

НЕОРТОДОКСАЛЬНЫЕ ФЕНОМЕНЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ: НЕОРТОДОКСАЛЬНЫЕ ФЕНОМЕНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

© 2019 А. М. Земсков, В. Е. Новиков, В. И. Золоедов, Н. В. Некрасова

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко
(г. Воронеж, Россия)*

Смоленский государственный медицинский университет (г. Смоленск, Россия)

Представлено оригинальное описание и результаты исследования неортодоксальных феноменов иммунологической реактивности, не вписывающихся в традиционные представления клинической иммунологии.

Ключевые слова: клиническая иммунология, неортодоксальные феномены, иммунологическая реактивность, иммуно-лабораторные показатели.

Многокомпонентная по строению и функции иммунная система в организме выполняет особые функции: **1. Защиту** организма от внешней агрессии, - контроль многоклеточности, морфологического постоянства организма, склероза. **2. Клиренс** внутренней среды от биологически активных молекул. **3. Регуляцию тканевого гомеостаза** - локального и системного воспаления, регенерации, репарации, ремоделирования, метаболических процессов. **4. Антиинфекционную устойчивость.** **5. Элиминацию** мутантных и раковых клеток ($> 10^6$ в день). **6. Освобождение** от функционально неполноценных (стареющих, больных) клеток. **7. Механизм** оплодотворения (связи фертилизина и антифертилизина половых клеток). **8. Анатомическое совершенствование** плода от рудиментарных органов. **9. Индукцию родового акта** за счет блока иммунологической толерантности при беременности. **10. «Иммунологическое старение организма»** через инволюцию тимуса. **11. Регуляцию гомеостаза индивида**, с ЦНС, эндокринной и др. системами [1-3].

В последние годы установлены ряд неортодоксальных феноменов, не вписываю-

щиеся в традиционные представления и требующие отдельного обсуждения.

Относительность диагностической и лечебной методологии клинической иммунологии

Необходимо признать, что иммунологические реакции, часто оцениваются неспецифическими методами. При этом, в общем пуле доля специфических популяций лимфоцитов, гамма глобулинов составляет не более 1 %, что позволяет диагностировать типовые изменения реактивности у больных. В тоже время, например, рост числа Т-клеток на 50 % обуславливает накопление этих клеток в циркулирующей крови на десятки миллионов. Несмотря на то, что большинство иммунокорректоров, реализуют общее воздействие на организм, тем не менее, обуславливают выздоровление при этиологических неконкретных заболеваниях (ОРВИ) и др., т. е. итоговую коррекцию специфической иммунопатологии. Так же существует ряд трактовочных проблем. Так, оценка содержания Ig несет элемент неопределенности, поскольку концентрация белков зависит: от синтеза антител на антигенный индуктор; митогенного эффекта микрофлоры; детоксицирующей функции печени. Трактовка изменений иммунограмм в процессе лечения пациентов так же достаточно сложна и неоднозначна. Например, при наличии воспаления количество, циркулирующих Т-лимфоцитов может снижаться за счет миграции в патологический очаг, обуславливая физиологический дефицит клеток. Нарушения иммунной функции какого-либо уровня *in vitro* не обязательно говорит о том, что здесь локализовано повреждение. Так, нарушение лейкопоза в костном мозге мо-

Земсков Андрей Михайлович – ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой микробиологии, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, microbiology@vsmaburdenko.ru.

Новиков Василий Егорович – ФГБОУ ВО СГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой фармакологии, д. м. н., профессор, farmfprk@smolgmu.ru.

Золоедов Владимир Иванович – ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, endokrinology@vsmaburdenko.ru.

жет быть связано с панмиелофтизом, синтезом антител против клеток. Дефекты тимуса приводят к неполноценному созреванию Т-клеток, снижению выраженности клеточных и вторично – гуморальных реакций. Причиной иммунодефицита может быть нарушение антигенпредставляющей функции фагоцитов, отсутствие HLA-антигенов на лимфоцитах и т.д. Обнаружение какого-либо иммунного дефекта в тестах *in vitro* не обязательно отражает наличие этого дефекта в организме и наоборот. На выраженность иммунологических расстройств действуют лекарственные препараты через влияние на лейко- и лимфопоэз; типовые вариации лейкограмм при различных типах воспаления, заболеваний. Эти обстоятельства привели к формулированию основного правила диагностики иммунологических расстройств: наличие у пациента не только характерных изменений лабораторного статуса, но и соответствующих клинических проявлений (синдромов) иммунопатологии [4].

Феномен специфического и неспецифического в иммунном реагировании

Естественная неспецифическая резистентность не относится к иммунологическим реакциям. Неспецифические механизмы развиваются немедленно после проникновения возбудителя, функционируют постоянно в течение всего инфекционного процесса, особенно эффективны в первые 4 часа. Они являются комплексными - общими, гуморальными, клеточными [5, 6].

Специфические механизмы (распознавания, представления, активации, дифференцировки, пролиферации и т.д.) начинают формироваться через 3-7 суток – 2-4 недели от момента проникновения патогена в организм, они реализуют: ГНТ, ГЗТ, память, антителообразование, иммунную недостаточность, толерантность, паралич, девиацию, усиление, образование сенсibilизированных лимфоцитов, лимфокинов, трансплантационный иммунитет, реакцию трансплантат против хозяина и т. д. [7, 8].

Антигены мимикрии нормальной микрофлоры. Известно, что формирование перекрестнореагирующих антигенов у микроорганизмов различных родов и видов, сапрофитов и патогенов является неспецифическим механизмом индукции в организме специфического иммунного ответа. Соответствующим у этому **антительный спектр в нормальных и специфических гамма-глобулинах человека и животных.** В нормальных и специфических иммунных

глобулинах человека и животных обнаружены 180-200 видов полных и неполных антител против патогенных, условно-патогенных, сапрофитных микроорганизмов.

Неспецифическая регуляция специфического антиинфекционного иммунитета.

При разрушении в процессе инфекции различных микробных и соматических клеток происходит высвобождение эндогенных стимуляторов – острофазовых белков, низкомолекулярных нуклеиновых кислот и др. активирующих естественную и специфическую резистентность организма.

Другие факторы неспецифической регуляции специфических иммунных реакций

[6, 9, 10]. **Интерлейкины (ИЛ)** к ним относятся факторы полипептидной природы, не являющиеся иммуноглобулинами, синтезируемыми лимфоидными и нелимфоидными клетками. **Миелопептиды** в процессе нормального метаболизма синтезируются клетками костного мозга животных и человека, не способны индуцировать иммунный ответ, но обладают иммунорегуляторными иммуностимулирующими свойствами. **Пептиды тимуса** синтезируются вилочковой железой постоянно, активируют хелперную и киллерную активность. **Эндокринная система.** В спектре онкотоксического находятся неспецифическая стимуляция и ингибция специфических иммунных реакций, **Система циклических нуклеотидов цАМФ – цГМФ.** Известно, что 3, 5-АМФ тормозит реакцию фагоцитоза у нейтрофилов, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, клеточные и гуморальные реакции на антигены. В то же время цГМФ стимулирует эти процессы.

Ревакцинирующий эффект низкомолекулярных нуклеиновых кислот. В модельных опытах на животных и клинических наблюдениях на добровольцах показана способность низкомолекулярных рибонуклеотидов (нуклеината натрия) индуцировать продукцию специфических антител против брюшного тифа и паратифов, активацию специфического антиинфекционного иммунитета против кишечных инфекций [11].

Адыюванты. К адыювантам относят препараты, неспособные самостоятельно индуцировать специфический иммунный ответ, но реализующие неспецифическую его стимуляцию. Эти препараты разделяются на две группы: – на депонаторы, задерживающими выведение антигена из организма (С56, квасцы, адыювант Фройнда, липосомы,

AlOH₃), и на факторы неспецифически активизирующие иммунную систему, миграцию и кооперацию иммунокомпетентных клеток.

Иммунотропные факторы. К этим соединениям относят широкий спектр иммуноактивных веществ – производных тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, эритро-, лейкопоэтинов, лимфоцитов, синтетических препаратов (левамизола, диуцифона, гемодеза), аналогов структур микробных клеток (ликопида, мурамилодипептида), липо-, полисахаридов, интерферонов, интерфероногенов и др. способных неспецифически регулировать – тормозить избыточно стимулированные или активировать подавленные специфические иммунные реакции.

Феномен комплексности иммунного реагирования

Иммунная система не имеет анатомической связи, но характеризуется комплексностью реагирования [10, 12, 13].

Функциональная связь иммунной, нервной и эндокринной систем. Первые две системы роднят общие принципы функционирования: способность индуцировать специфические реакции, обладать памятью, иметь разветвленную анатомическую структуру, модифицировать функцию прочих систем организма, наличие общих рецепторов у нервных и лимфоидных клеток, образование теми и другими биохимических регуляторов обеих систем. К этому следует добавить давно установленную иммунотропность женских, мужских половых и других гормонов, эндокриноподобное действие медиаторов иммунной системы, прямую продукцию иммунокомпетентной сферой регуляторных пептидных гормонов, образование элементами трех систем – цитокинов, наличие единого биохимического посредника функционирования – циклических нуклеотидов цАМФ/цГМФ. Таким образом различные патологические процессы одновременно могут обусловить расстройства одной или нескольких систем. С другой стороны стимуляция одной из них, например иммунной, может спровоцировать изменения эндокринологического статуса, нервной системы и наоборот. Любое изменение функции указанных клеток происходит по сигналу из внешней среды, который реализуется через молекулярные рецепторы для сигнальных молекул лигандов тех же гормонов, цитокинов, нейромедиаторов, патогенов и др

Комплексность иммуно-лабораторных показателей в норме и патологии.

Одним из маркеров этой закономерности является число сильных, с $K_j > 0,6$, связей иммуно-лабораторных параметров пациента. Однозначная трактовка наличия сильных корреляционных связей между показателями лабораторного или любого другого статуса окончательно не определена. Показано, что слагаемые иммуно-лабораторного статуса образуют некую матрицу интегративных связей у **здоровых лиц** – однократных здоровых доноров крови. Так, популяции лимфоциты с маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ оказались положительно связанными с палочкоядерными лейкоцитами. В то же время фагоцитарное число имело отрицательную зависимость от ПЯ клеток. CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ клетки сформировали положительную зависимость от незрелых гранулоцитов. Лимфоциты с маркером CD3⁺ имели отрицательную зависимость от БФ, CD4⁺ - от ЭФ, а фагоцитарное число - положительную от тех же клеток. Выявлены некие ассоциации биохимических параметров с показателями Т-звена иммунитета. Уровень общих Т-лимфоцитов имел положительные связи с тимоловой пробой, амилазой крови, холестерином, протромбином, антиокислительной активностью плазмы крови, активностью супероксиддисмутазы и отрицательную - с АЛАТ. Т-цитотоксические супрессоры соответственно – с общим и свободным билирубином, тимоловой пробой, амилазой крови, глюкозой и также АЛАТ, Т-хелперы - с тимоловой пробой, протромбином, антиокислительной активностью плазмы и супероксиддисмутазы. Уровень общего и связанного билирубина, протромбина, антиокислительная активность плазмы и супероксиддисмутазы были положительно связаны с количеством В-клеток. Ассоциации иммунных глобулинов оказались малозначимыми.

Феномен «паутины» иммунного реагирования

Имеющиеся данные свидетельствуют принцип многокомпонентности реагирования иммунной системы на любые индукторы. Одним из маркеров этой закономерности является число сильных, с $K_j > 0,6$, связей иммуно-лабораторных параметров пациента. Из литературы известно, что развитие патологии уменьшает, а ремиссия и проведение адекватного лечения увеличивает число корреляций [5, 9, 14].

У здоровых людей напряжение в иммунной системе по числу ассоциаций параметров составляет 53, у больных с гипертоническим кризом – значительно меньше – 35. Что же касается качественных характеристик феномена, то он включает широчайший спектр иммуно-биохимических показателей.

Феномен модификация характера иммунопатологии локализацией заболеваний

Основной постулат клинической иммунологии – однотипность изменений реактивности пациентов при конкретных патологических процессах не всегда подтверждается практикой. Иммунные графические профили у больных с 5 нозоформами НВЗЛ, имеют некую общность. У пациентов с язвенной болезнью желудка и кишечника наблюдается иная форма рисунка, отличающаяся от таковой при НВЗЛ. Создается впечатление, что существует некая зависимость изменений показателей иммунного статуса, в данном случае количества Т- и В-клеток и иммуноглобулинов, от локализации патологического процесса в организме.

Для обоснования этой зависимости у больных с НВЗЛ и ЯБ был применен математический подход, суть которого заключается в том, что с помощью ЭВМ определяют минимальные расстояния между точками, которые соответствуют значениям пяти избранных параметров у больных с названными заболеваниями, и производят группировку показателей больных с отдельными нозоформами. Получено, что в одной группе оказались пациенты с язвой желудка, 12-перстной кишки, анастомоза, сочетанного поражения желудка и кишечника, в другой – с острой, затяжной пневмонией, деструкцией легких, бронхитом.

Феномен влияния стадии и патогенеза заболеваний на иммунопатологию

В стадии обострения у пациентов рассеянным склерозом с помощью частотного анализа был показан достоверный риск индукции гипо- и гиперфункции по натуральным киллерам, носителям интегриновых рецепторов, В-клеткам, иммунным глобулинам трех классов, фагоцитарному показателю. По 7 тестам. В стадии ремиссии заболевания число разнонаправленных изменений достигло 15: по базофилам, эозинофилам, сегментно-ядерным лейкоцитам, Т-хелперам, естественным киллерам, фагоцитам, носителям маркера HLADR, CD19, IgG, IgA, циркулирующим иммунным комплексам, сво-

бодному билирубину, тимоловой пробе, липопротеидам. Таким образом клиническая стабилизация процесса обусловила вовлечение в альтернативное реагирование иммунологических (Т-,В-зависимых, фагоцитарных) и биохимических показателей. Заявленная закономерность была продемонстрирована при других заболеваниях – вирусном гепатите В, менингитах, хроническом алкоголизме и др.

При анализе достоверной динамики лабораторных показателей от уровня нормы у пациентов, страдающих 6 видами НВЗЛ (смешанная, экзогенная, эндогенная бронхиальная астма – сБА, экБА, энБА, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, сБА+ХОБЛ, сБА+аллергический дерматит-АД) установлены – типовые изменения, характерные для всей группы заболеваний и специфические особенности иммунопатологии, «привязанные» к отдельным нозоформам. Общим в стадии обострения НВЗЛ было снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, увеличение НК-клеток, ЦИК, МСМ, провоспалительных ИЛ 6, 8, подавление поглотительной способности фагоцитов, лейкоцитоз, накопление гранулоцитов, моноцитов, сиаловых кислот и гексоз. Вариации остальных параметров оказались разнонаправленными.

Феномен взаимоотношения иммунитета и аллергии

Заболевания с формированием дефицитности и аллергии молчаливо разделяются на самостоятельные нозоформы, хотя патогенетически эти процессы едины. Фактически развитие аллергических реакций связано с ослаблением супрессорных механизмов, т.е. является формой иммунодефицита. Вместе с тем для практической клинической иммунологии это имеет ключевое значение, поскольку принципиально меняет тактику лечения больных – иммуно-стимуляцию или супрессию.

Феномен метаболического иммунитета

Представляет собой совокупность метаболических факторов (процессов, феноменов) с иммуотропным эффектом [8], среди которых можно выделить метаболическую иммуносупрессию, метаболическую иммуномодуляцию, ферментную иммуномодуляцию.

Феномен влияния генетических факторов на иммунологическую реактивность

Установлено, что многофункциональные супергены HLA-системы I, II, III классов и кодируемые ими продукты определенным образом ассоциированы с уровнем иммунологической реактивности, индукцией защитных и патологических реакций на антигены, с определенным риском развития заболеваний, их исходов, податливости к лечению и др. При этом возможна «привязка» различных генов к одной болезни и наоборот. К числу таких маркеров помимо HLA, относятся система АВ0, резус-фактора, сывороточных пептидов и ферментов - гаптоглобинов, фосфоглюкомутазы, кислой фосфатазы и пр. Механизмы, обуславливающие дуализм приведенных фактов, можно условно разделить на две группы - связанные со строением самих тканевых Ag, с особенностью генов, контролирующих их образование и одновременно другие функции, например, силу иммунного ответа и др.

Определена связь заболеваемости с группами крови. У здоровых лиц 18-25 летнего возраста, предельный уровень иммунологической реактивности был установлен при второй, далее четвертой, первой, третьей группах крови; при хроническом гнойном среднем отите, соответственно - при второй, третьей и четвертой, первой; при хроническом бронхите – первой, третьей, второй и др. На клинических моделях хронического бронхита и бронхиальной астмы установлена существенная связь с состоянием иммунной системы другого генетического маркера - резусфактора. Определение ключевых иммунологических параметров иммунных реакций, так называемых формул расстройств иммунной системы (ФРИС), так же показало их вариации в зависимости от фенотипических групп [10].

Феномен «триплетов клинической иммунологии»

В обобщенном виде основную функцию иммунной системы можно свести к **трем основным механизмам** – защите организма от внешней агрессии (более 10000 микроорганизмов, 70000 токсических, 1000 особо токсических веществ и др. факторов), - обеспечиванию многоклеточности (контроля мутаций), - сохранению морфологического постоянства (контроля склерозирования) организма [5, 7].

Нарушения **гомеостаза** вообще и **иммунологического** в частности реализуется различными путями, через активацию или супрессию широкого спектра физиологиче-

ских и патологических процессов с выделением трех стадий его развития - иммунологической, метаболической и клинической, **трех уровней и трех фаз** вариаций иммунологической реактивности.

Все три стадии реагирования подвержены интеграции для достижения итоговой цели разрушения чужеродного объекта и восстановления гомеостаза. Так, например при развитии **неспецифической бронхолегочной патологии** наблюдается угнетение клеточных иммунных реакций, дисбаланс регуляторных субпопуляций, что согласовано с активацией перекисного окисления липидов, накоплением медиаторов аллергии, диснуклеотидозом, нарушениям белково-синтетических процессов, функциональным и деструктивным изменениям легких

При введении больным **иммунокорректоров индуцируется/ воспроизводится** ускоренная, количественно и модифицированная качественно реакция лимфоидной системы, включающая оперативную компоненту, с продолжительностью 1-4 недели и более, **неспецифическую по механизму, стимулирующую по направленности**, в ряде случаев мало зависимую от свойств препаратов, вида и характера заболеваний у больных, но отличную от таковой при естественно проходящих неуправляемых патологических процессах. Она усиливает элиминационные и детоксицирующие механизмы, стимулирует первичные и вторичные иммунные ответы, индуцирует безантигенный ревакцинирующий эффект, формирование иммунологической памяти. В последствии она сменяется отсроченной, более продолжительной **модулирующей, специфической компонентой**, составляющей всего 2-4 % от исходной с итоговым супрессивным вектором. В принципе эти механизмы являются более эффективными, чем естественно протекающие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина, С. А. Кетлинский, С. В. Оковитый, С. Н. Шуленин. – М.: изд-во Эксмо, 2008. – 494 с.
2. Земсков, А. М. Клиническая иммунология: учебник для вузов / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 426 с.
3. Луцкий, М. Иммунокислительный стресс при церебро-васкулярных заболеваниях / М. Луцкий, А. Земсков, О. Чопоров. –

LAP LAMBERT Academic Publishing, Deutland, 2016. – 223 с.

4. Галактионов, В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М., 2004. – 248 с.

5. Энциклопедия иммунологии в 5 томах / Земсков А.М. и соавт. – М.: изд. ТРИАДа-Х, 2013. – 263 с.

6. Курс лекций по клинической иммунофизиологии: учебник / Земсков А. М. и соавт. – М.: изд-во «Ритм», 2017. – 1048 с.

7. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2010. – 749 с.

8. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М.: Медицинская литература, 2009. – 449 с.

9. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Козлов, Г. Т. Сухих. – Белый берег, 2007. – 455 с.

10. Настольная книга клинического иммунолога «Теоретические, практические

и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе» / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Земскова, В. И. Золоедов. – М.: изд. ТРИАДа-Х, 2015. – 704 с.

11. Земсков, А. М. Клиническая иммунология: учебник / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов. – М.: изд-во МИА, 1999. – 604 с.

12. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И. М. Кветно, А. А, Ярилин, В. О. Полякова и др. – СПб.: ДЕАН, 2005. – 158 с.

13. Шабалин, А. Р. Клинико-иммунологические аспекты сочетанной урогенитальной инфекции, передающейся половым путем / А. Р. Шабалин, А. И. Конопля, В. П. Гаврилюк. – Белгород: изд. Белгородского госуниверситета, 2006. – 285 с.

14. Неортодоксальная иммунология / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золоедов, В.А. Земскова. – М.: изд. ТРИАДа-Х, 2013. – 221 с.

NONTHODOXAL PHENOMENA OF CLINICAL IMMUNOLOGY: NORTHODOXAL PHENOMENA OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY

© 2019 *A. M. Zemskov, V. E. Novikov, V. I. Zoloedov, N. V. Nekrasova*

*Voronezh State Medical University N. N. Burdenko (Voronezh, Russia)
Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)*

The original description and results of the study of unorthodox phenomena of immunological reactivity that do not fit into the traditional ideas of clinical immunology are presented.

Key words: clinical immunology, heterodox phenomena, immunological reactivity, immunolaboratory parameters