

*А.М.Земсков, С.Н.Гаврилов*  
**ПРИНЦИПЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

*ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. микробиологии*

**Резюме.** На основании собственных клинико-лабораторных данных сформулированы новые принципы регуляции иммунологического гомеостаза в норме, патологии, при лечении и коррекции.

**Ключевые слова:** иммунная недостаточность, коррекция, модуляция.

Объективной реальностью сегодня является формирование прослойки иммунологически компрометированных лиц с неадекватно стимулированными (аллергия, аутоиммунные реакции), подавленными (иммунная недостаточность, дефицитность) и рефрактерными защитными реакциями, достигающими суммарно 40-80%. Решение указанных проблем отчасти находится в возможностях клинической иммунологии. Однако при этом необходимо ввести понятия иммунозависимых – при которых соответствующие расстройства играют патогенетическую роль (иммунодефициты, злокачественные новообразования, аллергия и др.) и иммуноассоциированных заболеваний - при которых они играют важную, но не патогенетическую роль (инфекции, бронхолегочная патология, язвенная болезнь и др.). Соответственно этому и иммулотропное лечение соответствующих больных является либо основным, либо вспомогательным. При этом для достижения должной эффективности указанных воздействий необходимо иметь представления о принципах функционирования иммунной системы в норме и патологии, проведении, так называемой традиционной терапии. В обобщенном виде основную функцию иммунной системы можно свести к трем основным механизмам - защите организма от внешней агрессии (более 10000 микроорганизмов, 70000 токсических, 1000 особо токсических веществ и др. факторов), - обеспечиванию многоклеточности (контроля мутаций), - сохранению морфологического постоянства (контроля склерозирования) организма (А.М.Земсков и соавт., 2008, 2013). В последние годы сформировался основной парадокс клинической иммунологии – оценка конкретных защитных реакций неспецифическими методами с выявлением диагностически значимых типовых нарушений; проведение, в подавляющем большинстве случаев, за исключением применения вакцин, сывороточных препаратов, трансферфактора, неспецифического иммулотропного лечения; итоговое достижение выздоровления или клинической ремиссии, т.е. нормализации специфических механизмов иммунопатологии. К этому следует добавить так же то, что некоторые постулаты клинической иммунологии – однотипность изменений реактивности пациентов, фиксированная однополярность действия фармако-модулирующих воздействий несколько устарели (А.М.Земсков и соавт., 2013). При этом существующее разделение препаратов по реализуемым эффектам - на стимуляторы, супрессоры, потенциаторы и др. противоречит новым фактам, показывающим, что вектор динамики лабораторных показателей от заданного уровня под влиянием иммулотропных воздействий в большей степени зависит от исходных их значений у больного, в меньшей – от свойств

самих назначенных лекарственных средств. По-видимому, в основе феномена лежат: сложный патогенез некоторых заболеваний, расстройства метаболического иммунитета, неучтенное действие традиционных лекарственных препаратов на защитные реакции, недостаточная эффективность мономодулирующей терапии и др. (А.М.Земсков и соавт., 2013). Указанные и другие обстоятельства требуют определенной коррекции принципов лечения больных. Основной терапевтический принцип – «сложный патогенез - комплексное лечение» нуждается в клинико-экспериментальном обосновании.

Вообще в последнее время наметилась определенная диспропорция развития клинической иммунологии – 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 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) и клиническими показателями с дифференцированной типовой динамикой их качественных и количественных характеристик в норме, патологии, базовом, иммунотропном лечении и др. (А.М.Земсков и др., 2013). 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 (Земсков А.М. и др., 2008). К этому следует добавить сформировавшиеся три заблуждения: основное предназначение иммунной системы – это антиинфекционная устойчивость; главное нарушение ее функции – это иммунодефицит; иммунотропные 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. 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.

Мы полагаем, что механизмы восстановления нарушенного иммунологического гомеостаза в цифровом виде отображаются как 2:1 – два неспецифических и один

специфический уровень. Первый уровень обусловлен врожденными неспецифическими доиммунологическими механизмами – механическими барьерами, нормальной микрофлорой, рН среды, агрессивным действием желудочного сока, желчи, бактерицидными гуморальными (острофазовыми белками, ферментами, нормальными и анамнестическими антителами, многокомпонентными системами - комплемента, пропердина и др.), клеточными (гранулоцитами, моноцитами и пр.) факторами. К ним необходимо присовокупить эффекты цитокинов, включая интерфероны, естественных киллеров. Все эти механизмы особенно активно реализуют свое действие от первых моментов нарушения гомеостаза до 4 суток. После этого срока развивается сначала ранний индуцибельный, далее оптимальный антигенориентированный иммунный ответ – образование специфических антител и клонирование сенсibilизированных лимфоцитов, который представляет второй специфический уровень реагирования. Последний так же подвержен неспецифическому регулированию внутренними (гормонами, фрагментами иммунных глобулинов, цитокинами, низкомолекулярными нуклеиновыми кислотами, ферментами, метаболическими продуктами перекисного окисления липидов, белков, углеводов, системой комплемента) и внешними (экологическими, клиническими особенностями течения заболеваний и их лечения, особенно иммуностропными препаратами – вакцинами, сыворотками/гаммаглобулинами) факторами, что является третьим неспецифическим уровнем коррекции.

Направленное, модулирующее действие в принципе возможно на все три защитных уровня защиты. При этом следует учитывать следующие особенности этого процесса.

1. Восстановление иммунологического гомеостаза возможно различными путями, через активацию или супрессию неких неспецифических и специфических механизмов, вследствие мозаичности строения и функционирования лимфоидной системы. При этом есть смысл экстраполировать стереотипность реагирования при феномене воспаления, независимого от его индуктора на неспецифическую фазу индуцированной иммуномодуляции. Весьма важным является выделение трех стадий реагирования организма – иммунологической, метаболической и клинической. Первая включает индукцию специфических иммунных реакций, сопровождается развертыванием вторая - типовые неспецифические метаболические механизмы, связанные с определенными изменениями различных систем организма, что в конечном итоге обуславливает третью клиническую стадию процесса. Все три стадии реагирования подвержены интеграции для достижения итоговой цели разрушения чужеродного объекта и восстановления гомеостаза. Указанные механизмы подвержены модификации клиническими особенностями течения заболеваний (патогенезом, стадией, локализацией, тяжестью, типом воспаления, сопутствующей алергизацией и др.) вариантами лечения. Исходя из этого допущения, коррекцию иммунных нарушений можно достичь путем воздействия не только на иммунную, но и на эндокринную, нервную, гранулоцитарную, эритроидную, тромбоцитарную,

моноцитарную, возможно, другие системы, на метаболические цепи. При этом любые фармакологические, немедикаментозные вмешательства способны влиять на любую стадию иммунного ответа и организм в целом.

2. По нашим данным (А.М.Земсков и соавт., 2013) в естественных условиях развиваются три динамические фазы состояния иммунологической реактивности. Первая, фоновая, обуславливается - неспецифическими и специфическими факторами с минимальным уровнем активности, обеспечивающими повседневную резистентность организма. Вторая, активации индуцируется при развитии патологического процесса, включает суммацию неспецифической воспалительной реакции и начальной стимуляции специфического антигензависимого иммунного ответа. Третья, нормализации/ коррекции формируется при выздоровлении складывается из следующих стадий – достижения оптимального иммунного ответа, его торможения, образования иммунологической памяти. При этом продолжительность вариаций иммунологической реактивности при заболеваниях оказывается значительно более продолжительной, чем достижение выздоровления или клинической ремиссии. В принципе при иммунологическом обследовании пациентов в остром периоде болезни, как правило, анализируется лишь вторая фаза активации защитных механизмов.

3. В естественной реакции иммунной системы на патоген выделяются две фазы - (быструю) неспецифическую определяемую перераспределением основных популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов, в сопровождении типовой динамики цитокинов, которая, сменяется развитием конкретных (специфических иммунных реакций), составляющих не более 1-2% от неспецифических. Количественные изменения неспецифических компонентов иммунных реакций (хелперов, супрессоров, иммунных глобулинов и др.) снижают сигнальную критическую концентрацию антигена и тем самым подготавливают функцию его распознавания и итоговой элиминации. Последние феномены подчиняются закону Вильдера – стимуляции исходно сниженных и подавлению - завышенных параметров.

4. Следует подчеркнуть, что при введении больным иммунокорректоров индуцируется/воспроизводится ускоренная количественно и модифицированная качественно реакция лимфоидной системы, включающая оперативную фазу, с продолжительностью 1-4 недели и более, неспецифическую по механизму, стимулирующую по направленности, в ряде случаев мало зависимую от свойств препаратов, вида и характера заболеваний у больных, но отличную от таковой при естественно проходящих неуправляемых патологических процессах. Она проявляется в виде перераспределения ключевых популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов различных классов, про- и противовоспалительных цитокинов, других показателей измененных в остром периоде заболеваний. Эти реакции оперативно снижают порог чувствительности иммунной системы к антигенам,

обуславливают их редепонирование, усиливают элиминационные и детоксицирующие механизмы, стимулируют первичные и вторичные иммунные ответы, индуцируют безантигенный ревакцинирующий эффект, формирование иммунологической памяти. В последствии она сменяется отсроченной, более продолжительной модулирующей, специфической фазой, в основном с супрессивным вектором, составляющей всего 2-4 % от исходной.

5. Количественная нормализация слагаемых иммуно-лабораторного статуса в количественном плане нормализуется, но может не совпадать с качественной. У больного, перенесшего любое, не обязательно инфекционное заболевание, вакцинацию, курс лечения, иммуностимуляции или супрессии, кровопускания, какие-либо другие диагностические, иные воздействия отмечается – формирование гипер- или гипочувствительности, истощение резерва коммитированных лимфоидных клеток, накопление антигенов в депо, изменение кроветворения, 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 иммуотропно (А.М.Земсков и соавт., 2008, 2013).

6. В утилитарном представлении, направленная, так называемая, неспецифическая иммунокоррекция реализуется при инфекционной патологии, в первую очередь при этиологически неконкретных заболеваниях (ОРВИ), при массовых антигенных агрессиях - экологическом неблагополучии, токсикозах. Однако это является упрощением реальных эффектов адресной модуляции, которая может быть использована при широком спектре иммунозависимых и иммуноассоциированных заболеваний, включая процессы с неустановленным патогенезом (системной красной волчанки, рассеянного склероза и др.). В основе этого феномена лежит невыясненное, в ряде случаев общеорганизменное действие модуляторов, возможно под контролем генетических механизмов. К этому следует добавить существенное влияние исходного характера иммунопатологии на эффекты модуляции; иммуотропность консервативного и оперативного традиционного лечения заболеваний, включая воздействия на активность модуляторов; модификация действия корректоров характером заболевания (патогенезом, стадией, локализацией, комбинацией, аллергизацией и др); феномен позитивного и негативного сложения иммунологических механизмов всех использованных факторов комплексного лечения больных; отсутствие фиксированных мишеней в иммунной системе у модулирующих препаратов; существование принципиальной возможности за счет направленной модуляции скомпенсировать практически любой вариант иммунопатологии;

преимущество эволюционно отработанных механизмов коррекции иммунологических расстройств перед смоделированными – искусственными.

**Литература.**

1. Земсков А.М. Энциклопедия иммунологии : в 5-ти т / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. – Москва : Триада-Х, 2013.
2. Клиническая иммунология / под ред. А.М. Земскова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.

**Abstract**

**A.M. Zemskov, S.N. Gavrilov**

**THE PRINCIPLES OF REGULATION OF IMMUNITY  
OF GEMOSTASIS AT CONTAMPORAIN ETAPE**

*The chair of microbiology*

*Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy*

At base of data clinical- laboratoire there are accumulate the regulation gomeostasis immunologic in the standart and in the pathology and at the treatment and correction.

*Keywords:* insufficiency immunologic, correction, modulation.

**References.**

1. Clinical immunology / ed. A.M. Zemskov. – Moscow : Triada-X, 2008. –432 p.
2. Zemskov A.M. Encyclopedy of immunology : in 3 t. / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, V.A. Chereshevnev. – Moscow : Triada-X, 2013.

Сведения об авторах: Земсков Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко, заслуженный деятель науки РФ;

Гаврилов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко.