

УДК 612.017.1-085

Е. М. Рекалова

ДУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Механизмы формирования вторичной иммунной недостаточности и возможности ее коррекции

Ключевые слова: вторичная иммунная недостаточность, иммуномодуляторы.

Вторичная иммунная недостаточность — клиническое понятие, характеризующееся частыми, в большинстве случаев — неосложненными инфекциями. Возникает из-за постнатальных экзо- или эндогенных патогенных воздействий, приводящих к дисфункциям иммунной системы. У взрослых чаще является следствием хронического заболевания.

В отличие от вторичного иммунодефицита, первичное иммунодефицитное состояние формируется антенатально, связано с генетическими изменениями (что приводит к нарушениям активности одного или нескольких компонентов иммунной системы) и может проявляться клинически необычно частыми, тяжелыми и продолжительными инфекциями с необычными осложнениями и возбудителями, чаще — у детей [10].

Первичное иммунодефицитное состояние можно заподозрить даже у взрослого при стабильном выявлении глубокого дефекта иммунологического показателя (< 10–20 % от нормы) и подтвердить генетическими исследованиями. Вторичный иммунодефицит — достаточно размытое понятие без четких диагностических критериев, при котором лабораторная характеристика иммунных нарушений носит случайный характер (невоспроизводима), статистически недостоверна, глубина дефектов незначительна [12].

Естественными периодами пониженной иммунологической резистентности являются младенчество (с незрелостью иммунной системы), старость (с гормональными особенностями, приводящими к снижению функциональной активности иммуноцитов, с количественным дефицитом клеток-предшественников, стволовых клеток), беременность (с вырабатываемым в организме матери хорионическим гонадотропином, обладающим иммуносупрессирующим действием, «оберегающим» плод).

Основные причины вторичной иммунной недостаточности представлены ниже [1, 3, 6, 7].

1. Внутриклеточные инфекции, особенно поражающие лимфоциты и макрофаги, приводящие к гибели иммуноцитов:

- вирусные: цитомегаловирусная, герпетическая, гепатит В, корь, краснуха, мононуклеоз, избирательно инфицирующий В-лимфоциты, контакт с которыми приводит к апоптозу Т-клеток, и др.;
- СПИД (ВИЧ избирательно инфицирует преимущественно CD4⁺ Т-лимфоциты);
- бактериальные: микобактериозы (в том числе туберкулез), сифилис и др.;
- инвазии простейших, паразитов: малярия, токсоплазмоз, шистоматоз, лейшманиоз, трихинеллез и др.

2. Действие мутагенов на костный мозг (апластическое), приводящие к гибели иммуноцитов:

- внешнее облучение и инкорпорация радионуклидов;
- химикаты: бензолпроизводные, цитостатики.

3. Недостаток питательных веществ, необходимых для синтеза и функционирования элементов иммунной системы:

- недоедание и диета, неполноценная по белку, незаменимым аминокислотам, витаминам (витамин D — активирует Т-клетки) и микроэлементам (особенно железу и цинку — активируют тималин);
- железодефицитная анемия (при недостатке железа снижается бактерицидная способность иммуноглобулина А — IgA, активность нейтрофильных ферментов), избыток кальция в рационе (нарушает всасывание железа).

4. Потеря и недостаточное возобновление иммуноглобулинов:

- нефротический синдром;
- поносы;

• захворювання с лимфореєю і плазмореєю (ожогова хвороба);

• печеночна недостаточність.

5. Нарушення созрівання і функції імуніцитів із-за органної недостаточності і гормональної дисфункції:

• стан після спленектомії, тонзилектомії (нарушення созрівання лімфоцитів);

• цукровий діабет (дефекти енергетичного забезпечення фагоцитоза, судинні механізми запалення);

• гіпотиреоз (зниження виробки енергії в тканинах призводить до порушенню процесів ділення і диференціації кліток імунної системи);

• гіперкортицизм, важкі і тривалі стреси, важкі травми і операції (із-за імуносупресивного дії надлишку ендогенних кортикостероїдів);

• гіпокортицизм (хронічна надпочечникова недостаточність) — призводить до посиленої проліферації лімфоцитів без їх созрівання (функціонально неповноцінні лімфоцити, формування тимомегалії, лимфаденопатії).

6. Злоякісні новоутворення, лейкози (надмірна розмноження імунних кліток з їх функціональною несостійливістю), тимомы, термінальні стадії будь-яких карцином (із-за конкуренції клонів і аутоімунних ускладнень).

7. Токсичні впливи на елементи імунної системи (блокування рецепторів, зміна структури мембрани і пр.):

• ниркова патологія (токсичність уремічних отруєнь для кісткового мозку і лімфоцитів);

• надлишок холестерину в крові (угнітає функції Т-лімфоцитів).

8. Прийом ліків:

• кортикостероїдів (гальмують розмноження лімфоцитів і активізують їх диференціювання; надлишок кортикостероїдів стимулює апоптоз і викид Т-лімфоцитів в кров, а також масову гибель лімфоцитів в тимусі);

• імуносупресивних (цитостатиків);

• препаратів золота (стимулюють клітинні реакції і угнітають гуморальний імунітет);

• протиепілептичних засобів: карбамазепін, валпроат, дифенілгідантоїн (індуціюють гіпогаммаглобулінемію);

• противоспалительних моноклональних антитіл, імуносупресивних цитокінів: ритуксимаб (антитіло до CD20) — гальмує В-клітки, інфліксимаб, адалимумаб (антитіла-IgG1 до фактора некрозу пухлини-альфа — TNF- α), анакинра (антагоніст рецептора інтерлейкіну-1), етанерцепт (рецептор до TNF- α) — гальмують клітинний імунітет.

9. Патологіологічні особливості конкретної нозологічної форми, що призводять до виникненню хронічних, вилікуваних, часто рецидивуючих запальних процесів будь-якої локалізації (за винятком аутоімунних, алергічних, посттрансплантационних і інших поки неповністю розкритих захворювань і станів, що вимагають особливих підходів до діагностики і терапії). Багато хронічні захворювання дихаль-

них шляхів (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легких, бронхоектатична хвороба і др.) можна розцінювати як ознаку вторинного імуннодефіцитного стану, оскільки для цих патологій можуть бути характерні затяжні обострення, часто — бактеріальні, ініційовані вірусними інфекціями [2, 11]. При цьому етіологія основного захворювання частіше невідома.

Якщо діяння пускового фактора припиняється, клінічні прояви вторинного імуннодефіцитного стану з часом можуть ослабевати і навіть зникати (винятки: СПІД, промієна хвороба).

При аналізі імунолабораторних показників слід враховувати, що на їх зміни впливає багато факторів [4]. Загальні риси імунограмм визначають:

• локалізованість патологічного процесу: при локалізованих процесах різного генезу визначаються монотонні зміни (не залежать від статі, віку хворих, локалізації, стажу захворювання і др.);

• визначений вид мікроорганізму (гонококк, золотистий, епідермальний стафілокок, протей, кишечна, синьогнійна паличка, комбінації хламідій з вірусами герпесу і пр.) визначає загальний характер імунологічних порушень при різних процесах.

На різниця імунограмм впливають:

• патогенез захворювання (наприклад, різний патогенез у діабетическої ретинопатії, гострої пневмонії, катаральному холециститі, істинній і псевдо-алергії);

• характер процесу: гострий, хронічний (гострий і обострення хронічного сальпінгофориту);

• фаза захворювання: обострення, ремісія (обострення і ремісія бронхіальної астми);

• стадія захворювання (гіпертензія різної ступені, гіпертонічний криз);

• наявність ускладнень (енцефалопатія, транзиторна ішемічна атака, ішемічний або геморагічний інсульт);

• поєднана патологія (приєднання бронхіальної астми, аутоімунного тиреоїдиту, ішемічної хвороби серця, холециститу, пієлонефриту, алергії і пр. принципово змінюють імунний гомеостаз);

• різні види мікроорганізмів при гнійних і негнійних процесах, ураженнях одного і того ж органу.

Таким чином, при підозрі на імуннодефіцитне стан необхідно з'ясувати:

• причину імунологічної недостаточності;

• характер імунологічних порушень (звено, спрямованість і вираженість змін, а також виключити первинний імуннодефіцит);

• фазу інфекційного процесу (обострення, ремісія, який дає підстави для формулювання додаткового клінічного діагнозу вторинної імунної недостаточності);

• необхідність застосування імуномодулятора, його можливу ефективність і безпеку для даного стану.

Застосування імуномодулюючої терапії при патології, супроводжуваної вторинним імуннодефіцитним станом, може бути корисним, і, якщо правильно

оценить причины его возникновения, использование иммуномодуляторов в комплексном лечении основного заболевания может дать выраженный положительный клинический эффект [5].

Среди иммуномодулирующих препаратов группой канадских исследователей было предложено выделить новый класс препаратов, идентифицируемых как «регуляторы защитных систем организма» (innate defense regulators) [13]. Представителем данного класса лекарств является препарат Глутоксим (глутамил-цистеинил-глицин динатрия) — синтетический аналог естественного метаболита Глутатиона — трипептида, состоящего из цистеина, глицина, глутаминовой кислоты и являющегося мощным антиоксидантом, который присутствует во всех клетках организма (с максимальным содержанием в печени, легких, пищевом канале).

Глутоксим при парентеральном применении (внутримышечно, подкожно) восстанавливает стабильную структуру и функцию рецепторов, мембран, анатомическую/функциональную целостность иммуноцитов, печеночных клеток, увеличивая количество дисульфидных связей, защищая от окислительного разрушения свободными радикалами (отщепляет Н от сульфгидрильных групп, переводя их в стабильные дисульфидные), что дало основание для его успешного применения, в частности, при туберкулезе легких, при котором Глутоксим восстанавливает активность легочных макрофагов и завершенность фагоцитоза, стимулирует экзоцитоз внутриклеточных бактерий, повышает активность химиотерапии, обладает гепатопротекторным действием [8, 9]. Применяют препарат также в пульмонологии, урологии, дерматологии. Глутоксим восстанавливает чувствительность рецепторов кроветворных клеток к колониестимулирующим факторам, уменьшая выраженность лейкопении, тромбоцитопении при химиотерапии и лучевой терапии опухолей и заболеваний крови.

Таким образом, регуляторы защитных систем организма восстанавливают иммунные реакции путем метаболической регуляции гомеостаза, повышая эффективность терапии сопровождения тяжелых патологий (в терапии, хирургии, онкологии, гематологии и пр.).

В заключении следует отметить, что проблема вторичной иммунной недостаточности остается актуальной. Понимая механизмы патогенеза (в том числе иммунологические) различных заболеваний и состояний, сопровождающихся клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности, современный практикующий врач имеет в лечебном арсенале достаточно средств для улучшения качества жизни такого пациента.

Литература

1. Алешина, Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клиничко-лабораторная характеристика [Текст] / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 2. — С. 17–20.
2. Борисова, А. М. Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких [Текст] / А. М. Борисова, Р. И. Сепиашвили // Алергологія і імунологія. — 2004. — Т. 5, № 2 — С. 300–307.

3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей [Текст] — 4-е изд., доп. — К. : ООО «Полиграф плюс», 2010. — 552 с.
4. Земсков, А. М. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях // А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. И. Журихина и соавт. / Рус. мед. журнал. — 2012. — Т. 20, № 3. — С. 82–85.
5. Иммуноterapia: руководство [Текст] / Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 672 с.
6. Клиническая иммунопатология : руководство [Текст] / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. — М. : Медицинская литература, 2009. — 464 с.
7. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) [Текст] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М. : Медкнига; Нижний Новгород : НГМА, 2003. — 443 с.
8. Синицын, М. В. Глутоксим — 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) [Текст] / М. В. Синицын, И. В. Богдельникова, М. И. Перельман // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 11. — С. 3–9.
9. Фещенко, Ю. И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии [Текст] // Ю. И. Фещенко, С. Г. Ишук, Ю. А. Матвиенко / Укр. пульмон. журн. — 2012. — № 3. — С. 50–54.
10. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : руководство для врачей [Текст] // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
11. Чернушенко, Е. Ф. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Ю. И. Фещенко и др. // Укр. пульмон. журн. — 2000. — № 1. — С. 12–15.
12. Ярцев, М. Н. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети [Текст] // М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева, М. В. Плахтиенко // Рос. алергол. журн. (приложение): Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети». — М. : Фармарус Принт, 2006. — С. 3–31.
13. Easton, D. M. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives Review [Text] // D. M. Easton, A. Nijnik, M. L. Mayer, R. E. W. Hancock // Trends in Biotechnology. — 2009. — Vol. 27, № 10. — P. 582–590.

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ВТОРИННОЇ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

О. М. Рекалова

Резюме. Розглянуто основні причини формування вторинної імунної недостатності у дорослих (природні періоди, внутрішньоклітинні інфекції, дія мутагенів, нестача поживних речовин, втрата і недостатнє відновлення імуноглобулінів, органна недостатність та гормональна дисфункція, злоякісні новоутворення, лейкози, токсичні впливи, прийом ліків, патофізіологічні особливості конкретної нозологічної форми), фактори, що впливають на імунолабораторні показники, можливості імуномодуючої терапії.

Ключові слова: вторинна імунна недостатність, імуномодулятори.

MECHANISMS OF FORMATION OF SECONDARY IMMUNE DEFICIENCY AND ITS POSSIBLE CORRECTION

E. M. Rekalova

Summary. There are the main reasons for the formation of secondary immune deficiency (natural periods, intracellular infections, the effect of mutagens, lack of nutrients, loss and lack of renewal of immunoglobulins, organ failure, hormonal dysfunction, cancer, leukemia, toxic effects, medications, specific pathophysiological nosological features) in adults, factors affecting the laboratory immunological parameters, support immunomodulating therapies.

Key words: secondary immune deficiency, immune modulators.