

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

Контактная информация:
Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexrum47@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17

Перспективы развития клинической иммунологии

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Клиническая иммунология в XXI веке вместо прикладной части науки об иммунитете стала основным инструментом развития педиатрии, инфекционной патологии, терапии и в целом клинической медицины. Она превратилась в науку о клеточной регуляции развития и старения, поддержания гомеостаза и взаимодействия с нервной, эндогенной, сердечно-сосудистой и другими регулятивными системами человека. В статье приведены данные о новых направлениях развития клинической иммунологии, таких как фетоматеринский микрохимеризм, формирование стержневой микробиоты человека, перинатальная иммунология, генетически детерминированные первичные иммунодефициты, опухоли иммунной системы и перспективы иммунотерапии рака.

Ключевые слова: клиническая иммунология, микрохимеризм, микробиота, первичные иммунодефициты, опухоли иммунной системы

Румянцев А.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 14–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17

Prospects for the development of clinical immunology

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Once simply an applied science, in the 21st century clinical immunology has become a major tool for the development of pediatrics, infectious pathology, therapy and clinical medicine in general. It has transformed into a scientific discipline concerned with the cellular regulation of development and aging, maintenance of homeostasis and interactions with the nervous, endogenous, cardiovascular and other regulatory systems of the human body. The article provides information about new lines of development in clinical immunology such as fetomaternal microchimerism, the development of core microbiota in humans, perinatal immunology, genetically determined primary immunodeficiencies, tumors of the immune system and prospects for cancer immunotherapy.

Key words: clinical immunology, microchimerism, microbiota, primary immunodeficiencies, tumors of the immune system

Rumyantsev A.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 14–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:
Alexander G. Rumyantsev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. med. sci., Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alexrum47@mail.ru

Клиническая иммунология – прикладная медицинская часть науки об иммунитете. В течение последней четверти XX века благодаря бурному развитию молекулярной биологии, генетики и клеточных технологий стала понятной роль клинической иммунологии в медицине. Это стало возможным благодаря появлению эффективных гносеологических методов, таких как генетический нокаут (knock-out), трансгенные модели на животных с переносом стволовых клеток человека, трансплантация гемопоэтических и иммунопоэтических клеток при первичных (ПИД) и вторичных иммунодефицитах, опухолях иммунной системы, ауто-воспалительных заболеваниях, и, наконец, инфекциях иммунной системы. На глазах одного поколения врачей и научных исследователей клиническая иммунология стала отвечать на главные вопросы практической медицины: от выяснения генетической и молекулярной причины заболевания до биоинформационного и клинико-лабораторного анализа ответа хозяина, который, как оказалось, объясняет клинические проявления и вариации фенотипов болезни.

Примерами новых представлений о роли клеточной регуляции человека стали доказательства внутри-

утробного формирования иммунной системы плода вследствие фетоматеринского микрохимеризма и микробиоты под влиянием матери. На это указывают нестерильность плацентарной среды, активный трансплацентарный обмен стволовыми и эффекторными клетками иммуногенеза, иммуноглобулинами, медиаторами воспаления и цитокинами [1–3].

Определен полный репертуар Т-клеток плода (нативные γ -, β -, микозозависимые Т-клетки, регуляторные Т-клетки памяти), начиная с 18 нед беременности. В случаях материнских инфекций (вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, паразитозы и др.) новорожденные рождаются с антиген-специфическими CD4 и CD8⁺ Т-клетками и В-лимфоцитами, продуцирующими специфические антитела, что свидетельствует о способности плода к адаптивным (приобретенным) иммунным реакциям [4]. Эти данные определяют ведущее значение в праймировании иммунной системы новорожденных, толерантности к пищевым и тканевым антигенам, а также микробиоте и хронических, с персистирующим возбудителем, инфекциях матери [5–7].

Аутоантитела матери, передающиеся трансплацентарным путем, способны вызывать заболевания у плода/ребенка (таблица), причем они по частоте составляют примерно половину пренатальных расстройств, существенно влияющих на показатели младенческой смертности.

Особое значение для постнатального развития ребенка имеют новые данные об эволюции взаимоотношений врожденного и приобретенного иммунитета от плода до глубокой старости, прежде всего, с точки зрения увеличения количества генетически верифицированных иммунодефицитов с разнообразными клиническими проявлениями, представленными не только у детей, но и у взрослых, и включающими атопию, хронические инфекции, аутовоспалительные синдромы, аутоиммунные заболевания, синдромы костномозговой недостаточности, опухоли иммунной системы, доброкачественные и злокачественные солидные новообразования [8, 9].

Оказалось, что частота генетических дефектов иммунных клеток составляет 1 на 10 000, и это только для верифицированной группы ПИД, исключая селективный дефицит IgA. В связи с разнообразием клинических масок и растянутым в течение жизни человека дебютом ПИД в течение последнего десятилетия активно расширяется неонатальный скрининг иммунодефицитов, позволяющий диагностировать Т- и В-клеточную лимфопению у новорожденных. В этой группе риска развития патологии диагностируются тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, десятки синдромальных ПИД, вторичных расстройств тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, связанные с пороками развития сердечно-сосудистой и нервной систем. Интересно отметить, что все новорожденные с низкой и экстремально низкой массой, имеющие высокую смертность, также попадают в эту группу расстройств клеточной регуляции [10–12].

Важнейшей регулирующей системой в иммунном ответе является система комплемента, в состав которой входит более 40 белков, связывающих врожденный и адаптивный иммунные ответы, образуя мембраноатакующие комплексы на поверхности патогенов и/или аутологических клеток. Среди заболеваний, связанных с дефектами системы комплемента: наследственный ангионевротический обмен, СКВ-подобные заболевания, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и возрастная макулодистрофия [13].

Большую группу генетически детерминированных состояний и заболеваний иммунной системы представляют аутовоспалительные болезни, характеризующиеся провоцируемыми и непровоцируемыми процессами воспаления, манифестируемыми рецидивирующей лихорадкой и клиническими ревматическими проявлениями с поражением суставов, кожи,

слизистых, кишечника и глаз при отсутствии лабораторных аутоиммунных маркеров и установленных инфекций [14].

Опухоли иммунной системы – опухоли, развивающиеся из иммунокомпетентных клеток и их предшественников, Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, фагоцитирующих макрофагов и дендритных клеток, клеток гранулоцитарного ряда (предшественников нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток, циркулирующих и тканевых моноцитов/макрофагов). Для этой группы заболеваний, демонстрирующих наличие стволовой клетки опухоли, клональный рост, нарушение апоптоза и метастазирование, удивительно напоминающие логику здоровых клеток при исполнении ими «служебных обязанностей», были разработаны методы

Таблица

Аутоантитела матери, передающиеся трансплацентарным путем и способные вызвать заболевания у плода/ребенка

Table
Transplacentally transferred maternal autoantibodies capable of causing disease in the fetus/infant

Материнские антитела Maternal antibodies	Ассоциированное заболевание у плода/новорожденного Associated disease in the fetus/infant
Антиэритроцитарные Anti-erythrocyte	Неонатальная анемия Neonatal anemia
Антитромбоцитарные Antiplatelet	Неонатальная тромбоцитопения Neonatal thrombocytopenia
Антинейрофильные Antineutrophil	Неонатальная нейтропения Neonatal neutropenia
Антилимфоцитарные Antilymphocyte	Неонатальная лимфопения Neonatal lymphopenia
Антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов Antineutrophil cytoplasmic antibodies	Неонатальный васкулит Neonatal vasculitis
Моноклональные IgG Monoclonal IgG	Криоглобулинемия 1-го типа Гломерулонефрит Type 1 cryoglobulinemia Glomerulonephritis
Антиядерные антитела Antinuclear antibodies	Неонатальные болезни печени Neonatal liver disease
Антифосфолипидные антитела Antiphospholipid antibodies	Преэклампсия, гибель плода Preeclampsia, fetal death
Антитиреоидные антитела Antithyroid antibodies	Неонатальные гипер-/гипотиреоз Neonatal hyper-/hypothyroidism
Антитела к десмоглеину Anti-desmoglein antibodies	Неонатальная пузырчатка Neonatal pemphigus
Антитела к миолемме Anti-myolemma antibodies	Фетальные аритмии Fetal arrhythmia
Антитела к рецептору ацетилхолина Acetylcholine receptor antibodies	Неонатальная тяжелая миастения Neonatal myasthenia gravis
Антитела к ганглиозиду GM-1 Anti-GM1 ganglioside antibodies	Неонатальная болезнь нижних мотонейронов Neonatal lower motor neuron disease
Антитела к рецептору фолатов Folate receptor antibodies	Дефекты нервной трубки Neural tube defects
Антитела к внутреннему фактору Intrinsic factor antibodies	Неонатальный дефицит витамина B ₁₂ Neonatal vitamin B ₁₂ deficiency
Антитела к неизвестным мишеням Unknown-target antibodies	Неонатальный гемохроматоз (цирроз, фиброз и печеночный сидероз) Neonatal hemochromatosis (cirrhosis, fibrosis and hepatic siderosis)

копилку клинической иммунологии абсолютно новые знания в области диагностики и лечения этих заболеваний. Более того, на моделях этих инфекций продемонстрированы новые, ранее неизвестные формы взаимодействия патогенов и иммунитета в условиях их персистенции в клетках иммунной системы, например, вирус иммунодефицита человека в зрелых Т-лимфоцитах, вирус Эпштейна–Барр в В-лимфоцитах, бактерии группы *Enterobacteriaceae* в макрофагах или индукции синдрома активации макрофагов при COVID-19.

Распознавание и элиминация из организма собственных, но ненужных, мутантных, поврежденных и погибших клеток является уникальной, наиболее важной и не до конца оцененной клиницистами функцией иммунной системы. Например, интоксикация у пациента, часто фигурирующая в описаниях состояния больного как клинический признак заболевания, в своей основе имеет именно нарушение этой функции. Для внешних объектов, преодолевающих барьерные ткани, а это, прежде всего, стрептококковая микробиота, реже – инфекции, пищевые, ингаляционные, аппликационные и другие индукторы иммунного ответа, регулирующая клеточная система выбирает адаптационный путь взаимодействия с широкой палитрой исходов: уничтожение пришельцев, сожительство с ними или поражение, приводящее к гибели индивида.

Иммунитет – эволюционно самая новая и самая тонко настраиваемая система регуляции, подчиня-

ющая или взаимодействующая на равных с другими регуляционными системами: нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и многими другими. Как оказалось, клеточная регуляция – это не только программа действия лимфоцитов, объявленных венцом экспериментальной иммунологии, но и функция взаимодействия расширенного пула циркулирующих и тканевых макрофагов, дендритных клеток, клеток миелопоэза и стромального микроокружения.

Клиническая иммунология становится на ближайшие годы основным инструментом клинической генетики, внутренней медицины, инфекционной патологии и, безусловно, процессов развития и старения человека. Новые знания, полученные с помощью иммунологических, генетических и молекулярных методов диагностики расстройств и заболеваний, приведут к увеличению продолжительности активной жизни человека и, как следствие, к процветанию общества, опирающегося на научно-обоснованные основы медицинской науки и практики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его значение. Педиатрия 2011; 90: 4.
2. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М., Мисюрин А.В., Румянцев С.А., Устюгов А.Ю. и др. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2012; (2): 103–10.
3. Jennewein M., Abu-Raya B., Jiang Y, Alter G., Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. Semin Immunopathol 2017; 39: 605–13.
4. Chougnet C.A. Human fetal immune cells fight back. Transl Med 2018; 10: 1–3.
5. Румянцев А.Г. Роль взаимоотношений матери и плода в формировании иммунной системы новорожденного. Педиатрия 2019; 6 (3): 180–7.
6. Панкратьева Л.Я., Мухин В.Е., Кузнецов П.А., Бабак О.А., Милева О.И., Козлов П.В. и др. Клиническое значение материнского микрохимеризма и возможности его клинической оценки. Вопросы практической педиатрии 2015; (2): 47–51.
7. Панкратьева Л.Я., Мухин В.Е., Милева О.Н., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Новая концепция иммунологической регуляции системы «мать плод»: плод как ключевой игрок в поддержании иммунного гомеостаза. Педиатрия 2020; 99 (1): 45–51.
8. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (3): 51–7.
9. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016; 1 (3): 52–8.
10. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия 2020; 99 (2): 8–15.
11. King J., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. J Clin Immunol 2018; 38 (1): 56–66. DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x
12. Amatuni G.S., Currier R.J., Church J.A., Bishop T., Grimbacher E., Anh-Chuong Nguyen A., et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017. Pediatrics 2019; 143 (2): 31–63.
13. Бутылин А.А., Филиппова А.Е., Шахаджанов С.С., Атауллаханов Ф.И. Патология системы комплемента. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (1): 131–8.
14. Румянцев А.Г., Демина О.М. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики. Педиатрия 2020; 99 (2): 16–32.
15. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.В. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология 2017; 12 (1): 17–31.
16. Murciano-Goroff Y.R., Warner A.B., Wolchok J.D. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. Cell Research 2020; 30: 507–19.