
А.М. Земсков¹, В.М. Земсков², В.А. Земскова¹

¹Воронежская медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, Воронеж

²Институт хирургии им. А. В. Вишневского, Москва

Problems of clinical immunology at the present stage

¹, V.M. Zemskov², V.A. Zemskova¹

BurdenkoVoronezh Medical Academy, Voronezh

Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

Аннотация

Примерно 20-30 лет назад был выявлен, новый четвертый фактор развития любых патологических процессов – иммунные расстройства (избыточная супрессия или стимуляция функции лимфоидной системы), способствующие хронизации и утяжелению заболеваний [1]. Частота этой патологии составляет 60-80% в общей популяции людей. Это индуцировало обособление из общей иммунологии новой медицинской дисциплины – клинической иммунологии, мониторирующей систему защитной реактивности человека на протяжении всей его жизни, как при различных физиологических состояниях (детство, беременность, климакс, старость, времена года, адаптация к меняющимся внешним условиям и др.), так и при заболеваниях [2]. В последующем бурное развитие

этой дисциплины несколько замедлилось. Наметилась определенная диспропорция ее развития – явный примат диагностического, биотехнологического и профилактического потенциала в ущерб разработке принципов неспецифической иммунотерапии широкого спектра заболеваний.

Развитие последней проблемы вообще представляется достаточно сложным, поскольку иммунная система инерционна, в определенном смысле консервативна, при излишней стимуляции или супрессии может индуцировать механизмы саморазрушения, утраты цензорной функции и др. При этом она в организме занимает особое положение, поскольку, с одной стороны, ее функционирование связано с нервной, эндокринной, выделительной и прочими системами, с другой, ими

же и регулируется, что еще более затрудняет понимание и трактовку действия лечебных препаратов, влияющих на защитные реакции, создание концепции проведения адресной коррекции. Определенным доказательством этого является обнаружение сильных внутрисистемных (между иммунными), межсистемных (между иммунными и рутинными гематологическими), внесистемных (между иммунными и биохимическими), иммунными и клиническими показателями с дифференцированной типовой динамики их качественных и количественных характеристик в норме, патологии, базовом, иммуностропном лечении и др. [3, 4].

В результате эффективность иммунотерапии в ряде случаев оказывается невыраженной, что вызывает снижение интереса практических врачей к клинической иммунологии и в определенной мере дискредитирует ее как медицинскую дисциплину, тормозит развитие [5,6]. К этому следует добавить сформировавшиеся три заблуждения: основное предназначение иммунной системы – это антиинфекционная устойчивость; главное нарушение ее функции – это иммунодефицит; иммуностропные препараты – абсолютно безвредны, могут использоваться впрок у здоровых контингентов, взрослых и детей и поэтому не требуют специальных знаний. Видимо, нет смысла подробно говорить о прописных истинах иммунологии, как медико-биологической науки. Это – защита / очищение внутренней среды организма от шлаков, чужеродных, стареющих, больных, злокачественных клеток, участие в процессах оплодотворения, анатомического совершенствования плода, индукции родового акта, реализации программы старения, регенерации тканей, общности регулирующих факторов центральной нервной, эндокринной, других систем, способность практически любых фармакологических и немедикаментозных воздействий активно влиять на иммунные реакции, наличие общеорганизменных свойств у любых иммуномодуляторов и воздействий, широкий спектр показаний и противопоказаний для последних и др. К этому следует добавить достаточно сдержанное отношение к терапевтическим аспектам клинической иммунологии в широкой клинической практике в развитых странах, где риск формирования запущенных случаев банальных воспалительных и иных заболеваний

– кандидатов на неспецифическую иммунотерапию, более, чем невысок.

Сложность заявленной проблемы отягощается еще и изменением трактовки основных постулатов клинической иммунологии. По современным представлениям иммунная система является критической мишенью для негативных внешних и внутренних воздействий. Вначале формируются ее донозологические изменения, в последствии они становятся патогенетическими факторами, индуцирующими или утяжеляющими течение заболеваний [7]. При этом принято считать, что иммунная система развивает типовые детерминированные реакции на патологические процессы, которые априори признаются константными. Однако, в реальной действительности у отдельных больных с конкретными заболеваниями встречаются случаи с разнонаправленной динамикой слагаемых иммунной реактивности. Это показано на клинических моделях бронхиальной астмы, рассеянного склероза, гепатита В, сахарного диабета [8]. Так же не подтверждается практикой строгая фиксированность мишеней модулирующих препаратов в иммунной системе, а, напротив, наблюдается смена точек приложения, вектора действия одних и тех же корректоров при различных заболеваниях и даже у разных больных, но с одной нозологической формой [4]. Клинические иммунологи встречаются с фактами высокой качественной и количественной модификации характера изменений защитных реакций при аналогичных патологических процессах, но у разных больных и столь же выраженных вариациях эффектов модуляторов при различных заболеваниях. Показана также зависимость эффекта модуляции от базового лечения, введения вакцин, сывороточных препаратов, комбинаций корректоров, объема оперативного вмешательства и др. [8,9]. Многие из указанных положений были установлены при создании методов выделения, ключевых параметров иммунных расстройств, мишеней корригирующего действия модуляторов и др. в виде формул [4, 10, 11, 12, 13].

Несмотря на безусловное участие иммунных нарушений в развитии любых заболеваний пришло время разделить их на иммунозависимые и иммуноассоциированные, при которых количественные и качественные нарушения функции лимфоидной системы либо являются преимущественно патогенетическими, первичными, либо – сопровождающими,

вторичными. Группа иммунозависимых заболеваний с подавлением защитных реакций включает – первичные иммунодефициты, СПИД, злокачественные, лимфопролиферативные заболевания и др.; тоже - с активацией этих механизмов – аллергические, аутоиммунные, иммунокомплексные заболевания, в какой-то мере ревматологическую патологию и т.д. При иммуноассоциированных заболеваниях наблюдаются разнонаправленные изменения иммунного статуса, реализующие не основную, а вспомогательную роль. Например, основным индуктором любой инфекционной болезни, т.е. этиологическим фактором, является возбудитель, а сниженная/стимулированная иммунная реактивность либо способствует инфицированию, хронизации, рецидивированию, отягощению заболевания либо препятствует заражению, даже ВИЧ. Применительно к язвенной болезни желудка дисбаланс иммунной системы с одной стороны провоцирует угнетение антиинфекционной резистентности, что вызывает накопление хеликобактера в кишечной трубке, с другой – подавление супрессорных механизмов и развитие выраженных аутоагрессивных реакций. Соответственно этому различаются и принципы назначения больным иммунотерапевтических средств. При иммунозависимых заболеваниях они являются основными, а прочие методы лечения как бы вспомогательными, при иммуноассоциированных заболеваниях - наоборот. Понятно, что это разделение не является абсолютным. Например, при злокачественных новообразованиях основная лечебная нагрузка ложится не на иммунотропные, а на другие лекарственные препараты. При тяжелом гриппе наиболее эффективной является этиологическая противовирусная терапия, которая, однако, в тоже время является иммуномодулирующей (интерферон).

Как показывает практика, своевременная реализация адекватной неспецифической иммунотерапии больных при ряде заболеваний оказывается весьма действенной [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. При этом совершенно не исключено несовпадение «лабораторной» и «клинической» эффективности. У определенных больных при «плохих» анализах достигается выраженная клиническая ремиссия или выздоровление, у других пациентов неудовлетворительное состояние здоровья развива-

ется на фоне нормализации лабораторных показателей [4,23]. Правда, при этом отсутствие коррекции иммунных расстройств в ряде случаев провоцирует рецидив или отягощение основного патологического процесса в будущем. Практика показывает, что подробный анализ иммунного статуса даже у комплексно пролеченных больных при выписке из стационара свидетельствует об определенном сохранении изменений диагностически значимых лабораторных показателей. В большинстве случаев дефицитные показатели становятся стимулированными, что демонстрирует лишь смену общего характера иммунопатологии, а не ее коррекцию. Вообще личный опыт показывает, что полного устранения иммунных расстройств у пациентов достичь достаточно затруднительно. Не исключено, что в основе этой закономерности лежат сроки проведения мониторинга больных. Существующее ограничение периода госпитализации и другие причины превращают основную массу клинических наблюдений в «острый опыт», оставляя за пределами знания закономерности отсроченной реакции иммунной системы на заболевание и его модуляцию. Косвенным доказательством этой закономерности является широкий спектр обострения не одного десятка хронических заболеваний после неосложненной ОРВИ [8]. Единичные наблюдения показывают, что после перенесения банальной дизентерии или острой респираторной инфекции изменения иммунного статуса у больных сохраняются в течение нескольких месяцев. Может быть и болезнь Бриля и прочие подобные случаи имеют тот же механизм.

По нашим данным [4, 8] в естественных условиях разворачиваются три фазы состояния иммунной реактивности в динамике. **Первая** обуславливается неспецифическими и специфическими факторами (механическими барьерами, нормальной микрофлорой, фагоцитами, сывороточными нормальными антителами и др.) при незначительном уровне активации, способствующей поддержанию резистентности организма. При **второй фазе активации** реализуется в ходе патологического процесса и включает суммацию неспецифической воспалительной реакции и активацию иммунного ответа на специфический антиген. **Третья** развивается в период выздоровления, состоит в нормализации или иммунокоррекции, разворачиваясь стадийно - с формированием иммунного ответа на оптимальном уровне

при условии его ингибирования, развитием иммунной памяти. Существенно, что при различных заболеваниях более длительным оказываются дифференцированные различия состояния иммунной системы в сравнении с периодом наступления выздоровления или клинической ремиссии, по этой причине можно думать, что в случае острой стадии заболевания исследуется, как правило, вторая из поименованных фаз.

При введении больным иммунокорректоров индуцируется/воспроизводится принципиально иная реакция лимфоидной системы, включающая оперативную фазу, через 1-4 недели, неспецифическую по механизму, стимулирующую по направленности, в ряде случаев мало зависимую от свойств препаратов, вида и характера заболеваний у больных, в виде перераспределения основных популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов различных классов, про- и противовоспалительных цитокинов, других показателей. Эта реакция снижает порог чувствительности иммунной системы к антигенам вообще. В последствии она сменяется отсроченной, более продолжительной модулирующей, специфической фазой в основном с супрессорным вектором, составляющей всего 2-4 % от исходной. В итоге, в этот период слагаемые иммуно-лабораторного статуса в количественном плане нормализуются, но в качественном смысле у больного, перенесшего любое, не обязательно инфекционное заболевание, вакцинацию, курс лечения, иммуностимуляции или супрессии, кровопускания, какие-либо другие диагностические, иные воздействия отмечается – формирование иммунной памяти, истощение резерва коммитированных лимфоидных клеток, накопление антигенов в депо, изменение кровотока, функций основных регулирующих систем организма, гормонального фона и др. Иными словами, понятие нормы до и после болезни, лечения, других воздействий – суть разные состояния. Как правило, этот фон оказывает непредсказуемое воздействие на выраженность, механизмы, эффективность дифференцированной иммунотерапии, так называемые референтные показатели так называемых здоровых лиц и др. Таким образом, любое воздействие на человека иммуноотропно.

Указанные обстоятельства накладывают определенные ограничения и условия на прин-

ципы проведения адресной иммунотерапии, выбор препаратов и др.

1. Различные иммуноотропные и немедикаментозные воздействия могут вызвать нормализацию нарушенного иммунного статуса, поскольку обладают различными механизмами действия, направленными на разные мишени.
2. На мишени действия и эффективность иммуномодуляторов значительно влияет традиционное лечение заболеваний.
3. Имеется зависимость от характера заболевания и его особенностей модификации механизма и эффективности модуляторов.
4. При реализации комплексного воздействия на больных различных средств, методов и процедур происходит сложение всех задействованных иммунных эффектов.
5. Искусственная коррекция иммунных нарушений уступает естественным механизмам такой коррекции, причем это относится ко всем видам иммуномодулирующих препаратов, как естественных и искусственных, так и синтетических средств и немедикаментозных воздействий.
6. Существует высокая вероятность, что любой вариант иммунных нарушений может быть нормализован направленной иммуномодуляцией.
7. Практика показывает, что практически у всех иммуномодулирующих препаратов отсутствуют селективные мишени действия.
8. Доказано, что иммуномодулирующие препараты, все лекарственные воздействия традиционной терапии оказывают влияние не только на иммунную систему, но и эндокринную, нервную, метаболический статус, органы и тканевые системы организма.
9. Только клинический иммунолог должен осуществлять назначение иммуноотропных препаратов, причем использовать стандартные официальные схемы, дозы, пути применения и по возможности участвовать в интерпретации полученных результатов лечения.
10. Можно думать, что воздействие и эффективность различных иммуноотропных препаратов находится в рамках генетически запрограммированного диапазона тех или иных ответных реакций, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза орган

1. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник, М.: Издат. ГЭОТАР-Медия, 2011, 311 с.
2. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Издат. Медицина, 2010, 750 с.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии. М.: Издат. Белый берег, 2007, 450 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. (ред.). Энциклопедия иммунологии. В 5 томах. М.: Издат. Триада-Х, 2013, 1962 с.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология, Учебник для вузов. М.: Издат. ГЭОТАР-Медия, 2008а, 426 с.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э. Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. М.: Издат. Триада-Х, 2008, 336 с.
7. Новиков Д.К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Вторичные иммунодефицитные болезни. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003; №2: 8-27.
8. Земсков А.М., Земскова В.А., Попов В.И. и др. Иммунология. Учебное пособие. Воронеж: Издат. Научная книга, 2013, 591 с.
9. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Фенотипическая модификация иммунологической реактивности. М.: 2010, 332 с.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. и др. Неортодоксальная иммунология. М.: Издат. Триада-Х, 2013, 221 с.
11. Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и др. Тысяча формул клинической иммунологии. М.: Издат. Медицина для всех, 2003, 392 с.
12. Земсков А.М., Золоедов В.И. «Способ диагностики вторичного иммунодефицита». Пат. №2137129 РФ, 10.09.99.
13. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Немедицинская иммунокоррекция. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2003; №4: 12-16.
14. Борисова В.Н., Мельникова В.А., Притулина Ю.Г. и др. «Способ лечения вирусного гепатита». Патент № 2166961 РФ, 20.05.2001.
15. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология, М., 2009, 448 с.
16. Земсков А.М., Гертнер Л.В. Комбинированная иммунокоррекция офтальмо-, урогенитального хламидиоза и синдрома Рейтера. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2011; №1: 31-33.
17. Земсков А. М., Болотских В. И., Никитин А. В. и др. «Способ лечения бронхиальной астмы». Пат. № 2309755 РФ, 7.2.2005.
18. Земсков А.М, Гертнер Л.В. Влияние локализации хламидийной инфекции на эффективность и механизмы действия комбинации базовой терапии с деринатом. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2011; №2: 31-35.
19. Земсков А. М, Болотских В. И., Никитин А. В. и др. «Способ лечения бронхиальной астмы». Пат. № 2288741 РФ, 10.12.20066.
20. Земсков А. М, Болотских В. И., Никитин А. В. и др. «Способ лечения бронхиальной астмы». Пат. № 2360698 РФ, 10.7.2009.
21. Провоторов В. М., Золоедов В. И., Земсков А. М. «Способ устранения иммунодефицита при инфекционно-зависимой бронхиальной астме». Пат. № 2062104 РФ, 20.06.96.
22. Тарасов Е. О., Пархисенко Ю. А., Земсков А. М. «Программа оптимизации иммуносупрессивной терапии после аллотрансплантации почки». Пат. № 2005611 РФ, 4.02. 2005.
23. Земсков А. М., Земсков В. М., Мамчик Н. П. и др. Иммуноагрессивное действие эколого-гигиенических факторов. М.: Изд. Медицина, 2011, 304 с.

Сведения об авторах:

Земсков А.М., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ГБОУ ВПО Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко
394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, тел. 8-951-861-15-92
Земскова В.А., ассистент кафедры микробиологии той же медицинской академии
Земсков В.М. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы клинической иммунологии ФГБУ Института хирургии им. А. В. Вишневского
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27, тел. 8-916-154-81-70,
E-mail: arturrego@netvox.ru

Поступила 18.02.2014 г.