

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.



*профессор, д.м.н. -
Михайленко А.А.*

"Установлена весьма важная закономерность - универсальный характер двух механизмов патогенеза бактериальных и вирусных инфекций. Первый заключается в повреждающем действии иммунного ответа; второй - в развитии временных иммунодефицитов у больного. Доказано, что полное выздоровление происходит лишь в том случае, когда из организма удален возбудитель и когда иммунопатологические механизмы выключены, а временный дефект иммунологической реактивности ликвидирован... Я хотел бы привлечь внимание к вопросам инфекционной патологии, которая лежит в основе подавляющего большинства так называемых соматических болезней: хронических заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и других. Предупреждение инфекционных заболеваний, хронических заболеваний, в первую очередь предупреждающего иммунопатологического действия иммунного ответа и развития иммунодефицитов, является лучшим средством профилактики многих распространенных в настоящее время болезней". В. И. Покровский, 1985 г.

В проблеме вторичных иммунодефицитов можно выделить одно направление, которое можно охарактеризовать как иммунодефициты периода реконвалесценции после перенесенных острых заболеваний. Представляется возможным обозначить это направление как группу **вторичных реконвалесцентных иммунодефицитов (ВРИД)**. В этой группе наиболее актуально решение следующих задач:

- 1) длительность существования и особенности ВРИД в зависимости от особенностей возбудителя или какой-либо другой острой патогенной инициативы;
- 2) длительность существования и особенности ВРИД при наличии дополнительных иммуотропных факторов.

Временной интервал существования ВРИД определяет риск развития иммунной недостаточности или иммунопатологии при наличии дополнительных патогенных инициатив.

Этими инициативами могут быть повторные острые заболевания, экстремальные или неэкстремальные воздействия факторов внешней среды (экологическое неблагополучие).

Неэкстремальное или хроническое воздействие факторов внешней среды (экологическое неблагополучие), в зависимости от тропности его к иммунной системе может либо также способствовать развитию патологии, либо, чаще, удлинить временной интервал существования реконвалесцентного иммунодефицита, либо усугублять его за счет своего специфического отношения к иммунной системе, либо и то и другое вместе.

Однако в любом случае, риск развития иммунной недостаточности или иммунопатологии по сравнению с «чистым» ВРИД в такой ситуации существенно возрастает.

ИНФЕКЦИИ.

Все возбудители - стимуляция супрессии.

- **Корь, лепра, туберкулез, висцеральный лейшманиоз, инфекционный мононуклеоз** - угнетение Т-клеточного и В-клеточного звеньев.
- **Стрептококки, стафилококки, сальмонеллы, микобактерии, кандиды, плазмидии, трипаносомы** - поликлональная активация В-клеток, активация супрессорной активности Т-клеток и макрофагов.
- **Экзо- и эндотоксины** - повреждение структуры и функции иммунокомпетентных клеток.
- **Иммуотропность бактерий**: воздействие вызванного ими инфекционного процесса (структурные, регуляторные, метаболические нарушения; лимфотропность, нейротропность, гепатотропность и др.), воздействие их составных частей, воздействие продуцируемых ими веществ.
- **Иммуотропность вирусов**: воздействие вызванного ими инфекционного процесса, непосредственное повреждение иммунокомпетентных клеток.
- При **вирусе Эпштейн-Барр** угнетение клеточного иммунитета сохраняется до 250 дней.

ДРУГИЕ ОСТРЫЕ ПРОЦЕССЫ.

- **Механическая травма**
- **Ранний послеоперационный период** (7-60 суток): снижение CD3, CD4, CD19; повышение CD8, снижение IgA, IgG (у 57% больных инфекционные осложнения в этот период).
- **Отдаленный послеоперационный период** (90-360 суток): восстановление CD3, CD4, CD8; увеличение CD19, выраженное увеличение IgA, IgG (увеличение числа аллергических заболеваний в этот период).
- **Термическая травма** - снижение CD3, CD4, CD19 (чем выраженнее снижение, тем тяжелее ожог); нарушение фагоцитоза (повышение адгезии, секреторной активности, угнетение поглощения, миграции, нарушение проницаемости мембран нейтрофилов).
- **Стресс** - лимфопения, активация миграции Т- и В-лимфоцитов в кровотоки, активация гранулопоэза и В-лимфопоэза, угнетение синтеза вплоть до полного исчезновения иммуноглобулинов (А, М, G) - гнойно-воспалительная патология.

Вместе с тем, неблагоприятное влияние внешних по отношению к иммунной системе факторов малой интенсивности (неэкстремальных), само по себе, даже при условии отсутствия наложения на период реконвалесценции, может стать причиной вторичного иммунодефицита.

Главным условием для этого является длительное, систематическое воздействие этих факторов.

Таким образом, в проблеме вторичных иммунодефицитов можно выделить второе направление или группу - **вторичные иммунодефициты**, обусловленные воздействием неэкстремальных (малой интенсивности) факторов внешней среды.

Эту группу мы обозначили, как **вторичные средовые иммунодефициты** (ВСИД). Наиболее актуальные задачи в этой группе:

- 1) в течение какого времени воздействие фактора малой интенсивности приводит к формированию вторичного иммунодефицита и зависимость длительности этого временного интервала от особенностей действующего фактора;
- 2) особенности изменений в иммунной системе в зависимости от особенностей действующего фактора.

Трудно найти человека, который в течение жизни не переболел хотя бы одним острым, прежде всего инфекционным, заболеванием.

В связи с этим, **основной причиной** формирования вторичных иммунодефицитов является наложение неблагоприятных факторов внешней среды малой интенсивности на период реконвалесценции.

Это основная группа, которую мы обозначили, как **вторичные комбинированные иммунодефициты (ВКИД)** и основные задачи в ней следующие:

- 1) какие комбинации факторов малой интенсивности и острых патогенных инициатив, прежде всего возбудителей инфекционных заболеваний, наиболее опасны для иммунной системы;
- 2) какие из этих комбинаций чаще приводят к развитию иммунной недостаточности и хронизации;
- 3) какие из этих комбинаций чаще лежат в основе иммунопатологии.

Есть еще один важный аспект проблемы вторичных иммунодефицитов - механизм взаимодействия неблагоприятных факторов внешней среды малой интенсивности и иммунной системы.

Логично предположить опосредованность этого механизма, поскольку иммунная система слишком интимна и значима, чтобы подвергаться непосредственным воздействиям факторов внешней среды малой интенсивности. Чтобы исключить превратное понимание, следует подчеркнуть, что в данном контексте речь идет не об антигенном воздействии, для которого иммунная система открыта и предназначена, а о воздействии внешней среды на структурно-функциональный базис, составляющий иммунную систему, от состояния которого зависит количество и качество специфического иммунного ответа на антигенное раздражение.

Наиболее реальным посредником во взаимодействии неблагоприятных факторов внешней среды малой интенсивности и иммунной системы следует считать метаболизм, поскольку, в конечном счете, все структурные нарушения являются производным метаболических нарушений. Метаболизм же, в свою очередь, зависит, прежде всего, от энерго-пластического обеспечения и регуляторных процессов, где и следует искать точку приложения влияния неблагоприятных факторов внешней среды малой интенсивности.

Значительный удельный вес в любой популяции занимают больные хронической патологией. Иммунная система, как и любая другая, является обязательным участником любого хронического патологического процесса, однако степень участия ее при этом разная: доминирующий компонент патогенеза, составная часть патогенеза, реакция на основной компонент патогенеза.

В связи с этим, дополнительные инициативы, могущие вызвать структурные изменения в иммунной системе (иммунодефициты) лишь меняют степень участия иммунной системы в патогенезе данного конкретного заболевания, изменяя течение и модифицируя его.

В этом случае термин «иммунодефицит», подразумевающий самостоятельные структурные изменения в иммунной системе, неуместен, поскольку эти структурные изменения становятся составной частью патогенеза хронического заболевания, как правило, утяжеляя течение и ухудшая прогноз. С этих позиций нам представляется неуместным выделение группы медикаментозных вторичных иммунодефицитов у больных хроническими заболеваниями, поскольку медикаменты применяются у них для лечения имеющегося патологического процесса, и вызванные ими структурные нарушения иммунной системы станут составной частью патогенеза, усилив его иммунологическую составляющую

Следует выделить еще одну группу вторичных иммунодефицитов - это, так называемые **физиологические или естественные иммунодефициты**.

К ним следует отнести возрастные иммунодефициты (детский и пожилой возраст), беременность и, с определенной долей условности, адаптацию.

Особенностью этих вторичных иммунодефицитов является то, что естественные процессы формирования (детский возраст), инволюции (пожилой возраст) и напряжения иммунной системы (беременность, адаптация) сами по себе являются периодами риска развития патологии, характерными для всех вторичных иммунодефицитов. Основным фактором, поддерживающим структурные изменения в иммунной системе является само это физиологическое состояние. Длительность существования структурных изменений в иммунной системе определяется сроком существования физиологического состояния.

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

СТАДИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ



ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ
СРЕДЫ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ



НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГО-ПЛАСТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ИЛИ РЕГУЛЯТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА



СТОЙКИЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ
(ИММУНОДЕФИЦИТ)

КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

- 1. Вторичные транзиторные иммунодефициты**
 - а) вторичные реконвалесцентные иммунодефициты**
 - после перенесенных инфекционных заболеваний**
 - после других острых патологических процессов**
 - б) вторичные физиологические иммунодефициты**
- 2. Вторичные стабильные иммунодефициты**
 - а) вторичные средовые иммунодефициты**
 - б) вторичные комбинированные иммунодефициты.**

Весь период детства - это физиологический иммунодефицит в котором выделяют свои критические периоды. Стефани Д. В. и Вельтищев Ю. Е. выделяют 5 таких критических периодов:

28 дней - супрессия всех вариантов иммунного ответа и доминирование пассивного иммунитета, полученного от матери;

4-6 месяцев - катаболизм материнских антител и появление первичного иммунного ответа за счет синтеза IgM;

2 года - смена супрессорного типа иммунного ответа на хелперный и формирование адекватного гуморального иммунного ответа;

4-6 лет - завершение созревания клеточного иммунного ответа;

12-15 лет - завершение формирования местного иммунитета, временная супрессия андрогенами клеточного звена и активация гуморального

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ.

- **Клеточный иммунитет.** Адаптация к смене природно-климатических зон вызывает тотальное угнетение потенциала клеток-регуляторов иммунной системы.
- **Фагоцитоз.** На фоне угнетения общего количества клеток белой крови (достоверное снижение лейкоцитов) происходит увеличение количества потенциальных (нейтрофилы, моноциты) и реальных (фагоцитарный индекс) фагоцитирующих клеток. Эту тенденцию следует рассматривать как попытку количественной компенсации качественного дефицита, поскольку фагоцитарная активность крови продолжала прогрессивно снижаться, и происходило угнетение кислородозависимого киллинга, по данным НСТ-теста.
- **Гуморальный иммунитет.** Наиболее тревожной была динамика IgG, составляющих основную фракцию высокоспецифичных антител гуморальной защиты - их достоверное и выраженное снижение.

Эти данные позволяют предположить низкую эффективность вакцинопрофилактики и высокую распространенность инфекционных заболеваний, а также аллергических реакций у людей, сменивших природно-климатические зоны.

БЕРЕМЕННОСТЬ



Вначале предполагалось, что плод и внезародышевые образования незрелы в антигенном отношении (не экспрессируют антигены системы ГКГС). Однако в дальнейшем было установлено, что, начиная с четырех-восьмиклеточной стадии деления и, заканчивая предимплантационным периодом, все ткани эмбриона несут аллоантигены, которые могут привести к иммунному отторжению.

Таким образом, уже на ранних стадиях развития оплодотворенной яйцеклетки экспрессированы антигены, распознавание которых иммунной системой матери должно неизбежно привести к отторжению. Также выдвигалось предположение, что плацента и, особенно, трофобласт, разделяющий ткани матери и плода, служат своеобразным антигенным барьером и не способны в достаточной степени экспрессировать на своей поверхности антигены плода.

Однако в настоящее время можно утверждать, что присущие плоду антигены ГКГС отцовского генотипа представлены на клетках трофобласта. Более того, установлено, что нормальное течение беременности возможно только при достаточной гетерогенности антигенов ГКГС матери и отца. Наличие общих генов ГКГС у мужа и жены является одной из основных причин повторной гибели плода.

БЕРЕМЕННОСТЬ. (продолжение)

Особенно значимы работы Н. Н. Кеворкова, Ю. И. Шилова, С. В. Ширшова, В. А. Черешнева, представленные в монографии «Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета», показавших, что в процессе беременности активированная иммунная система на основе саморегуляции индуцируемой фетоплацентарной единицей, выдает позитивное иммуотрофическое воздействие на процесс эмбриогенеза, предотвращает агрессивные эффекторные воздействия, замещающиеся блокирующими и усиливающими рост плода. Важно подчеркнуть, что по их данным, для всех белков и гормонов репродукции выявлена зависимость их синтеза и концентрации от срока беременности и наблюдалась строгая компартиментализация, определяющая специфику иммуномодулирующего влияния, избирательно блокируя или активируя те звенья или клеточные клоны, которые определяли развитие событий в данном компарimente. На основании этих данных Н. Н. Кеворков и соавторы (1993) делают два принципиальных заключения: «первое - экспрессия функционально полноценных чужеродных антигенов ГКГС на всех клетках фетоплацентарной единицы и их циркуляция в кровотоке матери, безусловно, сенсибилизирует материнские лимфоциты, что, в конечном счете, должно вести к выраженному иммунному ответу на плод. Второе - проникновение иммунокомпетентных клеток матери в фетоплацентарную зону неизбежно должно приводить к реакциям иммунного отторжения, однако при физиологически протекающей беременности иммунологические дуэли решают задачи мирного сосуществования и взаимного развития».

БЕРЕМЕННОСТЬ. (продолжение)

Во время беременности происходят существенные сдвиги во всех звеньях иммунной системы, которые чрезвычайно динамичны и адаптируют иммунную систему к конкретным потребностям в защите матери и развития плода, меняющихся в зависимости от сроков беременности. Эти сдвиги совершенно однозначно следует рассматривать как вторичные, причиной которых являются изменения в гормональном спектре матери, инициируемые фетоплацентарной единицей, начиная с момента оплодотворения. Складывается впечатление, что во время беременности фетоплацентарная единица становится центральным органом иммунной системы, ответственным за ее динамическую перестройку.

Иммунная система беременной балансирует на острие ножа, но поскольку мы не знаем соотношения, качества и количественный состав иммуномодулирующих коктейлей биологически активных молекул, а также какие «коктейли» для какого временного интервала характерны, по-прежнему главным в предупреждении реализации риска в патологию является бережное отношение к беременной женщине с минимальным медикаментозным вмешательством только по жизненным показаниям. Действенной мерой профилактики является полноценная вакцинация женщин до наступления беременности актуальными для данной местности антигенами, а также во время беременности охрана от контактов с инфекционными агентами и агрессивными факторами внешней среды.

“**Сепсис** - такая клиничко-патогенетическая форма любого инфекционного заболевания (такое состояние), при которой либо в связи с тяжелым преморбидным фоном, либо из-за (1) высокой вирулентности, (2) большого количества или (3) неестественного пути проникновения микроба в организм резистентность последнего настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения, подавления и локализации микроба превращаются в места их бурного размножения и в источники повторных генерализаций. В связи с этим, процесс теряет цикличность и без искусственного повышения иммунитета чаще всего приводит человека к гибели”.

“**Сепсис** - это генерализованная (как правило, условно-патогенная) инфекция, не имеющая склонности к самовыздоровлению”.

:”...слово сепсис обозначает не только диагноз, но и прогноз (без лечения), притом прогноз, близкий к безнадежному. Однако, как читатель наверное уже заметил, мы изъяли из определения сепсиса слово “тяжелое заболевание” и сделали это совершенно сознательно. Почему? Да потому, что это слово мешает подавляющему большинству врачей распознавать сепсис на ранних этапах развития. Как мы увидим из клинических примеров, приводимых позже, в каждый конкретный день заболевания (и даже неделю, а то и целый месяц) несомненный сепсис может протекать не только не тяжело, но даже легко, без головной боли, бессонницы, анорексии и с частым сохранением работоспособности. Лишь во время температурных пиков ухудшаясь, в периоды апирексий состояние настолько может улучшаться, что больные могут продолжать даже свою обычную работу”.

Условия при которых бактериемия (спонтанно обратимая генерализация) переходит в септицемию (спонтанно необратимую генерализацию):

- 1. Исходная иммунокомпрометация (иммунодефицит).**
- 2. Сверхпатогенность микроорганизмов.**
- 3. Генерализация условно-патогенной флоры.**

В основе этих условий истощание резервов естественного (неспецифического) иммунитета и невозможность адекватной реакции адаптивного (специфического) иммунитета в результате чего темпы размножения микробов опережают темпы развития специфического иммунного ответа (разбалансирование взаимодействия естественного и адаптивного иммунитета)

Стадии или периоды развития сепсиса:

I- ранний период в патогенезе которого ведущее значение имеет микробная интоксикация, проявляющаяся клинически только в часы подъема температуры и отсутствующая в светлые промежутки.

II- запоздалый период в патогенезе которого наряду с микробной присутствует “тканевая” интоксикация, связанная с вовлечением значительного количества тканей и клинически проявляющаяся значительными нарушениями состояния больного и в промежутках между температурными пиками.

III- поздний период, который характеризуется присоединением геморрагических проявлений, чаще в виде тромбо-геморрагического синдрома.

По “входным воротам” выделяют следующие варианты сепсиса: чрескожный, криптогенный, послеоперационный, послеродовой, послеабортный, тонзилогенный и одонтогенный, септический эндокардит и другие

По **клинико-патогенетическим формам** выделяют:

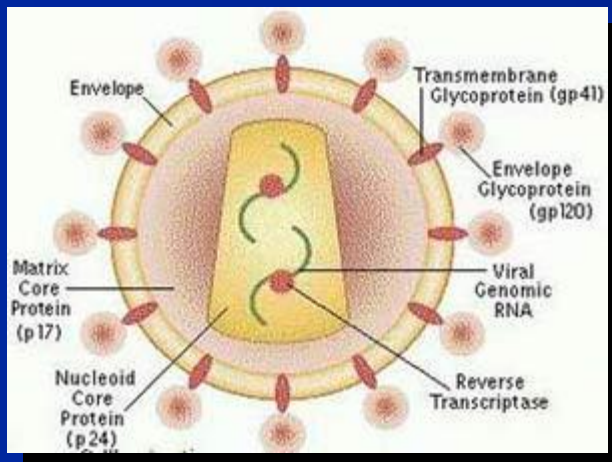
- 1) септицемия,
- 2) септикопиемия,
- 3) септический эндокардит

Молниеносный сепсис - грамположительный (стафилококко-вый), грамотрицательный (сальмонеллы, эшерихии и др.) и анаэробный. Грамположительный молниеносный сепсис характеризуется:

- 1) бурный взрыв лихорадки,
- 2) острая сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая),
- 3) страх смерти.

“Хрониосепсисом мы называем такое хроническое (вялотекущее, постоянно или периодически рецидивирующее) генерализованное инфекционное заболевание, при котором видимые микробные воспалительные очаги в органах и тканях либо полностью отсутствуют, либо они имеются, но после их ликвидации не наступает полного выздоровления. В одних случаях хрониосепсис является исходом острого сепсиса и тогда мы говорим о вторичном хрониосепсисе; в других - выраженный острый период отсутствует и болезнь развивается как первично-хроническое заболевание”.

Острый сепсис “...представляет такой вариант взаимоотношений микро- и макроорганизма, когда до нуля или почти до нуля сведена резистентность макроорганизма с потерей его “боеспособности”. При хрониосепсисе взаимоотношения микро- и макроорганизма несколько другие и “боеспособность” макроорганизма полностью не утрачена. При хрониосепсисе нет несостоятельности естественного иммунитета и потому локализация микробов происходит постоянно, однако несостоятельность адаптивного иммунитета не позволяет достичь эрадикации, что и обеспечивает прогрессирование с метастазированием в другие органы и ткани.

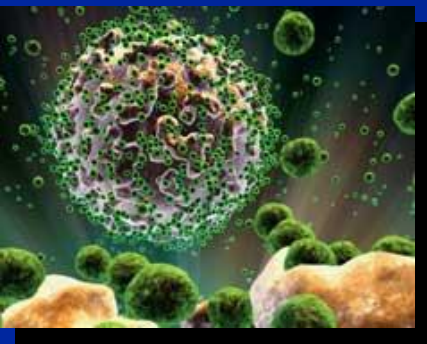


ВИЧ - ИНФЕКЦИЯ.

РНК-овый ретровирус HIV, обратная транскриптаза (РНК - ДНК - РНК).

Лентивирусы (медленные вирусы) для которых характерно развитие “debilitating diseases” (ослабляющих болезней): изнуряющие, вызывающие общую слабость заболевания.

Начальная иммуносупрессия или “вводный наркоз” по Р. М. Хаитову осуществляется еще до разрушения CD4-клеток.



ВИЧ - ИНФЕКЦИЯ. (продолжение)

Растворимая форма gp120 b p67:

1. иммуносупрессия, нейротоксичность
2. Связь с рецепторами неинфицированных CD4:
 - придание чужеродности, уничтожение
 - сбрасывание рецепторов, невозможность участия в иммунном ответе.

Гуморальный иммунитет:

1. Фактор отбора наиболее вирулентных штаммов HIV (квази-виды)
2. Антитело-опосредованное усиление вирусных инфекций (феномен ADE)
3. Антителозависимая клеточная цитотоксичность.

Спасибо за внимание!