического процесса.

К заболеваниям с неиммунным происхождением можно отнести патологию, при которой иммунологические изменения не являются проявлением иммунопатологии, а носят, как правило, функциональный характер или являются следствием основного заболевания или конституции, в том числе лимфатической. Это, например, наследственные заболевания (муковисцидоз, мукополисахаридоз, врожденные аномалии развития), гематологические синдромы.

При патогенетической трактовке заболеваний следует иметь в виду еще один важный процесс — апоптоз — запрограммированную гибель клетки, связанную с ее старением. При формировании патологии этот процесс может либо ускоряться, либо замедляться в силу внешних для организма причин, сопровождая большую часть воспалительных процессов и старение организма в целом.

Этот механизм играет существенную роль и при инфекционных заболеваниях, таких как вирусные, когда вирусы сами становятся регуляторами апоптоза неинфицированных клеток и пролиферации клеток, заселенных вирусами.

Нарушение баланса между апоптозом и пролиферацией клеток — один из механизмов развития опухолевых процессов в организме.

Наиболее часто встречающимися иммунопатологическими состояниями, требующими специализированной иммунологической диагностики, являются нарушения противоинфекционной защиты. Доля иммунологически обследуемых пациентов с указанными состояниями составля-

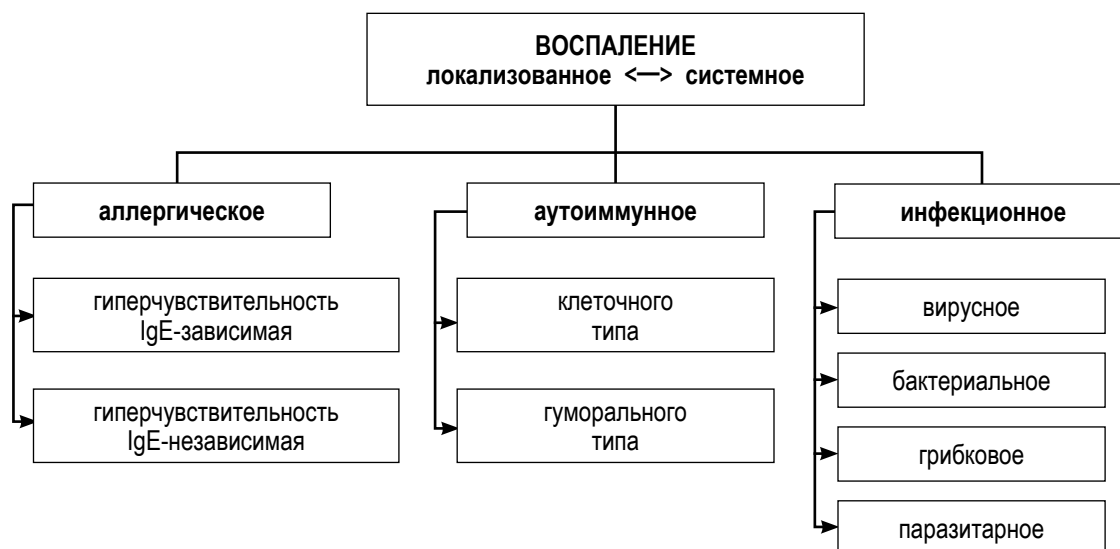


Рисунок 3. Иммунопатогенетические варианты воспалительных процессов

ет около 50% как среди больных, госпитализированных в различные стационарные отделения, так и среди амбулаторных пациентов. Следует отметить, что такая закономерность наблюдается на протяжении ряда лет и остается довольно стабильной, как по нашим данным, так и по данным различных исследователей. Это отражает широкую распространенность инфекционных заболеваний, вызванных разнообразными патогенами, а также то, что в настоящее время многие инфекционные процессы протекают атипично и требуют коррекции иммунологических функций.

Таким образом, в процессе диагностики иммунозависимых заболеваний выделяются задачи, решение которых определяется патогенетически значимым типом иммунопатологии, приведшим к развитию заболевания.

Например, следующие задачи выдвигаются при синдроме нарушений противоинфекционной защиты:

- определение характера реактивности организма при развитии инфекционных заболеваний для предупреждения развития тяжелых форм;
- клинико-лабораторный контроль эффективности терапии;
- определение необходимости, видов и объемов иммуномодулирующей терапии для предупреждения развития осложнений;
- выявление роли инфекционных агентов при развитии неинфекционных видов иммунопатологии (аллергии, аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитов) и разработка профилактических мероприятий.

Второе место из числа иммунологически обследованных лиц в различных медицинских учреждениях занимают амбулаторные пациенты с аллергическими заболеваниями. Это не только больные, у которых иммунологическое обследование обусловлено необходимостью выявления связи развития заболевания с конкретными «причиннозначимыми» аллергенами, но и необходимостью выявления тех или иных механизмов развития патологии и подбора терапевтических мероприятий.

Таким образом, задачами диагностики при аллергическом синдроме являются следующие:

- выявление типов гиперчувствительности и аллергических механизмов развития заболеваний;
- клинико-лабораторный контроль эффективности специфической терапии;
- определение необходимости, видов и объемов иммуномодулирующей терапии.

В настоящее время представления об участии аутоиммунных механизмов в патогенезе различных заболеваний значительно расширились. С этим связана разработка и внедрение новых лабораторных методов определения аутоантител.

Следует отметить, что спектр аутоантител чрезвычайно широк, и осуществление комплексной диагностики аутоиммунных нарушений целесообразно проводить в крупных центрах, специализирующихся на выполнении данных методов. Это позволяет обеспечить достаточный поток больных на каждое из исследований, рациональное расходование реактивов и распределение трудозатрат, а также способствует формированию высокой квалификации специалистов, осуществляющих выполнение данных методик (особенно это касается выполнения реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстратов культур клеток и срезов различных тканей).

Задачи диагностики при аутоиммунном синдроме:

- выявление аутоиммунных механизмов развития заболеваний;
- участие в разработке терапевтического комплекса;
- определение видов и объемов иммуномодулирующей терапии;
- клинико-лабораторный контроль эффективности терапии.

Больные с пролиферативными заболеваниями и другими иммунопатологическими процессами при опухолях составляют не более 10% от числа обследуемых у иммунолога, а среди амбулаторно обследуемых больных с онкопатологией — менее 1%, что связано с наличием специализированных онкогематологических подразделений, где комплексно обслуживаются такие больные, включая проведение иммунофенотипирования опухолей и генетические исследования.

Следующим важнейшим направлением иммунодиагностики является диагностика иммунодефицитов. Начнем с определения понятия вторичных иммунодефицитов, поскольку именно вокруг них наибольшее число неоднозначных оценок, гипердиагностики и даже злоупотреблений, а зачастую и спекуляций. И это несмотря на то, что существует конкретная оценка экспертов ВОЗ относительно понятия вторичных иммунодефицитов. Предлагается следующая авторская формулировка этого понятия.

Вторичные иммунодефициты (ВИД) — это изменения функционирования иммунной системы из-за первичных причин, действующих транзиторно в любой период жизни и поражающих либо непосредственно компоненты иммунной системы, либо системы, регулирующие ее функции.

Клиническим проявлением ВИД являются вышеуказанные иммунопатологические состояния, причинами которых, учитывая приведенную нами схему множества взаимоопределяющих

факторов, представленных на рисунке 2, может быть следующее:

- недоношенность у детей;
- врожденные и метаболические заболевания:
 - хромосомные аномалии (синдром Дауна, др.);
 - уремия;
 - нефротический синдром;
 - энтеропатия;
- иммуносупрессивные факторы:
 - радиационные;
 - цитостатики;
 - глюкокортикостероиды;
 - анти timoцитарный глобулин;
 - анти-Т и В моноклональные АТ;
- инфекции:
 - вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
 - вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ);
 - врожденная краснуха;
- гематологические заболевания:
 - гистиоцитоз;
 - лейкоз;
 - миеломная болезнь;
- хирургические вмешательства и травмы:
 - спленэктомия;
 - ожоговая болезнь;
 - гипотермия.

Задачи диагностики при вторичных иммунодефицитах:

- оценка характера и объема нарушений иммунных функций;
- выявление причин нарушений иммунных функций;
- разработка терапевтических комплексов, направленных на первичные механизмы развития иммунопатологии;
- определение необходимости, видов и объемов иммуностимулирующей терапии для предупреждения развития осложнений;
- клинико-лабораторный контроль эффективности терапии;
- разработка плана реабилитационных мероприятий и участие в их проведении;

— профилактические мероприятия для предупреждения развития осложнений (вакцинация).

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) — это генетически-детерминированные заболевания (наследственные или врожденные), в основе которых молекулярные или органические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, к нарушениям пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся тяжелыми инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями и повышенной склонностью к развитию злокачественных новообразований.

Диагностический процесс при ПИД имеет несколько этапов:

I этап — диагноз ПИД «предположительный», основаниями для него служат:

- анамнез;
- клиника;
- общеклинические исследования.

II этап — диагноз ПИД «вероятный»: основание — клинико-иммунологические исследования.

III этап — диагноз ПИД «подтвержденный»: основание — молекулярно-генетические исследования.

Задачи диагностики при первичных иммунодефицитах:

- диагностика первичных иммунодефицитов (более 150 синдромов);
- создание регионального регистра патологии;
- выполнение протоколов диагностики, лечения и ведения больных;
- клинико-лабораторный контроль эффективности терапии;
- профилактические мероприятия для предупреждения развития осложнений (вакцинация);
- генетическое консультирование семьи по вопросам рождения детей с первичными иммунодефицитами.

ТАБЛИЦА 1. СООТНОШЕНИЕ ГРУПП СИНДРОМОВ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИСТРАХ ПАТОЛОГИИ

ГРУППА СИНДРОМОВ	Данные ESID (2002 г.)	Данные Российского регистра (2005 г.)	Данные Южно-Уральского региона (2005 г.)	Данные ОДКБ №1, Екатеринбург (2006 г.)
Преимущественные дефекты антителопродукции	67,1%	49%	62,4%	67,5%
Комбинированная иммунная недостаточность	17,5%	23,6%	23,6%	12,6%
Преимущественные дефекты фагоцитоза	7,4%	13,7%	3,2%	13,2 %
Дефекты системы комплемента	5,6%	1%	-	2,7%

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР ПИД СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО СОСТОЯНИЮ НА 2010 г.)

Название синдрома	Кол-во больных	Мальчиков	Девочек
Агаммаглобулинемия X-сцепленная аутосомно-рецессивная	11	9	2
Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия	12	2	10
Гипогаммаглобулинемия с гипер-IgM	1	1	-
Селективный дефицит IgA	86	48	38
Атаксия-телеангиоэктазия	6	4	2
Хронический кожно-слизистый кандидоз	3	3	-
Хроническая гранулематозная болезнь	6	5	1
Гипер-IgE синдром	6	2	4
Синдром Чедиака–Хигаси	2	-	2
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	3	3	-
Синдром Ди-Джорджи	2	-	2
Синдром Ниймеген	2	-	2
Синдром Гуда	2	-	2
ТКИН	8	5	3
Синдром Вискотта–Олдрича	2	2	-
Дефицит C1-ингибитора комплемента – наследственный ангио-невротический отек	3	1	2
Врожденная нейтропения	2	2	-
Болезнь Крона	5	2	3
Макроглобулинемия вальденстрема	1	1	-
Итого (в т.ч. взрослых – 43; из г. Екатеринбурга – 39)	163	90	73

Соотношение основных групп синдромов в различных опубликованных регистрах (табл. 1) демонстрирует близкие тенденции в работе по выявлению больных ПИД, разница в регистрах может объясняться техническими возможностями органов здравоохранения, ведущих такую работу, опытом специалистов, организацией оказания медицинской помощи населению в различных регионах мира и отражать уровень консолидации специалистов различного профиля по решению клинических вопросов иммунологии.

Примером совместной работы разнопрофильных специалистов медицины, работающих в многопрофильной клинике, обладающей серьезным клинико-диагностическим потенциалом, может служить представленный результат в виде регионального регистра ПИД Свердловской области (табл. 2). В регистр включались больные, госпитализированные в различные отделения областной детской клинической больницы №1 с клиническими проявлениями ПИД, а также направленные на консультативный прием иммунолога в отделе клинической иммунологии ОДКБ №1.

Следует обратить внимание на то, что в регистре патологии значительную долю составляют девочки и женщины, что развеивает миф о преобладании X-сцепленных заболеваний среди ПИД.

Частота встречаемости выявленной патологии различна при каждом из диагностируемых синдромов, поскольку и распространенность их разная. Но в целом, учитывая население Свердловской области (табл. 3), она составила 1 случай на 27000 населения (показатель заболеваемости = 3,7:100000). Безусловно, это не все существующие в регионе случаи ПИД, многие больные, у которых не был заподозрен диагноз ПИД, продолжают наблюдаться и лечиться у различных специалистов под другими заболеваниями, являющимися по сути клиническими вариантами проявления ПИД. Необходимо не только статичное использование имеющихся в настоящее время знаний, но и накопление опыта не только своего, но и мирового, поскольку патоморфоз заболеваний, как и окружающий нас мир, имеет тенденцию к ускорению во времени, доказательством чему служат данные различных исследова-

ний о характере патологии, особенно иммунозависимой.

Методы диагностики, используемые в диагностическом процессе, подразделяются на следующие группы:

- клинические;
- анамнестические;
- лабораторные;
- инструментально-диагностические.

Среди клинических методов при диагностике иммунопатологии следует обратить внимание на те факты, которые могут содержать информацию о причинах, приведших к формированию иммунопатологии, а также являющихся так называемыми «маркерами» патологии. Среди них:

- возраст и пол.
- объективные — визуальные и физикальные:
 - состояние кожи и подкожной клетчатки;
 - органов дыхания;
 - органов пищеварения;
 - сердечно-сосудистой системы;
 - костно-мышечной системы;

- органов иммунной системы (лимфоузлы, печень, селезенка);
- нервной системы;
- эндокринной системы.

— определение типа конституции — «лимфатический», «атопический», «мочекислый», «респираторный», «вегето-дистонический» и т.д.

При диагностике ПИД наиважнейшей составляющей являются анамнестические данные. Именно эти данные позволят не только предположить наличие ПИД как таковой, но и направить весь ход дальнейших исследований на верификацию конкретного синдрома ПИД. В этом смысле бесценной станет следующая информация.

- Анамнез заболевания — время дебюта (возраст и давность), характер течения острых эпизодов (продолжительность, атипичность, эффективность купирования), частота обострений, спектр триггерных факторов.

- Анамнез жизни — как родился, чем и когда болел.

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПИД СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО СОСТОЯНИЮ НА 2010 г.)

Название синдрома	Кол-во больных	Частота встречаемости (население СО — 4 395 617 детей — 792 295)
Агаммаглобулинемия Х-сцепленная аутосомно-рецессивная	11	1:400 000 = 0,25/100 000 (1:450 000 и 1:2200 000)
Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия	12	1:366 300 = 0,37/100 000
Гипогаммаглобулинемия с гипер-IgM	1	1:4400 000 = 0,023/100 000
Селективный дефицит IgA	86	1:51 000 = 1,96/100 000
Атаксия-телеангиозктазия	6	1:730 000 = 0,14/100 000
Хронический кожно-слизистый кандидоз	3	1:1465 000 = 0,068/100 000
Хроническая гранулематозная болезнь	6	1:730 000 = 0,14/100 000
Гипер-IgE синдром	6	1:730 000 = 0,14/100 000
Синдром Чедиака–Хигаши	2	1:2200 000 = 0,045/100 000
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	3	1:1467 000 = 0,07/100 000
Синдром Ди-Джорджи	2	1:2200 000 = 0,045/100 000
Синдром Ниймеген	2	1:2200 000 = 0,045/100 000
Синдром Гуда	2	1:2200 000 = 0,045/100 000
ТКИН	8	1:549 000 = 0,18/100 000
Синдром Вискотта–Олдрича	2	1:2200 000 = 0,045/100 000
Дефицит С1-ингибитора комплемента — наследственный ангио-невротический отек	3	1:1467 000 = 0,07/100 000
Врожденная нейтропения	2	1:2200 000 = 0,045/100 000
Макроглобулинемия вальденстрема	1	1:4400 000 = 0,023/100 000
Болезнь Крона	5	
Итого (в т.ч. взрослых — 43; из г. Екатеринбурга — 39):	163	1:27 000 3,7/100 000

• Генеалогический анамнез — анализ родословной min. 4-х поколений (случаи бесплодия, невынашивания беременности, мертворождения, ранней детской смертности, смерти в молодом возрасте, врожденных уродств; органотопичность заболеваний у родственников; наличие иммунозависимой патологии у родственников).

• На рисунке представлена родословная больного с диагнозом «Первичный иммунодефицит — агаммаглобулинемия X-сцепленная».

Составление родословной, как метод генеалогического анализа, позволяет выявить маркеры наследственной патологии в нескольких поколениях, которыми являются выкидыши у родственников, а также периоды бесплодия, случаи мертворождений и ранней детской смертности. Анализ родословной с позиций наличия иммунопатологии в нескольких поколениях родственников, с учетом наследственных линий и пола заболевших, позволит определить тип наследования патологии и сцепленность с полом, а значит поможет определить путь молекулярно-генетического поиска в дальнейшем и риск рождения больных детей. Но главное, полученные данные генеалогического анализа помогут направить усилия врача, оказывающего помощь пациенту, в сторону выбора наиболее эффективного терапевтического комплекса.

Лабораторные данные станут дополнительной информацией к уже полученной из предшествующих исследований, а в части случаев, что было бы идеально, и основой для подтверждения диагноза ПИД. Среди них следующие группы лабораторных исследований.

• Гематологические (начиная с общего анализа крови);

• Иммунологические — количественные и функциональные (клетки и их функция, продукция клеток, соотношение параметров иммунитета...);

• Молекулярно-генетические.

В качестве примера лабораторного подтверждения клинического диагноза представлены результаты исследования субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии больной с диагнозом: «Первичный иммунодефицит — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)».

Инструментально-диагностические методы в современной медицинской практике, неуклонно следующей за развитием технического прогресса, являют собой значительный диагностический потенциал. В клинической иммунологии такими методами являются следующие:

• ультразвуковые — УЗИ различных органов, в т.ч. иммунных (тимус, печень, селезенка, лимфоузлы);

Родословная семьи (иммунопатологические синдромы)

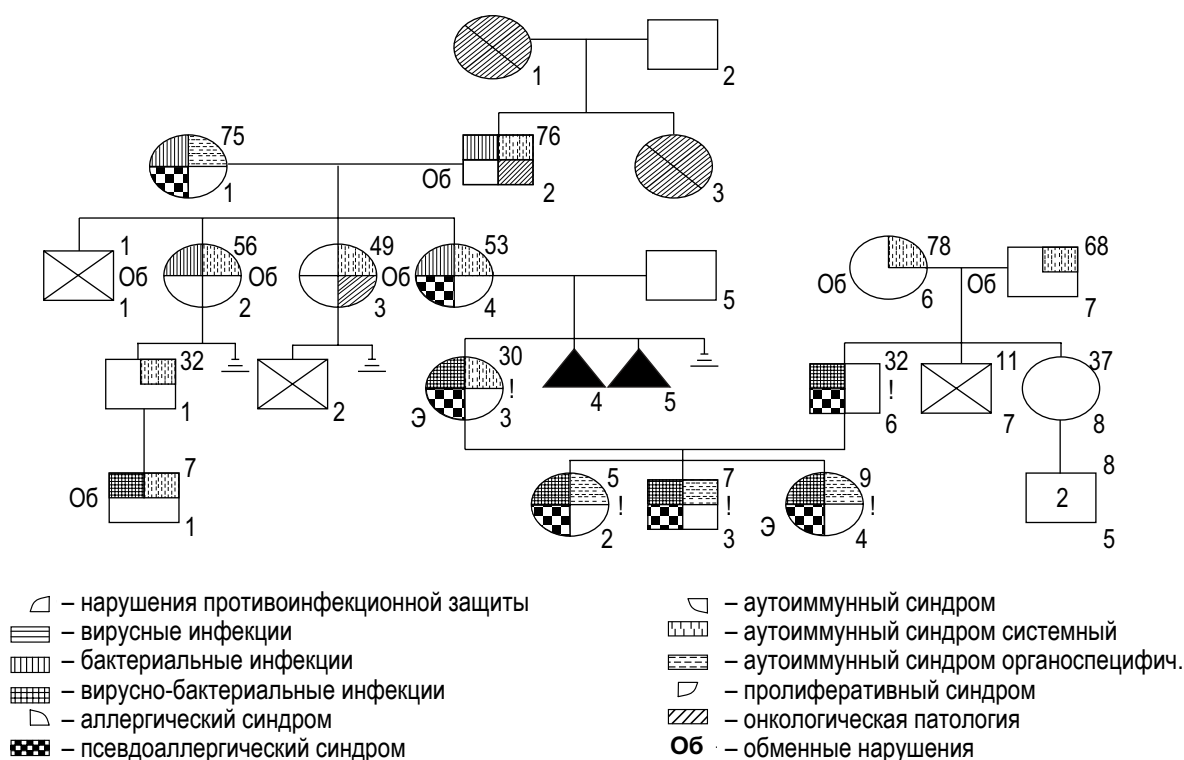


Рисунок 4. Синдромы иммунопатологии в нескольких поколениях родственников больного ребенка, имеющего первичный иммунодефицит

ТКИН: Т- В- NK⁺
Девочка, 3 месяца

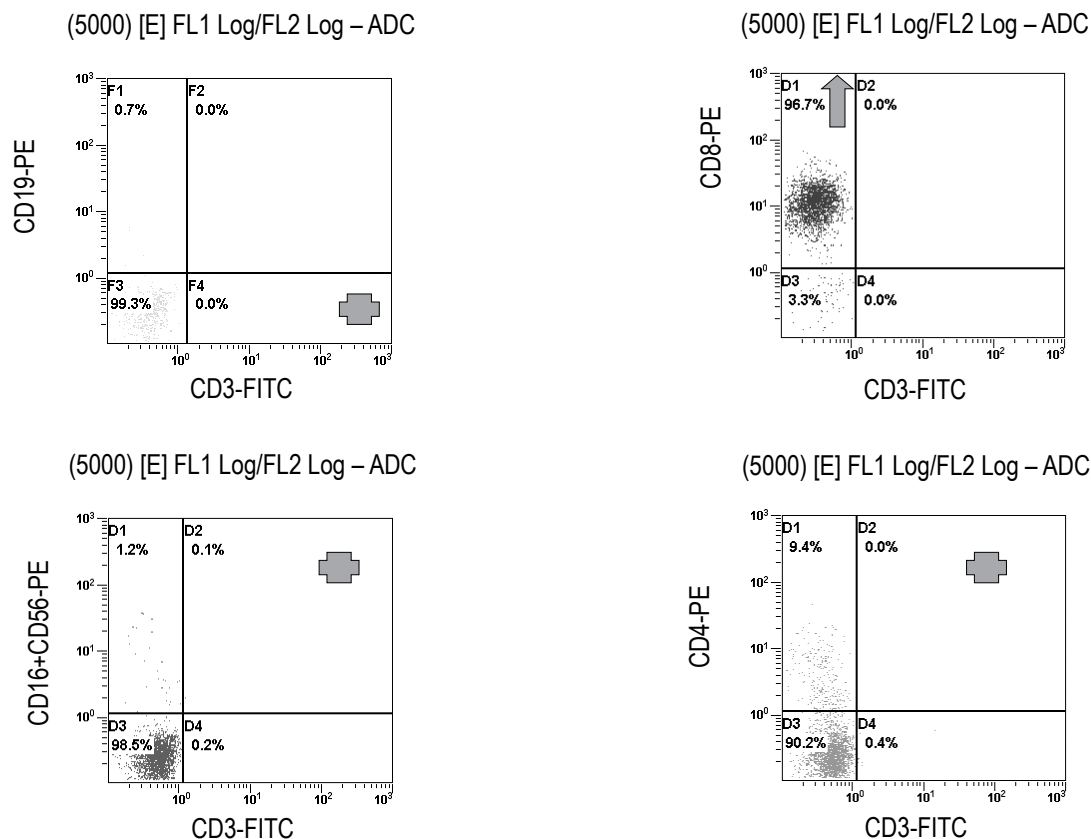


Рисунок 5. Гистограммы, полученные при исследовании крови методом проточной цитометрии у больной с ТКИН (вариант Т-В-NK⁺)

Примечание. На рисунке отмечены «+» отсутствующие параметры и «↑» – повышенные.

- магнитно-резонансные – МРТ тех же органов + ЦНС и др.;
- лучевые – рентгенологические исследования различных органов;
- сцинтиграфические – радиологические в стационарном (статическом) и функциональном (динамическом) режиме;
- функциональные – определение функции органов дыхания и др.

Хочется особо обратить внимание на запатентованный нами метод ультразвукового сканирования тимуса. Ранее уделяли внимание гиперплазии тимуса, характерной для детей так называемой «лимфатической» конституции. Но в тяжелых случаях, таких как фатально тяжелое течение генерализованных инфекций у детей раннего возраста с летальным исходом, постмортально обнаруживалась гипоплазия или даже атрофия тимуса, что при жизни лучевыми методами исследований органов грудной клетки не могли быть выявлены в силу анатомических особенностей (расположенность тимуса за грудиной) и технических возможностей рентгенологического исследования. Кроме того, исследо-

вание размеров и структуры тимуса в динамике развития заболевания с прогностической целью, коррекции терапии и определения фатального характера патологии, также оказывалось невозможным еще и по причине повышенной лучевой нагрузки на пациента. Эти вопросы решает метод ультразвукового сканирования тимуса, проведение такого исследования возможно портативным оборудованием в любых условиях, включая реанимационное отделение, что важно в случаях нетранспортабельности пациента. Возможность проведения повторных исследований с необходимой частотой для контроля изменений состояний главного органа иммунной системы является еще одним преимуществом метода, как и значительное преимущество перед лучевыми методами исследования по безопасности для больного. И только этот метод может выявлять уменьшение размеров органа, расположенного за костной тканью.

Иллюстрацией к сказанному могут служить результаты проведенных нами исследований по ультразвуковой оценке тимуса у детей раннего возраста, наблюдаемых с клиническими прояв-

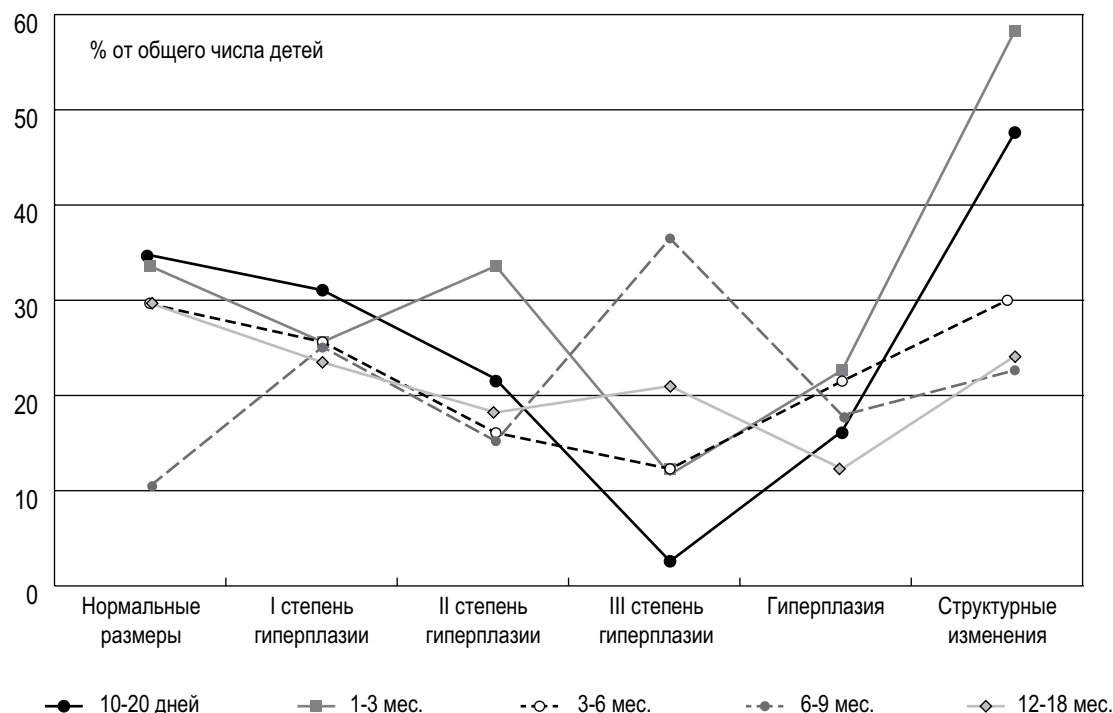


Рисунок 6. Ультразвуковая оценка тимуса у детей раннего возраста с нарушениями противoinфекционной защиты (274 ребенка)



Рисунок 7. Патогенетически обоснованные терапевтические вмешательства

лениями нарушений противоинфекционной защиты, т.е. переносящие частые острые эпизоды инфекций, либо атипичное или затяжное их течение, либо имевшие генерализованный характер. Оказалось, что характеристики тимуса у этих детей в разные периоды раннего возраста отличаются — кривые этих изменений по возрастам представлены на рисунке 6.

Полученный комплекс информационных данных в конкретном клиническом случае является основой для патогенетической оценки патологического процесса, приведшего к развитию заболевания. Он позволяет дать определение стадии развития заболевания, адекватности развивающихся реакций со стороны организма, степень участия различных его систем, резервных возможностей участников формирования заболевания и определить программу корригирующих вмешательств, пути патогенетически обоснованной терапии (рис. 7) и пределы возможных иммуотропных вмешательств, а также других мероприятий, направленный на гармонизацию деятельности регуляторных систем организма.

Таким образом, профессионально исполненный диагностический этап является безусловным залогом успеха всех медицинских манипуляций в последующем, позволит сконцентрировать ресурсные возможности медицины в целом, повысив ее эффективность и экономичность.

Благодарность

Автор выражает благодарность коллективу исследователей и сотрудников областной детской клинической больницы №1 (главный врач — Боярский С.Н., к.м.н.), отдела клинической иммунологии — консультативного отделения (зав. — Власова Е.В., к.м.н.) и лабораторного (зав. — Пашнина И.А., к.б.н.), докторам Каргапову С.А., Пискаловой В.Н., Киселевой Н.Н., Криволаповой И.М. и другим; а также отдела лучевой и эндоскопической диагностики (начальник отдела — Вутирас Я.Я., зав. отделением — Карташова О.М.), докторам Бывшевой О.Г. и Мартыановой Е.А.; сотрудникам приемно-диагностического отделения (зав. — Бахарева Л.И.), в котором концентрируются больные, за активное участие в диагностическом процессе,

благодаря профессионализму которых стала возможной помощь столь сложной для диагностики категории пациентов и приобретение собственного опыта ведения больных с иммунодефицитами и иммунозависимой патологией.

Рекомендуемая литература

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М., 2003. — 443 с.
3. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / Под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. — Челябинск, 2008. — 195 с.
4. Тузанкина И.А., Синявская О.А., Шершнев В.Н. Иммунологические состояния в педиатрической практике. — Екатеринбург, 1998. — 135 с.
5. Ярцев М.Н., Яковлева К.Р. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей // Иммунология, 2005. — № 1. — С. 36-44.
6. Пашнина И.А., Тузанкина И.А., Мурзина М.М. Опыт использования иммунологических методов исследования в областной детской многопрофильной больнице // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2008. — № 1 (19). — С. 83-88.
7. Вутирас Я.Я., Кондрашова О.М., Бывшева О.Г., Швецова О.Б., Тузанкина И.А., Власова Е.В. Способ ультразвукового сканирования вилочковой железы у детей раннего возраста / Патент на изобретение № 2297181. Зарегистр. в Гос. реестре изобретений 20.04.2007.
8. Тузанкина И.А., Власова Е.В., Пашнина И.А. Диагностика иммунозависимых заболеваний. Методические рекомендации. — Екатеринбург, 2008. — 32 с.

поступила в редакцию 14.04.2010

отправлена на доработку 04.05.2010

принята к печати 10.09.2010