

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1634730>

К вопросу о диагностике иммунопатологических состояний

В.А. Козлов¹, А.А. Савченко^{2, 4}, А.С. Симбирцев³, И.В. Демко⁴, Е.Н. Анисимова², А.Г. Борисов^{2, 4}¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия;² Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия;³ Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

АННОТАЦИЯ

Иммунная система в организме человека является одной из основных регуляторных гомеостатических систем. Механизмы, поддерживающие иммунный гомеостаз, многочисленны и динамичны. При нарушении работы иммунной системы формируются различные иммунопатологические состояния. Одна из существенных проблем — это выделение болезней иммунной системы и клинических состояний, сопряжённых с обратимыми нарушениями функции иммунной системы. В первом случае эти состояния можно определить как стойкие иммунные нарушения, во втором — как транзиторные. Иммунопатологические состояния проявляются различными иммунологическими симптомами и признаками (синдромами), нарушают нормальное функционирование организма за счёт поражения иммунной системы. Исходя из этого, в клинической работе необходимо определить наличие того или иного иммунопатологического синдрома, охарактеризовать его, оценить степень тяжести, выявить причины возникновения, провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, сформировать именно иммунологический диагноз. Однако в настоящее время общих клинических критериев диагностики иммунопатологических состояний нет. Предложено открыть дискуссию по выделению и описанию клинических синдромов, связанных с нарушениями функции различных звеньев иммунной системы. Это послужит хорошим подспорьем практикующим врачам при проведении иммуноактивной терапии.

Ключевые слова: иммунная система; нарушения иммунной системы; иммунные реакции.

Как цитировать:

Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С., Демко И.В., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г. К вопросу о диагностике иммунопатологических состояний // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 1. С. 54–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/C1634730>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI634730>

Revisiting the diagnostics of immunopathological conditions

Vladimir A. Kozlov¹, Andrey A. Savchenko^{2,4}, Andrey S. Simbirtsev³, Irina V. Demko⁴, Elena N. Anisimova², Alexandr G. Borisov^{2,4}

¹ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

² Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia;

³ State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

The immune system is one of the main regulatory homeostatic systems in the human body. The immune homeostasis is maintained by numerous versatile mechanisms. Immune system dysfunction leads to various immunopathological conditions. One of the major challenges is identifying immune system diseases and clinical conditions associated with reversible immune system dysfunctions. In the first case, these conditions may be determined as persistent immune dysfunctions; in the second case, as transient ones. Immunopathological conditions are manifested by various immunological symptoms and signs (syndromes) disrupting normal bodily functions as a result of immune system impairment. Accordingly, clinical practice implies the need to detect a particular immunopathological syndrome, determine its characteristics, assess its severity, identify its causes, perform additional laboratory studies and clinical investigations, and establish a specifically immunological diagnosis. However, no general clinical criteria for diagnosing immunopathological conditions are presently available. A discussion is proposed to be held in order to identify and describe the clinical symptoms associated with dysfunctions of various immune system components. This will serve as a valuable reference for practicing physicians who conduct immunoactive therapy.

Keywords: immune system; immune system dysfunctions; immune responses.

To cite this article:

Kozlov VA, Savchenko AA, Simbirtsev AS, Demko IV, Anisimova EN, Borisov AG. Revisiting the diagnostics of immunopathological conditions. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(1):54–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/CI634730>

Иммунная система в организме человека является одной из основных регуляторных гомеостатических систем. Механизмы, поддерживающие иммунный гомеостаз, многочисленны и динамичны. Прежде всего это защита от проникновения микроорганизмов. Необходимо содержать в целостности внешние оболочки (кожа, слизистые) и при необходимости активировать врождённый и адаптивный иммунитет для уничтожения микроорганизмов. В то же время наша иммунная система должна быть толерантной к неопасным антигенам/патогенам, таким как собственные клетки и молекулы организма (аутоантигены), комменсальные бактерии и пищевые антигены. Для ингибирования роста опухолевых клеток и метастазирования иммунной системе, с одной стороны, необходимо отслеживать аномальное развитие клеток (т.е. осуществлять иммунный надзор), с другой стороны, стимулировать избыточный рост клеток при восстановлении (регенерации) ткани. Клинической проблемой является регуляция толерантности. Индукция принятия трансплантата (толерантности) — конечная цель трансплантационной иммунологии, так же как и восстановления толерантности при аутоиммунной патологии. Всё вышесказанное определяет актуальность исследований иммунной системы. Особенно это важно с клинической точки зрения, так как до настоящего времени нет единых подходов для диагностики и лечения иммунокомпрометированного больного, прежде всего больного со вторичными иммунодефицитами [1–5].

Иммунодефицит, также определяемый как иммунодефицитное состояние, или как иммуносупрессия, или как иммунодепрессия, — это состояние, возникающее вследствие структурных и/или функциональных дефектов иммунной системы и проявляющееся иммунопатологическими синдромами. Однако иммунная система обладает уникальными механизмами иммунного гомеостаза, и его активация или подавление будет зависеть от различных патофизиологических условий. Поэтому при иммунодепрессии, помимо синдромов, связанных с противoinфекционной (острые и хронические инфекции) и противоопухолевой (различные виды рака) защитой, регистрируются и реакции гиперчувствительности, связанные с иммунодефицитами супрессивных факторов иммунной системы. Всё это осложняет клиническую диагностику [6–9].

Одна из существенных проблем — это выделение болезней иммунной системы и клинических состояний, сопряжённых с обратимыми нарушениями функции иммунной системы. В первом случае эти состояния можно определить как стойкие иммунные нарушения, во втором — как транзиторные. Однако до настоящего времени в использовании этих понятий наблюдается путаница. С позиций Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), действующей до 2022 года, болезни и некоторые нарушения иммунных механизмов входили в класс III «Болезни крови и кроветворных органов»

(D50–D89). В отличие от этого, в МКБ-11 выделено более 450 нозологий, объединённых в 4-й класс «Заболевания иммунной системы» [10]. В этот класс вошли, помимо первичных иммунодефицитов, системные аутоиммунные заболевания, аллергические реакции и реакции гиперчувствительности, болезни тимуса, определённые нарушения, связанные с иммунной системой и т.д. Однако почему-то не включены в группу аутоиммунных заболеваний аутоиммунная болезнь печени, болезнь Крона и язвенный колит, аллергический гастрит, аллергический дуоденит, аллергический колит, аллергический энтерит тонкой кишки (их отнесли в 13-й класс «Болезни органов пищеварения»), ревматоидный артрит (15-й класс «Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани»), астма (CA23), аллергический конъюнктивит (9A60.02). Инфекции иммунной системы, ВИЧ и инфекционный мононуклеоз, сепсис включены в 1-й класс «Некоторые инфекционные или паразитарные заболевания»; опухоли кроветворной или лимфоидных тканей — во 2-й класс «Новообразования». В то же время в группах «Приобретённые иммунодефициты» и «Нарушения иммунной системы», затрагивающих лейкоцитарный росток кроветворения, представлены преимущественно состояния, являющиеся синдромами основного заболевания. С патогенетической точки зрения это очень важно прежде всего при разработке клинических рекомендаций, которые формируются по нозологическому принципу. Именно поэтому группу состояний, традиционно представляемых как вторичные или приобретённые иммунодефициты, следует рассматривать как синдром к основному заболеванию, связанному с иммунопатогенезом. Не исключается, что многие, а может быть, практически все клинические формы иммунных нарушений обусловлены генетическими нарушениями, компенсированными до определённого времени за счёт нормальной или высокой функциональной активности других компонентов иммунной системы. При этом необходимо отметить, что иммунопатологические сценарии при одном и том же заболевании бывают различными, что явилось основанием выделять различные иммунные эндотипы или иммунотипы [11–15]. Однако, несмотря на сложную многофакторную систему иммунного ответа, возможно выделить ключевые сегменты, которые и определяют тот или иной иммунотип и/или синдром (рис. 1).

В диагностике иммунологических нарушений используются классические подходы, применяемые в клинической практике. Схематично это можно описать как трёхуровневый алгоритм диагностики [2]. На первом этапе проводятся клинические исследования, на втором этапе анализируются лабораторные исследования, на третьем этапе проводятся специальные исследования, в том числе с элементами топической диагностики. На любом этапе как итог формируется диагноз (предварительный, клинический, топический). В зависимости от диагноза определяются необходимая терапия и дальнейшая тактика ведения пациента (рис. 2).

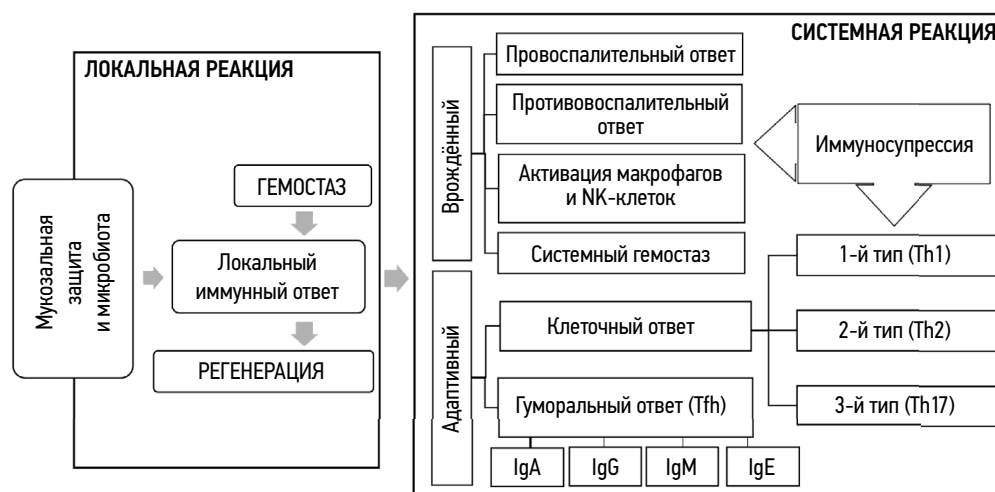


Рис. 1. Упрощённая схема иммунного ответа.

Fig. 1. A schematic diagram of an immune response.



Рис. 2. Иммунологический диагноз с позиций алгоритма клинической диагностики.

Fig. 2. An immunological diagnosis from the standpoint of a clinical diagnostics algorithm.

Иммунопатологические состояния проявляются различными иммунологическими симптомами и признаками (синдромами), нарушают нормальное функционирование организма за счёт поражения иммунной системы. Исходя из этого, в клинической работе необходимо определить наличие того или иного иммунопатологического синдрома, охарактеризовать его, оценить степень тяжести, выявить причины возникновения, провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, сформировать именно иммунологический диагноз,

аналогичный диагнозу сердечной или печёночной недостаточности. Исторически сложилось, что все эти нарушения определяют как гипореактивное и гиперреактивное состояние [2, 9, 16]. Однако это не всегда верно, так как, например, при классической реакции гиперреактивности — синдроме патогенного воздействия иммунных комплексов — в основе патогенеза лежит недостаточность функции макрофагов, что приводит к неполноценной элиминации иммунных комплексов и развитию воспаления в виде различной степени тяжести васкулитов, т.е. это не реакция гиперчувствительности, а недостаточность макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Учитывая всё это с позиций развития иммунного ответа, нами предложено новое распределение иммунопатологических синдромов, представленных на рис. 3.

Имеется и ещё одна проблема, связанная с наименованием иммунопатологических синдромов: нередко при одном и том же патогенезе определённого синдрома в зависимости от степени тяжести или преобладания определённой симптоматики формируются различные наименования синдрома. Так, например, в последнее время, помимо понятия «системный воспалительный ответ», выделяют другие определения и синдромы: «цитокиновый шторм» или «цитокиновая буря», «синдром вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH)», «синдром активации макрофагов (MAS)». В их основе лежат врождённые и/или приобретённые нарушения регуляции иммунного ответа, приводящие к аномальной активации клеток иммунной системы за счёт цитокиновой дисрегуляции, развития системного воспалительного ответа и поражения органов. Это всё проявление системной воспалительной реакции, а возникшая путаница с их наименованием связана с тем, что в мире до настоящего времени нет единых подходов к терминологии, диагностике и лечению подобных состояний.

Таким образом, существует необходимость выделить и описать клинически синдромы, связанные

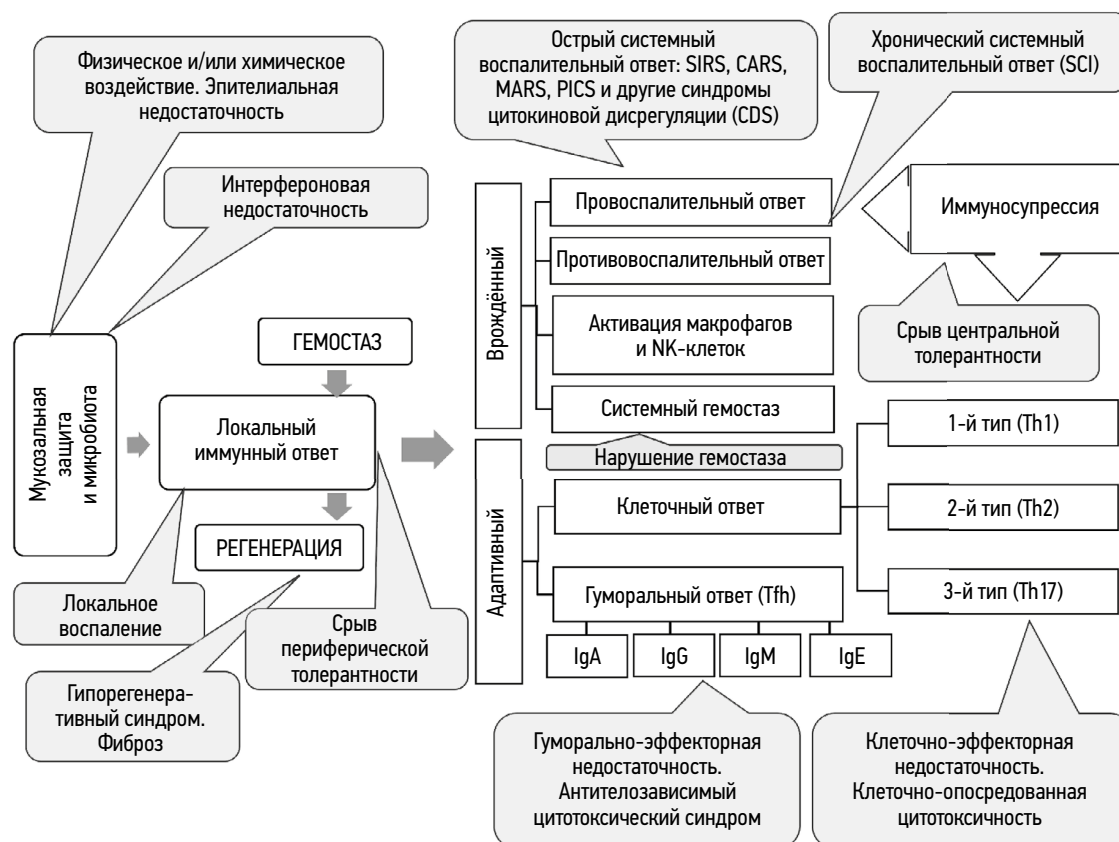


Рис. 3. Иммунопатологические синдромы с позиций иммунного ответа.

Fig. 3. Immunopathological syndromes from the standpoint of an immune response.

с нарушениями функции различных звеньев иммунной системы. Это послужит хорошим подспорьем практикующим врачам при проведении иммуноактивной терапии. Именно поэтому данный обзор представлен для открытия дискуссии с тем, чтобы перенести вопросы иммунологической диагностики в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.А. Козлов — постановка проблемы, разработка концепции; А.А. Савченко — формулировка ключевых целей и задач, анализ и интерпретация данных;

А.С. Симбирцев — анализ и интерпретация данных; И.В. Демко — критический анализ литературы; Е.Н. Анисимова — редактирование текста, итоговая переработка статьи; А.Г. Борисов — разработка концепции статьи, составление статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.A. Kozlov — problem statement, concept development; A.A. Savchenko — formulation of key goals and objectives, data analysis and interpretation; A.S. Simbirtsev — data analysis and interpretation; I.V. Demko — critical analysis of literature; E.N. Anisimova — editing the text, final revision of the article; A.G. Borisov — development of the article concept, drafting the article, final approval of the version for publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 608 с.
2. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., и др. Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.
4. Хаитов Р.М. Иммунология. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
5. Ballow M., Sánchez-Ramón S., Walter J.E. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 928062. doi: 10.3389/fimmu.2022.928062
6. Боева Е.В., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Симбирцев А.С. Природа и суть иммуносупрессивных состояний // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, № 4. С. 7–24. doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-4-7-24
7. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2008. Т. 23, № 3-1. С. 13–18. EDN: KZLEDV
8. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 1. С. 45–50. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-45-50
9. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., и др. Клиническая иммунология: практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 560 с.
10. 04 Diseases of the immune system // International Classification of Diseases 11th Revision. Режим доступа: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1954798891>
11. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8, № 4 (17). С. 1002–1011. EDN: TEYXJF
12. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 148–156. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156
13. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., и др. Типы иммунного реагирования при распространённом гнойном перитоните // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 9. С. 28–34. doi: 10.17116/hirurgia2016928-34
14. Cao M., Wang G., Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives // *Cell Death Discov.* 2023. Vol. 9, N 1. P. 465. doi: 10.1038/s41420-023-01766-7
15. Giamarellos-Bourboulis E.J., Aschenbrenner A.C., Bauer M., et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy // *Nat Immunol.* 2024. Vol. 25, N 1. P. 19–28. doi: 10.1038/s41590-023-01660-5
16. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper // *Allergy.* 2023. Vol. 78, N 11. P. 2851–2874. doi: 10.1111/all.15889 Erratum in: *Allergy.* 2024. Vol. 79, N 1. P. 269–273. doi: 10.1111/all.15983

REFERENCES

1. Abbas AK, Lichtman EG, Pillai Sh. *Fundamentals of immunology. The functions of the immune system and their disorders: textbook.* Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 608 p. (In Russ.)
2. Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavtsev IV, et al. *Clinical immunology: a practical guide for doctors.* Krasnoyarsk: Polikor; 2020. 386 p. (In Russ.)
3. Koval'chuk LV, Gankovskaya LV, Meshkova RYa. *Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology: textbook.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 640 p. (In Russ.)
4. Khaitov RM. *Immunology.* 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russ.)
5. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022;13:928062. doi: 10.3389/fimmu.2022.928062
6. Boeva EV, Rassokhin VV, Belyakov NA, Simbirtsev AS. The nature and origin of immunosuppressive disorders. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2023;15(4):7–24. doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-4-7-24
7. Borisov AG, Savchenko AA, Smirnova SV. On classification of immune system functional status injuries. *Siberian Medical Journal.* 2008;23(3-1):13–18. EDN: KZLEDV
8. Borisov A.G. Clinical characterization of functional disorders affecting immune system. *Medical Immunology (Russia).* 2013;15(1):45–50. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-45-50
9. Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, et al. *Clinical immunology: a practical guide for infectiologist.* Krasnoyarsk: Polikor; 2021. 560 p. (In Russ.)
10. 04 Diseases of the immune system. *International Classification of Diseases 11th Revision.* Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1954798891>
11. Borisov AG. Cluster analysis of types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases. *Russian Journal of Immunology.* 2014;8(4(17)):1002–1011. EDN: TEYXJF
12. Borisov AG, Savchenko AA, Kudryavtsev IV. Features of the immune response during viral infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2015;5(2):148–156. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156
13. Borisov AG, Savchenko AA, Cherdantsev DV, et al. Types of immune response in advanced suppurative peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;(9):28–34. doi: 10.17116/hirurgia2016928-34
14. Cao M, Wang G, Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):465. doi: 10.1038/s41420-023-01766-7
15. Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. *Nat Immunol.* 2024;25(1):19–28. doi: 10.1038/s41590-023-01660-5
16. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–2874. doi: 10.1111/all.15889 Erratum in: *Allergy.* 2024;79(1):269–273. doi: 10.1111/all.15983

ОБ АВТОРАХ

*** Демко Ирина Владимировна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка,
д. 1;

ORCID: 0000-0001-8982-5292;

eLibrary SPIN: 6520-3233;

e-mail: demko64@mail.ru

Козлов Владимир Александрович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1756-1782;

eLibrary SPIN: 3573-7490;

e-mail: vakoz40@mail.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5829-672X;

eLibrary SPIN: 3132-8260;

e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Симбирцев Андрей Семёнович, д-р мед. наук, профессор,

член-корреспондент РАН;

ORCID: 0000-0002-8228-4240;

eLibrary SPIN: 2064-7584;

e-mail: simbas@mail.ru

Анисимова Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-6120-159X;

eLibrary SPIN: 4610-7610;

e-mail: foi-543@mail.ru

Борисов Александр Геннадьевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9026-2615;

eLibrary SPIN: 9570-2254;

e-mail: 2410454@mail.ru

AUTHORS' INFO

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk,
Russia;

ORCID: 0000-0001-8982-5292;

eLibrary SPIN: 6520-3233;

e-mail: demko64@mail.ru

Vladimir A. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-1756-1782;

eLibrary SPIN: 3573-7490;

e-mail: vakoz40@mail.ru

Andrey A. Savchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5829-672X;

eLibrary SPIN: 3132-8260;

e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Andrey S. Simbirtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0002-8228-4240;

eLibrary SPIN: 2064-7584;

e-mail: simbas@mail.ru

Elena N. Anisimova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-6120-159X;

eLibrary SPIN: 4610-7610;

e-mail: foi-543@mail.ru

Alexandr G. Borisov, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-9026-2615;

eLibrary SPIN: 9570-2254;

e-mail: 2410454@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author