

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.017 001.33

А.Г. Борисов, А.А. Савченко, С.В. Смирнова

E-mail: rsimpn@scn.ru

К ВОПРОСУ О КЛАССИФИКАЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г. Красноярск

Иммунная система наряду с нервной и эндокринной системами обеспечивает внутренний гомеостаз человека. Помимо распознавания и нейтрализации генетически чужеродных веществ, иммунная система обеспечивает контроль за пролиферацией и дифференцировкой клеток всех клеток и тканей организма [1, 2, 3]. С нарушением функции иммунной системы традиционно связывают развитие бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Доказано, что иммунные реакции участвуют в развитии атеросклероза, диабета и многих других заболеваний. Однако до настоящего времени в клинике внутренних болезней не определены квалификационные критерии нарушений функционального состояния иммунной системы, несмотря на то, что ведется активная работа по проведению стандартизации диагностики, профилактики и лечения различных патологических процессов [4].

Разработка стандартов нарушения функционального состояния иммунной системы требует целого ряда научно-организационных мероприятий, одним из которых является формирование современной классификации. Создание достаточно детализированных классификаций разных нозологических форм является хорошей традицией отечественной медицины. Основная цель таких классификаций – оказать практическому врачу помощь в формировании правильного диагноза, определении методов лечения на основе современных представлений о патогенезе и клинике заболеваний. При этом главным является практическая направленность классификации. Другими словами, классификация – это инструмент, необходимый практическому врачу для постановки диагноза, выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности [4, 5, 6]. Кроме того, классификация

необходима для статистического анализа, разработки медико-экономических стандартов диагностики и лечения больных, контроля их качества, а также проведения сравнительного анализа ситуаций.

Обеспечение управления здравоохранением на современном этапе развития медицинской науки, сбор данных о состоянии здоровья населения, деятельности учреждений здравоохранения проводится на основе Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ), которая периодически пересматривается под руководством ВОЗ. Последняя классификация одобрена Международной конференцией по 10-му пересмотру МКБ в 1989 г., принята 43-й сессией Всемирной Ассамблеи Здравоохранения, действует до настоящего времени [7]. МКБ-10 является нормативным документом, обеспечивающим единство методических подходов и международную сопоставимость полученных данных. В классе III МКБ-10 «Болезни крови и кроветворных органов» включены и некоторые нарушения иммунного механизма (D50-89). Однако классифицировать нарушения функционального состояния иммунной системы более подробно следует и при ряде других заболеваний. Это весь класс I (некоторые инфекционные и паразитарные болезни A00-B99), II (новообразования C00-D48) и X (болезни органов дыхания J00-J99), некоторые разделы класса IV (болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ E32), VI (болезни нервной системы G00-G09, 11, 35-37, 50-59, 61-64), VII (болезни глаза и его придаточного аппарата H01-H06, 10-22, 46-48), VIII (болезни уха и сосцевидного отростка H66, H68), IX (болезни системы кровообращения I00-09, 30-33, 39-40), XI (болезни органов пищеварения K04, 05, 20, 25, 26, 50-52, 61, 65, 67, 75, 81), XII (болезни кожи и подкожной клетчатки L00-08, 20-30, 40-45, 50-54, 70, 88, 90-97), XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани M00-03, 05-09, 30-36, 45-46, 60, 65, 81-90), XIV (болезни мочеполовой системы N10-12, 30, 40-41, 45, 49, 60-64, 70-77), XVI (отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде P35-39), XVIII (симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках – R21-23, 50, 53-54, 59, 75-77), так как иммунопатологические механизмы при этих заболеваниях имеют доминирующее значение. При этом необходимо отметить, что МКБ-10 является инструментом статистическим, не имеющей прямого отношения к клинической практике. Она стремится классифицировать максимальное число различных форм болезней человека и не дает возможности оценить состояние пациента и прогнозировать исход болезни. Поэтому для решения клинических задач необходима классификация, основанная не только на нозологических формах, но и отражающая механизмы этиологии и патогенеза заболеваний.

С учетом современных позиций процесс диагностики есть системный факторный анализ всех имею-

щихся признаков (симптомов) заболевания, с выделением симптомов, объединенных общим патогенезом (синдромов), и в дальнейшем формирования понятия о взаимосвязи симптомов и синдромов, которое встречается при данной нозологической форме в абсолютном большинстве случаев, т.е. формирования диагноза. Необходимость системного, или синдромного, подхода в диагностике предполагает выделение первично пострадавшего звена функциональной системы, его вторичных системных следствий и компенсаторных перестроек. Такой «факторный» анализ позволяет поставить функциональный и топический диагноз.

Традиционно клиническая диагностика включает в себя: сбор анамнеза болезни и анамнеза жизни; объективное обследование больного (оценка общего состояния и отдельных органов и систем); инструментальные и лабораторные исследования.

Предварительный диагноз нарушений функционального состояния иммунной системы также базируется на принципах анализа клинических данных с выделением основных иммунопатологических синдромов и подтверждается в дальнейшем специальными лабораторными исследованиями. Нарушения

функционального состояния иммунной системы клинически проявляются:

1. Неспособностью развивать нормальный иммунный ответ, что ведет к развитию иммунодефицитов и, как следствие, проявляется самыми различными специфическими и неспецифическими инфекционными заболеваниями и опухолями. Это гипореактивные или гипоэргические иммунопатологические состояния.
2. Неправильное распознавание чужих и своих антигенов, гиперэргическим (гиперреактивным) или извращенным иммунным ответом, что ведет к развитию аутоиммунных процессов и аллергических заболеваний.

При гипореактивных (гипоэргических, гипочувствительных) состояниях иммунопатологические синдромы связаны с дефицитом следующих звеньев иммунитета: макрофагально-фагоцитарного, клеточно-эффекторного, гуморально-эффекторного, регуляторного и регенеративного. Клинические проявления и лабораторные подтверждения этих иммунных нарушений представлены в табл. 1.

Гиперреактивные (гиперэргические, гиперчувстви-

Таблица 1

Проявления иммунных нарушений при гипореактивных (гипоэргических) состояниях

Уровни иммунных нарушений (иммунодефицит)	Клинические проявления	Лабораторное подтверждение
Макрофагально-фагоцитарное звено	Вялотекущие бактериальные инфекции без высокой температуры и других признаков воспаления. Рецидивирующие гнойно-воспалительные процессы кожи и слизистых оболочек, вызываемые пиогенными кокками, локальные бактериальные инфекции	Уменьшение числа лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов или содержание их на нижней границе нормы и/или в пределах нормы при клинических проявлениях бактериальной инфекции. Снижение показателей хемилюминесценции, НСТ-теста, фагоцитарного числа и индекса, увеличение ЦИК
Клеточно-эффекторное звено	Частые рецидивирующие или хронические вирусные и грибковые заболевания, внутриклеточные бактериальные инфекции. Опухоли различных видов и локализаций	Уменьшение в периферической крови CD3 ⁺ -, CD4 ⁺ -, CD8 ⁺ -, CD16 ⁺ -клеток или содержание их на нижней границе нормы при клинических проявлениях вирусной инфекции. Нарушение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, повышение содержания малодифференцированных лимфоцитов
Гуморально-эффекторное звено	Бактериальные инфекции различной степени и локализации	Дефицит продукции иммуноглобулинов, особенно IgG; нарушение соотношения подклассов IgG. Уменьшения в периферической крови абсолютного или относительного числа В-лимфоцитов
Регуляторное звено	Сочетание различных синдромов нарушения функции иммунной системы. Инфекционные заболевания затяжные, хронические с частыми рецидивами, активация условно-патогенной флоры, устойчивость к стандартной специфической терапии	Сочетание самых различных нарушений, чаще всего уменьшения CD4 ⁺ -клеток
Регенеративное звено	После повреждения не происходит возмещение дефекта ткани, идентично погибшей с восстановлением структуры и способности органа к выполнению специализированной функции	Уменьшение в периферической крови абсолютного или относительного числа CD34 ⁺ -клеток

Таблица 2

Проявления иммунных нарушений при гиперреактивных (гиперэргических) состояниях

Типы гиперреактивности	Клинические проявления	Лабораторное подтверждение
Гиперчувствительность немедленного типа (реагиновый, анафилактический, атопический)	Общие (анафилактический шок) и местные (крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит, аллергический ринит, синусит) аллергические реакции, развивающиеся через 5-30 мин после контакта с аллергеном	Увеличение концентрации IgG4, общего и специфических IgE
Антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность (цитотоксический, цитолитический и стимулирующий)	Один из механизмов развития аутоиммунных заболеваний, где в качестве антигена выступают собственные аутоантигены перекрестно-реагирующие с гетероантигенами, инфекционно-аллергические реакции	Выявление специфических антител к антигенам различных органов и тканей, инфекционных аллергенов
Иммунокомплексная гиперчувствительность (артюсоподобный тип)	Образование иммунных комплексов с развитием васкулитов, при хронических персистирующих инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, поступление большого количества аллергена в sensibilized или интактный организм (сывороточная болезнь, системные проявления)	Увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов
Гиперчувствительность замедленного типа (клеточно-опосредованный, туберкулиновый)	Развитие гранулемы при туберкулезе, шистосомозе, саркоидозе, болезни Крона, бруцеллезе, сифилисе, токсоплазмозе и других. Аллергические реакции различной локализации (чаще, кожные проявления – контактный дерматит, респираторные и др.)	Положительные внутрикожные пробы с инфекционными антигенами (туберкулином, бруцеллином, токсоплазмином и пр.), аппликационные пробы с аллергенами
Воспалительный (повреждающий, гиперэргический, гиперчувствительный)	Классические основные признаки воспаления: краснота, припухание, боль, повышение температуры и нарушение функции	Лейкоцитоз, повышенное СОЭ, увеличение концентрации С-реактивного белка и других белков воспаления

тельные) состояния можно представить с учетом иммунопатологической основы запуска реакции [2, 8]:

- I. Гиперчувствительность немедленного типа (реагиновый, анафилактический, атопический тип).
- II. Антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность (цитотоксический, цитолитический и стимулирующий тип).
- III. Иммунокомплексная гиперчувствительность (артюсоподобный тип).
- IV. Гиперчувствительность замедленного типа (клеточно-опосредованный, туберкулиновый тип).

Клиническим эквивалентом гиперэргических состояний является повреждение органов и тканей медиаторами воспаления. Механизмы, приводящие к реализации патологического процесса гиперреактивности, не всегда укладываются в классические четыре варианта, поэтому считаем целесообразным выделить пятый вариант – воспалительный (повреждающий, гиперэргический, гиперчувствительный). В этот клиничко-патогенетический вариант входят все случаи, когда признаки гиперэргического воспаления (повреждения) налицо, а точный механизм этого процесса неизвестен. Клинические проявления и лабораторные подтверждения этих иммунных нарушений представлены в табл. 2.

Следует отметить, что в развитии иммунопатологического состояния принимает участие, как пра-

вило, не один, а несколько типов реакций. Учитывая клонально-селекционный тип реагирования иммунной системы, гипоэргические и гиперэргические типы реакций могут сочетаться, поэтому в клинической работе необходимо определить наличие и охарактеризовать тот или иной синдром, оценить степень его тяжести, определить причины возникновения, при необходимости провести дополнительные лабораторные и инструментальные анализы, т.е. сформулировать иммунологический диагноз.

Констатировав наличие нарушений функций иммунной системы, в дальнейшем на основании клинических данных необходимо их классифицировать. Прежде всего, необходимо определить время заболевания и решить стойкое или временное (транзиторное) это состояние. Из общепризнанных медицинских критериев предлагаем считать иммунные нарушения, продолжающиеся более 6 месяцев, стойкими, менее 6 месяцев – транзиторными.

На втором этапе, выделив основные синдромы заболевания, необходимо решить, какой основной механизм нарушения функции иммунной системы – гипореактивный или гиперреактивный. Основные проявления дисфункций иммунной системы представлены выше при описании синдромов, но с клинической точки зрения, необходимо выделить также смешанный вариант нарушения функции иммунной сис-

темы, проявляющегося признаками, отнесенными нами к обеим квалификационным категориям, которые нередко встречается в клинической практике.

Следующим этапом диагностического поиска необходимо попытаться определить причину возникновения (этиологию) иммунопатологического состояния. В зависимости от причин и механизмов формирования выделяют три основные формы иммунных нарушений.

1. Индуцированная – обусловлена влиянием на иммунную систему конкретных воздействий. С учетом данных ВОЗ, можно выделить следующие причины их развития: а) бактериальные и вирусные инфекции, протозойные и глистные инвазии; б) повреждающие факторы внешней среды физического и химического характера; в) интоксикации различного генеза – экзогенные (отравления) и эндогенные (хронические интоксикации); г) ятрогенные факторы – длительный прием антибиотиков, цитостатиков, глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов, в том числе при проведении трансплантации органов и тканей; д) метаболические факторы – алиментарный (дефицит белков, макро- и микроэлементов, витаминов и других жизненно важных веществ), гипоксический, эндокринный (гипотиреоз, тиреотоксикоз, недостаточность половых гормонов, сахарный диабет и др.), стрессовые, истощение антиоксидантной системы и пр.; е) оперативные вмешательства, травмы; ж) состояния, приводящие к потере клеток иммунной системы и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфорез, нефриты); з) «физиологические» иммунодефициты, возникающие в раннем детском возрасте, старческом возрасте, при беременности.

2. Спонтанная форма дисфункции иммунной системы, развивающаяся без видимых причин и характеризующаяся наличием клинических признаков иммунных нарушений. Эта форма нарушения функции иммунной системы встречается в клинической практике наиболее часто.

Можно согласиться, что в основе многих, а может быть практически и всех клинических форм иммунных нарушений, лежит первичная (врожденная) иммунологическая недостаточность какого-то компо-

нента иммунитета, скомпенсированная до определенного времени за счет нормальной или высокой функциональной активности других компонентов системы. Снижение функциональной активности последних со временем и позволяет клинически проявиться первичному, пусть даже легкому дефекту иммунной системы. Если на настоящем этапе не выявлены причины иммунопатологии, то это не только следствие неадекватного методического подхода, но и невозможность идентифицировать имеющуюся поломку на данном этапе развития методической базы [9].

Поэтому следует выделить третью группу причин нарушения функционального состояния иммунной системы, а именно, врожденные формы. Помимо классических первичных иммунодефицитов, связанных с пороками развития иммунной системы (генетическими блоками) [1], гораздо чаще встречаются врожденные нарушения иммунной системы, которые определяются точечными мутациями в геноме, что приводит к образованию полиморфных вариантов белков и нарушению их функции (структурной, регуляторной, рецепторной, функциональной). Тяжесть таких иммунных нарушений зависит от роли белка (белков) и степени нарушения его (их) функции при развитии иммунного ответа.

Следующий важнейший этап классификации – это определение степени тяжести. По степени тяжести иммунных нарушений необходимо выделить следующую градацию: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Легкая степень дисфункции характеризуется локальным поражением с вовлечением в процесс одного органа без нарушений функций всего организма. Иммунопатология тяжелой степени – это генерализованные процессы с нарушением функций организма, с угрозой для жизни больного. Все оставшиеся клинические случаи следует квалифицировать как среднетяжелые.

Учитывая, что различные компоненты иммунной системы принимают неодинаковое участие в иммунном ответе, по характеру клинической картины и наличию того или иного синдрома предварительно можно судить о том, какой компонент иммунной системы работает неадекватно. Дополнительно необходимо определить комбинированные нарушения функ-

Таблица 3

Клиническая классификация нарушений функций иммунной системы

По длительности	По механизму	По этиологии	По степени тяжести	По уровню нарушения
Стойкие	Гипореактивные	Врожденные	Легкой степени	Макрофагально-фагоцитарное звено
Транзиторные	Гиперреактивные	Индуцированные (экзогенные, эндогенные)	Средней степени тяжести	Клеточно-эффекторное звено
	Смешанные			Тяжелой степени
		Спонтанные		Регуляторное звено
				Комбинированные

Таблица 4

Лабораторные исследования гуморального звена иммунной системы

ций иммунной системы – когда в иммунопатологический процесс вовлечены несколько компонентов иммунитета.

Суммарно клиническая классификация нарушения функций иммунной системы представлена в табл. 3.

В качестве примеров построения диагноза иммунных нарушений можно привести следующие:

1. Транзиторные, индуцированные (экзогенные), гиперреактивные нарушения гуморально-эффекторного звена иммунитета, средней степени тяжести.
2. Стойкие, спонтанные, гипореактивные нарушения макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, легкой степени тяжести.

В дальнейшем проведение лабораторно-иммунологических исследований позволяет идентифицировать конкретное нарушение иммунной системы, подтвердить клинический диагноз и назначить иммунокоррекцию.

В практике используется большое количество лабораторных методов исследования иммунной системы человека, еще больше методов используется при проведении научных исследований [10]. Нередко рекомендуемые методы являются дорогостоящими и сложными, поэтому лабораторную диагностику необходимо проводить с учетом клинических данных. Также не следует пренебрегать общеклиническими исследованиями (развернутый анализ крови, биохимические исследования), которые часто несут большой объем информации.

Следует выделить количественные и качественные тесты оценки клеточного и гуморального звена иммунитета, неспецифических факторов защиты и воспаления (табл. 4, 5).

В количественных тестах определяется общее число различных видов клеток и концентрация гуморальных факторов иммунной системы (иммуноглобулины, цитокины и т.д.). В качественных исследованиях оценивается функциональная активность и адаптационные резервы иммунной системы. При этом необходимо помнить, что при гипореактивных нарушениях функции иммунной

Показатели	Количественные тесты	Качественные тесты
Комплемент	Определение количества комплемента и его компонентов (С3, С4, С5, С1-ингибитор)	Определение активности комплемента
Белки острой фазы	Концентрация СРБ	
Медиаторы	Концентрация гистамина, серотонина, простагландинов, гепарина и т.д.	
Цитокины	Концентрация интерферонов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли	Концентрация интерферонов, цитокинов спонтанная и индуцированная
Имуноглобулины	Определение уровней Ig А, М, G, Е, секреторного Ig А, Фракций Ig G	Определение АТ к инфекционным антигенам (ИФА, РПГА, РПГА, РСК и пр.), специфических Ig Е к ДНК, тиреоглобулину, кардиолипину и пр.
ЦИК	Концентрация ЦИК	Оценка состава ЦИК

Таблица 5

Лабораторные исследования клеточных факторов иммунной системы

Показатель	Количественные тесты	Качественные тесты
Стволовые клетки	Количество CD34 ⁺ -клеток	
Лейкоциты	Формула крови с определением абсолютного и относительного числа юных, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и базофилов	Определение фагоцитарной активности нейтрофилов, тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ); хемилюминесценция; оценка миграционной активности лейкоцитов человека; экспрессии молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c, CD18)
Макрофаги	Формула крови с определением абсолютного и относительного числа моноцитов	Продукция и рецепция цитокинов
Лимфоциты, их популяции и субпопуляции	Определение основных субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3 ⁺ -, CD4 ⁺ -, CD8 ⁺ -клеток, соотношения CD4 ⁺ /CD8 ⁺	РБТЛ, определение активационных рецепторов лимфоцитов – HLA-DR, CD25 и др.; Fas молекулы – CD95
	Определение процентного и абсолютного количества В-лимфоцитов в периферической крови	РБЛ В-клеток на митогены (стафилококк, липополисахарид энтеробактерий, митоген лаконоса)
	Содержание CD16 ⁺ CD56 ⁺ -клеток	Цитотоксическая активность NK

системы лабораторные показатели в пределах среднестатистических показателей здоровых людей подтверждают наличие патологии, т.е. свидетельствуют об ареактивности пациента на антигенчужеродный агент. Так, сниженные или «нормальные» показатели абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов и их популяций и субпопуляций при различных инфекциях служат подтверждением наличия у пациента нарушения функции иммунной системы.

Необходимо учитывать также, что система иммунитета – сложнейшая многоуровневая и многокомпонентная структура, постоянно находящаяся в изменении, ее параметры значительно меняются в течение нескольких часов, поэтому клинические проявления имеют приоритетное значение. Лабораторные показатели обычно служат подтверждением ранее установленного клинического диагноза нарушения функции иммунной системы. Во избежание ложных выводов желательнее проводить исследования иммунной системы в динамике. Подробная оценка клинико-лабораторных показателей состояния иммунной системы позволяет индивидуально подойти к лечению больных с иммунными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

- Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина, 1982. – 368 с.
- Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
- Хайтов Р.М. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.
- Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1376 с.
- Балабанова Р.М., Насонова В.А. К вопросу о совершенствовании рабочей классификации ревматоидного артрита// Научно-практ. ревматология. – 2001. – № 5. – С. 91-95.
- Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о значении индивидуального подбора иммунокорректоров// Фарматека. – 2007. – Т. 89, № 12. – С. 4-15.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. Т. 1 (ч. 1, 2); Т. 2.; Т. 3. – М.: Медицина, 2003. – 924 с.
- Адо А.Д. Общая аллергология. – М.: Медицина, 1978. – 620 с.
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: Клиника, диагностика, лечение// Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14-17.
- Ширинский В.С., Старостина Н.М., Сенникова Ю.А., Малышева О.А. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов// Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 62-70.

ON CLASSIFICATION OF IMMUNE SYSTEM FUNCTIONAL STATUS INJURIES

A.G. Borisov, A.A. Savchenko, S.V. Smirnova

SUMMARY

Classification of functional disturbances of immune system will allow to help the physician in formation of correct diagnosis, definition of treatment methods on the basis of modern representations about pathogenesis and clinical course of the disease. From modern clinical positions, it is necessary to identify hyporeactive (hypoergic) and hyperreactive (hyperergic) immunopathology syndromes and to qualify them according to duration, mechanism of disturbances, etiology, severity level and level of immune system injury. After performing laboratory-immunologic studies, it is necessary to confirm clinical diagnosis and to prescribe immune correction.

Key words: immune system, immune pathologic syndromes, immune disturbances.

Информация для читателя

Обратите внимание!

В редакцию журнала продолжают поступать книги от авторов с целью опубликования рецензии.

Напоминаем, что в журнале будет обязательно опубликован ОТЗЫВ или КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ об издании (учебник, монография и т.д.) на каждую присланную в редакцию «СМЖ» книгу.

Редакция журнала