

УДК 616.9-08-071(076.5)

БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

© 2022 г. В. М. Земсков^{1, *}, А. М. Земсков², В. В. Нейманн³, А. А. Барсуков¹,
В. А. Земскова², М. Н. Козлова¹, Н. С. Шишкина¹, В. С. Демидова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³VRFD SA, Lugano, Switzerland

*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.10.2021 г.

После доработки 29.11.2021 г.

Принята к публикации 29.11.2021 г.

Представлены классификация болезней иммунной системы в различные периоды жизни человека, включая иммуноассоциированные и иммунозависимые заболевания, их феноменология, провоцирующие факторы болезней, механизмы регуляции иммунной реактивности с подробной и разно-сторонней детализацией этих проблем.

Ключевые слова: иммунная реактивность, иммуносупрессия и иммуностимуляция, факторы иммунных заболеваний, иммунорегуляция

DOI: 10.31857/S0042132422020090

ВВЕДЕНИЕ

С определенной точки зрения человеческий организм может быть представлен в качестве мишени для патогенных внешних и внутренних факторов. Иммунная система — это главный щит организма, противодействующий патогенным агентам любого происхождения. Как и любая часть организма, она сама может подвергаться патогенным воздействиям, в результате чего в ней могут формироваться донозологические изменения, а впоследствии — и болезни иммунной системы. Это влечет за собой неспособность организма распознавать и элиминировать чужеродные объекты вследствие анатомических дефектов или функциональной недостаточности лимфоидных органов (Черешнев, Шмагель, 2014; Земсков и др., 2018).

Представляет интерес развитие инфекций в разные периоды жизни человека и при некоторых функциональных состояниях организма.

Детство. В структуре детской заболеваемости инфекционные болезни составляют 60–70% с общей инвалидизацией около 600 тыс. детей. В последнее время отмечен рост: острых кишечных инфекций на 11.4%; цитомегаловирусной, герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной инфекций — на 24.4%; геморрагических лихорадок и трихинеллеза — в 1.8–2 раза (Земсков и др., 2017; Zemskov et al., 2017a).

Старость. Возрастной иммунодефицит характеризуется частым формированием инфекционного и аутоиммунного синдромов. В пожилом и старческом возрасте развиваются хронические рецидивирующие бактериальные, вирусные, грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек (пиодермии, фурункулезы, абсцессы, герпес, кандидоз, конъюнктивит, стоматит), хронические бронхиты, пневмонии, урогенитальные поражения (вульвиты, пиелонефриты), гастроэнтеропатии с длительной диареей, дисбактериозами, субфебрилитетом (Земсков и др., 2018; Zemskov et al., 2018).

Беременность. Инфекционно-воспалительные заболевания у беременных опасны как для самой женщины, так и для плода. При беременности вирусные инфекции (полиомиелит, гепатиты А и В, грипп, генитальный герпес), цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр способны вызывать дистрофию печени, острый панкреатит, пиелонефриты, энцефалиты, анемию, миокардиты. Брюшной тиф, гонорея, листериоз, туберкулез, токсоплазмоз, амебиоз, лямблиоз, хламидиоз, микоплазмоз и гарднереллез возникают чаще и текут более тяжело. Дефицит sIgA, поглотительной, метаболической и хемотаксической способности фагоцитов, Т-зависимых реакций способствует развитию вагинитов, цервицитов, параметритов, пельвиоперитонитов, пиосальпингитов, вызванных стафилококковой, анаэробной,

грибковой, условно-патогенной флорой, трихинеллеза (Земсков и др., 2018; Zemskov et al., 2017c).

Роды. Послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания встречаются в 13.3–54.3% случаев и занимают второе–четвертое место среди причин материнской смертности. Операция кесарева сечения увеличивает риск развития эндометритов и раневой инфекции в 5–10 раз. В этиологии послеродовых инфекционных заболеваний ведущую роль играют микробные ассоциации (более 80%), обладающие более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры. В последние 10–15 лет происходит смена традиционных инфекционных патогенов акушерской инфекции на хламидии, вирусы цитомегалии, стрептококки группы В, золотистые стафилококки, неспорообразующие анаэробы и др. (Zemskov et al., 2021b).

КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Патогенетическая классификация заболеваний

Иммунозависимые заболевания: первичные иммунодефициты, злокачественные новообразования, аллергические болезни. Основным патогенетическим механизмом являются первичные расстройства иммунной системы. Основным методом лечения является иммуноотропная терапия (Земсков и др., 2014).

Иммуноассоциированные заболевания: вторичные иммунодефициты, инфекции, соматические и прочие патологические процессы, аллергические осложнения, в основе которых лежит формирование вторичных расстройств иммунной системы, требующих вспомогательного иммуноотропного лечения (Земсков и др., 2014).

Феноменологическая классификация заболеваний

Гипореактивность иммунитета. Острая иммунная недостаточность развивается при острых инфекциях, подострая – при реконвалесценции, хроническая – при хронизации процесса. Первичные иммунодефициты – это врожденные, генетически обусловленные дефициты иммунной системы (0.05%), В-зависимые (50%), Т-зависимые (30%), комбинированные (10%), фагоцитарные (8%). Вторичные иммунодефициты – фенотипические иммунодефициты после инфекций, соматических заболеваний, облучений, обменных нарушений и др. Кроме того, имеются иммунопролиферативные и злокачественные новообразования, также относящиеся к вторичным иммунодефицитам (Zemskov et al., 2021a).

Гиперреактивность иммунитета. К этой категории относятся за пределы гуморальные или клеточные иммунные реакции на низкоиммуно-

генные агенты на фоне иммунодефицита или реакции, обусловленные мелкими размерами молекул аллергенов. Выделяют гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), а также атопию. Эти виды реакций несут и защитный, и патогенный потенциалы. Так, ГНТ и специфические IgE обеспечивают защиту против паразитов, ГЗТ – против антибиотикорезистентных возбудителей, что, несомненно, является положительным явлением. Атопия представляет собой реагирование на слабые аллергены, причем существуют три ее варианта: 1) с преобладанием специфических реакций; 2) паритетно неспецифические/специфические реакции; 3) псевдоаллергические реакции – все это является патологическим реагированием.

Одним из проявлений гиперреактивности иммунной системы являются аутоиммунные заболевания, которые развиваются при появлении в кровотоке забарьерных антигенов либо микробных антигенов мимикрии. Органоспецифические реакции (например, тиреоидит Хашимото, тиреотоксикоз) развиваются в ответ на аутоантигены одного забарьерного органа. Неорганоспецифические реакции (в частности, ревматоидный артрит, дерматомиозит) направлены против антигенов разных тканей. Смешанные реакции реализуются обоими механизмами. Иммунокомплексные заболевания (анкилозирующий спондилит) обусловлены среднемолекулярными или крупными циркулирующими иммунными комплексами, тромбирующими капилляры почек, альвеол и других органов или вызывающими разрушение фагоцитирующих макрофагов с высвобождением агрессивных пищеварительных ферментов (Клиническая..., 2016; Zemskov et al., 2021a).

Неклассифицируемые заболевания

К ним относятся: вирусиндуцированные иммунодефициты (ВИЧ/СПИД), трансплантационная болезнь, реакция “трансплантат против хозяина”, иммунопатология репродукции.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Микроокружение представлено гельминтами, простейшими, грибами, 100 000 видами бактерий, 300 000 видами вирусов, прионами, 1400 антропогенными инфекциями. Происхождение возбудителей (и соответствующие болезни): абиотические компоненты окружающей среды – почвы, воды, воздуха (сапронозы); инфицированные животные и люди (зооантропонозы, в частности, сап, сибирская язва); больные люди (антропонозы, к которым относятся, в частности, венерические заболевания); контаминированные пищевые

продукты (сальмонеллезы, паратифы); микрофлора растений, в том числе и лекарственных (Земсков и др., 2018; Микробиология для..., 2020; Zemskov et al., 2021b).

Болезни микробиоты составляют дисбактериозы. Заметим, что абсолютный нормоценоз – это нормальное состояние микрофлоры, которое встречается крайне редко. Различают четыре типа дисбиотических нарушений нормальной микрофлоры человека, нарушения начинаются с I типа – условного нормоценоза, II тип – промежуточный, III тип – дисбиоз, IV тип – выраженный воспалительный процесс. Существует несколько вариантов связи уровня иммунной реактивности пациентов с микробиотой: 1) в здоровом состоянии наблюдается баланс между комменсалами и условно-патогенными возбудителями; 2) в случае иммунной компрометации больных (СПИД) слабобактериальная и сапрофитная микрофлора кожи и слизистых оболочек способна вызывать инфекционные поражения; 3) при накоплении в эпителии хозяина антибактериальных факторов в микроорганизмах происходит ответная активация ферментов агрессии; 4) патологические состояния, обусловленные высоковирулентными возбудителями, могут не зависеть от состояния иммунитета (Zemskov et al., 2017b, 2019).

Смена характера течения инфекций в настоящее время. Открыты возбудители ВИЧ, геморрагических лихорадок Марбурга, Ласса, Лайма, атипичной пневмонии, коронавирусной инфекции-19, повысил патогенность хеликобактер пилори, и понизил – холерный вибрион, которые существенно изменили проявление инфекций.

Доказано участие в раке шейки матки папилломавирусов 16, 18, 48 и 56 типов, герпеса I и II типа; в лимфоме Беркитта, назофарингеальной карциноме – вируса Эпштейна–Барр; в первичном раке печени – вирусного гепатита В и С; в клеточной лимфосаркоме – лимфотропных вирусов VI и VII.

Показана возможность хронических вирусных, хламидиозных и других инфекций быть причиной атеросклероза, болезни Альцгеймера, диабета, инсульта, рассеянного склероза.

Отмечается превращение зооантропонозов (чума, желтая лихорадка) в антропонозы.

В ряде случаев происходит изменение типового места пребывания: например, миграция синегнойной бактерии из кишечника в другие органы с развитием эмпием плевры, артритов, энтероколитов, сепсисов.

Установлено, что формируется смягчение характера ряда заболеваний в виде инаппарантных форм с ранним или поздним рецидивированием (тифы, бруцеллез, орнитоз). Высок риск бессимптомного носительства, персистенции, дис-

бактериозов, иммунодефицитов, аллергизации, аутоиммунных поражений.

Антропогенные факторы заболеваний иммунной системы

Есть факторы, связанные с современным мироустройством, – это благосостояние населения, особенности современных транспортных систем, животноводство и, в частности, ветеринария в животноводстве, которая опосредованно воздействует на человека (Земсков и др., 2018; Микробиология для..., 2020; Zemskov et al., 2021a)

Улучшение благосостояния населения провоцирует аллергии на драгоценные металлы (золотые, серебряные бронхиальные астмы, дерматиты), косметику, духи, адьювантную болезнь на трансплантаты.

Современная сеть транспортных коммуникаций способствует быстрому распространению возбудителей из эндемичных очагов, обеспечивает пандемии и завозные инфекции. В 1999 г. вирусом Западного Нила в США за счет мигрантов из Африки было инфицировано более 4 тыс. человек. На Фарерских о-вах занос вируса кори обусловил высокую летальность у детей аборигенов, не имеющих устойчивости к патогену. К этому следует добавить географический стресс, обуславливающий подавление иммунной реактивности при смене места жительства, особенно у возрастных контингентов.

Приручение и одомашнивание человеком диких животных привело к развитию зооантропонозных, затем антропонозных, особенно вирусных инфекций, что напрямую связано с реактивностью иммунной системы.

Развитое животноводство, растениеводство, рыбоводство за счет бесконтрольного применения медицинских препаратов, используемых для лечения и профилактики болезней животных и растений, обусловило развитие у населения лекарственных осложнений.

Группа антропогенных факторов, связанных с медициной, неоднородна.

Часть из них предполагает непосредственное воздействие на человека, целью которого всегда было повышение качества и увеличение продолжительности жизни. Но это парадоксальным образом может не приводить к снижению заболеваемости, а стать причиной либо роста числа новых заболеваний, либо трансформации известных болезней.

Диагностическая и лечебная агрессия. В современной медицине используется более 3000 видов различных травмирующих вмешательств, способствующих развитию инфекционных заболеваний. При этом разделяют: 1) инфекции, связанные с устройствами искусственной вентиляции легких,

катетеризацией мочевого пузыря, катетеризацией сосудов и др.; 2) инфекции, обусловленные медицинскими процедурами: гемотрансфузиями, инъекциями и др., а также хирургическими вмешательствами (Калинина и др., 2008).

Лекарственные препараты. Все лекарственные средства иммунотропны, хотя их воздействие не однонаправленно: антибиотики, антигистамины, анестетики, кортикостероиды, цитостатики подавляют иммунную систему, а метаболиты, витамины, плазмозамещающие растворы, антиоксиданты, модуляторы, напротив, ее стимулируют.

Вакцино-сывороточное протезирование иммунной системы. В РФ ежегодно 150–200 млн человек подвергаются активной/пассивной иммунотерапии и профилактике. Однако препараты имеют реактогенность, прививочные реакции, осложнения, вакцинальные инциденты. Осложнения формируются при нарушении регламента назначения, введения, хранения препаратов, а также у групп риска, к которым относятся алкоголики, наркоманы, токсикоманы, иммунокомпрометированные, аллергизированные пациенты, в том числе на фоне избытка антител, приема антигистаминных, антибактериальных препаратов, цитостатиков, модуляторов и др.

Создание антибактериальных препаратов индуцировало феномен ESCAPE (ESCAPE — аббревиатура названий бактерий *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, представителей семейства Enterobacteriaceae), что означает формирование тотальной антибиотикорезистентности бактерий с риском формирования планетарной бактериальной устойчивости через 20–25 лет, что безусловно оказывает определенное негативное влияние на иммунную систему человека.

Увеличение продолжительности жизни и снижение рождаемости в развитых странах привело к демографическому старению. Так, по данным мировой статистики в настоящее время регистрируется 10% лиц старше 65 лет, через 10–15 лет их будет 25%, предполагается, что к 2100 г. численность лиц в возрасте 80 лет и старше достигнет 881 млн. При этом частота диагнозов у 60-летних составляет 3–5%, у 70-летних — более 10% (Земсков и др., 2018).

Патологическая беременность. Излишняя акушерская манипуляционная активность, снижение любой ценой детской смертности обуславливают формирование популяции детей-инвалидов с последующим воспроизводством неполноценного потомства.

Часть факторов, связанных с медициной, относится к организационным проблемам современного медицинского обслуживания.

Нарушение логистики создания медицинских учреждений привело к скоплению на суммарной площади больниц 15 км² трех миллионов коек, 50 млн больных и медицинского персонала в течение более 1 млрд койко-дней/год. Логичнее было бы разделять больничные отделения, например, гнойной гинекологии, “чистой” гинекологии и др. в изолированные помещения с периодическим посещением обслуживающего персонала, а не с его постоянным проживанием в общих структурах этих отделений.

Создание единых систем кондиционирования, вентиляции, канализации, подачи кислорода, создание общих пищеблоков, клининговых служб способствует распространению сапронозных и других инфекций, например, болезни легионеров, в местах скопления людей, в том числе проживания и лечения.

Особые свойства больничных штаммов обуславливают: 1) лекарственную полирезистентность; 2) низкую вирулентность с высокой устойчивостью к внешним факторам; 3) замедление и извращение метаболизма и роста инфекционных возбудителей; 4) изменение мембранных рецепторов патогенов и клеток макроорганизма; 5) образование микст-ассоциаций вирулентных, условно-патогенных возбудителей, хламидий, вирусов, прионов, мико- и уреоплазм, гарднерелл, риккетсий, грибов, простейших, гельминтов.

Несостоятельность иммунных реакций

Недостаточность реакций. Поражение клеточного звена иммунитета обуславливает вирусные и грибковые инфекции, гуморального звена — бактериальные, а комбинированные поражения иммунной системы способствуют нарушению межклеточных взаимодействий Т- и В-лимфоцитов; поражение фагоцитарного звена детерминирует тяжелые бактериальные инфекции, а компонентов системы комплемента — рецидивирующие инфекции. Нарушения пуринового обмена способствует развитию Т-иммунодефицитов, а подавление миграции и кооперации иммунокомпетентных клеток — иммунной недостаточности. Развивается блокирование иммунитета при злокачественных новообразованиях. “Феномен проскальзывания” означает развитие защитных механизмов на среднее количество злокачественных клеток, при этом малые и большие концентрации клеток распознаются с трудом. “Феномен блокирования” состоит в утрате цитотоксичности противораковыми антителами при отсутствии комплемента, а понятие “феномен паритета” подразумевает устойчивое количественное равновесие злокачественных и специфических Т-киллерных клеток.

Особенности противовирусного иммунитета. Мимикрия вирусов под необходимые клеткам биологически активные соединения обуславливает потенциальную опасность иммунного ответа (Zemskov et al., 2020). Расположение антирецептора вириона в узких углублениях (щелях, каньонах), недоступных для активных центров противовирусных антител, снижает эффективность гуморальной защиты. Клеточный фактор, которым являются естественные киллеры, лизирующие мишени, инфицированные вирусами, при лихорадке, стрессе, назначении кортикостероидов инактивируется. Интерфероны (α , β , γ), блокирующие пораженные клетки, индуцируют кишечный, сердечно-сосудистый, мочевого синдромы. В ряде случаев вирус SARS-CoV-2 подавляет синтез интерферонов I, II, III типов в инфицированных тканях легких человека, что сочетается с выбросом провоспалительных цитокинов на фоне дефицита циркулирующих Т-лимфоцитов.

Активация реакций. Медиаторная (I тип), цитотоксическая (II тип), иммунокомплексная (III тип), клеточная (IV тип) реакции сопровождаются глистные инвазии, грибковые инфекции, поражения простейшими и др. Избирательная гиперчувствительность иммунитета на лекарственные препараты может индуцировать анафилактический шок, болезни Стивенсона, Лайелла.

Патогенность реакций. При высвобождении эндотоксинов из бактерий в сенсibilизированном организме развиваются эндотоксинные шоки, под влиянием возбудителей модифицируются аутоантигены, образуются антигены мимикрии на клетках хозяина и инфекта, а за счет интеграции вирусной РНК в геном изменяются клеточные рецепторы. При образовании средне- и крупномолекулярных комплексов развиваются аутоиммунные заболевания, а при замедлении вывода из организма циркулирующих иммунных комплексов вследствие распада IgG высвобождаются связанные возбудители, токсины с рецидивом заболеваний (например, дифтерия) и др. Реакция “трансплантат против хозяина” обусловлена агрессивными иммунными реакциями клеток трансплантата против клеток хозяина с проявлением Рант-болезни (карликовая болезнь), феномена Симонсена (ключевое проявление – спленомегалия), гомологичной болезни у взрослых без отставания в росте и др.

Конкуренция реакций. Одновременное разрывание клеточных (противовирусных) и гуморальных (противобактериальных) иммунных реакций ингибирует оба механизма защиты. Аллергия превагирует над иммунной недостаточностью. ГЗТ тормозит ГНТ, и наоборот. Аллергия и аутоиммунная патология модифицируют иммунную недостаточность. Избыток антител ингибирует клеточный иммунитет. Безантигенная ревакцина-

ция модуляторами истощает иммунную память. Вакцинальный иммунитет подавляет естественную резистентность, стимулирует образование анамнестических антител, снижает число некоммитированных лимфоцитов.

МЕХАНИЗМЫ (УРОВНИ) РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Важным механизмом предупреждения и устранения болезней иммунной системы является сохранение баланса различных механизмов регуляции реактивности организма (Микробиология для..., 2020).

Уровни естественной регуляции иммунной реактивности определяются естественными компенсаторными механизмами до развития болезнью иммунной системы у пациента.

Организменный уровень обусловлен совместным функционированием регулирующих систем: центральной нервной, эндокринной, иммунометаболической, гематологической и др. (Земсков и др., 2008, 2018).

Феноменологический уровень складывается из естественной резистентности, тахифилаксии, врожденного, видового и адаптивного иммунитета (Петров и др., 2017). Указанные механизмы могут быть скорректированы различными модуляторами: тимопептидами, миелопептидами, интерферонами, нуклеиновыми кислотами, синтетическими модуляторами и др. (Земсков и др., 2018).

Системный уровень базируется на ассоциированных вариациях иммунного, биохимико-метаболического, гематологического, бактериологического, специфического клинического статусов и др. (Земсков и др., 2017).

Сгруппированный по звеньям иммунитета уровень определяется состоянием клеточных (Т-зависимых), гуморальных (В-зависимых), фагоцитарных (неспецифических), цитокиновых (воспалительных), метаболических и прочих показателей (Земсков и др., 2018). Развитие болезни происходит в тех случаях, когда поврежденное звено реактивности востребуется при патологическом процессе.

Специализированный уровень включает антителообразование, ГНТ и ГЗТ, иммунную память и толерантность, соотношение параметров свободнорадикального окисления липидов и белков, механизмов антиоксидантной системы (Земсков и др., 2008, 2018, 2020).

Детализованный до сигнальных мишеней уровень может быть охарактеризован наборами ключевых тестов, результаты которых конкретизируют типовые формулы ФРИС и ФМР (формула расстройств иммунной системы и формула метаболических расстройств). Так, например, в остром периоде пиелонефрита у больных, согласно ФРИС

($V_3^+MCM_3^+HCTsp_2^-$), наблюдается накопление третьей степени и В-клеток, и маркера аутоагрессии молекул средней массы (МСМ) на фоне недостаточности средней выраженности метаболизма нейтрофилов. У тех же больных ФМР ($OШ_2^+MДА_3^-СОД_2^-$) регистрирует избыток фактора свободно-радикального окисления оснований Шиффа с дефицитом малонового диальдегида и с подавлением активности супероксиддисмутазы антиоксидантной системы (Земсков и др., 2020).

Уровень генетической регуляции иммунной реактивности заключается в регламентировании инфекционной и соматической заболеваемости, в развертывании защитных и иммунопатологических реакций, вакцинального ответа, эффективности коррекции. Конкретная регуляция процессов осуществляется генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) человека, системы HLA, антигенов системы АВ0, резус-фактора, сывороточных гаптоглобинов и др. Отличительной особенностью данного уровня является то, что перечисленные генетические системы расположены в различных хромосомах: в 6-й — система HLA, в 9-й — система АВ0, в 1-й — резус-фактор, и при этом они функционируют как единое целое (Васильева, 1992; Зарецкая и др., 2002; Земсков и др., 2008).

Патологическая регуляция иммунной реактивности

Патологическая эндогенная лимфоидная регуляция иммунной реактивности обусловлена достижением иммунной системой предела компетенции, что способствует развитию иммунозависимых, иммуноассоциированных и прочих заболеваний (Хайтов и др., 2010; Земсков и др., 2015).

Патологическая эндогенная метаболическая регуляция иммунной реактивности реализуется за счет накопления в организме острофазовых белков, низкомолекулярных нуклеиновых кислот, формирования дисбаланса свободнорадикального окисления/антиокислительной системы, индукции метаболического синдрома (абдоминального ожирения, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и дислипидемии), что вызывает иммунодефицитные состояния (Прокопенко, Бровкина, 2003; Луцкий и др., 2016; Земсков и др., 2020).

Патологическая экзогенная экологическая регуляция иммунной реактивности осуществляется абиотическими и биотическими факторами внешней среды. К природным факторам относят температуру, радиацию, влажность, продолжительность светового дня, возмущенность магнитного поля, химический состав воздуха, почвы, воды и т.д., а к биотическим — микрофлору, растительный и животный мир. Указанные факторы оказывают

мягкое/жесткое, прямое/опосредованное, регулируемое/нерегулируемое, короткое/длительное, локальное/глобальное, аккумулирующее/неаккумулирующее действие (Земсков и др., 2018).

Клиническая регуляция иммунной реактивности оказывает влияние на локализацию, патогенез, этиологию, стадию, комбинацию, аллергизацию заболеваний (Земсков и др., 2017, 2018; Микробиология для..., 2020).

Влияние локализации заболеваний на иммунопатологию. В количественном плане в остром периоде у пациентов с офтальмохламидиозом установлены достоверные отличия иммунных маркеров от нормы в 36%, с урогенитальным хламидиозом — в 68%, с синдромом Рейтера — в 80%. Качественно при офтальмохламидиозе обнаружены минимальные изменения гемограмм с дефицитом Т- и В-клеток, дисиммуноглобулинемией, торможением метаболизма нейтрофилов, стимуляцией уровня провоспалительных цитокинов. При урогенитальном хламидиозе выраженность воспаления и сенсibilизации возрастает на фоне угнетения Т- и фагоцитарного звеньев иммунитета, дисбаланса гуморальной защиты, накопления провоспалительных интерлейкинов. Синдром Рейтера характеризуется стимуляцией белого кровяного ростка, диспропорцией Т- и В-обусловленных цитокиновых реакций с супрессией фагоцитарного иммунитета (Новиков Д., Новиков П., 2009).

Влияние патогенеза заболеваний на иммунопатологию. В периоде обострения экзогенной и эндогенной бронхиальной астмы отмечается формирование иммунопатологии в 58 и 85% случаев соответственно. При этом при экзогенной бронхиальной астме наблюдаются значительные вариации клеточного звена, они составляют более 66%, а остальные вариации (гематологические, иммунные гуморальные, фагоцитарные, цитокиновые) можно считать средними, они составляют 33–66%. При эндогенной бронхиальной астме выраженность изменений существенно выше, она максимальна по всем маркерам, кроме цитокиновых.

Влияние этиологии заболеваний на иммунопатологию. Количественно-качественные отличия лабораторных маркеров у страдающих секреторным вирусным и гнойным бактериальным отитами выражались в снижении 42 и 77% значений маркеров соответственно. Качественно в первом случае изменения касались Т- и В-клеток, их регуляторных субпопуляций, а во втором — основных популяций лимфоцитов, натуральных киллеров и фагоцитоза.

Влияние стадии заболеваний на иммунопатологию. У пациенток с первичным острым и обострением хронического аднексита сформировалась однозначная реакция в виде воспаления, сенсibilизации, супрессии Т- и фагоцитарного звеньев и

активации В-звена иммунитета, накопления циркулирующих иммунных комплексов. В то же время при хроническом воспалении дополнительно наблюдался дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, лейкоцитоз, эозинофилия. В целом при данных заболеваниях число “извращенных” лабораторных показателей составило 49 и 78% соответственно.

Влияние комбинаций заболеваний на иммунопатологию. У пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом наблюдался дисбаланс тиреоидных гормонов, рост антитиреоидных антител и циркулирующих иммунных комплексов, угнетение Т-супрессорного и раздражение гуморального звена иммунитета. При хроническом бронхите развивалась лимфопения, накопление гранулоцитов, подавление клеточного иммунитета, накопление киллеров, IL-4. При комбинации обоих заболеваний отмечалось совмещение кластеров патогенеза двух заболеваний.

Влияние алергизации на иммунопатологию. В остром периоде гнойной инфекции мягких тканей у больных регистрируется снижение 42% иммунных параметров. После дополнительного развития у пациентов аллергического дерматита количество измененных показателей достигает 81%. В качественном плане наблюдается подавление клеточных защитных реакций, дисбаланс В-лимфоцитов и IgG, индукция аутоагрессивных и токсических реакций, тотальное подавление поглощательной и метаболической способности фагоцитов на фоне накопления провоспалительных цитокинов и клеток с тенденцией к апоптозу.

Альтернативные механизмы (феномены) иммунных реакций

Феномен единства специфичности и неспецифичности. В основе защиты от внутренней и внешней антигенной интервенции лежат первичные неспецифические и вторичные специфические механизмы. Конкретный иммунный ответ подвергается неспецифической регуляции тимомиметиками, цитокинами, фрагментами разрушения иммунных глобулинов, нуклеиновыми кислотами, эндотоксинами и др. (Национальная концепция..., 2012; Вакцины и вакцинация, 2014; Земсков и др., 2017; Микробиология для..., 2020).

Феномен предпочтения, представляющий соотношение гиперчувствительности (аллергии) и недостаточности (иммунодефицита). Аллергия, как крайняя степень выраженности иммунных реакций, несет защитный и патогенный потенциалы. При одновременном формировании с иммунодефицитом она является преобладающей и в то же время усугубляющей его выраженность, модифицирует и снижает эффективность иммунотерапии. При этом сама иммунная недостаточность

может проявлять позитивный потенциал при аутоиммунных и аллергических заболеваниях и негативный – при множестве прочих состояний (Горячкина, Кашкин, 2009; Земсков и др., 2017).

Феномен маятника (стимуляция и супрессия). При любых патологических процессах в иммунной системе развиваются полярные относительно стимуляции и супрессии реакции. На уровне отдельных нозоформ провоцируется развитие иммунозависимых, аллергических, аутоагрессивных, иммунокомплексных болезней, первичных и вторичных дефицитов и рака. При иммуноассоциированных процессах, при которых развиваются гнойные инфекции мягких тканей, бронхолегочная патология, цереброваскулярные поражения и др., регистрируется дисбаланс по разным показателям. Например, у пациентов, страдающих острым инфарктом миокарда, общая стимуляция реактивности в остром периоде провоцирует отсроченную патологию, например аневризмы, болезнь Дресслера, а при торможении риск осложнений снижается (Земсков и др., 2017, 2018).

Феномен паутины (частное, промежуточное и общее). Для сохранения гомеостаза организма развивается несколько уровней защиты: региональный, субсистемный и системный иммунитет. Региональный иммунитет обеспечивает органную защиту организма, непосредственно сообщаясь с внешней средой. Выделяют субсистемный иммунитет кожи, слизистых оболочек респираторного, пищеварительного и мочевого трактов (Земсков и др., 2018). Доказательством наличия системного иммунитета является формирование сильных корреляций между собой лабораторных маркеров. Например, при аутоиммунном тиреоидите показано формирование положительных корреляционных связей уровня гормонов щитовидной железы и инсулина с IgG и циркулирующими иммунными комплексами и отрицательных – с Т-звеном иммунитета (Земсков и др., 2017).

Феномен гармонизации (вариабельность, нормализация, синхронизация). В остром периоде заболеваний наблюдается высокая изменчивость гематоиммунометаболических, бактериологических, клинических и иных процессов. В стадии ремиссии/выздоровления отмечается нормализация лабораторных показателей, которая сочетается с синхронизацией функций регулирующих систем, а именно иммунной, эндокринной, центральной нервной (Петров и др., 2017; Земсков и др., 2018).

Феномен конкретики и общности (персонификация и системность). Индукция конкретных иммунных реакций на аллерген при анафилактическом шоке или синдроме Лайелла сопровождается мгновенным вовлечением в патологический процесс эндокринной системы с выбросом гормонов

стресса и нервной системы – с характерными поведенческими проявлениями.

Феномен дезинтеграции и интеграции (диссимилиация и ассимиляция). В результате патологического и физиологического разрушения соматических и микробных клеток высвобождаются биологически активные вещества: R-белки, трансфер-фактор, эндотоксины, высоко- и низкомолекулярные нуклеиновые кислоты, микробосвязывающие белки острой фазы, C-реактивный белок (СРБ) и др., которые вначале способствуют развитию воспаления, а затем обуславливают компенсирующую активацию и интеграцию иммунных функций (Земсков и др., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в развернутом изложении рассмотрены различные болезни иммунной системы в различные периоды жизни человека, их зависимость от внешних и внутренних факторов различной природы, детальная феноменологическая характеристика, влияние заболеваний различной природы на развитие болезней иммунной системы и многие другие важнейшие вопросы этой проблемы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского (Москва) и в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказания медицинской помощи, предусмотренной Минздравом России в условиях стационарного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Вакцины и вакцинация: Национальное руководство / Ред. В.В. Зверев, Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.

Васильева Л.В. Клинико-генетические ассоциации у больных неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ВГМИ, 1992. 24 с.

Горячкина Л.А., Кашкин К.П. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. М.: Миклош, 2009. 432 с.

Зарецкая Ю.М., Хамаганова Е.Г., Губарев А.А. Иммунология и иммуногенетика человека. М.: Триада-фарм, 2002. 136 с.

Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 432 с.

Земсков В., Земсков А., Глухов А. Диагностика, лечение иммунозависимых, иммуноассоциированных заболеваний. Основы, характеристика, методы. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2014. 648 с.

Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А. и др. Настольная книга клинического иммунолога. Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе. М.: Триада-Х, 2015. 704 с.

Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: Ритм, 2017. 1048 с.

Земсков А.М., Черешнев В.А., Ревивили А.Ш. и др. Проблемы клинической иммунологии XXI века. М.: Научная книга, 2018. 320 с.

Земсков А., Земскова В., Бережнова Т. Метаболический иммунитет. Метаболические расстройства, диагностика, коррекция, иммунотерапия. Монография. Deutland: Lambert Academic Publishing, 2020. 385 с.

Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленов С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 494 с.

Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие / Ред. А.М. Земсков. Воронеж: ВГМУ, 2016. 288 с.

Луцкий М.А., Земсков А.М., Разуваева В.В. Формирование окислительного стресса в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и инсульта. Воронеж: 2016. 195 с.

Микробиология для медицинских специальностей. Учебник / Ред. А.М. Земсков. М.: Кнорус, 2020. 296 с.

Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по ее положениям / Ред. В.И. Покровский. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. 84 с.

Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009. 464 с.

Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы // Вестник РФФИ. 2017. № 1. Спец. вып. "100 лет физиологии в России". С. 96–120.

Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л. Иммунометаболические нарушения и их коррекция // Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз / Ред.

- Л.Г. Прокопенко, А.И. Лазарев, А.И. Конопля. Курск: КГМУ, 2003. P. 13–34.
- Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина, 2010. 751 с.
- Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. Учебник для студентов образовательных учреждений высшего профессионального образования. М.: Центр стратегического партнерства, 2014. 520 с.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Shishkina V.V. et al. Immunology of infections: current stage. Immunology of childhood // Int. J. Rec. Sci. Res. 2017a. V. 8. Iss. 12. P. 22177–22181.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A. et al. Immunology of infections at the present stage, microbiota and microbiota diseases // Int. J. Curr. Adv. Res. 2017b. V. 6. Iss. 10. P. 6381–6386.
- Zemskov A.M., Zemskova V.A., Zemskov V.M. et al. Infections immunology of the present time pregnancy immunology // Int. J. Curr. Res. 2017c. V. 9. Iss. 12. P. 63042–63046.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A. et al. Immunology of infections at the present stage, immunology of climax and aging // Int. J. Rec. Sci. Res. 2018. V. 9. Iss. 1. P. 23416–23419.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Pronko K.N. et al. Controversial issues of clinical immunology. Modern concepts about the pathogenesis of infections // Glob. J. Med. Res. 2019. V. 19. Iss. 2. P. 1–6.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Pronko K.N. General representations about immunopathological state // Int. J. Case Study. 2020. V. 9. Iss. 7. P. 12–21.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V. et al. Contradiction to clinical immunology. Suppression and stimulation of immune reactivity in pathological processes // Innovat. J. Med. Health Science. 2021a. V. 11. Iss. 5. P. 1656–1664.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Zemskova V.A. Immunology of nonhospital and intrahospital infections // Biol. Bull. Rev. 2021b. V. 11. № 4. P. 368–376.

Diseases of the Immune System

V. M. Zemskov¹, *, A. M. Zemskov², V. V. Neymann³, A. A. Barsukov¹, V. A. Zemskova², M. N. Kozlova¹, N. S. Shishkina¹, and V. S. Demidova¹

¹Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russia

²Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

³VRFD SA, Lugano, Switzerland

*e-mail: arturrego@yandex.ru

The classification of diseases of the immune system in different periods of a person's life, including immunoassociated and immune-dependent diseases, their phenomenology, provoking factors of diseases, mechanisms of regulation of immune reactivity with comprehensive and versatile details of these problems are presented.

Keywords: immune reactivity, immunosuppression and immunostimulation, factors of immune diseases, immunoregulation