

## Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема причины и следствия

В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Российский медицинский университет

## Immunodeficiency and immunodependence pathology: the problems of cause and effect

V.E.Kazmirchuk, L.V. Kovalchuk

National Medical Universiti, Kiev

Russian Medical Universiti, Moscow

### Аннотация

В данной статье представлен современный взгляд на проблему рациональной диагностики и лечения иммунозависимой и иммунодефицитной патологии человека. В свете последних достижений иммунологии рассматриваются некоторые мировоззренческие изменения в понимании и природы аллергических и аутоиммунных болезней. Большое внимание сконцентрировано на современных представлениях об иммуносупрессивных свойствах микроорганизмов и гельминтов. Представлен вниманию медицинской общественности оригинальный алгоритм лечения приобретённых иммунодефицитных заболеваний с учётом иерархии патогенов по их иммуносупрессивным свойствам.

### Ключевые слова

Иммунодефицитная болезнь, иммунозависимая патология, иммунотерапия.

Несмотря на очевидный прогресс в клинической иммунологии за последние годы, в мире всё ещё нет достоверных статистических данных об истинной частоте клинически манифестных форм различных иммунодефицитных заболеваний и иммунозависимой патологии [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Отчасти причиной сложившейся ситуации является тот факт, что в современной науке иммунные органы выделены в отдельную систе-

### Summary

The article presents a contemporary view upon the problem of rational diagnostics and medical treatment for human immunodeficiency and immunodependence pathology. In the light of recent achievements in immunology some changes in the vision on understanding the nature of allergic and autoimmune diseases are considered. Much attention is focused upon the contemporary ideas of immunosuppressive properties of microorganisms and helminthes. An original algorithm of treatment for the acquired immunodeficiency diseases is suggested for consideration of medical community, taking into account the pathogens hierarchy in accordance with their immunosuppressive properties.

### Key words

Immunodeficiency disease, immunodependence pathology, immunotherapy

му человеческого организма только в 70-х годах прошлого столетия. Предложенные впоследствии сугубо лабораторные термины “иммунная недостаточность” и “иммунодефицит” оказались клинически несостоятельными и воспринимаются практикующими врачами исключительно как лабораторная находка у больных с патологией различных органов и систем. На сегодняшний день научно обоснованным и, одновременно, наиболее

клинически пригодным является термин “иммунодефицитное заболевание”. Именно так названы различные клинические проявления дефектов иммунитета человека в отчёте экспертов ВООЗ 1997 года.

Следует отметить, что до сих пор не всегда чётко разграничиваются понятия иммунодефицитных заболеваний и иммунозависимой патологии. К сожалению, в мире всё ещё нет единой клинической классификации дисфункций иммунной системы, отсутствует разграничение между понятиями “приобретённое иммунодефицитное заболевание” и “вторичная иммунная недостаточность”. К тому же, в силу ряда причин далеко не всеми современными исследователями признаётся правомерность существования термина “приобретённое иммунодефицитное заболевание” вне СПИДа. Без сомнения, сложившаяся ситуация не способствует дальнейшему развитию иммунологии как клинической дисциплины.

Поначалу необходимо определиться с терминами. Как известно, *иммунодефицитными* называются заболевания, причиной которых является дефицит или дефекты функционирования тех или иных компонентов иммунной системы. *Иммунозависимой* же называется широкий спектр разнообразной патологии, в патогенезе которой признана существенная роль иммунных нарушений, однако не опре-

деляется чётких иммунных дефектов, с которыми можно было бы непосредственно связать развитие болезни.

Сегодня к иммунозависимой патологии принято относить:

- атопическую;
- аутоиммунную;
- лимфопролиферативную;
- онкологическую патологию

#### *Иммунодефицитные заболевания*

Нами предложена клиническая классификация иммунных дисфункций, в основе которой лежит разделение нарушений иммунитета на 2 принципиально различных варианта: *иммунодефицитное заболевание*, представляющее собой болезнь иммунной системы, и *иммунную недостаточность*, являющуюся физиологическим или патологическим состоянием вторичного генеза (рис. 1). Хотя вторичная иммунная недостаточность является следствием болезней других органов и систем и, как правило, не требует специального лечения, однако даже к этому патологическому состоянию необходимо относиться серьёзно, так как её длительное существование чревато развитием болезни иммунной системы – *приобретённого иммунодефицитного заболевания* – вследствие глубокой декомпенсации иммунных механизмов.



Рис. 1. Клиническая классификация дисфункций иммунной системы по Казмирчук В.Е.

За последние 10 лет нами было обследовано более 15 тысяч пациентов, страдающих затяжными и рецидивирующими заболеваниями воспалительной природы различных органов и систем (рис. 2). Из них иммунодефицитные заболевания (ИДЗ) были лабораторно верифицированы в 39,6% случаев. При этом наследственные ИДЗ встречались чрезвычайно редко (0,1%). Немного чаще выявлялись врожденные ИДЗ (6,2%). Однако со значительным превосходством в частоте были диагностированы именно приобретенные формы иммунодефицитных заболеваний (33,3%). При этом следует подчеркнуть, что иммунные нарушения не были верифицированы лишь в небольшой доле пациентов с иммунозависимой патологией (рис. 2).

Существенная роль иммунных нарушений в патогенезе многих заболеваний (аллергических, аутоиммунных, онкологических и др.) сегодня является очевидным и не оспариваемым фактом, однако отсутствие убедительных доказательств дефицита или дефектов каких-то конкретных иммунных факторов при этих болезнях не позволяет некоторым исследователям считать их иммунодефицитными. По нашему мнению, отсутствие доказательств иммунодефицита при указанных болезнях связано как с несо-

вершенностью лабораторных методов оценки иммунного статуса, позволяющих выявлять преимущественно только грубые количественные иммунные нарушения, так и с неправильной интерпретацией результатов проведенных иммунологических исследований.

Определенный прорыв в этом направлении совершили американские ученые в 2007 году. Так, они продемонстрировали, что, по крайней мере, значительная часть так называемого вторичного иммунодефицита у категории часто болеющих пациентов, была обусловлена приобретенными генетическими мутациями, проявляющимися мелкими нарушениями отдельных рецепторных молекул фагоцитов и иммунокомпетентных клеток. В США уже разработаны и с 2008 внедрены в практику специальные диагностические панели, для выявления иммунных дефектов при различной иммунозависимой патологии.

#### Атопическая патология

Сегодня мы не располагаем информативными методами оценки качества функционирования антигенпрезентирующих клеток. Тем не менее, имеется достаточно оснований, чтобы считать, что именно дефекты в работе этих



**Рис. 2. Удельный вес различных дисфункций иммунитета у больных, направленных на обследование с диагнозом той или иной иммунозависимой патологии**

клеток приводят к ошибочному представлению антигенов Т-хелперам, при котором неопасные субстанции презентуются в комплексе с молекулами HLA II класса так же, как и пептиды болезнетворных микроорганизмов. Эффекторный механизм атопических реакций, состоящий в IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток, не является специфическим для атопии, поскольку ежедневно реализуется в здоровом организме в ответ на широкий круг инфекционных агентов. Этот эффективный защитный механизм является вполне естественным для иммунной системы слизистых оболочек и кожи. Последние достижения иммунологии всё яростнее указывают на то, что проблема атопии состоит не в продукции IgE или дегрануляции тучных клеток, а в нарушении механизма распознавания антигена на уровне антигенпрезентирующей клетки, что запускает иммунный ответ по ложному, разрушительному для организма пути.

Ещё в древнем Китае для лечения аллергии использовали гипосенсибилизацию малыми дозами антигена для "обучения" антигенпрезентирующих клеток правильно обрабатывать безопасные антигенные субстанции. На сегодняшний день специфическая иммунотерапия с использованием возрастающих доз причинных антигенов является "золотым стандартом" лечения аллергических болезней. Однако следует отметить, что хорошие результаты лечения можно достигнуть и при использовании медикаментозных иммунотропных средств, улучшающих качество распознавания, обработки и презентации экзогенных антигенов в слизистых оболочках и коже (иммуноглобулины, полиоксидоний, иммуномакс и др.). Так, например, в случае верифицированной гипои иммуноглобулинемии целесообразно в/в введение препаратов иммуноглобулинов. При нарушениях фагоцитоза или дефиците естественных киллеров, проявляющихся клинически в виде симптомов аллергии, мы часто используем иммуномодулятор полиоксидоний по схеме: 6 – 12 мг в/в (или в/м) №10 – 20 через день, а затем в виде свечей по 6 мг через день на ночь №10.

#### *Аутоиммунная патология*

На первый взгляд может показаться странным, но механизм формирования аутоиммунных заболеваний сходен с таковым при атопии. Если при атопии нарушена селективность презентации экзоантигенов в комплексе с молекулами HLA II класса, то при аутоиммунных бо-

лезнях причинный механизм состоит в ошибочном представлении эндоантигенов в комплексе с молекулами HLA I. В обоих случаях нарушается иммунная толерантность, причём при атопии – к некоторым экзоантигенам (аллергенам), а при аутоиммунных заболеваниях – к ряду эндоантигенов (аутоантигенов). Необходимо понимать, что и в том, и в другом случае дефектен, прежде всего, процесс обработки и презентации антигена на уровне клеток врождённой резистентности.

Современные достижения иммунологии продемонстрировали общность происхождения иммунодефицитной, аутоиммунной и аллергической патологии. Наиболее ярко такая взаимосвязь показана на примере некоторых наследственных иммунодефицитных заболеваний. Так, дефицит секреторного IgA приводит первоначально к развитию хронических инфекционных поражений кожи и слизистых оболочек, впоследствии хронический воспалительный процесс закономерно осложняется развитием некоторых аутоиммунных болезней (ревматоидного артрита, системной красной волчанки или дерматомиозита) и бронхиальной астмы. При дефиците компонентов системы комплемента (C1, C2 и C4) отмечается развитие системной красной волчанки, иммунокомплексного гломерулонефрита или системных васкулитов. Недавно описанный дефект молекулы Foxp3 регуляторных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток) проявляется клинически склонностью к развитию разнообразных хронических инфекций, аутоиммунных болезней и полиэндокринопатий.

Описанные дефекты – отнюдь не полный перечень иммунных нарушений, являющихся истинной причиной аутоиммунной или аллергической патологии. Как показывает практика, аналогичные приобретённые дефекты иммунитета встречаются гораздо чаще наследственных и могут приводить к развитию таких же опасных осложнений. В указанных случаях адекватным терапевтическим подходом при выявленных аутоиммунных или аллергических болезнях следует считать назначение иммунотропного лечения, направленного на коррекцию причинного иммунного дефекта, а не рутинное использование цитостатиков и глюкокортикоидов, приём которых сопровождается развитием тяжёлых побочных реакций и даёт эффект мнимого клинического благополучия.

Поэтому представляется неудивительным, что российские рекомендации по лечению рас-

сеянного склероза содержат указания на целесообразность использования, помимо  $\beta$ -интерферонов и копаксона, иммуномодулятора галавита и индуктора интерферона амиксина. При различной аутоиммунной патологии мы также с успехом используем полиоксидоний и препараты иммуноглобулинов для в/м введения. В любом случае, больному с аутоиммунной болезнью показано проведение расширенного иммунологического обследования с акцентом на исследование показателей врождённого иммунитета для поиска имеющихся иммунных дефектов, коррекция которых является главной мишенью оптимального терапевтического воздействия.

#### *Грибковая патология*

Многие грибковые патогены (например, *Candida albicans*) содержат суперантигены, являющиеся мощнейшими факторами патогенности. Как известно, суперантигены вызывают активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов в обход механизма HLA-рестрикции, чем нивелируют фундаментальное свойство иммунной системы – специфичность. Бурный, но неспецифический иммунный ответ, спровоцированный суперантигеном, не только не сопровождается уничтожением причинного микроорганизма, но и приводит в конечном итоге к истощению иммунитета. Таким образом, при помощи суперантигенов грибковые патогены формируют иммунный дефект. При этом создаются благоприятные условия для активации широкого спектра другой инфекции, что может отводить внимание клинициста от микроорганизма, являющегося истинной причиной приобретённого иммунного дефекта.

Следует отметить, что, кроме кандид, суперантигенами обладают и некоторые другие распространённые микроорганизмы – в частности, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* и *Helicobacter pylori*, о чём необходимо помнить при диагностике и лечении иммунозависимой патологии.

Особенностью терапии заболеваний, обусловленных суперантигенами, является использование не только антимикробных препаратов, но и одновременное назначение иммуностимулирующих средств, улучшающих функционирование факторов врождённой резистентности – фагоцитов, антигенпрезентирующих клеток, естественных киллеров и др. (метилурацил, полиоксидоний, ликолипид и др.). При стафилококковой или стрептококковой инфекции целесообразно

но дополнительно использовать специфический иммуноглобулин для в/м введения в дозе 5 антитоксических единиц на кг массы тела.

#### *Гельминтозы*

До сих пор ведутся дискуссии о том, можно ли непрерывно рецидивирующие гельминтные инвазии считать признаком иммунодефицита. Как известно, восприимчивость к глистным инвазиям в человеческой популяции является всеобщей. Тем не менее, уже давно установлено, что защиту от повторного гельминтоза обеспечивают специфические IgE, поэтому при дефиците этих иммуноглобулинов или при снижении их аффинности/авидности формируется предрасположенность к указанным инвазиям.

Сегодня уже выявлены и убедительно продемонстрированы иммунные механизмы излечения от гельминтных инвазий. Поначалу гельминт “обрабатывается” специфическими IgG (или IgE), Fc-фрагменты которых распознаются соответствующими рецепторами эозинофилов. Последние плотно покрывают поверхность паразита и осуществляют цитотоксическое воздействие на его клетки благодаря продукции ряда агрессивных веществ – основного белка эозинофилов, пероксидазы, катионных протеинов, нейротоксического фактора. При этом разрушается поверхностный защитный слой гельминта и последний переваривается пищеварительными ферментами.

Если указанный механизм не срабатывает, специфические IgE могут вызывать массивную экссудативную реакцию посредством вовлечения тучных клеток, что приводит к извержению паразита из организма. Поскольку срабатывает феномен “иммунной солидарности слизистых” подобные экссудативные проявления могут развиваться в коже и слизистых оболочках, находящихся вдалеке от места расположения гельминта. При этом пациенты предъявляют жалобы на проявления ринита, бронхобструктивного синдрома, атопического дерматита. Все эти симптомы являются признаками осуществления иммунного ответа против гельминта, а не аллергии. С другой стороны, эозинофилия в условиях гельминтной инвазии также не является признаком аллергии, а характеризует напряжённость иммунного ответа против имеющегося паразита. Это необходимо помнить клиницистам во избежание грубых диагностических и лечебных ошибок, поскольку применение антигистаминных препаратов, блокирующих осуществление защитной IgE-зависимой дегрануля-

ции тучных клеток, способствует приживлению гельминтов и развитию массивных паразитарных инвазий, что, к сожалению, широко наблюдается в последние годы.

#### *Иерархия патогенов по иммуносупрессивным свойствам*

Не секрет, что сегодня значительно возросло количество пациентов, страдающих полиинфекциями и полиинвазиями. По нашему мнению, причина сложившейся ситуации состоит в снижении иммунорезистентности в современной человеческой популяции. В свою очередь, полиинфекции оказывают дополнительное иммуносупрессивное действие на организм человека. На основании литературных данных и собственных наблюдений нами предложена схема иерархии патогенов по степени индуцированной ими иммуносупрессии, которая является как теоретическим обобщением современных представлений, так и алгоритмом лечения пациентов с иммунодефицитными заболеваниями, проявляющимися полиинфекциями и полиинвазиями (рис. 3).

Как видно из рис. 3, в основе иерархической пирамиды находятся гельминтные инвазии, а на вершине – вирусные инфекции. Учитывая отличия в иммуносупрессивном эффекте патогенов, тщетно надеяться устра-

нить репродукцию вирусных агентов в условиях массивной гельминтной инвазии – сначала необходимо ликвидировать гельминтоз (или грибковую или бактериальную инфекцию), а лишь затем приступить к терапии хронической вирусной инфекции.

Согласно современным данным гельминты и простейшие способны производить выраженный иммуносупрессивный эффект, грубо нарушая практически все основные звенья иммунитета. Иммуносупрессивное действие гельминтов и простейших приводит к следующему:

- инактивации макрофагов путём непосредственного заражения или продукции специфических токсических факторов;
- продукции простагландинов, угнетающих активность антигенпрезентирующих клеток;
- продукции антиоксидантов, нейтрализующих эффекты “кислородного взрыва”;
- снижению экспрессии молекул HLA II, что затрудняет осуществление антигенной презентации;
- продукции большого количества свободных антигенов, что приводит к истощению иммунитета за счёт реализации эффекта “иммунного отвлечения” и провоцирует развитие иммунопатологических реакций;
- секреции лимфоцитотоксических факторов, разрушающих лимфоциты;



Рис. 3. Иерархия патогенов по иммуносупрессивным свойствам

- выделению факторов, блокирующих миграцию клеток иммунитета;
- блокаде эффектов системы комплемента за счёт разрушения отдельных компонентов или их инактивации;
- продукции протеиназ, вызывающих расщепление иммуноглобулинов;
- секреции веществ, подавляющих синтез ряда цитокинов (ИЛ1-β, ФНО-α, ИЛ-2 и др.);
- использованию цитокинов иммунной системы в качестве собственных ростовых факторов;
- высвобождению большого количества конечных продуктов обмена, токсических для организма.

Бактерии и грибки также обладают довольно выраженным, однако более низким, нежели гельминты, иммуносупрессивным потенциалом, основу которого составляет целый ряд эффектов:

- продукция экзотоксинов, повреждающих жизнедеятельность макроорганизма;
- выработка ферментов патогенности (в частности, протеиназ, расщепляющих иммуноглобулины и компоненты системы комплемента);
- блокада фагоцитоза за счёт нарушения механизма фаголизосомального слияния;
- заражение фагоцитирующих клеток, что приводит к угнетению кислород-зависимых микробицидных механизмов;
- экспрессия суперантигенов, нарушающих специфичность иммунного ответа и индуцирующих чрезмерное выделение провоспалительных цитокинов.

Имуносупрессивные свойства вирусов можно свести к следующим эффектам:

- заражение антигенпрезентирующих клеток, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, что вызывает снижение их функциональной активности;
- снижение продукции молекул HLA II и HLA I, что приводит к затруднению осуществления антигенной презентации;
- нарушение механизма взаимодействия между микробными пептидами и молекулами HLA II;
- индукция выработки цитокинов с иммуносупрессивными свойствами (в частности, ИЛ-10);
- экспрессия заражёнными клетками рецепторов к провоспалительным цитокинам, что позволяет использовать их в качестве индукторов пролиферации;
- блокада продукции интерферонов;
- снижение выработки клеточных протеиназ, что нивелирует биологические эффекты интерферонов;

- конкуренция за рецепторы к некоторым цитокинам, что приводит к нарушению иммунорегуляторных эффектов;
- взаимодействие с Fc-фрагментами антител, что нивелирует биологические эффекты последних.

Таким образом, вирусы индуцируют преимущественно функциональные нарушения в системе иммунитета, вызывая развитие иммунной дизрегуляции, способствующей выживанию инфекционного агента. Гельминты и простейшие, напротив, вызывают структурное повреждение или полное разрушение большого количества антигенпрезентирующих клеток, нейтрофилов, лимфоцитов, антител, компонентов системы комплемента, что приводит к формированию грубых нарушений иммунитета. Кроме того, крупные паразиты могут приводить к значительному потреблению иммунных факторов, что “оголяет” иммунную защиту организма и может предрасполагать к развитию бактериальной, грибковой или вирусной инфекции.

Различия в степени индуцированной иммуносупрессии положены в основу разработанного нами алгоритма лечения больных с приобретёнными иммунодефицитными заболеваниями различного генеза. Поначалу иммуноскомпрометированному больному рекомендовано проводить диагностику всех наиболее распространённых инфекций и инвазий для данного региона микроскопическим, микробиологическим, цитологическим методами или с помощью полимеразной цепной реакции. Для территории СНГ мы рекомендуем проводить обязательное исследование на наличие *A. lumbricoideus*, *E. vermicularis*, *G. lamblia*, *T. gondii*, *C. albicans*, *S. aureus*, *Str. haemolyticus*, *E. coli*, хламидий, микроплазм, вирусов семейства герпеса.

Последовательность рекомендованной эрадикации выявленных патогенов приведена на рис. 3. Обязательным является иммунологическое исследование и назначение иммунотропной терапии для коррекции верифицированных нарушений иммунитета, которые и являются истинной причиной развития полиинфекций и полиинвазий.

По нашему мнению, именно активация множества инфекций и инвазий в ответ на развитие иммунной недостаточности является залогом поддержания и углубления имеющихся иммунных нарушений (механизм «порочного круга»), что в итоге может привести к развитию приобретённого иммунодефицитного заболе-

вания, которое нельзя вылечить за счёт использования сугубо антимикробных препаратов. Поэтому современная ситуация требует всё более широкого (но обоснованного!) использования иммуностимулирующих препаратов в клинической практике, и с каждым годом возрастает потребность в консультативной помощи клинических иммунологов.

### **Заключение**

Подводя итоги, хотелось бы привести слова выдающегося учёного академика Р.В. Петрова: “Системой распознавания, запоминания и реагирования на биологические субстанции во внешнем мире является иммунитет. Иммунная система чрезвычайно сложна. На протяжении всей нашей жизни она сканирует внешний мир и вырабатывает алгоритм чрезвычайно точного реагирования в зависимости от дружелюбности или враждебности обна-

руженных субстанций”. Такой же сложный характер имеют и различные иммунные нарушения, проявляющиеся клинически в виде разнообразных симптомов и синдромов. Сегодня становится очевидным, что болезни иммунной системы приводят к формированию не только хорошо известного инфекционного синдрома, но и аутоиммунной, аллергической и онкологической патологии человека. Таким образом, новые открытия в клинической иммунологии постепенно стирают границу между иммунодефицитными заболеваниями и так называемой иммунозависимой патологией. Не удивительно, если вскоре благодаря усовершенствованию методов иммунодиагностики будет окончательно доказана причинная роль дефектов в системе врождённого иммунитета при многих заболеваниях, которые традиционно считались неиммунозависимыми.

### **Литература**

---

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. О.: АстроПринт, 1999. 604 с.
2. Казмирчук В.Э., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. В.: Нова книга, 2006. 526 с.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Изд. НГМА, 2003. 442 с.
4. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология. М.: «Логосфера», 2007. 556 с.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. 581 с.
6. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. М.: Медицина, 2003. 239 с.

**Статья поступила 18.12.2008 г.**